

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-7-13>

Интервью | Interview



Дмитрий
РОЖДЕСТВЕНСКИЙ:
«Новая редакция Правил
надлежащей практики
фармаконадзора ЕАЭС:
что изменилось?»

Dmitriy ROZHDESTVENSKY:
“New Edition of the EAEU
Good Pharmacovigilance
Practice:
What Has Changed?”

РЕЗЮМЕ

Правила Надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза были приняты впервые в конце 2016 г., основой для них послужила аналогичная редакция правил фармаконадзора Европейского союза 2014 г. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 19 мая 2022 г. № 81 были утверждены изменения в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, вступившие в силу 6 декабря 2022 г. В новой редакции значительно изменился терминологический аппарат, разделы, посвященные системе управления рисками, организации управления информацией и управления сигналом, введены новые подразделы, пересмотрен порядок подачи документов по фармаконадзору в регуляторные органы.

О значении для фармацевтической отрасли изменений в порядке осуществления фармаконадзора в государствах – членах Евразийского экономического союза, вводимых новой редакцией этого документа, интервью с Дмитрием Анатольевичем Рождественским, кандидатом медицинских наук, начальником отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии.

Ключевые слова: правила надлежащей практики фармаконадзора; фармаконадзор; лекарственная безопасность; Евразийский экономический союз

Для цитирования: Рождественский Д.А. Новая редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС: что изменилось? *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):7–13. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-7-13>

ABSTRACT

In late 2016, the Council of the Eurasian Economic Commission adopted the first version of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union (EAEU GVP Guideline) based on a similar pharmacovigilance guidance published in the EU in 2014. By Decision No.81 of 19.06.2022, the Council of the Eurasian Economic Commission has amended the EAEU GVP Guideline, and the new version has been effective since 06.12.2022. The amendment has introduced a major revision to the terminology and significant changes to the sections on the risk management system and on organisation of safety information and signal management. The current EAEU GVP Guideline includes new subsections and a reviewed procedure for submitting pharmacovigilance documents to the regulatory authorities.

In this interview, we have discussed the importance of the newly introduced pharmacovigilance changes in EAEU member states for the pharmaceutical industry with Dmitriy A. Rozhdestvensky, Candidate of Medical Sciences, Head of the Section of Coordination of Activities in the Sphere of Circulation of Medicines and Medical Products of the Technical Regulation and Accreditation Department of the Eurasian Economic Commission.

Key words: Good Pharmacovigilance Practice; pharmacovigilance; safety signals; drug safety; Eurasian Economic Union

For citation: Rozhdestvensky D.A. New edition of the EAEU Good Pharmacovigilance Practice: what has changed? *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):7–13. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-7-13>

— **Дмитрий Анатольевич, что явилось поводом для обновления Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза? Какие разделы Правил претерпели наибольшие изменения?**

Безусловно, за истекшие 8 лет в области обеспечения безопасности клинической разработки и практического применения лекарственных препаратов произошли серьезные перемены, которые необходимо было отразить в существующем наднациональном документе. Тут сыграли роль несколько факторов.

Во-первых, относительно недавние ситуации с обнаружением неблагоприятных событий в фармакологическом профиле таких, казалось бы, досконально изученных лекарственных препаратов, как сартаны, метформин и ранитидин (я имею в виду ситуацию с обнаружением потенциально канцерогенной нитрозоаминовой примеси¹) или блокаторы протонной помпы (которые, как оказалось, весьма далеки от волшебной «золотой пули», поражающей свою мишень в кислотопродуцирующих клетках желудка, и скорее являются карточкой, наносящей удар по формированию костной ткани, по фагоцитарному звену иммунитета и усугубляющих риск развития возрастной деменции) [1, 2].

Во-вторых, внедрение цифровых технологий в медицину привело к возможности получать первичные данные уже не только путем

их натурального сбора в рамках традиционных клинических исследований и пострегистрационного надзора, но и путем специального анализа больших информационных массивов статистических медицинских данных (так называемой работы с Big Data). Массированное внедрение цифровых технологий позволило получать данные, уже не используя искусственно созданные статистически однородные условия эксперимента, а в прямом смысле слова «добывать» их из рутинной медицинской практики применения лекарственных средств. Словосочетание «данные (доказательства) реальной клинической практики» (или RWD/RWE от английского real world data (evidence)) стало все чаще употребляться применительно к процессам надзора за безопасностью лекарственных препаратов.

Итогом этого стало принятие в прошлом году новой редакции Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС² (далее – Правила). Фактически это означает, что одновременно изменилось более чем 25% требований, которые содержались в исходной редакции документа.

К разделам Правил, которые подверглись наибольшей переработке, я бы отнес терминологический аппарат (введено 21 новое понятие и их определения), разделы, посвященные системе управления рисками, организации управления информацией и управления

¹ Mylan Laboratories Limited – Unit 8. Warning Letter. MARCS-CMS 589297 – November 05, 2019. FDA; 2019. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/mylan-laboratories-limited-unit-8-589297-11052019>

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

сигналом, в каждом из этих трех разделов появилось 8, 11 и 9 новых подразделов соответственно (табл. 1). Проработка данных подразделов со стороны служб фармаконадзора производителя должна стать первоочередной задачей, от решения которой будет критическим образом зависеть корректная работа производителя на рынке ЕАЭС.

Необходимо сразу обратить внимание, что отсутствие в таблице 1 указания какого-либо из подразделов или разделов Правил не означает того, что его текст не менялся. Еще раз подчеркну: изменения вносились во весь текст Правил, и поэтому ответственным за фармаконадзор лицам необходимо заново проработать весь текст документа.

При этом в целом редакция Правил, введенная на территории государств – членов ЕАЭС, остается синхронизированной с Европейской редакцией, действовавшей на начало 2021 г.

– В процессе работы над новой редакцией Правил были внесены изменения в некоторые определения. Эти изменения выходят за рамки редакторской правки? Если да, то могли бы вы пояснить необходимость новой редакции этих определений?

Будет неверно говорить о том, что терминологический аппарат Правил изменился только за счет незначительных редакционных правок. Изменения затронули весь терминологический аппарат как в виде серьезного уточнения некоторых терминов, так и введения в него новых понятий и их определений.

Как я уже сказал, были введены определения 21 нового понятия и уточнены определения 9 прежних понятий (рис. 1). Эти уточнения носили весьма существенный характер.

Ряд введенных понятий требует от фармацевтического предприятия пересмотра своих операционных процедур (СОП) по фармаконадзору.

Таблица 1. Новые подразделы, введенные в Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС

Раздел	Пункты
Раздел VI. СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ	2. Принципы управления рисками (переработан: введены характеристики идентифицированного риска, потенциального риска, принципов классификации рисков). 5. Обзор формата и содержания ПУР (переработан: введено указание о соответствии разделов ПУР и модулей 2–5 регистрационного досье в формате общего технического документа). 7. Взаимосвязь ПУР и ПООБ (переработан в части допустимых отличий). 8. Системы качества и управления записями. 9. Требования к представлению ПУР. 11. Управление ПУР при выполнении параллельных процедур. 12. Обновление ПУР при подготовке ПООБ. 13. Оценка ПУР уполномоченным органом (переработан путем обобщения и удаления детализации)
Раздел VII. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ С ИНФОРМАЦИЕЙ	13. Экстренные проблемы по безопасности. 18. Представление сообщений off-label. 19. Подготовка индивидуальных сообщений о НР: информация о лекарственном препарате, взаимосвязь с терапевтическим классом, реакция взаимодействия, взаимосвязь со вспомогательным веществом. Детализация сведений. 21. Порядок внесения изменений в индивидуальные сообщения о НР. 22. Порядок аннулирования индивидуальных сообщений о НР. 23. Защита персональных данных. 24. Выбор языка репортирования. 25. Особые ситуации: беременность, лактация, развитие плода и абортация, литературные данные, передозировки, недостаточный терапевтический эффект, фальсификация лекарственного препарата. 26. Получение минимальной отсутствующей информации. 27. Качество данных в электронных индивидуальных сообщениях, управление дублирующей информацией. 28. Обмен данными в электронном виде между отправителем и получателями
Раздел IX. УПРАВЛЕНИЕ СИГНАЛОМ	6. Дополнительные требования к процессу управления сигналом о биологическом лекарственном препарате. 11. Экстренные проблемы по безопасности. 12. Мониторинг единой информационной базы. 13. Изменение условий регистрационного удостоверения. 14. Включение сигнала в ПООБ. 15. Специальные уведомления о сигнале. 16. Процессы последующего регулирования. 17. Управление записями в системах отслеживания проблем уполномоченного органа государства-члена. 18. Открытость решений уполномоченного органа

Примечание. ПУР – план управления рисками; ПООБ – периодический обновляемый отчет по безопасности; НР – нежелательная реакция.



Рис. 1. Изменения терминологического аппарата Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. ДРУ – держатель регистрационного удостоверения

Так, например, в СОПах держателем регистрационного удостоверения должен быть определен минимальный перечень передаваемой информации о нежелательной реакции, описана работа с каждым из 4 видов сигналов, установлены процедуры их приоритизации и управления сигналами.

Расширение и уточнение терминологического аппарата связано в первую очередь с необходимостью исключения дублирующих и излишних видов работ в области фармаконадзора, которые приходилось ранее выполнять службам по фармаконадзору. Так, например, только разделение сигналов на 4 категории позволяет минимизировать работы с невалидированными сигналами и отклоненными сигналами и сосредоточить усилия на действительно важных сообщениях. В целом проведенная перестройка терминологического аппарата отражает наработку практического опыта, полученного в первую очередь в рамках глобального фармацевтического рынка, а также некоторые особенности, проявившиеся на нашем локальном фармацевтическом рынке.

– В новой версии Правил меняются требования не только к содержанию документов по фармаконадзору, но и к подаче их в регуляторные органы. На изменения к предоставлению каких документов следует обратить особое внимание держателям регистрационных удостоверений?

Пожалуй, наиболее сложными (в понимании производителей лекарственных препаратов) стали изменения пунктов 349 и 350 Правил, которые описывают условия предоставления плана управления рисками (ПУР). Здесь, как мне кажется, уместнее начать с упоминания ранее существовавших требований, которые и являются ключом к объяснению парадоксальной ситуации «когнитивного неприятия» требований законодательства, которым сейчас грешит ряд производителей и держателей регистрационных удостоверений.

Итак, до декабря 2022 г. (в ноябре еще продолжали действовать старые Правила) представление ПУР было экстраординарным событием и требовалось для лекарственных препаратов, профиль безопасности которых вызывал подозрения. Однако события 2018–2021 гг. (о которых я упоминал в самом начале) показали, что «благонадежных» препаратов не бывает. В отношении любого лекарственного препарата, даже очень давно находящегося в обращении, может быть выявлено нежелательное действие,

связанное с обнаружением новой примеси или с изменением технологии производства при внедрении в нее инноваций. Но за годы внедрения системы фармаконадзора в нашем правовом поле (а внедряли мы ее именно в ключе «экстраординарности» ПУР и каких-либо мер минимизации риска) наши производители поняли, а потом и привыкли к тому, что требования представить ПУР — единичны и поэтому... их можно не выполнять на рутинной основе.

«Зачем делать спецификацию безопасности лекарственного препарата, если не требуют ПУР? Вот потребуют представить — тогда и сделаем», — примерно такая цепь рассуждений сформировалась в сознании руководства фармкомпаний (или топ-менеджмента, как принято говорить сейчас). Итогом такого понимания процесса у руководства стало выхолащивание самого принципа непрерывности надзора, оценки и выявления в первую очередь неидентифицированного риска — того риска, который и грозит непредсказуемыми (и подчас тяжелыми) последствиями применения лекарственного препарата. Постепенно фармаконадзор на ряде предприятий стал превращаться в «пару девочек с компьютером, на зарплату которых приходится тратить деньги» (поверьте, это реальная цитата представителя одной из профессиональных фармацевтических ассоциаций, прозвучавшая на секции по фармаконадзору в рамках всероссийской конференции «ФармМедОбращение» в 2019 г.), а также в торговлю «стандартными ПУРами» в телеграм-каналах. Я не могу себе представить, как может быть сделан «стандартный ПУР» для лекарственных препаратов, действующих на β -адренорецепторы, лекарственных препаратов, которые снимают обострение воспаления геморроидальных узлов, цитостатиков и антибиотиков? Заметьте, что вопросы продажи «стандартных ПУР» обсуждают в профильных (!) телеграм-каналах, где общаются специалисты по фармаконадзору. Печальные следствия этого нам приходится наблюдать по сей день.

Как же поменяют ситуацию уже упомянутые пункты Правил? Пунктом 349 устанавливается обязательное представление ПУРа для всех лекарственных препаратов, представляемых как на регистрацию, так и на приведение досье в соответствие с правом ЕАЭС. Пункт 350 устанавливает исключения из этого, причем только для процедуры приведения в соответствие с правом ЕАЭС — ПУР не требуется представлять, если приводится в соответствие досье на хорошо

изученный лекарственный препарат, на растительный лекарственный препарат с упрощенным досье и на гомеопатический лекарственный препарат с упрощенным досье. То есть если лекарственный препарат из трех перечисленных групп уже обращался у нас на рынке как конкретный фармпродукт данного производителя, представлять на него ПУР не требуется, но если этот производитель впервые для себя регистрирует такой лекарственный препарат, он должен сопровождаться ПУР. *Таблица 2* наглядно иллюстрирует такой подход к представлению ПУР.

Многим такое требование может показаться избыточным – зачем делать ПУР при регистрации таких препаратов, как лидокаин или новокаин, ибупрофен или метформин? Однако не будем забывать: химия органического синтеза не стоит на месте – мы открываем новые пути синтеза уже известных субстанций, и эти новые пути синтеза практически всегда в качестве побочного продукта дают нам новые, неспецифицированные фармакопеей примеси. Оценка вероятности присутствия таких примесей, прогнозирование профиля их безопасности и вклад в профиль безопасности самого лекарственного препарата – достижению именно этой цели должен помогать ПУР при регистрации хорошо изученных препаратов. ПУРы для растительных и гомеопатических препаратов, регистрируемых

по упрощенной процедуре, должны ставить своей целью выявление неблагоприятных событий, источником которых является изменение подходов к культивации исходного сырья, технологические инновации в процессах сушки сырья, выделения и очистки биологически активных веществ из исходного сырья. Приведу, наверное, всем известный пример с валепотриатами валерианы лекарственной [3, 4], которые в процессе высокотемпературной экстракции (безусловно, упрощающей и ускоряющей производственный процесс) переходят из перекисной формы в форму цитотоксичных и фетотоксичных балдриналов (балдринала, гомобалдринала). Очевидно, что ПУР для препаратов валерианы (регистрация которых, безусловно, будет проходить с предоставлением упрощенного досье) требует как минимум введения мер мониторинга и минимизации риска среди беременных, женщин фертильного возраста и, вероятно, мужчин фертильного возраста.

– Дмитрий Анатольевич, внесение изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза планировалось давно. Все ли необходимые изменения были внесены? Есть ли такие вопросы, которые не были решены полностью

Таблица 2. Необходимость представления плана управления рисками в составе регистрационного досье лекарственного препарата

Группа лекарственных препаратов	Регистрация	Приведение досье в соответствие
Оригинальные химические молекулы*	да	да
Биологические молекулы*	да	да
Воспроизведенные препараты*	да	да
Гибридные препараты*	да	да
Биоаналогичные препараты*	да	да
Радиофармацевтические препараты*	да	да
Хорошо изученные препараты	да	нет
Растительные препараты с обычным досье	да	да
Растительные препараты с упрощенным досье	да	нет
Гомеопатические препараты с обычным досье	да	да
Гомеопатические препараты с упрощенным досье	да	нет
Препараты с орфанными показаниями	да	да
Иные не упомянутые выше группы	да	да

* Подача плана управления рисками при процедуре приведения в соответствие не требуется в случае, если лекарственный препарат соответствует требованиям пп. а, п. 350 Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.

и потребуют дополнительных корректировок впоследствии, как вы считаете?

Вы, безусловно, правы. Вопрос обновления требований Правил возник буквально сразу после принятия их первой редакцией. Дело в том, что первая редакция Правил (2016 г.) была подготовлена на основе Европейской редакции Правил образца 2010–2012 гг. Уже упомянутые мной ранее события, произошедшие на глобальном фармацевтическом рынке, привели в 2016–2018 гг. к модернизации требований и процессов фармаконадзора у большинства ведущих мировых регуляторов фармацевтического рынка. Такая проблема встала и перед нашими регуляторными органами. Следует также упомянуть, что построение европейских модулей Правил надлежащей практики фармаконадзора (они соответствуют разделам Правил, действующих на территории ЕАЭС) включало в себя 3 части (А–С). За основу Правил ЕАЭС были взяты части А и В каждого модуля, а часть С оставалась неимплементированной в право ЕАЭС.

При разработке новой редакции Правил ЕАЭС в них были максимально полно имплементированы все части каждого из модулей европейской редакции Правил надлежащей практики фармаконадзора (хотя, справедливости ради,

стоит признать, что требования части С даже сейчас включены в нашу редакцию Правил в сокращенном виде). Имплементация проводилась с учетом полученного в период 2016–2020 гг. опыта работы национальных систем фармаконадзора государств – членов ЕАЭС.

На мой взгляд, мы несколько ограничили себя в рамках нашего документа, так и не включив в него ряд поясняющих схем (древ принятия решений), которые имеются в той же части С модуля VII европейских Правил надлежащей практики фармаконадзора и великолепно поясняют работу с периодическим обновляемым отчетом по безопасности³. Поэтому полагаю, что документ ЕАЭС по фармаконадзору, как и Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, будет «живым» и при необходимости будет дополняться теми разделами частей европейской редакции Правил фармаконадзора, руководств Международного совета по гармонизации и, наконец, национальных наработок, которые будут способствовать наилучшей стратегии безопасного применения лекарственных препаратов для лечения и профилактики заболеваний человека и сохранения общественного здоровья и благополучия.

Литература / References

1. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, Hamilton W, Strain WD, Henley W, et al. Proton-pump inhibitors and long-term risk of community-acquired pneumonia in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1332–8. <https://doi.org/10.1111/jgs.15385>
2. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410–6. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791>
3. Jurgens TM. Potential toxicities of herbal therapies in the developing fetus. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003;68(6):496–8. <https://doi.org/10.1002/bdrb.10050>
4. Braun R. Valepotriates with an epoxide structure-oxygenating alkylating agents. *Planta med*. 1982;41:21–8.

³ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). EMA/816292/2011 Rev 1*. EMA; 2011. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf