

## НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ФАРМАКОНАДЗОРА В США И ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ

Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Переверзев А.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

**Резюме:** В статье представлены результаты сравнительного анализа Надлежащей практики фармаконадзора (GVP), разработанной экспертами регуляторных органов Европейского Союза (EU) и США. Показано, что GVP EU охватывают практически все возможные аспекты фармаконадзора. Отмечено, что недостатками GVP EU являются затруднения в правильном понимании и трактовке некоторых определений и процессов, а также сложности реализации на практике ряда положений, преимущественно касающихся организации системы менеджмента качества, включая аудит и инспекционные проверки. В качестве основы для разработки отечественных Правил GVP рекомендовано использование GVP EU.

**Ключевые слова:** надлежащая практика фармаконадзора, Европейский Союз, ЕС, США.

## GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICE IN THE UNITED STATES AND THE EUROPEAN UNION

Merkulov V.A., Bunyatyan N.D., Pereverzev A.P.

Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,  
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Summary:** The article presents the results of a comparative analysis of Good pharmacovigilance practices (GVP), developed by experts of the regulatory bodies of the European Union (EU) and the United States. It is shown that the EU GVP cover almost all possible aspects of pharmacovigilance. It is noted that the disadvantages of EU GVP are difficulties in the correct understanding and interpretation of certain definitions and processes, as well as the complexity of the implementation in practice of a number of provisions, mainly related to the organization of the quality management system, including audit and inspection. As the basis for development of the Russian Rules GVP is recommended to use the GVP EU.

**Key words:** Good pharmacovigilance practices, GVP, European Union, EU, United States.

Цель работы – оценка рекомендаций надлежащей практики фармаконадзора (GVP), разработанных экспертами регуляторных органов США и стран

Европейского союза (ЕС). Для проведения этой оценки использованы методы сравнительного анализа и аналитико-синтетической обработки информации

## **GVP США**

В марте 2005 г. Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) в рамках деятельности по разработке для фармацевтической отрасли мер управления рисками при применении лекарственных средств (ЛС) и иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) было подготовлено «Руководство для фармацевтической отрасли. Правила надлежащей практики фармаконадзора и фармакоэпидемиологической оценки» (Guidance for industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment) [1, 2]. Данный документ носит рекомендательный характер, и отражает текущую точку зрения FDA относительно способов выявления сигналов по безопасности ЛС, их анализа, фармакоэпидемиологической оценки и разработки плана фармаконадзора.

Правила, подготовленные сотрудниками FDA содержат следующие разделы:

- правила надлежащей практики репортирования (Good Reporting Practices);

- характеристики (критерии) качественно подготовленного сообщения об осложнениях фармакотерапии (Good Case Report);

- методы формирования и анализа серии сообщений об осложнениях фармакотерапии (в том числе с применением математических и статистических инструментов – т.н. data mining);

- критерии сигналов о безопасности ЛС, требующих дальнейшего изучения;

- примеры дизайнов нерандомизированных наблюдательных исследований, направленных на изучение сигналов о безопасности ЛС (в.т.ч.

фармакоэпидемиологических, регистров и т.д.);

- интерпретация полученных данных: вычисление частоты развития новых случаев НР (incidence rate) и частоты репортирования (reporting rate);

- подходы к подготовке плана фармаконадзора.

Правила надлежащей практики фармаконадзора, разработанные FDA, носят рекомендательный и субъективный характер (допускается использование альтернативных форм и методов отчетности, не противоречащих федеральному законодательству при согласии эксперта агентства), что компенсирует отсутствие в них таких разделов как критерии качества функционирования системы фармаконадзора, аудит системы фармаконадзора, шаблоны документов о безопасности ЛС, представляемые в регуляторные органы.

## **GVP стран ЕС**

В декабре 2010 г. в Европейском Союзе вступило в силу новое законодательство в области фармаконадзора (Regulation (EU) No 1235/2010 and Directive 2010/84/EU), согласно которому в ЕС формируется регуляторная сеть, состоящая из ответственных органов стран – членов, Европейской Комиссии и Европейского Агентства по лекарственным средствам (ЕМА), которому отводится роль координатора.

Ответственным за функционирование системы фармаконадзора и оценку рисков, связанных с применением ЛС подразделением внутри ЕМА является Комитет по оценке рисков в области фармаконадзора (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC).

Ключевым пакетом документов данного законодательства является Правила надлежащей практики фар-

маконадзора, разработанные комиссией экспертов ЕМА и стран – членов ЕС для обеспечения функционирования системы фармаконадзора на территории ЕС [3].

Структурно Правила надлежащей практики фармаконадзора подразделяются на 16 модулей (описание основных процессов фармаконад-

зора) и рекомендации (considerations) подготовленные для отдельных медицинских средств или ориентированные на определенные группы населения (будут публиковаться по мере готовности, одна за другой). Перечень и краткое содержание модулей и рекомендаций GVP стран ЕС представлены в таблице 1.

Таблица 1. Модули Правил качественной практики фармаконадзора ЕС

Номер модуля	Краткое описание модуля
Модуль I	Системы фармаконадзора и критерии качества их функционирования
Модуль II	Мастер-файл
Модуль III	Инспекционные проверки
Модуль IV	Аудит системы фармаконадзора
Модуль V	Системы управления рисками
Модуль VI	Методы работы с сообщениями о случаях нежелательных реакций (менеджмент и репортирование)
Модуль VII	Периодический отчет о безопасности (ПОБЛС)
Модуль VIII	Пострегистрационные исследования безопасности
Модуль IX	Управление сигналами
Модуль X	Дополнительный мониторинг
Модуль XI	Участие населения в фармаконадзоре
Модуль XII	Постоянный процесс фармаконадзора, методы оценки отношения польза-риск фармакотерапии, процесс принятия административных мер, планирование и организация связей с общественностью
Модуль XIII	Работа над разработкой данного модуля (управление инцидентами) прекращена. Имевшиеся информационные материалы включены в Модуль XII
Модуль XIV	Международное сотрудничество
Модуль XV	Организация коммуникаций в сфере безопасности лекарственной терапии
Модуль XVI	Меры по минимизации рисков: выбор инструментов и показателей эффективности
Приложение I	Определения
Приложение II	Шаблоны ПОБЛС и обращений к специалистам здравоохранения (Direct healthcare-professional communication)
Приложение III	Другие руководства по фармаконадзору
Приложение IV	Руководства Международной Конференции по Гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических средств для использования у людей (International conference on Harmonization of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) по фармаконадзору
Приложение V	Аббревиатуры
Рекомендации I	Вакцины для профилактики инфекционных заболеваний

Правила надлежащей практики фармаконадзора стран ЕС охватывают практически все возможные аспекты фармаконадзора, однако ряд положений, таких как методы оценки отношения польза-риск фармакотерапии, организация системы менеджмента качества, включая аудит и инспекционные проверки являются недостаточно про-

работанными (находятся в процессе обсуждения) и могут представлять трудности при реализации на практике [4].

### Сравнительный анализ GVP США и ЕС

Результаты проведенного сравнительного анализа Правил GVP США и ЕС систематизированы и представлены в таблице 2.

Таблица 2. Различия между Правилами GVP США и стран ЕС

GVP США	GVP стран ЕС
1	2
Юридический статус документа	
Рекомендательный (возможно использование альтернативных подходов, в случае если они не противоречат существующему законодательству)	Обязательный (необходимо строгое соблюдение указанных в документах норм и правил)
Терминология	
Содержит небольшое количество определений, необходимых для понимания Правил	Детально проработана; содержит большое количество терминов и определений.
Сроки отчетности и репортирования о НР	
Не указаны	Указаны
Критерии качества функционирования системы фармаконадзора	
Нет	Указаны
Методы анализа отношения польза-риск фармакотерапии	
Нет	(представлены во IV кв. 2014 г.)
Аудит системы фармаконадзора	
Нет	Описание нормативно – правовой базы, организационной структуры и процессов в системе аудита фармаконадзора
Пострегистрационные исследования безопасности ЛС	
Представлены критерии сигналов о безопасности ЛС, требующих проведения дополнительных наблюдательных исследований (в т.ч. фармакоэпидемиологических) и примеры их дизайна	Описание случаев, при которых необходимо проведение пострегистрационных клинических исследований, их целей, методов, дизайна, а также перечень и структура документов, необходимых для проведения исследования
Шаблоны документов о безопасности ЛС, представляемые в регуляторные органы	
Нет	Есть
Способы эффективных коммуникаций	
Нет	Есть
Управление рисками	
Есть (один из трех документов, входящих в программу по управлению рисками, разработанную FDA в рамках Акта об использовании рецептурных ЛС (PDUFA III) для фармацевтической отрасли)	Есть
Международное сотрудничество	
Не предусмотрено	Предусмотрено

Из данных, представленных в таблице 2 видно, что между Правилами GVP, применяемыми в США и ЕС существуют определенные различия. Так, Правила GVP, предложенные специалистами FDA носят, скорее, рекомендательный и субъективный характер, в то время как аналогичные Правила, применяемые в ЕС, носят обязательный характер и подробно описывают все мероприятия, осуществляемые в рамках мониторинга безопасности ЛС.

Преимуществами обоих вариантов Правил GVP являются возможность создания новой или повышения эффективности уже существующей системы мониторинга безопасности ЛС; облегчение коммуникаций и взаимопонимания между всеми субъектами обращения ЛС; унификация требований к качеству предоставляемой держателями регистрационных удостоверений информации и функционирования системы контроля безопасности ЛС; повышение безопасности фармакотерапии путем принятия оперативных и адекватных уровню риска регуляторных мер, направленных на полную ликвидацию или минимизацию тяжести последствий.

Основными общими недостатками Правил GVP США и стран ЕС можно назвать трудности в правильном понимании и трактовке некоторых определений и процессов, а также сложности в реализации на практике ряда положений. Данное несовершенство Правил GVP, которое необходимо учесть при их подготовке и разработке для России, вызвано тем, что на современном этапе развития фармаконадзора не представляется возможным создать некий универсальный алгоритм или стандартную операционную процедуру (СОП) для проведения анализа документации по безопасности ЛС. Во многом

результаты данной работы зависят от квалификации эксперта, выбранного аналитического подхода, а также достоверности и качества используемой информации.

Другой проблемой, эффективное решения которой не представлено в зарубежных Правилах, является недостаточный уровень репортирования о случаях развития лекарственных осложнений (в англоязычной литературе для обозначения данного понятия используется термин *under-reporting*).

Третьей проблемой Правил можно назвать недостаточную проработанность методов анализа отношения польза/риск фармакотерапии и определения степени достоверности причинно – следственной связи между применением ЛС и НР. Имеющиеся на сегодняшний день методы оценки потенциальной пользы и возможных рисков при использовании ЛС нельзя назвать абсолютно объективными, универсальными (применимыми для любых групп препаратов и пациентов) и «прозрачными».

Следует особо отметить, что до сих пор между субъектами обращения ЛС (в первую очередь между регуляторными органами и фармацевтическими компаниями) отсутствует консенсус в отношении необходимости и возможности использования единой общепринятой модели оценки отношения польза/риск, включающей в себя помимо непосредственно метода, алгоритм проведения анализа, нормативно – правовую базу и специальные методические рекомендации [5–8].

Недостаточно внимания в рамках Правил качественной практики фармаконадзора уделено таким аспектам фармаконадзора как фармакоэпидемиология, работа с источниками данных, использование коммуникационных и информационных технологий.

Описанные выше недостатки являются глобальными, требуют дальнейшего изучения и не могут быть решены в настоящее время.

Способами их решения должны стать совершенствование компьютерных технологий, направленных на поиск и обработку данных (data mining); обучение специалистов практического здравоохранения основам фармаконадзора, способам выявления, верификации и отправки сообщений о НР, а также локализация и адапта-

ция Правил к российским условиям [7, 8, 9, 10].

### **Заключение**

В результате исследования выявлены преимущества и недостатки Правил качественной практики фармаконадзора зарубежных регуляторных органов, даны предложения по внедрению правил GVP на территории России для улучшения качественных и количественных показателей функционирования системы мониторинга безопасности ЛС.

## **Литература**

1. Агентство по контролю лекарственных средств и продуктов питания США [сайт]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126834.pdf> (дата обращения: 13.10.14).
2. Guidance for industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. Available at URL: <http://www.fda.gov> (дата обращения: 13.10.14).
3. Правила качественной практики фармаконадзора ЕС (Good Pharmacovigilance Practices) [сайт]. URL: <http://www.ema.europa.eu> (дата обращения: 13.10.14).
4. Edwards IR., Good Pharmacovigilance Practice and the Curate's Egg. *Drug Safety*, 2012, 35(6):429–435.
5. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Торопова И.А. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства / *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012, №1. С. 22–26.
6. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Никитина Т.Н., Снегирева И.И. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств / *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012. № 2. С. 19–21.
7. Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Сакаева И.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К., Рычихина Е.М., Кошечкин К.А. Анализ и обобщение документов по безопасности лекарственных средств при проведении международных клинических исследований в Российской Федерации / *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013. № 2. С. 21–23.
8. Затолочина К.Э., Снегирева И.И., Озерецковский Н.А., Романов Б.К., Миронов А.Н. Экспертная оценка нежелательных реакций на вакцины при их применении в широкой медицинской практике / *Врач-аспирант*. 2013. Т. 60. № 5.3. С. 419–425.
9. Затолочина К.Э., Снегирева И.И., Озерецковский Н.А., Романов Б.К., Миронов А.Н. Особенности методов выявления нежелательных реакций на вакцинацию / *Врач-аспирант*. 2013. Т. 61. № 6. С. 96–103.
10. Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Сакаева И.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К., Ефремова Т.А. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в Европейском союзе / *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013. № 3. С. 45–48.