

Фармаконадзор
и алгоритмы действий
или
КУДА ЖАЛОВАТЬСЯ?

Д. Годлевский
Санкт-Петербург
21.03.2020

**Вероятность
несчастливого
случая
вследствие
авиакатастроф
составляет
1 на 3 000 000**



**Риск
возникновения
несчастливого случая
в результате
лечения
составляет
1 на 300**



Фармаконадзор. Основные понятия

- Фармакопея - (с др.-греч. φάρμακον «лекарство» + ποιη «делаю, изготавливаю») — собрание нормативных документов (фармакопейных статей), регламентирующих требования к качеству лекарственных средств. Фармакопейные статьи подразделяются на общие и частные
 - Общие фармакопейные статьи содержат описания методов анализа лекарственных средств, данные о применяемых при этом реактивах и индикаторах.
 - Частные фармакопейные статьи – стандарты лекарственных средств, содержат перечни показателей и методов контроля качества лекарственных средств и описания лекарственных средств, а также вспомогательных веществ и сырья для их производства.
 - Общие и частные фармацевтические статьи периодически пересматриваются.

Фармакопея. Наши дни.

- Международная фармакопея — издаётся ВОЗ с 1950 года. Основная цель — поддержание качества лекарственных средств в развивающихся странах.
- Европейская фармакопея — издаётся с 1964 года. Выпускается Европейским директором по контролю лекарственных средств и здравоохранению (EDQM). Выходит каждые 3 года.
- Фармакопея США — Национальный формуляр (USP — NF). Первое издание вышло в 1820 году. Очередное издание выходит каждый год.
- Японская фармакопея (JP) — очередное издание выходит каждые 5 лет.
- Британская фармакопея (BP) — издаётся с 1864 г. Очередное издание выходит каждый год. Действует на территории Соединённого Королевства вместе с Ph. Eur.
- ЕВРАЗЕС?
- В России XIV ГФ (<https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossiyskoy-federatsii-xiv-izdaniya>)
- Заглянем внутрь
 - [Общие статьи](#)
 - [Ламивудин](#)

Фармаконадзор. Основные понятия.

- Фармаконадзор – наука и практическая деятельность, связанная с выявлением, оценкой, изучением и предотвращением побочных эффектов и других проблем, связанных с лекарственными средствами (ВОЗ).
- Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good pharmacoVigilance Practice, GVP).



- Дополнительная информация и методические рекомендации по ссылке <http://www.regmed.ru/Content/File.aspx?id=d1dad097-d8d3-4b5b-82e5-9a8ed57daf7b>

Фармаконадзор. Основные понятия.

- **Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice; GCP)** представляет собой международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований.
- **Международная конференция по гармонизации («International Conference on Harmonisation», ICH)**, ныне международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (**International Council on Harmonisation**) выпускает руководства по гармонизации для международной разработки лекарственных препаратов и их регулирование. Он объединяет регуляторные органы и фармацевтическую промышленность пяти регионов (Европа, Япония, США, Канада и Швейцария).
- [Больше информации здесь](#)
- **ICH GCP** - Руководство по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком.

Фармаконадзор. Основные понятия.

- **Фармаконадзор лекарственных препаратов включает 2 фазы:**
 - На **предрегистрационной стадии** изучения нового лекарственного препарата источниками информации о его безопасности являются сообщения о развитии серьезных непредвиденных нежелательных **реакций и явлений** в ходе проведения клинических исследований, ежегодных отчетов по безопасности и заключительных отчетов клинических исследований. Важной задачей фармаконадзора является сбор значимой информации по безопасности в ходе клинических исследований, а также методов реагирования на неё.
 - На **пострегистрационной стадии** обращения лекарственных средств источники информации — спонтанные сообщения о **лекарственно-обусловленных проблемах** от работников здравоохранения, производителей лекарственных средств и других субъектов обращения ЛС, периодические отчеты по безопасности лекарственных средств, а также данные постмаркетинговых исследований IV фазы и фармакоэпидемиологических исследований.

Фармаконадзор. Основные понятия.

- 1. Нежелательное явление** — любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением (**ICH GCP**).
- 2. Нежелательная реакция** — все негативные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного продукта. Термин «связанные с применением лекарственного продукта» означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между лекарственным продуктом и нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена. (**ICH GCP**)

Фармаконадзор. Основные понятия

3. Непредвиденная нежелательная реакция — реакция, сущность или тяжесть которой не согласуется с известной информацией о продукте (например, с инструкцией). **(ICH GCP)**

4. Серьезным нежелательным явлением или реакцией является любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного продукта **(ICH GCP)**

- Привело к смерти
- Представляет собой угрозу для жизни
- Требуется госпитализации или ее продления;
- Привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности;
- Представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения.

«ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ» это
термин не имеющий юридической силы

А еще это фильм С Джудом Лоу, Кэтрин Зета-Джонс и
Ченингом Татумом



Явление или реакция?

<https://moluch.ru/archive/151/42921/>



1.26 нежелательная реакция; НР (adverse drug reaction; ADR): Относительно предрегистрационного клинического применения нового лекарственного продукта или его применения по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы точно не установлены, - все негативные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного продукта. Термин "связанные с применением лекарственного продукта" означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между лекарственным продуктом и нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена.

Для зарегистрированных лекарственных продуктов этот термин означает все негативные реакции, связанные с применением лекарственного продукта в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, а также для изменения физиологических функций (см. Руководство ИСН "Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности").

1.27 нежелательное явление; НЯ (adverse event; AE): Любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, нежелательное явление (НЯ) может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи (см. руководство ИСН "Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности").

МЫ ГОВОРИМ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ
(ЛЕКАРСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПРОБЛЕМАХ)



Фармаконадзор. Нормативные акты.

- Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
- Приказ Росздравнадзора №1071 от 15.02.2017 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»
- Правила Надлежащей Практики Фармаконадзора (GVP), утверждёнными Решением Совета Евразийской Евразийской Экономической Комиссии от 03.11. 2016 №87 (GVP ЕАЭС, <http://docs.cntd.ru/document/456026106>)
- Приказ Минздрава России от 07.09.2015 N 5539 «Об утверждении порядка осуществления выборочного контроля качества ЛС для медицинского применения»
- Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза

Кто осуществляет фармаконадзор?



Мурашко Михаил Альбертович, ныне Министр
Здравоохранения Российской Федерации

<http://www.roszdravnadzor.ru/>

Пархоменко Дмитрий Всеволодович -ВРИО

- Фармаконадзор осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти – Росздравнадзором (Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017, Статья 64.)



И ЧЕМ ЖЕ ОН ЗАНЯТ?

- **Задачи системы фармаконадзора на пострегистрационной стадии:**
 - Изучение безопасности зарегистрированных лекарственных средств в условиях массового клинического их применения;
 - Информирование о безопасности зарегистрированных лекарственных средств через специализированные средства массовой информации;
 - Выявление неблагоприятных взаимодействий лекарств с химическими веществами, другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами;
 - Обнаружение фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств и др.;
 - Выявление использования лекарственных средств по неизученным и неразрешенным показаниям;
 - Выявление нерационального применения лекарственных препаратов;
 - Выявление медицинских ошибок;
 - Выявление влияния лекарственных средств на качество жизни.

Росздравнадзор. Кто может обратиться?

- Сотрудники центрального аппарата Росздравнадзора, территориальных органов Росздравнадзора, специалисты привлекаемых экспертных организаций, сотрудники региональных центров мониторинга ЛС, ответственные сотрудники фармацевтических организаций, специалисты в области здравоохранения:

http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais

- Пациенты, с помощью лица, имеющего медицинское образование
- <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/qualitycontrol/faq/c1011/25>

4 столпа заявления

- Репортер (кто заполняет)
- Реакция (что случилось)
 - Пациент (ФИО)
- Препарат (не МНН а ТН)

ЧТО ОТМЕТИТЬ?

- Критерии серьезности нежелательной реакции:
 - Смерть
 - Угроза жизни
 - Госпитализация или ее продление
 - Инвалидность
 - Врожденные аномалии
 - Клинически значимое событие
 - Не применимо

ЧТО ПРОИЗОЙДЕТ?

- <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=290805>
- <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=285063#h1649>

Обязанности держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов

- Прием, учет, обработка, анализ и хранение поступающих сообщений о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных и непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях их взаимодействия с другими лекарственными препаратами, индивидуальной непереносимости, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека или влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных препаратов.
- При выявлении информации о серьезных нежелательных реакциях и непредвиденных нежелательных реакциях (...), а также об иных фактах и обстоятельствах, влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных препаратов, - принятие мер, направленных на устранение негативных последствий применения лекарственных препаратов, предупреждение причинения вреда жизни или здоровью человека, на дополнительный сбор данных об эффективности и безопасности таких лекарственных препаратов.

Фармакомпании. Обращение.

- Как компании реализовали форму обращения
 - <https://geropharm.ru/portfolio/farmakonadzor/anketa-dlya-patsiyentov>
 - <https://pharmasyntez.com/about/quality/report/>
 - https://pharmstd.ru/page_13.html
 - <http://drugsformulation.ru/pharm/>
 - <http://www.heteroworld.ru/o-nas/farmakonnadzor/>
 - <http://viriom.ru/farma/>

Регуляторные меры при выявлении проблем безопасности ЛП

- Отмена регистрации (п. 1 ст. 34 ФЗ «Об обращении ЛС»)
- Приостановление обращения (п. 1 ст. 65 ФЗ «Об обращении ЛС»)
- Внесение изменений в инструкцию*
- Внесение изменений в протокол клинического исследования*
- Приостановление клинических исследований*
- Запрос плана управления рисками*
- Дополнительные клинические/доклинические исследования*
- Приостановление обращения или применения препарата на период дополнительных исследований*

*Приказ Росздравнадзора №1071 от 15.02.2017

Регуляторные меры при выявлении проблем безопасности ЛП

- Отмена государственной регистрации ЛП (п. 9 ст. 34 ФЗ «Об обращении лекарственных средств»)
- Приостановление применения ЛП (п.2 ст. 65 ФЗ «Об обращении лекарственных средств»)
- Административная ответственность
- Уголовная ответственность (УК РФ, Статья 238. Производство, хранение, перевозка либо сбыт товаров и продукции, выполнение работ или оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности)

Пациентские организации

- http://www.patients.ru/media/562253/bezopasnost-lekarstv-i-farmakonadzor_buklet.pdf
- <https://pereboi.ru/complaints-procedure/>

Движение «Пациентский контроль»

Молчание вредит вашему здоровью!

СЛОЖНОСТИ

- Знание пациентом своих прав и способность настоять
- Наличие времени и желания врача подать заявление
- Установка администраторов здравоохранения
- Сложно доказать факт возникновения НР именно в связи с приемом препарата
 - Четкое описание анамнеза на момент «до» начала приема ЛС
 - Доказанная причинно-следственная связь между фактом приема ЛС и появлением НР
 - Отсутствие иных факторов, способных «смазать» картину

СЛОЖНОСТИ

- Мнение г-на Мурашко <https://rg.ru/2016/08/01/murashko-rasskazal-o-rabote-farmakonadzora-v-rossii.html>
- Мнение эксперта <https://www.clinvest.ru/jour/article/download/190/192>
- Мнение эксперта (закрытая статья) <https://elibrary.ru/item.asp?id=27300581>