

«УТВЕРЖДАЮ»

Врио руководителя Федеральной
службы по надзору в сфере
здравоохранения



М.А. Мурашко М.А. Мурашко

06

2013 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по подготовке разработчиками и производителями лекарственных препаратов,
находящихся в обращении на территории Российской Федерации, периодических
отчетов по безопасности лекарственных препаратов

Москва, 2013

УВЕДОМЛЕНИЕ

Настоящие методические рекомендации не являются нормативным правовым актом.

Данный документ основывается на подходах Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения к рассматриваемой проблеме и содержит разъяснения по практическим вопросам соблюдения требований законодательства Российской Федерации в сфере осуществления мониторинга безопасности лекарственных средств.

Отклонение от положений методических рекомендаций при условии соблюдения законодательства Российской Федерации не влечет за собой наступления административной или иной ответственности.

Использованные сокращения.

АИС Росздравнадзора – Автоматизированная информационная система Росздравнадзора

МНН – международное непатентованное название

Н/П - несерьезные предвиденные [нежелательные реакции]

Н/НП - несерьезные непредвиденные [нежелательные реакции]

ПОБЛП периодический отчет по безопасности лекарственного препарата

С/П- серьезные предвиденные [нежелательные реакции]

С/НП- серьезные непредвиденные [нежелательные реакции]

DDD- Установленная суточная доза лекарственного препарата (Defined Daily Dose)

Оглавление

Введение.....	5
Термины и определения.....	7
1. Общие вопросы подготовки ПОБЛП.....	9
1.1. Объем информации по безопасности лекарственного препарата, рекомендуемый к включению в ПОБЛП.....	10
1.2. Предоставление данных об отсутствии или недостаточности ожидаемого терапевтического эффекта лекарственных препаратов, применяемых в терапии жизнеугрожающих заболеваний.....	12
1.3. Временной охват информации.....	12
1.4. Единый периодический отчет по безопасности для лекарственных препаратов, содержащих одно активное вещество.....	13
1.5. Представление отчета вне зависимости от фактического обращения лекарственного препарата на фармацевтическом рынке Российской Федерации.....	13
1.6. Принципы оценки предвиденности нежелательных реакций.....	14
1.7. Использование литературных источников.....	14
1.8. Получение информации о решениях зарубежных регуляторных органов, принятых в связи с проблемами безопасности лекарственных препаратов.....	15
1.9. Описание нежелательных реакций на лекарственный препарат.....	15
2. Определение даты представления ПОБЛП.....	16
3. Рекомендуемый формат периодического отчета по безопасности лекарственного препарата.....	20
Рекомендации по подготовке разделов ПОБЛП.....	21
3.1. Титульный лист.....	21
3.2. Резюме периодического отчета.....	21
3.3. Сведения о регистрации лекарственного препарата в Российской Федерации и других странах.....	22
3.4. Сведения об изменении регистрационного статуса и регистрационной документации в связи с проблемами безопасности.....	23
3.5. Сведения об объемах потребления лекарственного препарата.....	24
3.6. Общие данные о выявленных нежелательных реакциях.....	25
3.7. Отдельные эпизоды нежелательных реакций, имеющие клиническую значимость.....	26
3.8. Структурированные перечни нежелательных реакций и обобщенные таблицы нежелательных реакций.....	26
3.9. Сведения о безопасности лекарственных препаратов, полученные в ходе исследований.....	30
3.10. Дополнительная информация по безопасности.....	31
3.11. Итоговая оценка безопасности лекарственного препарата.....	32
3.12. Заключение.....	33
4. Представление ПОБЛП в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения.....	33
5. Дополнительная литература.....	35
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	37
Приложение 1. Источники информации по регуляторным решениям в области безопасности лекарственных средств.....	38
Приложение 2. Пример заполнения таблицы с информацией о регистрации лекарственного препарата.....	39
Приложение 3. Общая информация об установленной суточной дозе и основанной на ней методике подсчета потребления лекарственного средства.....	40
Приложение 4. Примерная структура раздела ПОБЛП «Отдельные эпизоды нежелательных реакций, имеющие клиническую значимость».....	43
Приложение 5. Пример описания одной нежелательной реакции.....	43
Приложение 6. Пример заполнения структурированного перечня.....	44
Приложение 7. Пример заполнения обобщенной таблицы.....	45

Введение

В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения и защиты пациентов от их использования.

Государственная функция по мониторингу безопасности лекарственных препаратов осуществляется путем сбора, обработки и анализа сведений по безопасности лекарственных средств в целях выявления информации о побочных действиях, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях, особенностях его взаимодействия с другими лекарственными препаратами (далее - нежелательные реакции), которые могут представлять угрозу жизни или здоровью пациентов.

В рамках реализации данной государственной функции приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 31.08.2010 № 18324) в отношении разработчиков и производителей лекарственных препаратов, на имя которых выдано регистрационное удостоверение лекарственного препарата (далее - держателей регистрационного удостоверения) установлена обязанность в установленные сроки представлять в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (далее – Росздравнадзор) информацию обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, а также периодические отчеты по безопасности лекарственных препаратов (далее - ПОБЛП).

В настоящих методических рекомендациях рассмотрены вопросы подготовки и представления ПОБЛП, включая вопросы определения сроков их представления, объема информации по безопасности лекарственных препаратов, подлежащей включению в ПОБЛП, структуре и формату ПОБЛП, а также порядка направления отчетов в Росздравнадзор.

Рекомендации разработаны на основе:

1. Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;

2. Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан»;

3. Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных»;

4. Постановления Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 №323 «Об утверждении положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения»;

5. Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 31.08.2010 № 18324);

6. Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26.08.2010 №758н «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 31.08.2010 № 18325).

В процессе разработки настоящих методических рекомендаций приняты во внимание положения следующих документов:

- Гармонизированные Трехсторонние Руководства Международной конференции по гармонизации (ICH)

- Первого и второго пересмотра рекомендаций ICH E2C: (R1) «Управление данными по клинической безопасности: Периодические отчеты по безопасности лекарственных средств, находящихся на рынке»¹ и (R2) Международной конференции по гармонизации ICH E2C (R2) «Периодический отчет о соотношении пользы и риска лекарственного препарата»²

- ICH E2D «Управление данными по безопасности в пострегистрационном периоде: определения и стандарты срочной отчетности»³,

- ICH E2E «Планирование мероприятий по фармаконадзору»⁴,

- а также подготовленные Европейской Комиссией Европейского Союза

¹ICH Harmonized Tripartite Guideline E2C (R1)“Clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs”

²ICH Harmonized Tripartite Guideline E2C (R2)“Periodic Risk-Benefit Evaluation Report (PBER)”

³ICH Harmonized Tripartite Guideline E2D “Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting” E

⁴ICH Harmonized Tripartite Guideline ICH E2E “Pharmacovigilance planning”

- Тома 9А Правил обращения лекарственных препаратов в Европейском Союзе «Рекомендации по мониторингу безопасности лекарственных средств, предназначенных для человека»⁵;
- Руководств Европейского Агентства по лекарственным средствам по надлежащей практике фармаконадзора⁶.

В настоящих методических рекомендациях изложены базовые принципы подготовки ПОБЛП. По дополнительным вопросам и разъяснениям, связанным с подготовкой ПОБЛП, рекомендуется обращаться в Федеральную службу в сфере здравоохранения.

Термины и определения

1. *Лекарственные средства* - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

2. *Лекарственные препараты* - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

3. *Оригинальное лекарственное средство* - лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов.

4. *Воспроизведенное лекарственное средство* - лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства

⁵ The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9a, "Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use"

⁶ EMA Good Pharmacovigilance Practice Modules.

5. *Международное непатентованное наименование* (далее - МНН) лекарственного средства - наименование фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения.

6. *Торговое наименование лекарственного средства* - наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком. Важно обратить внимание, что в практике подготовке ПОБЛП под торговым наименованием подразумевается наименование лекарственного препарата, указанное в российском регистрационном удостоверении.

7. *Качество лекарственного средства* - соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа.

8. *Безопасность лекарственного средства* - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью.

9. *Эффективность лекарственного препарата* - характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности.

10. *Субъекты обращения лекарственных средств* - физические лица, в том числе индивидуальные предприниматели, и юридические лица, осуществляющие деятельность при обращении лекарственных средств.

11. *Разработчик лекарственного средства* - организация, обладающая правами на результаты доклинических исследований лекарственного средства, клинических исследований лекарственного препарата, а также на технологию производства лекарственного средства.

12. *Производитель лекарственных средств* - организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

13. *Доклиническое исследование лекарственного средства* - биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства.

14. *Клиническое исследование лекарственного препарата* - изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, животного на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами.

15. *Пострегистрационное клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения* - клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие.

16. *Побочное действие* - реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации.

17. *Серьезная нежелательная реакция* - нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности.

18. *Непредвиденная нежелательная реакция* - нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по его применению), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению.

1. Общие вопросы подготовки ПОБЛП

Получение достаточной информации о профиле эффективности и безопасности лекарственного препарата невозможно без выявления и анализа данных о его нежелательных реакциях и особенностях взаимодействия с другими лекарственными препаратами, пищевыми продуктами, а также биологически активными добавками к пище в пострегистрационном периоде. ПОБЛП является аналитическим обзором сведений о безопасности лекарственного препарата, позволяющим уточнить оценку соотношения пользы и риска применения лекарственного препарата в медицинской практике.

Учитывая это, ПОБЛП могут предоставляться в Росздравнадзор в трех основных форматах, обеспечивающих достаточный охват и уровень анализа информации о безопасности лекарственных препаратов, полученной в пострегистрационном периоде:

- Формат, описанный в руководстве Международной конференции по гармонизации ICH E2C (R1) «Управление данными по клинической

безопасности: Периодические отчеты по безопасности лекарственных средств, находящихся на рынке»⁷

- Формат, описанный в руководстве Международной конференции по гармонизации ICH E2C (R2) «Периодический отчет о соотношении пользы и риска лекарственного препарата»⁸

- Формат ПОБЛП, описанный в разделах 1.1 – 3 настоящих рекомендаций.

Предлагаемый в настоящих рекомендациях формат ПОБЛП является адаптированной версией формата ПОБЛП, описанного в Руководстве Международной конференции по гармонизации (ICH) E2C (R1) «Управление данными по клинической безопасности: Периодические отчеты по безопасности лекарственных средств, находящихся на рынке».

1.1 Объем информации по безопасности лекарственного препарата, рекомендуемый к включению в ПОБЛП

В пострегистрационном периоде держатель регистрационного удостоверения получает данные по безопасности лекарственного препарата из следующих источников:

1. Сообщения субъектов обращения лекарственных средств о выявленных нежелательных реакциях (спонтанные сообщения), включая:

a. Сообщения специалистов здравоохранения (медицинских работников);

b. Сообщения о нежелательных реакциях, поступающие от органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации;

c. Сообщения лиц, не являющихся специалистами здравоохранения, включая пациентов или потребителей;

d. Сообщения юридических лиц, осуществляющих обращение данного лекарственного препарата за рубежом, в рамках контрактных соглашений.

2. Новые данные по безопасности и эффективности, полученные в ходе доклинических, клинических, эпидемиологических исследований, спонсором которых является держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

В эту группу могут быть включены данные регистров заболевания или использования лекарственного препарата (например, орфанного лекарственного средства).

3. Новые данные по безопасности и эффективности из научной литературы.

⁷ ICH Harmonized Tripartite Guideline E2C (R1) “Clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs”

⁸ ICH Harmonized Tripartite Guideline E2C (R2) “Periodic Risk-Benefit Evaluation Report (PBER)”

4. Сообщения о решениях зарубежных регуляторных органов об изменении регистрационного статуса лекарственного препарата, изменениях регистрационной документации, связанные с безопасностью, либо иных мерах, направленных на обеспечение безопасности его использования (например, программы управления рисками).

5. Другие источники информации, включая сведения, полученные от медицинских организаций, региональных центров мониторинга безопасности лекарственных препаратов, правоохранительных органов о фактах вреда жизни и здоровью человека вследствие применения лекарственного препарата (включая случаи намеренной или непреднамеренной передозировки, злоупотребления или использования в противоправных целях).

Данные сведения составляют основу периодического отчета по безопасности.

В ПОБЛП следует включать информацию обо всех нежелательных реакциях, вне зависимости от того, считает ли держатель регистрационного удостоверения эти реакции связанными с применением данного лекарственного препарата.

Порядок оценки причинно-следственной связи между применением лекарственного препарата и развитием нежелательной реакции описан в Методических рекомендациях Росздравнадзора от 02.10.2008 «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция - лекарственное средство» (классификация и методы)».⁹

Держатель регистрационного удостоверения может принять решение не включать в ПОБЛП те нежелательные реакции, причинно - следственная связь которых с применением препарата отрицается одновременно отправителем спонтанного сообщения и держателем регистрационного удостоверения.

В целях обеспечения необходимой полноты информации о безопасности лекарственного препарата, полученной в пострегистрационном периоде, в ПОБЛП следует включать данные, полученные от иных юридических лиц, осуществляющих обращение данного лекарственного препарата за пределами Российской Федерации в рамках контрактных обязательств (включая сведения из спонтанных сообщений, клинических исследований и др.).

Указанные выше сведения по безопасности лекарственного препарата должны быть проанализированы держателем регистрационного удостоверения в целях оценки их влияния на соотношение пользы и риска использования лекарственного средства, а также необходимости принятия

⁹ Опубликованы на сайте Росздравнадзора (раздел «Лекарственные средства», подраздел «Мониторинг безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Российской Федерации», рубрика «Методические разработки»).

дополнительных мер, направленных на повышение безопасности его применения (изменение инструкции, рецептурного статуса, распространения информационных писем для специалистов здравоохранения).

В ПОБЛП должны быть приведены данные о предполагаемом объеме потребления препарата (экспозиции), что позволит количественно оценить риски развития нежелательных реакций или проблем безопасности (см. раздел 3.5).

1.2 Предоставление данных об отсутствии или недостаточности ожидаемого терапевтического эффекта лекарственных препаратов, применяемых в терапии жизнеугрожающих заболеваний

С учетом клинической значимости, отсутствие или недостаточная клиническая эффективность лекарственных препаратов, применяемых для лечения жизнеугрожающих заболеваний, может попадать под определение серьезной нежелательной реакции, приведенное в Федеральном законе от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

В связи с этим, информацию о случаях отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта рекомендуется включать в особый раздел ПОБЛП (см. Раздел 3.10).

1.3 Временной охват информации

В ПОБЛП включается клиническая и доклиническая информация о безопасности лекарственного препарата, которая получена держателем регистрационного удостоверения в период сбора сведений для ПОБЛП. Исключения составляют следующие данные:

- В каждый отчет включается вся информация об изменениях регистрационного статуса лекарственного препарата в Российской Федерации и за рубежом, а также изменениях регистрационной документации, связанных с его безопасностью, которые произошли за весь пострегистрационный период, начиная со дня первой государственной регистрации данного лекарственного препарата в мире;
- В каждый ПОБЛП включаются обобщенные сведения обо всех выявленных за весь пострегистрационный период нежелательных реакциях, которые являются одновременно серьезными и непредвиденными (в форме обзора эпизодов выявления данных реакций, а также последовательное описание действий, предпринятых держателем регистрационного удостоверения /регуляторными агентствами в связи с обнаружением этих реакций (например, проведение дополнительных исследований, внесения