

# Аудиты и инспекции систем фармаконадзора в России

Таубэ А. А.<sup>1,2</sup>, Романов Б. К.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** Введение. Реализация деятельности по фармаконадзору невозможна в отрыве от соответствия качества лекарственных средств и деятельности фармацевтических и медицинских организаций по всем фармацевтическим практикам, а также без доступа к планам продаж, результатам продаж и к полной актуальной информации об условиях применения ЛП во всех рынках и во всех клинических исследованиях. Правильно проведенная аудиторская или инспекционная оценка системы фармаконадзора позволяет выявлять и предотвращать проблемы с безопасностью ЛС на всех этапах его жизненного цикла. *Цель работы.* Разработка риск-ориентированной стратегии планирования и прохождения аудитов и инспекций системы фармаконадзора для последующего создания на её основе эффективных программ оценки системы фармаконадзора. *Материал и методы.* В исследовании использованы структурно-логические, эмпирические методы, общие логические методы научного познания, методы обобщения и экстраполяции. *Результаты.* Проведён анализ планов и результатов проведения аудитов и инспекций систем фармаконадзора российских и зарубежных фармацевтических организаций и их вендоров по фармаконадзору. Разработана риск-ориентированная стратегия и чек-лист планирования внутренних и внешних аудитов систем фармаконадзора российских фармацевтических организаций и их вендоров по фармаконадзору, и сформированы рекомендации им по подготовке внутренних аудиторов систем фармаконадзора и аудиторских команд. *Заключение.* Разработаны адаптированные для России индикаторы оценки рисков, по которым российские фармацевтические организации и их вендоры по фармаконадзору могут оценить вероятность риска первоочередного включения в план российских инспекций систем фармаконадзора на соответствие требованиям надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (НПФ ЕАЭС). Подготовлены рекомендации исполнительному руководству и специалистам по фармаконадзору российских фармацевтических организаций в части оценки регуляторных рисков для системы качества системы фармаконадзора, планирования и проведения аудитов; оценки связи фармаконадзора с другими надлежащими практиками и с информацией от планов и результатов работы организации в целом. Даны адаптированные для России индикаторы оценки соответствия системы фармаконадзора правилам НПФ ЕАЭС.

**Ключевые слова:** аудит; инспекция; фармаконадзор; система фармаконадзора; безопасность лекарственных препаратов; разработчик; держатель регистрационного удостоверения; аутсорсинг деятельности по фармаконадзору; вендор по фармаконадзору

**Для цитирования:**

Таубэ А. А., Романов Б. К. Аудиты и инспекции систем фармаконадзора в России. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):4–14. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-4-14>

**Поступила:** 20 января 2023 г. **Принята:** 13 февраля 2023 г. **Опубликована:** 20 марта 2023 г.

## Audits and inspections of pharmacovigilance systems in Russia

Taube AA<sup>1,2</sup>, Romanov BK<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> — Scientific Centre on Expertise of Medical Application Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> — Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The implementation of pharmacovigilance activities is impossible in isolation from compliance with the quality requirements of medicines and the activities of pharmaceutical and medical organizations throughout the pharmaceutical practice, as well as without access to sales plans, sales results and full relevance of information on drug conditions in all markets and in all cases of application. Properly conducted audit or inspection evaluation of the pharmacovigilance system makes it possible to identify and prevent drug safety problems at all stages of its life cycle. *The aim.* Development of a risk-

based strategy for planning and passing audits and inspections of the pharmacovigilance system for the subsequent creation of effective programs for assessing the pharmacovigilance system on its basis. *Material and methods.* The study used structural-logical, empirical methods, general logical methods of scientific knowledge, methods of generalization and extrapolation. *Results.* The plans and results of audits and inspections of pharmacovigilance systems of Russian and foreign pharmaceutical organizations and their pharmacovigilance vendors were analyzed. A risk-based strategy and a checklist for planning internal and external audits of pharmacovigilance systems of Russian pharmaceutical organizations and their vendors for pharmacovigilance have been developed and recommendations for training internal auditors of pharmacovigilance systems and audit teams have been developed for them. *Conclusion.* Risk assessment indicators adapted for Russia have been developed, according to which Russian pharmaceutical organizations and their pharmacovigilance vendors can assess the likelihood of the risk of priority inclusion in the plan of Russian inspections of pharmacovigilance systems for compliance with the requirements of the good pharmacovigilance practice of the Eurasian Economic Union. Recommendations were prepared for the executive management and pharmacovigilance specialists of Russian pharmaceutical organizations in terms of assessing regulatory risks for the quality system of the pharmacovigilance system, planning and conducting audits; evaluating the relationship of pharmacovigilance with other good practices and with information from the plans and results of the organization as a whole. The indicators adapted for Russia for assessing the compliance of the pharmacovigilance system with the rules of the NPF EAEU are given.

**Keywords:** audit; inspection; pharmacovigilance; pharmacovigilance system; drug safety; developer; registration certificate holder; outsourcing of pharmacovigilance activities; pharmacovigilance vendor

**For citations:**

Taube AA, Romanov BK. Audits and inspections of pharmacovigilance systems in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(1):4–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-4-14>

**Received:** January 20, 2023. **Accepted:** February 13, 2023. **Published:** March 20, 2023

## Введение / Introduction

Фармаконадзор (ФН) в определении Всемирной организации здравоохранения для регуляторов и фармацевтической отрасли — это вид научной и практической деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов (ЛП) [1, 2].

В более узком профессиональном смысле, с точки зрения авторов, аудиторов и инспекторов систем фармаконадзора — это обязательный, непрерывный и систематический процесс, включающий получение, хранение, реконсильацию, кодирование и анализ информации о безопасности лекарственных средств (ЛС) в ходе их клинической разработки и нахождения в рынках; установление степени достоверности причинно-следственной связи между применением ЛП и нежелательными явлениями, а также оценку отношения «польза-риск» с последующей минимизацией рисков фармакотерапии и своевременным и полным исполнением Плана предупреждающих и корректирующих действий (Corrective And Preventive Action, CAPA).

Подтверждение надлежащей деятельности по ФН указывает на контролируемое управление рисками применения ЛП в соотношении с информацией, представленной в инструкциях по медицинскому применению, листках-вкладышах или в документации клинического исследования (Протокол исследования и Брошюра исследователя). Контролируемое

управление рисками способствует наиболее безопасной и эффективной фармакотерапии, в том числе посредством предоставления актуальной и точной информации о безопасности ЛП всем заинтересованным сторонам: пациентам и их представителям, уполномоченным органам (УО), специалистам фармацевтических и медицинских организаций (ФМО), — и позволяет управлять эффективным выполнением плана CAPA и мероприятий по митигации рисков [3, 4].

Реализация ФН невозможна в отрыве от ответственности качества ЛС и деятельности ФМО по всем остальным фармацевтическим практикам (лабораторной, производственной, клинической и др.), а также без доступа к планам продаж, результатам продаж и к полной актуальной информации об условиях применения ЛП во всех рынках и во всех клинических исследованиях (включая их предварительные этапы — «интеримы», от лат. *interim* — промежуточный).

Правильно проведенная аудиторская или инспекционная оценка системы фармаконадзора (СФН) позволяет выявлять и предотвращать проблемы с безопасностью ЛС на всех этапах его жизненного цикла.

Контроль этих проблем со стороны УО осуществляется ещё до попадания ЛС в организм испытуемого или пациента — в ходе подготовки решения по выдаче разрешения на проведение клинического исследования ЛС, по лицензированию (государственной регистрации ЛС — временной, постоянной или на условиях) или при внесении изменений (по-

тенциально связанных с безопасностью) в документах регистрационного досье ЛС.

Перед проведением всех этих процедур заявитель (разработчик ЛС или держатель регистрационного удостоверения — ДРУ) представляет УО документы, позволяющие оценить СФН, в которую включено это ЛС.

СФН организуется и поддерживается самим заявителем или его вендорами, которым могут быть переданы по договору все функции по ФН или отдельные виды этой деятельности (круглосуточный колл-центр и др.).

Заявитель должен разработать и поддерживать все документы по ФН, которые он должен представить по запросу УО и быть готовым к прохождению инспекции СФН, что позволит УО убедиться в наличии и надлежащем функционировании СФН заявителя.

При лицензировании ЛС в России и других странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) заявитель представляет УО регистрационное досье с документами по безопасности ЛС, включая мастер-файл СФН (МФСФ) и план управления рисками (ПУР).

При возникновении сомнений в наличии и надлежащем функционировании СФН — УО может инициировать проведение внеплановой инспекции СФН на соответствие требованиям правил надлежащей практики фармаконадзора (НПФ) ЕАЭС<sup>1</sup>.

Плановые инспекции на соответствие нормативным требованиям СФН держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) проводятся в соответствии с Федеральными законами 99-ФЗ<sup>2</sup> и 294-ФЗ<sup>3</sup>.

По состоянию на октябрь 2022 г. — инспекции СФН ДРУ на соответствие правилам НПФ на территории ЕАЭС (включая Россию) проводятся инспекторами Республики Казахстан и Республики Беларусь. Первая инспекция СФН первых двух российских фармацевтических организаций (ФО) была проведена в июне 2021 г. в их офисах в г. Москве инспекционной комиссией из Республики Казахстан [5].

Перед прохождением инспекции СФН заявителя и/или его вендора по ФН необходимо провести внутренний и внешний аудит СФН (в соответствии с планом аудитов), чтобы удостовериться, что пред-

стоящий инспекционный контроль может быть пройден без выявления критических и существенных несоответствий требованиям правил НПФ ЕАЭС.

Порядок проведения, виды, цели и задачи аудитов и инспекций СФН подробно изложены в правилах НПФ ЕАЭС [6] и соответствуют принципам ISO 9001<sup>4</sup> — планируется и проводится систематический, независимый, объективный и документированный процесс сбора фактов, проверка соответствия деятельности организации установленным нормативным требованиям. Аудиты и инспекции могут охватывать все процессы и ЛС в СФН или концентрироваться на отдельных критических процессах или ЛС.

Внутренние аудиты должны планироваться в зависимости от организационной структуры ДРУ (или его вендора по ФН), количества РУ, результатов оценки рисков или от политики ДРУ в отношении СФН и системы менеджмента качества (СМК) ФО в целом. Внутренние аудиты должны проводиться ДРУ независимо и тщательно специально назначенными квалифицированными лицами, состоящими в штате ФО.

В российском ФН, по состоянию на октябрь 2022 г. — только один специалист (в АНО «ННЦ Фармаконадзора») является дипломированным внутренним аудитором, успешно сдавшим профессиональный экзамен по квалификации «эксперт по внутреннему аудиту» в Центре оценки квалификаций Института внутренних аудиторов (ИВА). Ещё два российских специалиста по ФН прошли в 2021–2022 гг. полное обучение внутреннему аудиту в Ассоциации ИВА.

Авторы статьи рекомендуют исполнительному руководству ФО отправлять на обучение по внутреннему аудиту юристов корпоративного права или главных бухгалтеров ФО с опытом успешной работы в этих должностях не менее нескольких последних лет, с тем чтобы они затем подготовили в своей ФО ещё несколько штатных специалистов с опытом оценки рисков и склонностью к анализу в личной работе с документами для их привлечения в команду внутреннего аудита. Иначе внутренний аудит ФО рискует стать формальным и может быть оценён инспекторами точно так же.

<sup>1</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>2</sup> Федеральный закон «О лицензировании отдельных видов деятельности» от 04.05.2011 № 99-ФЗ.

<sup>3</sup> Федеральный закон «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» от 26.12.2008 № 294-ФЗ.

<sup>4</sup> <https://www.iso.org/ru/iso-9001-quality-management.html>.

Помимо внутреннего аудита, ДРУ и его вендоры по ФН обязаны проводить независимый внешний аудит СФН (своей и всех вендоров по ФН) согласно плану проведения аудитов в 3-летнем горизонте планирования. Документы, подтверждающие планирование и прохождение всех проведённых аудитов (включая незавершённые), должны быть готовы для представления УО. Документы, составленные по результатам аудитов (отчёты или аудиторские записки), должны включать в себя всю полученную информацию и все необходимые предупреждающие и корректирующие действия (где это применимо) для подготовки плана САРА. Все действия, предпринимаемые по результатам проведённых аудитов, также следует оформлять документально, с указанием сроков исполнения и ответственных лиц. Только при надлежащем выполнении описанных выше условий аудиты и инспекции СФН получают объективные данные для оценки соответствия СФН ДРУ и его вендоров по ФН установленным требованиям и для оценки своевременности и полноты выполнения плана САРА.

**Цель** настоящего исследования — разработка риск-ориентированной стратегии планирования и прохождения аудитов и инспекций СФН для последующего создания на её основе эффективных программ оценки СФН.

### Материалы и методы / Materials and methods

Проанализированы документы по безопасности, планы и результаты аудитов и инспекций российских ФО и их вендоров по ФН (российских и зарубежных), зарубежные и отечественные нормативные документы, а также документы ЕАЭС и Европейского союза (ЕС).

Порядок организации, проведения, отчётности аудитов и инспекций подготовлен в соответствии с актуальными требованиями нормативных актов ЕС, ЕАЭС (с учётом новой редакции правил НПФ, вступающей в силу 6 декабря 2022 г.) и России.

В исследовании использованы структурно-логические, эмпирические методы, общие логические методы научного познания, методы обобщения и экстраполяции.

### Результаты и обсуждение / Results and discussion

По рекомендациям стандартов качества серии ISO — аудиты должны проводиться регулярно,

по мере необходимости, не реже 1 раза в год. При принятии решения о проведении аудита в СФН ФО следует учитывать следующие факторы риска<sup>5</sup> (адаптированные авторами для России):

- 1) ФО получила информацию о проведении инспекции её СФН;
- 2) СФН ФО уже проходила аудит или инспекцию и были выявлены критические и/или существенные несоответствия правилам НПФ;
- 3) ФО является ДРУ ЛС с запланированными дополнительными мероприятиями по минимизации рисков или ЛС на дополнительном мониторинге или зарегистрированных на условиях (с истекающими сроками их выполнения);
- 4) СФН ФО никогда ранее не подвергалась инспекции;
- 5) ФО включила в свою СФН ЛС, впервые зарегистрированные менее 3 лет назад, и особенно если эти ЛС так и не поступили в рынок;
- 6) ФО заключила договор с вендором на деятельность УЛФ (УЛФ предоставляется вендором) или с несколькими вендорами на осуществление ими всех или отдельных видов деятельности по ФН;
- 7) по результату проведённой инспекции СФН была назначена или рекомендована дата повторной проверки.

С учётом четвёртого фактора риска — почти все российские ДРУ находятся в зоне повышенной вероятности проведения инспекции их СФН, так как до сих пор подобные инспекции не проводились российскими УО.

Всем российским ДРУ и их вендорам по ФН необходимо учесть также наличие следующих факторов: есть ли в их портфеле ЛС, лицензированные менее 3 лет назад; проводятся ли дополнительные мероприятия по минимизации рисков применения каких-либо их ЛС (включение в Перечни, Списки и др.); имеются ли в их портфеле ЛС под дополнительным мониторингом («чёрный треугольник»), делегирована ли вендорам полностью или частично деятельность по ФН (при этом вся полнота ответственности за ФН в ЕАЭС всё равно ложится на ДРУ).

При применении риск-ориентированного подхода к планированию инспекций СФН — в планы российских инспекций в первую очередь могут быть включены ДРУ и их вендоры по ФН, соответствующие

<sup>5</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedure-preparation-risk-based-programme-routine-pharmacovigilance-inspections-mahs-connected\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedure-preparation-risk-based-programme-routine-pharmacovigilance-inspections-mahs-connected_en.pdf).

ющие максимальному количеству перечисленных «первичных» факторов.

Законодательство ЕС<sup>6</sup> выделяет также «вторичные» факторы приоритизации планирования инспекций СФН и приводит примерный (неполный) перечень «триггеров», влияющих на принятие решения УО (в авторской адаптации для России):

— ДРУ (или его вендоры по ФН) недавно был (или участвует) в процессе своей реорганизации (смена владельца, слияние, поглощение или др.), включая изменения в перечнях поставщиков фармацевтических субстанций и производственных площадок;

— ДРУ (или его вендоры по ФН) планирует или уже внёс значительные изменения в свою СФН — смена УЛФ или вендора по ФН, новая база данных, запрос коммерческих предложений (КП) от вендоров по ФН, заключение новых договоров по делегированию новых видов деятельности по ФН;

— получены результаты аудитов или инспекций других видов деятельности ДРУ или его смежников с выявлением несоответствий правилам GCP, GMP, GLP и др.;

— получена негативная информация (или даже предположения) по поводу проблем с СФН и/или с безопасностью ЛС ДРУ со стороны зарубежных УО или международных организаций (ВОЗ и др.);

— СФН была разработана с учётом требований стран не из «ICH-зоны»;

— УЛФ проживает вне страны, где им осуществляется деятельность по ФН;

— произведены замена или назначение нового УЛФ после проверки СФН;

— ДРУ разрабатывает или лицензирует ЛС из принципиально разных фармакологических групп (в т.ч. биологические или инновационные ЛС);

— ДРУ является монополистом — на рынке отсутствуют терапевтические эквиваленты из групп взаимозаменяемости ЛС от других (не аффилированных) ФО и др.;

— особенности организационной структуры ДРУ (полностью локальное размещение полного цикла производства или локальное представительство международной компании и др.; достаточность квалифицированных кадровых ресурсов — в штате или на договоре — и др.);

— возникновение у специалистов ФМО и УО обоснованных сомнений в эффективности ЛС и функционировании СФН ДРУ;

— у ДРУ имеется на рынке ЛС с очень большими или нулевыми продажами;

— задержки в выполнении или неполное выполнение ДРУ или его вендором по ФН конкретных обязательств по ФН или последующих мер в части мониторинга безопасности ЛС, установленных при лицензировании или при выполнении плана САРА;

— задержки с представлением срочной (индивидуальные сообщения или извещения, ответы на запросы УО и др.) или периодической отчётности (Периодические обновляемые отчёты по безопасности — ПООБ, а также ежегодные отчёты для разрабатываемых ЛС);

— неполная, неточная и несвоевременная отчётность, неспособность контролировать риски (включая потенциальные), оценить соотношение «польза-риск» и своевременно внести все необходимые изменения в инструкцию по медицинскому применению ЛС;

— представление ПООБ, не соответствующих правилам НПФ ЕАЭС;

— несоответствия между данными от ФО и другими источниками информации;

— негативное изменение соотношения «польза-риск» для любого ЛС ДРУ;

— информация о проблемах в СФН, полученная от других УО или из СМИ;

— неудовлетворительное выполнение запросов УО;

— доведение информации о проблемах, связанных с ФН, до широкой общественности без предварительного или одновременного уведомления УО, в зависимости от обстоятельств;

— изъятие ЛС из оборота без предварительного уведомления УО.

Вторичные триггеры являются сигналами для УО о том, что ДРУ или его вендор по ФН допускают отдельные или систематические нарушения законодательства в части выполнения правил НПФ, как то: несвоевременное, неполное или недостоверное представление отчётности по ФН и другие нарушения установленных требований.

Также фактором риска является монопольное положение ДРУ на рынке. Российские филиалы международных ФО могут иметь больше рисков по проблемам нарушения правил НПФ по сравнению с российскими ФО из-за возможной политики или инерт-

<sup>6</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedure-preparation-risk-based-programme-routine-pharmacovigilance-inspections-mahs-connected\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedure-preparation-risk-based-programme-routine-pharmacovigilance-inspections-mahs-connected_en.pdf).

ности глобальных офисов, проблем регуляторных состыковок и др.

ЛС с большим объёмом продаж в соответствии с риск-ориентированным подходом ЕМА — являются первыми кандидатами к назначению проведения инспектирования СФН, в которые они погружены.

УЛФ и исполнительному руководству ФО следует проводить непрерывный анализ деятельности по ФН на предмет наличия в организации факторов риска для оценки вероятности включения в план инспекций или внеочередной инспекции их СФН в первую очередь.

При нахождении ДРУ или его вендора по ФН в зоне повышенного риска инспекции СФН — следует провести внутренний и внешний аудиты.

### Организация проведения внутреннего или внешнего аудита

#### 1. Этап «Определение задач проводимого аудита».

В зависимости от задач аудита — определяется тип проверки: обычная (рутинная) или специализированная (таргетная) по определённому ЛС или отдельному критическому процессу ФН. Учитывая, что в настоящий момент все российские ФО находятся в ожидании плана российских инспекций СФН (и может проводиться набор инспекторов) — необходимо наличие плана проведения аудитов в приложении к МФСФ и рекомендуется наличие хотя бы одного отчёта о внешнем аудите всей СФН, проведённом за последние 3 года. Если исполнительное руководство ФО подозревает о наличии потенциальных проблем с определённым ЛС или отдельным критическим процессом ФН, можно предусмотреть проведение аудита по одному такому ЛС или процессу (разделу правил НПФ ЕАЭС).

Для подтверждения того, что СФН создана и функционирует надлежащим образом — необходимо продемонстрировать аудиторам и УО, что СФН соответствует требованиям всех разделов правил НПФ ЕАЭС. Для этого надо провести оценку СФН в целом, включая оценку системы качества СФН, которая, с точки зрения авторов, является наиболее сложным критическим процессом для её правильной организации. Чек-лист должен включать все разделы правил НПФ ЕАЭС. В каждом разделе следует предусмотреть основные и дополнительные критерии оценки.

Определяя задачи для проведения аудита, ДРУ надо правильно оценить и выделить ресурсы для

его проведения, провести запрос и анализ КП от нескольких организаций или экспертов и др.

2. Этап «Подготовка плана аудита/инспекции». Планирование аудита включает определение цели, объёма и программы проверки. На этом этапе следует уделить особое внимание оценке системы качества СФН. Подлежит проверке организационная структура, обязанности, процедуры, процессы и ресурсы СФН, включая надлежащее управление ресурсами, документацией и соответствие требованиям правил НПФ ЕАЭС.

Программа инспекции СФН также должна соответствовать требованиям, изложенным в правилах НПФ ЕАЭС. В рамках первоначальной инспекции должны быть охвачены все критические процессы ФН ДРУ или его вендора по ФН. При необходимости могут быть изучены дополнительные, смежные области деятельности ФО<sup>7</sup>.

Рекомендуется следующий общий план программы аудита/инспекции (без учёта проведения организационных собраний, подготовки отчёта и др.):

- I. Организационная структура объекта проверки.
- II. Должностные инструкции УЛФ, его заместителя и специалистов по ФН.
- III. Процедуры.
- IV. Процессы.
- V. Ресурсы.
- VI. Документация и записи.
- VII. Соответствие областей проверки требованиям правил НПФ.

3. Этап «Определение индикаторов (критериев) оценки СФН». На этом этапе для проверки соответствия СФН каждому разделу правил НПФ ЕАЭС необходимо сформулировать индикаторы, отражающие их объективную оценку. Индикаторы — это показатели, которые позволяют спрогнозировать и оценить вероятность реализации риска (наступления рискового события).

В соответствии с классификацией ВОЗ [7] в зависимости от задач проводимого аудита/инспекции индикаторы можно разделить на основные и дополнительные. Вероятность реализации риска можно привязать к различным количественным показателям деятельности разработчиков ЛС, ДРУ ЛС или их вендоров по ФН — эти показатели и будут ключевыми индикаторами риска (англ. Key Risk Indicator, KRI).

Также индикаторы риска могут быть качественными и количественными, абсолютными и относительными.

<sup>7</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/union-procedure-preparation-conduct-reporting-eu-pharmacovigilance-inspections\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/union-procedure-preparation-conduct-reporting-eu-pharmacovigilance-inspections_en.pdf).

В таблице 1 указаны критерии оценки, рекомендованные ЕМА<sup>8</sup>, — индикаторы оценки СФН на её соответствие требованиям правил НПФ разделены на 17 разделов, охватывающие все критические процессы, обзор документации и систем. В большинстве разделов должно быть предусмотрено включение дополнительного критерия («Прочее»).

В центре внимания аудиторов/инспекторов должно находиться установление подтверждений, что СФН располагает достаточными ресурсами (квалифицированный персонал, системы и оборудование) для выполнения нормативных требований по ФН.

В каждом разделе правил НПФ выделены несколько критериев, которые отвечают на вопрос: создана ли СФН в соответствии с этими правилами и насколько эффективно работает эта СФН.

Так, при оценке критериев Раздела 1 проверяется соответствие УЛФ нормативным требованиям: его образование, квалификация, должностные права и обязанности, момент делегирования ему полномочий по ФН (Приказ по ФО).

Проходит проверку не только факт наличия МФСФ, но и его соответствие нормативным требованиям. То же самое относится ко всем остальным документам ФН (ПООБы, ПУРы), а также к стандартным операционным процедурам (СОП), формам документов, должностным инструкциям, наличию полного комплекта действующих многосторонних договоров с третьими лицами (все площадки,

дистрибьюторы и др.) с соглашениями в части ФН и договоров по аутсорсинговому оказанию услуг вендорами; своевременности актуализации версий документов и правильному оформлению изменений во всех документах.

В случае проведения клинических исследований ЛС и пострегистрационных исследований безопасности ЛП, оценка их данных и результатов также входит в программу аудита/инспекции.

Обучение вопросам ФН всего персонала ФО (не только задействованного в деятельности по ФН) является обязательным требованием и обязательно будет проверяться в ходе аудита/инспекции.

Различают первоначальное и периодическое обучение персонала по ФН. Данные об обучении и его результатах должны быть оформлены надлежащим образом. В системе качества СФН должен быть план обучения сотрудников; такие же планы должны быть у вендоров по ФН и у всех других ФО, упомянутых в МФСФ и в приложениях к нему.

Важным аспектом деятельности по ФН является организация мониторинга, приоритизации и оценки сигналов о безопасности ЛС. В правила НПФ ЕАЭС включены критерии, отражающие суть проводимых процессов, соответствие требованиям в части кодирования в терминах MedDRA актуальной версии, процессов контроля качества, источников получения сигналов, процессы проведения проверок и исследований, оценки причинно-следственной связи.

Таблица 1

**Критерии оценки СФН ЕМА в адаптации для России**

Table 1

**Criteria for evaluating the EMA pharmacovigilance system in adaptation for Russia**

Область проверки	Критерии оценки
1. УЛФ	Образование и квалификация, контактные данные
	Должностная инструкция
	Наличие заместителя, специалистов и контактных лиц
2. МФСФ	Соответствие формата требованиям правил НПФ ЕАЭС
	Содержание всех разделов и обязательных приложений
	Актуализация версий и представление УО
3. Письменные инструкции (СОПы, формы бланков документов, руководства и др.)	Наличие описаний и степень детализации процедур
	Наличие противоречий законодательству и руководствам
4. Договоры (соглашения о конфиденциальности, контракты и др.)	Наличие заключённых договоров со всеми контрагентами
	Наличие процедур отбора поставщиков и работы с ними
	Детализация в отношении обмена данными о безопасности

<sup>8</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/compliance/pharmacovigilance-inspections/pharmacovigilance-inspection-procedures-human>.

Область проверки	Критерии оценки
5. Периодические обновляемые отчёты по безопасности (ПООБ)	Планирование подготовки ПООБ
	Соответствие формата и содержания правилам НПФ ЕАЭС
	Контроль качества ПООБ и их оценки УО
6. Система управления рисками	Формат и содержание плана управления рисками (ПУР)
	Соблюдение мер по минимизации рисков, которые выходят за рамки рутинного ФН
7. Информация о событиях, потенциально влияющих на отношение «польза-риск»	Подтверждение получения информации из всех возможных источников и её сопоставления в одной базе данных ФН
	Количество и качество индивидуальных кейсов
	Реконсиляция и кодирование по MedDRA
	Оценка серьёзности, предвиденности, степени достоверности причинно-следственной связи и отношения «польза-риск», медицинский обзор и анализ
	Наличие процедуры независимой оценки информации
	Контроль качества
	Представление информации и последующие процессы
	Пострегистрационные исследования безопасности Мониторинг литературы, социальных сетей и решений УО
8. Компьютеризированные системы, используемые для деятельности по ФН	Обеспеченность компьютеризацией и средствами связи
	Документация о пригодности систем для целей ФН
	Процессы сверки данных, резервного копирования и аварийного восстановления данных
	Процесс миграции базы данных
9. Клинические исследования	Количество и качество индивидуальных кейсов о случаях SUSAR и других событиях, потенциально влияющих на оценку отношения «польза-риск»
	Полнота и своевременность представления периодических отчётов и отчётов (включая интеримы)
	Реконсиляция и кодирование по MedDRA
	Оценка серьёзности, предвиденности, степени достоверности причинно-следственной связи и отношения «польза-риск», медицинский обзор и анализ
	Наличие процедуры независимой оценки информации
	Контроль качества
	Согласование и сверка информации между базами данных клинических исследований и ФН Представление информации и последующие процессы
10. Управление сигналами	Процедуры работы с сигналами (включение информации из всех соответствующих источников)
	Периодичность проверки данных
	Совокупный обзор
	Процесс дальнейшей проверки и расследования случаев
	Своевременность и полнота обновления ОХЛП, инструкции по медицинскому применению и листка-вкладыша после подтверждения сигнала

Область проверки	Критерии оценки
11. Качество ЛС	Обзор жалоб на качество и анализ тенденций рекламаций
	Согласование между базами данных по качеству и по ФН
12. Архивирование данных	Управление записями, хранение первичной информации
	Средства архивирования
13. Система менеджмента качества СФН	Система качества СФН и управление соответствием НПФ
	Средства и оборудование для ФН
	Обучение персонала
	Аудиты (внутренние и внешние) и процедуры для CAPA
14. Обучение персонала	Начальное и непрерывное обучение персонала
	Оценка результатов обучения (наличие тестов и др.)
	Ведение записей об обучении и его результатах
15. Регуляторные вопросы	Создание и обновление информации о ЛС
	Ответы на запросы УО
16. Медицинская информация	Сверка между запросом медицинской информации и базой данных по безопасности
17. Дополнительные вопросы (если имеются)	

Источник: Таубэ А. А. и соавт., 2022 год.

Source: Taube AA et al., 2022.

В связи с тем, что электронное ведение документации, оформление и подача электронных заявлений и регистрационных досье имеет законодательную силу, стало обязательным подтверждение надлежащего функционирования компьютерных систем и систем коммуникации (вплоть до проверки корпоративности адресов электронной почты сотрудников и её защиты от несанкционированного доступа), сохранения целостности данных (хранение первичной документации и записей — бэклоги, записи колл-центра, ресепшн и др.), своевременного и надёжного хранения и архивирования информации и данных, наличие Плана непрерывности данных (на случай ухода с рынка) и др.

Поскольку своевременное обнаружение продукции ненадлежащего качества с целью недопущения её вывода в гражданский оборот является частью системы ФН, в ФО должен быть сформирован соответствующий процесс взаимодействия с отделами, обеспечивающими качество выпускаемой продукции, обратная связь в случае выявления брака. Специалисты отдела ФН должны принимать участие в рассмотрении жалоб на качество продукции, анализе тенденций и перспектив, а УЛФ должно быть наделено реальными полномочиями на принятие реше-

ния о прекращении оборота конкретной серии ЛП, на внесение изменений в информацию о ЛП, на проведение исследования безопасности ЛП, на реализацию плана управления рисками (для минимизации рисков) и на отзыв лицензии ЛП в связи с негативной оценкой отношения «польза-риск».

Европейский регулятор выделяет также «критерии согласованности» баз данных жалоб потребителей на качество выпускаемого ЛС и информации по его безопасности и «регуляторные критерии»: своевременность ответов на запросы УО, своевременность предоставления и внесения изменённой информации о ЛС.

Выявленные «находки» аудита/инспекции классифицируют на критические (Critical findings), существенные (Major findings) и несущественные (Minor findings) несоответствия правилам НПФ<sup>9</sup>.

Классификация выявленных несоответствий включает три градации:

1. Критические несоответствия требованиям НПФ — это недостатки систем, методов или процессов ФН, которые негативно влияют на права, безопасность или благополучие пациентов, или представляют потенциальный риск для общественного здравоохранения, или представляют

<sup>9</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/union-procedure-preparation-conduct-reporting-eu-pharmacovigilance-inspections\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/union-procedure-preparation-conduct-reporting-eu-pharmacovigilance-inspections_en.pdf).

- собой серьёзное нарушение применимого законодательства и руководящих принципов.
2. Существенные несоответствия — это недостатки систем, методов или процессов ФН, которые потенциально могут негативно повлиять на права, безопасность или благополучие пациентов или которые потенциально могут представлять риск для общественного здравоохранения или представляют собой нарушение применимого законодательства и руководящих принципов.
  3. Несущественные несоответствия — это недостатки систем, методов или процессов ФН, которые, как ожидается, не окажут негативного влияния на права, безопасность или благополучие пациентов.

После выявления и классификации замечаний аудиторы/инспекторы представляют (обычно в последний день инспекции) свои предложения и рекомендации о том, как улучшить СФН и как уменьшить вероятность возникновения несоответствий требованиям правил НПФ ЕАЭС в будущем.

Эти предложения и рекомендации не всегда отражаются в отчёте или аудиторских записках и в плане САРА. Авторы рекомендуют ФО фиксировать такие рекомендации, проводить их анализ и включать их в свой план САРА, если это действительно требуется. Это покажет неформальную заинтересованность ДРУ или его вендора по ФН в совершенствовании своей СФН и может произвести положительное впечатление на аудиторов и инспекторов и на членов комиссии УО при рассмотрении ими инспекционного отчёта на своём заседании.

С учётом результатов пройденного аудита/инспекции, в дальнейшем, план аудитов и программы проведения аудитов должны быть пересмотрены с учётом целевых показателей СФН и итогов выполнения плана САРА.

В план САРА включают сроки исправления несоответствий и оценку полноты и своевременности их устранения ответственными лицами.

В дальнейшем рекомендуется провести отдельный аудит для оценки эффективности проведения различных дополнительных мероприятий по управлению рисками и эффективности взаимодействия специалистов ФН с отделом контроля качества продукции (при наличии большого количества рекламаций).

Можно пересмотреть программу аудитов исходя из текущей эпидемиологической ситуации и разработать программу по минимизации рисков применения определённого ЛС, например, в случае пандемии, при условии резкого повышения спроса на конкретное ЛС и повышения фактов самолечения выпускаемым ЛС; запланировать оценку эффективности взаимодействия ФО с медицинскими и/или аптечными организациями.

### Заключение / Conclusion

Аудиты и инспекции СФН ожидаемы и актуальны для фармацевтической отрасли в России. Проведённый анализ позволил разработать риск-ориентированную стратегию планирования и проведения внутренних и внешних проверок СФН. Представлены доработанные критерии, по которым российские ФО и их вендоры по ФН могут оценить вероятность своего включения в план инспекций СФН. Сформированы индикаторы для оценки соответствия СФН правилам НПФ ЕАЭС и общий план проведения аудита или инспекции.

ФО рекомендовано обратить основное внимание на систему качества СФН и на должностные инструкции и обучение специалистов СФН и всех остальных сотрудников, на достаточность кадровых ресурсов и их надлежащее кадровое, информационное и инфраструктурное обеспечение.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** *Таубэ А. А. и Романов Б. К.* декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Conflict of interest.** *Taube AA and Romanov BK* declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Участие авторов.** *Таубэ А. А.* — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; *Романов Б. К.* — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

**Participation of authors.** *Taube AA* — model development, analysis and interpretation of results, text writing; *Romanov BK* — text writing, editing, final approval of the manuscript.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Таубэ Александра Альбертовна***Автор, ответственный за переписку*

e-mail: taubeaa@expmed.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>

SPIN-код: 7634-4399

к. фарм. н., доцент кафедры экономики и управления  
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация; в. н. с. Института исследований  
и разработок ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,  
Москва, Российская Федерация

**Романов Борис Константинович**

e-mail: bkr@ya.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

SPIN-код: 8453-9166

д. м. н., заведующий кафедрой фармакологии  
педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва,  
Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

**Taube Alexandra A.***Corresponding author*

e-mail: taubeaa@expmed.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>

SPIN-code: 7634-4399

PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor  
of the Department of Economics and Management SPCPU,  
Saint-Petersburg, Russian Federation; Leading Researcher  
at the Institute of Research and Development FSBI  
«SCEEMP» of the Ministry of Health of the Russian  
Federation, Moscow, Russian Federation

**Romanov Boris K.**

e-mail: bkr@ya.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

SPIN-code: 8453-9166

Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pharmacology  
of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research  
Medical University (Pirogov Medical University), Moscow,  
Russian Federation

## Список литературы / References

1. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Geneva, Switzerland; 2002. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf?ua=1>.
2. Hadi MA, Neoh CF, Zin RM, Elrggal ME, Cheema E. Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integr Pharm Res Pract.* 2017 Mar 22;6:91–8. doi: 10.2147/IPRP.S105881
3. Alshammari TM, Alenzi KA, Ata SI. National pharmacovigilance programs in Arab countries: A quantitative assessment study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Sep;29(9):1001–10. doi: 10.1002/pds. 4991
4. Camelo Castillo W, Heath N, Kim J, Yang K, Ritchey ME, dosReis S, Santanello N, West SL. Engaging stakeholders in pharmacoepidemiology research: Current state and recommendations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019 Jun;28(6):766–76. doi: 10.1002/pds. 4786
5. Абдрахманов М., Аляутдин Р.Н., Крашенинников А.Е., Романов Б.К. Нормирование трудозатрат экспертной оценки системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(1):13–8. [Abdrakhmanov M, Alyautdin RN, Krashennnikov AE, Romanov BK. Rate setting for labour costs related to pharmacovigilance system inspections. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(1):13–8. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-1-13-18
6. Романов Б.К. Подготовка к инспекции системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2021;9(3):111–6. [Romanov BK. Preparation for the inspection of the pharmacovigilance system. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(3):111–6. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-3-111-116
7. WHO: pharmacovigilance indicators: A practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems. World Health Organization, 2015.