



Текущие вопросы реализации законодательных требований к фармаконадзору держателями регистрационных удостоверений и новая национальная база данных нежелательных реакций.

С.В. Глаголев, заместитель начальника Управления - начальник отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора

XXI ежегодная Всероссийская конференция
«Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий - «ФармМедОбращение 2019»
21-22.05.2019 г. Москва

Основные изменения практики и нормативного регулирования фармаконадзора в 2018-2019 гг.

1. Новая база данных нежелательных реакций лекарственных средств и регуляторный словарь MedDRA
2. Изменения регулирования приостановления применения лекарственных препаратов
3. Новые методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации
4. Подготовка к организации инспектирования систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений
5. Изменения надлежащей практики фармаконадзора и новые документы третьего уровня ЕАЭС

I.Новая база данных нежелательных
реакций лекарственных средств и
регуляторный словарь MedDRA

Совершенствование инструментов сбора и обработки данных - формат ICH E2B (R3)

- Руководство E2B (R3) описание передачи информации по безопасности лекарственных средств, используемый в программных решениях и национальных базах фармаконадзора большинства стран регионалов ICH
- Построен на формате XML (Extensible Markup Language)
- Включает поля извещения о нежелательной реакции CIOMS I с рядом дополнительных уточнений
- Значительная часть полей заполняется с использованием справочников ISO по идентификации лекарственных средств (IDMP) и терминов словаря MedDRA
- Возможность эффективной статистической обработки данных по безопасности
- Обеспечивает автоматизированный прием сообщений из программных решений индустрии (например, Oracle Argus)
- Упрощает создание мобильных приложений по фармаконадзору
- Облегчает участие в программе международного мониторинга лекарственных средств ВОЗ



MedDRA

Сфера охвата MedDRA

Не включено

Словарь
лекарственных
средств

Демографические
характеристики
пациентов

Термины
дизайна КИ

Входит

Заболевания и состояния
Показания
Исследования (анализы и результаты)
Медицинские манипуляции и хирургические
вмешательства
Анамнеза заболевания, жизни, семейный
анамнез,
Ошибки применения ЛС
Проблемы качества ЛС
Проблемы безопасности, связанные с
использованием изделий
Фармакогенетика
Токсикология
Стандартизированные
запросы по проблемам
безопасности и ошибкам
применения ЛС (SMQ)

Не включено

Характеристики
частоты

Характеристики
тяжести

Цифровые
значения

Словари
использованных
медицинских
изделий
и медицинской
техники

Перевод MedDRA на русский язык

- Подготовка перевода – с начала 2018 года
- Завершение работы- 15.03.2019
- Перевод интегрирован в АИС Росздравнадзора
- Рассматривается вопрос использования MedDRA в информационных ресурсах ЕАЭС

II. Изменения регулирования приостановления применения лекарственных препаратов

Приказ Минздрава России 14.11.2018 N 777н «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения» (зарегистрирован Минюстом России 27.02.2019 № 53907)-1

- Разработан в соответствии со ст. 64-65 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»
- Отменяет приказ Минздравсоцразвития России от 26 августа 2010 г. № 758н
- Решение о приостановлении применения принимается на основании информации Росздравнадзора о:
 - нежелательных реакциях, не указанных в инструкции, серьезных нежелательных реакциях, об особенностях его взаимодействия , которые могут представлять угрозу жизни или здоровью человека, а также о несоответствии данных об эффективности и о в инструкции по его применению, в том числе от уполномоченных иностранных органов в в соответствии с соглашениями об информационном обмене;
 - неисполнении или ненадлежащем исполнении держателями или владельцами РУ обязанностью по фармаконадзору (п.3-4 ст.64 ФЗ 61);
 - недостоверности результатов клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения в связи с нарушением GCP , которое основано на результатах проверки клинической базы;
 - невыполнение предписания, выданного Росздравнадзором по итогам выборочного контроля качества ЛС

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 ноября 2018 г. N 777н «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения»-2

- Решение о приостановлении применения принимается на основании информации Минпромтора России о:
 - несоответствии состава и (или) технологии ЛП регистрационному досье;
 - производстве ЛП на площадке, не указанной в досье;
 - отсутствии у производителя документов, подтверждающих соответствие качества ЛП, вводимого в гражданский оборот, установленным регистрации требованиям;
 - не устранении производителем выявленных в ходе инспектирования или лицензионного контроля нарушений GMP или лицензионных требований в согласованный с Минпромторгом России срок, если нарушения привели или могут привести к производству ЛП, причинивших или способных причинить вред жизни или здоровью граждан.
- Решение о приостановлении применения ЛП в связи с проблемами безопасности принимается Минздравом России по результатам экспертизы соотношения пользы и риска в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Проект Федерального закона «О внесении изменений в статьи 30 и 65 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»-1

1. Статью 30 дополнить частью 1.4 следующего содержания:

«1.4. Заявитель обязан представить в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти заявление о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в течение 40 рабочих дней со дня размещения на официальном сайте федерального органа исполнительной власти, осуществляющего функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения, информации о выявленных новых подтвержденных данных о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении данного лекарственного препарата для медицинского применения, в том числе влияющих на отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения данного лекарственного препарата для медицинского применения по форме, установленной уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.»

Проект Федерального закона «О внесении изменений в статьи 30 и 65 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»-2

Статью 65 дополнить частью 5 следующего содержания:

«5. Уполномоченный федеральный орган исполнительной власти рассматривает вопрос о возможности приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения при **непредставлении** держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата заявления о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в течение **40 рабочих дней** со дня размещения на официальном сайте федерального органа исполнительной власти, осуществляющего функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения, информации о выявленных новых подтвержденных данных о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении данного лекарственного препарата для медицинского применения, **влияющих на отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения данного лекарственного препарата для медицинского применения, до дня представления** указанного **заявления**, в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.».

III. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации

Органы исполнительной власти, участвующие в обеспечении безопасности иммунизации

Минздрав России

- Утверждение национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям
- Государственные закупки вакцин для применения в рамках национального календаря
- Решения по результатам фармаконадзора
 - приостановление обращения/применения лекарственного препарата
 - внесение изменений в регистрационное досье
 - отмена государственной регистрации
 - решение о возобновлении применения/обращения лекарственного препарата

Росздравнадзор

- Контроль соблюдения порядков и стандартов оказания медицинской помощи (ФЗ-323 от 21.11.2011)
- Выборочный контроль качества лекарственных средств (приказ Росздравнадзора от 07.08.2015 №5539)
- Фармаконадзор (приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071)
- Публикация информационных писем по проблемам безопасности ЛП (ФЗ-61 от 12.04.2010)
- Контроль за соблюдением порядков медицинских экспертиз (ПП РФ от 30.06.2004 № 323)

Роспотребнадзор

- Контроль соблюдения условий «холодовой цепи»
- Контроль и анализ санитарно-эпидемиологической обстановки
- Сбор и анализ чрезвычайных донесений о ПППИ
- Статистический учет ПВО

Органы исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации

- Организация иммунизации в подведомственном субъекте Российской Федерации
- Определение потребности в иммунизации
- Организация медицинской помощи при ПППИ

Нормативное регулирование в сфере обеспечения безопасности иммунизации-1

1. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
2. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
3. Федеральный закон от 17.07.1998 №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»
4. Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 №52-ФЗ
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 19.06.2012 № 608 «Об утверждении Положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации»
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 №323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения»
7. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 №322 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека»
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 27.12.2000 № 1013 «О Порядке выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений»
9. Постановление Правительства Российской Федерации от 02.08.1999 №885 «Об утверждении перечня поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий»

Нормативное регулирование в сфере обеспечения безопасности иммунизации-2

10. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»
11. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»
12. Приказ Минздрава России от 14.11.2018 №777н «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения» (зарегистрирован Минюстом России 27.02.2019 № 53907)
13. Приказ Росздравнадзора от 07.08.2015 №5539 «Об утверждении Порядка осуществления выборочного контроля качества лекарственных средств для медицинского применения»
14. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 04.02.2016 № 11 «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях санитарно-эпидемиологического характера»
15. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2.3332-16 «Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов»
16. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2367-08 «Организация иммунопрофилактики инфекционных болезней»
17. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.3.2342–08 «Обеспечение безопасности иммунизации»

Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации, утвержденные Минздравом России 12.04.2019

- Определения основных ПППИ гармонизированы с терминологией Брайтоновского сотрудничества
- Форма акта расследования поствакцинального осложнения с учетом подходов ВОЗ
- Определен порядок междисциплинарного комиссионного расследования поствакцинальных осложнений на основе полномочий Росздравнадзора, Роспотребнадзора, местных органов управления здравоохранением
- Рекомендуется создание региональных иммунологических комиссий в каждом субъекте Российской Федерации
- Обеспечено получение обратной связи с медицинскими организациями о результатах расследования осложнений
- Экспертную поддержку в расследовании ПППИ и систематизацию данных на федеральном уровне осуществляют ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ФГБУ НМЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний
- Клинические рекомендации по диагностике и профилактике ПППИ

Методические рекомендации: содержание-1

Глава I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ: виды вакцин, вспомогательные вещества вакцин, классификация и причины возникновения ПППИ.

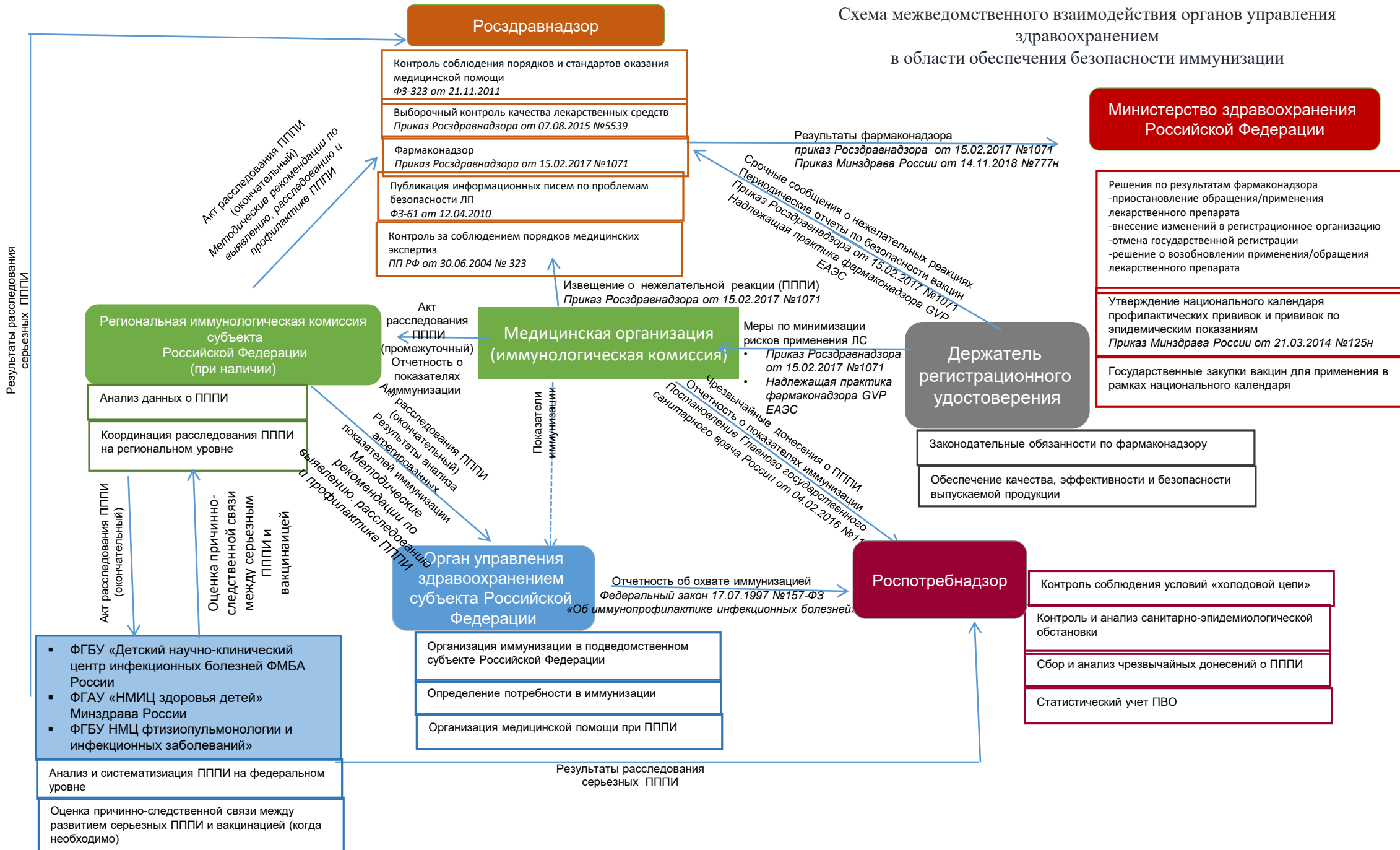
Глава II. ПОБОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ, определения и критерии диагностики основных ПППИ(по Баритонскому сотрудничеству)

- Реакции в месте введения: Боль, отек, покраснение, Уплотнение, Абсцесс – асептический (стерильный) или инфекционный , Флегмона
- Общие проявления и симптомы: повышение температуры, пронзительный плач, гипотензивно-гипореспонсивный синдром (коллаптоидная реакция), судороги, энцефалическая реакция (энцефалопатия), вакциноассоциированный энцефалит, серозный менингит, полиомиелит, синдром Гийена-Барре (СГБ), анафилактический шок и другие аллергические реакции (сыпи, отек Квинке), анафилактический шок, анафилактоидная реакция, аллергические сыпи (отек Квинке, крапивница), тромбоцитопеническая пурпура, артрит, инвагинация кишечника, осложнения БЦЖ-иммунизации

Глава III/ ИНФОРМИРОВАНИЕ ОРГАНОВ УПРАВЛЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ, РЕГИСТРАЦИЯ, УЧЕТ И РАССЛЕДОВАНИЕ ПППИ.

- Сроки развития ППИ, медицинская документация, заполняемая в случае их развития,
- Сроки информирования Росздравнадзора и Роспотребнадзора и их действия при получении информации,
- организация работы медицинской иммунологической комиссии при развитии ПВО
- Региональная иммунологическая комиссия
- Рассылка акта расследования ПВО
- сведения об экспертных организациях, работающих с ПППИ на федеральном уровне

Схема межведомственного взаимодействия органов управления здравоохранением в области обеспечения безопасности иммунизации



Методические рекомендации: содержание-2

Глава IV. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ И РАССЛЕДОВАНИЯ ПОБОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ

- Критерии причинно-следственной связи
- Клинические аспекты расследования ПППИ: аллергических реакций, поражений ЦНС (энцефалопатия, энцефалит, неврит лицевого нерва, менингита), артралгии, лимфаденитов, расследование осложнений иммунизации БЦЖ, изучение секционного материала.

Глава V. ПРОФИЛАКТИКА ППИ. ИММУНИЗАЦИЯ ОСОБЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

- Временные и постоянные противопоказания к иммунизации
- вакцинация недоношенных детей, вакцинация при аллергических заболеваниях, неврологической патологии, после оперативных вмешательств, кардиопатиях, болезнях соединительной ткани, вирусных гепатитах, болезнях почек, муковисцидозе и хронических болезнях легких, бронхолёгочной дисплазии, аденогенитальном синдроме, гипотиреозе и другой эндокринной патологии, гемофилии и тромбоцитопенической пурпуре,
- иммунизация пациентов с иммунодефицитными состояниями, включая вич, пациентов с пересадкой солидных органов, с онкологическими заболеваниями (с лейкемией и солидными опухолями), при беременности и кормлении грудью

Приложение 1 Акт расследования побочного проявления после иммунизации

Приложение 2 Карта регистрации больного с осложнением после иммунизации туберкулезной вакциной

IV.Инспектирование фармаконадзора

Инспектирование: инструмент контроля соответствия GVP EAЭС



Критерии внеплановых инспекций системы фармаконадзора

- Факторы, связанные с оценкой соотношения «П/Р»:
 - изменение соотношения П/Р;
 - любые отклонения в выполнении оценки П/Р;
 - представление информации по фармаконадзору в СМИ без уведомления УО;
 - несоблюдение законодательства в сфере безопасности ЛП;
 - приостановка обращения или изъятие ЛП с рынка без уведомления УО.
- Факторы, связанные с обязательствами по информированию:
 - нарушение сроков представления информации;
 - отказ от представления информации;
 - несоответствие представляемой информации другим источникам.
- Факторы, связанные с установленными обязательствами в ходе регистрации:
 - риск невыполнения обязательств в рамках ПУР;
 - задержка с выполнением или невыполнение обязательств;
 - низкое качество или ненадлежащее представление данных.
- Факторы, связанные с выполненными инспекциями:
 - задержка внедрения или невыполнение CAPA;
 - находки в рамках других инспекций GxP;
 - информация от других государств-членов.
- Прочие:
 - проблемы при рассмотрении мастер-файла системы фармаконадзора;
 - Информация или жалобы (претензии) указывающие на отсутствие СФН или СОК.
- Заявитель ранее не работал с заявленной системой ФН на территории ЕАЭС или создает новую систему ФН;
- «Анамнез» или «фармаконадзорная история» данного заявителя.
- При наличии проблем с безопасностью определенных групп лекарственных препаратов с целью оценки:
 - реализации мероприятий по минимизации рисков, связанных с конкретным ЛП;
 - надлежащего выполнения особых установленных требований;
 - надлежащего выполнения процедур рутинного фармаконадзора

Требования к процедурам проведения инспекции системы фармаконадзора ДРУ

ПРОЦЕДУРЫ ИНИЦИАЦИИ ИНСПЕКЦИИ

Инициация инспекции
Определение состава инспекционной группы
Объявление инспекции СФ
Подготовка к инспекции
(Ознакомление с документами и данными, определение объема инспекции, разработка плана инспекции, логистические и организационные мероприятия)

ПРОЦЕДУРЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИНСПЕКЦИИ СФ ДРУ

Открытие инспекции
Оценка материально-технической базы, документации, процессов, систем
Наблюдения и результаты инспекции
Заккрытие инспекции

ПРОЦЕДУРА СОСТАВЛЕНИЯ ОТЧЕТА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИНСПЕКЦИИ

Порядок подготовки отчета
Требования к содержанию отчета



Спасибо
за
внимание!

Телефон: (495) 578-01-31

Факс: (495) 698-15-73

Email: GlagolevSV@roszdravnadzor.ru