

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-46-51>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Периодический обновляемый отчет по безопасности: обзор изменений

А.Р. Титова^{1✉}, Н.В. Косякина¹, Т.С. Поликарпова¹, Ю.С. Скородумова¹, В.А. Поливанов¹, К.В. Горелов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109012, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Титова Александра Романовна titovaar@fgu.ru

РЕЗЮМЕ

Периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ) – ретроспективный документ, позволяющий держателю регистрационного удостоверения отразить результаты критического анализа соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Требования к предоставлению этого документа в регуляторные органы изменились в 2022 г. в связи с принятием второй редакции Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Цель работы: анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к порядку предоставления и содержанию периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственных препаратов.

Проанализированы основные изменения, касающиеся порядка предоставления документа на воспроизведенные и хорошо изученные лекарственные препараты, на растительные и гомеопатические лекарственные средства. Оценены обновленные требования к содержанию разделов периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства. Продемонстрировано, что цель и концепция документа не претерпели существенных изменений.

Результаты проведенного анализа позволят держателям регистрационных удостоверений повысить качество предоставляемых периодических обновляемых отчетов по безопасности и их соответствие новым требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС.

Ключевые слова: фармаконадзор; лекарственный препарат; периодический обновляемый отчет по безопасности; ПООБ; держатель регистрационного удостоверения; Правила надлежащей практики фармаконадзора

Для цитирования: Титова А.Р., Косякина Н.В., Поликарпова Т.С., Скородумова Ю.С., Поливанов В.А., Горелов К.В. Периодический обновляемый отчет по безопасности: обзор изменений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):46–51. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-46-51>

Periodic Benefit–Risk Evaluation Report: A Review of Changes

A.R. Titova^{1,✉}, N.V. Kosyakina¹, T.S. Polikarpova¹, Yu.S. Skorodumova¹, V.A. Polivanov¹, K.V. Gorelov²

¹ Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products of Roszdravnadzor,
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109074, Russian Federation

² Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor),
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109012, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Aleksandra R. Titova** titovaar@fgu.ru

ABSTRACT

A periodic benefit–risk evaluation report (PBRER) is a retrospective evaluation document enabling marketing authorisation holders to present the results of a critical analysis of the benefit–risk ratio of a medicinal product. PBRER submission and content requirements changed with the adoption of the second edition of the Guideline on Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union (EAEU GVP Guideline) in 2022.

The aim of the study was to analyse the changes to the EAEU GVP Guideline requirements for the submission procedure and the content of PBRERs.

The authors analysed the main changes concerning the procedure for submitting PBRERs on multi-source and well-established medicinal products, herbal and homoeopathic medicines. The authors evaluated the updated requirements for the content of PBRER sections. The analysis identified no significant changes in the aim and concept of PBRERs.

The results of the analysis described in this article will help marketing authorisation holders improve the quality of PBRERs and ensure compliance with the new requirements of the EAEU GVP Guideline.

Key words: pharmacovigilance; medicinal product; periodic benefit–risk evaluation report; PBRER; marketing authorisation holder; Good Pharmacovigilance Practice; periodic safety update report; PSUR

For citation: Titova A.R., Kosyakina N.V., Polikarpova T.S., Skorodumova Yu.S., Polivanov V.A., Gorelov K.V. Periodic benefit–risk evaluation report: a review of changes. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):46–51. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-46-51>

Введение

На протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства профиль его эффективности и безопасности претерпевает существенные изменения. Ответственность по контролю за балансом пользы и риска лекарственного препарата (ЛП) лежит на держателе регистрационного удостоверения (ДРУ) [1, 2]. Инструментом, с помощью которого на пострегистрационном этапе ДРУ может отразить результаты критического анализа соотношения «польза–риск» ЛП, является периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ), предоставляемый в регуляторные органы [3]. Так, за период с 01.09.2019 по 31.12.2022 в подсистему Фармаконадзор 2.0 автоматизированной инфор-

мационной системы Росздравнадзора от ДРУ поступило 13 110 ПООБ. Их экспертиза проводится Центром фармаконадзора Росздравнадзора. Требования по предоставлению и содержанию ПООБ в Российской Федерации определяются Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (далее – Правила GVP ЕАЭС), утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87¹. Для гармонизации требований, предъявляемых к работе систем фармаконадзора в Европейском союзе (ЕС) и в ЕАЭС, в мае 2022 г. была принята вторая редакция Правил GVP ЕАЭС (Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81²). Изменения коснулись в том

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

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

числе раздела, описывающего порядок подготовки и предоставления ПООБ.

Цель работы – анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к порядку предоставления и содержанию периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственных препаратов.

Основная часть

Согласно требованиям Правил GVP ЕАЭС в обновленной редакции, изменился порядок предоставления ПООБ на воспроизведенные лекарственные препараты, препараты с хорошо изученным медицинским применением, растительные и гомеопатические лекарственные средства. Документ не предоставляется на указанные препараты, регистрационные документы на которые приведены в соответствии с требованиями ЕАЭС, за исключением случаев, когда обязательство по предоставлению ПООБ установлено регуляторным органом референтного государства, а также в случае, если на территории Союза не зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат для воспроизведенного ЛП. На данный момент открытым остается вопрос наличия перечня оригинальных ЛП, зарегистрированных на территории ЕАЭС.

Цель ПООБ в новой версии Правил GVP ЕАЭС не меняется – предоставление исчерпывающего критического анализа соотношения «польза–риск» ЛП, но появляется уточняющая информация, что документ не предназначен для незамедлительного представления важной информации о безопасности и эффективности. Выполнение кумулятивной оценки данных о безопасности и эффективности в ПООБ позволяет идентифицировать новые аспекты профиля безопасности или эффективности ЛП.

Новая версия Правил GVP ЕАЭС не предполагает изменения принципов оценки соотношения «польза–риск» в ПООБ. При оценке риска предлагается уделять особое внимание применению ЛП off-label, а при интегрированной оценке соотношения «польза–риск» особо учитывать риски, связанные с применением препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) или инструкцией по медицинскому применению. При этом в Правилах GVP ЕАЭС отсутствуют требования к использованию определенной методологии оценки соотношения «польза–риск», поскольку ее применимость зависит от профиля безопасности ЛП, для которого готовится ПООБ. В большинстве случаев качественные методики

оценки соотношения «польза–риск» могут быть более применимыми и, соответственно, предпочтительными по сравнению с количественными.

Во вторую версию Правил GVP ЕАЭС включен подраздел «Справочная информация», описывающий источники референтных сведений, которые могут использовать ДРУ в качестве справочной информации о ЛП. В случае отсутствия у ДРУ перечня основных данных о лекарственном средстве или основной информации о безопасности для ЛП в качестве справочной информации может быть использована ОХЛП, одобренная уполномоченным органом государства-члена. Данная информация должна быть включена в ПООБ в качестве приложения.

Некоторые изменения коснулись разделов, описывающих требования к содержанию ПООБ. Так, в части II «Краткое изложение (резюме)», согласно новым правилам, должно отражаться только количество государств, на территории которых разрешено применение ЛП, тогда как в первой редакции Правил GVP ЕАЭС имелось требование о предоставлении в данной части ПООБ перечня таких государств. Требование первой версии Правил GVP ЕАЭС, действительно, представляется избыточным, поскольку перечень государств также отражен в разделе 2 части III «Регистрационный статус лекарственного препарата в мире».

Раздел 3 части III «Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными о безопасности лекарственного препарата» дополняется информацией о необходимости предоставлять краткие сведения об обновлении статуса регуляторных мер, принятых ранее в отношении данного лекарственного средства. Расширен спектр особенностей применения ЛП, которые необходимо учитывать при составлении подраздела 5.2 части III «Общее число пациентов, подвергшихся воздействию ЛП по данным его применения на рынке». Теперь должно быть приведено описание таких особенностей, как передозировка, развитие зависимости, а также выполнена соответствующая оценка и интерпретация данных о безопасности.

В новой версии Правил GVP ЕАЭС определен единственный терминологический классификатор (раздел 6 части III «Обобщенные табличные данные»). Так, данные о нежелательных реакциях должны быть представлены в обобщенной табличной форме с использованием терминологии Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA). В подразделе 6.1 части III «Справочная информация» необходимо указать

версию терминологического классификатора, используемого для представления нежелательных реакций.

Появляются требования о включении в Раздел 9 части III «Данные других клинических исследований и данные, полученные из других источников» ПООБ нового подраздела 9.2 «Ошибки применения лекарственного препарата». В нем обобщается информация о выявленных случаях ошибок применения или о потенциальных ошибках применения, в том числе не сопровождавшихся развитием нежелательной реакции. В подраздел включается только та информация, которая, согласно оценке ДРУ, может учитываться при интерпретации данных о безопасности или оценке соотношения «польза–риск» ЛП.

Особое внимание в новой версии Правил GVP ЕАЭС уделено процессу управления сигналом. Так, в глоссарии появляется описание процедур по работе с сигналами, а также уточнены определения разных видов сигнальной информации. Подробно описаны критерии отнесения информации к сигнальной, которая подлежит включению в раздел 15 части III «Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершённые)» ПООБ. Результаты оценки сигналов по безопасности, которая была завершена в отчетный период, должны быть обобщены в подразделе 16.2 части III «Оценка сигнала» ПООБ.

Оценка новой информации по ранее выявленному идентифицированному или потенциальным рискам, которая не была оценена как новый сигнал, представляется в подразделе 16.3 «Оценка рисков и новой информации» ПООБ. К подобной информации относится информация, меняющая классификацию потенциального риска на идентифицированный, или сведения, дополняющие характеристику ранее установленного риска. План характеристики рисков, представленный в подразделе 16.4 ПООБ, дополняется новым пунктом «доза, способ введения».

Более корректно изложены требования к содержанию подраздела 17.1 части III «Важная базисная информация об эффективности лекарственного препарата» ПООБ, в частности, необходимость предоставлять сведения об эффективности ЛП, известные на начало отчетного периода. Информация о доказательной базе в отношении неодобренных показаний по применению включается в подраздел 17.2 «Новая выявленная информация об эффективности» ПООБ, если эти сведения имеют отношение к оценке соотношения «польза–риск».

В разделе 19 «Заключение периодического обновляемого отчета по безопасности и предлагаемые последующие действия» появляется элемент проспективности, заключающийся в описании тех изменений, которые по результатам проведенной оценки предполагается внести в справочную информацию о применении ЛП (ОХЛП и инструкция по медицинскому применению).

Расширен перечень приложений. Так, теперь необходимо предоставлять список источников информации, которые были использованы для подготовки ПООБ. В перечень также должны быть включены предлагаемые проекты информации по ЛП (ОХЛП и инструкция по медицинскому применению). Кроме того, в приложения выносятся информация о предлагаемых дополнительных мероприятиях по фармаконадзору, мерах минимизации риска и обобщенная информация по проблемам по безопасности ЛП в соответствии с редакцией модуля CVII раздела II плана управления рисками по состоянию на начало отчетного периода. Сведения в данных приложениях и информация в ПООБ, согласно рекомендациям новой редакции Правил GVP ЕАЭС, должны быть согласованы.

Также должны быть приложены данные итоговых отчетов пострегистрационных интервенционных и неинтервенционных исследований по безопасности, спонсируемых ДРУ, и данные отчетов о результатах исследований или иных мероприятий по оценке эффективности мер минимизации риска. При этом указывается идентификационный номер исследования (например, номер протокола исследования или иной идентификатор), наименование исследования (сокращенное наименование, если применимо), вид исследования (например, рандомизированное клиническое исследование, когортное исследование, исследование «случай–контроль»), исследуемая популяция, включая государство и другие характеристики популяции (например, педиатрическая популяция или пациенты с нарушением функции почек), статус исследования: выполняемое (исследование начато и продолжается) или завершенное (завершен отчет о клиническом исследовании).

Заключение

Несмотря на имеющиеся изменения в требованиях к предоставлению и содержанию некоторых разделов ПООБ ЛП, предусмотренные второй редакцией Правил GVP ЕАЭС, цели и задачи документа остаются прежними. Вступление в силу новой версии Правил надлежущей

практики фармаконадзора Евразийского экономического союза позволит унифицировать требования к практической деятельности в области фармаконадзора как отечественных, так

и международных ДРУ, что, в свою очередь, будет способствовать выведению ЛП, произведенных в государствах — членах ЕАЭС, на мировой фармацевтический рынок.

Литература / References

1. Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Европейском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72.
Asetskaia IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union. *Good Clinical Practice*. 2018;(4):53–72 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10059>
2. Глаголев СВ, Горелов КВ, Чижова ДА. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования — итоги двух лет и перспективы. *Ремедиум*. 2019;(3):8–14.
Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Russian pharmacovigilance in a newly regulated environment: two-year results and prospects. *Remedium*. 2019;(3):8–14 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-3-8-14>
3. Гильдеева ГН, Белостоцкий АВ. Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):86–90.
Gildeeva GN, Belostotsky AV. Recent changes in the pharmacovigilance system in the Russian Federation and the EAEU. *PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):86–90 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.86-90>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.Р. Титова* — разработка концепции работы, написание и редактирование текста рукописи; *Н.В. Косякина, Т.С. Поликарпова и Ю.С. Скородумова* — критический пересмотр текста рукописи; *В.А. Поливанов* — существенный вклад в разработку концепции работы, редактирование, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *К.В. Горелов* — редактирование текста рукописи и утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Alexandra R. Titova* conceptualised the study, drafted and edited the manuscript. *Natalia V. Kosyakina, Tatiana S. Polikarpova,* and *Yulia S. Skorodumova* critically revised the manuscript. *Vitaliy A. Polivanov* contributed significantly to the study concept, edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Kirill V. Gorelov* edited the manuscript, and approved the final version for publication.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Титова Александра Романовна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5583-3056>
TitovaAR@fgu.ru

Косякина Наталья Владимировна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-2477>
KosyakinaNV@gmail.com

Поликарпова Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук.

SPIN-код РИНЦ: 1276-6856
PolikarpovaTS@fgu.ru

Скородумова Юлия Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-5193>
skorodumovajuly@yandex.ru

Поливанов Виталий Анатольевич.

SPIN-код РИНЦ: 1699-3254
pvit74@gmail.com

Горелов Кирилл Витальевич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>
GorelovKV@roszdravnadzor.gov.ru

Статья поступила 23.01.2023

После доработки 13.02.2023

Принята к печати 10.03.2023

Aleksandra R. Titova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5583-3056>
TitovaAR@fgu.ru

Natalia V. Kosyakina.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-2477>
KosyakinaNV@gmail.com

Tatiana S. Polikarpova, Cand. Sci. (Med.).

RISC SPIN-code: 1276-6856
PolikarpovaTS@fgu.ru

Yulia S. Skorodumova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-5193>
skorodumovajuly@yandex.ru

Vitaliy A. Polivanov.

RISC SPIN-code: 1699-3254
pvit74@gmail.com

Kirill V. Gorelov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>
GorelovKV@roszdravnadzor.gov.ru

Received 23 January 2023

Revised 13 February 2023

Accepted 10 March 2023