НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належні практики фармаконагляду

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
Надлежащие практики фармаконадзора

MEDICINAL PRODUCTS
Guideline on good pharmacovigilance practices

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення (рекомендації) щодо належної практики здійснення нагляду за лікарськими засобами при їх медичному застосуванні.

Ця настанова застосовується до лікарських засобів, що реєструються та виробляються в Україні для медичного застосування в Україні та з метою експорту, або що імпортуються в Україну, а також, вона поширюється на планування та проведення досліджень на етапах фармацевтичної розробки педіатричних лікарських засобів, складання реєстраційних досьє та реєстрації, а також на виробництво, його аудит та інспектування.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організацій), які займаються розробкою, поданням заявок на реєстрацію та/або виробництвом лікарських засобів на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій та регуляторних органів, а також експертів, аудиторів та інспекторів, що проводять експертизу при реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, аудит та інспектування виробництва[N].

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – P. 67-128 (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для застосування людям//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – p. 67-128) [1].

Наказ МОЗ України від 27.12.2006 року № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду» (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року № 996, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 19 грудня 2016 року за № 1649/29779) [2];

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems № EMA/541760/2011 of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль I – Фармаконагляд та його система якості № EMA/5411760/2011 Європейської агенції лікарських засобів) [33].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file (Rev 2) № EMA/816573/2011 Rev 2* of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль II – Майстер-файл системи фармаконагляду № EMA/816573/2011 Rev 2* Європейської агенції лікарських засобів) [34].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance inspections (Rev 1) № EMA/119871/2012 Rev 1* of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль III – Інспекції системи фармаконагляду № EMA/119871/2012 Rev 1* Європейської агенції лікарських засобів) [35].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audits (Rev 1) № EMA/228028/2012 Rev 1* of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль IV – Аудит з фармаконагляду № EMA/228028/2012 Rev 1* Європейської агенції лікарських засобів) [36].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2) № EMA/838713/2011 Rev 2* of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ)

Модуль V – Системи управління ризиками № EMA/838713/2011 Rev 2* Європейської агенції лікарських засобів) [37].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1) № EMA/873138/2011 Rev 1* of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль VI – Управління та звітування про побічні реакції лікарських засобів № EMA/873138/2011 Rev 1* Європейської агенції лікарських засобів) [38].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1) № EMA/816292/2011 Rev 1* of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль VII – Регулярно оновлюваний звіт з безпеки № EMA/816292/2011 Rev 1* Європейської агенції лікарських засобів) [39].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 2) № EMA/813938/2011 Rev 2* Corr** of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль VIII – Післяреєстраційне дослідження з безпеки № EMA/813938/2011 Rev 2* Corr** Європейської агенції лікарських засобів) [41].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management № EMA/827661/2011 of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль IX – Управління сигналом № EMA/827661/2011 Європейської агенції лікарських засобів) [43].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X – Additional monitoring № EMA/169546/2012 of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль X – Додатковий моніторинг № EMA/169546/2012 Європейської агенції лікарських засобів) [44].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XV – Safety communication № EMA/118465/2012 of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль XV – Процес комунікації з питань безпеки № EMA/118465/2012 Європейської агенції лікарських засобів) [45].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2) № EMA/204715/2012 Rev 2* of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль XVI – Заходи з мінімізації ризику: Відбір інструментів та показників ефективності № EMA/204715/2012 Rev 2* Європейської агенції лікарських засобів) [46].

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведені терміни, вжиті у цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [1,2,6,7,16] (див. національний додаток «Бібліографія»). Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших нормативних документах або терміни можуть мати інші значення[N].

Аналітичний набір даних *(Analytical dataset)*
Мінімальний набір даних, що вимагається для виконання статистичних аналізів, що призводить до отримання результатів, необхідних для досягнення первинної(их) цілі(ей) дослідження (ст. 1 Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Аудит *(Audit)*
Систематичний, незалежний і задокументований процес отримання доказів аудиту і об'єктивного їх оцінювання з метою визначення ступеня виконання критеріїв аудиту (див. ISO 19011 (3.1); ДСТУ ISO 19011:2003 (3.1)[2]).
International Organisation for Standardisation (ISO); Державний стандарт України (ДСТУ)

Важлива відсутня інформація *(Important missing information)*
Критичні прогалини в знаннях щодо специфічних питань безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування, або у особливих популяціях, які застосовують лікарський засіб (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2)[28]).
Див. також відсутня інформація, питання з безпеки.

Важливий виявлений ризик та важливий потенційний ризик *(Important identified risk and Important potential risk)*
Виявлений ризик або потенційний ризик, який може вплинути на співвідношення ризик- користь лікарського засобу чи мати наслідки для здоров'я населення (див. настанова ICH-E2F) [22].
Що становить важливий ризик буде залежати від декількох факторів, включаючи, вплив на індивіда, серйозність ризику та вплив на здоров'я населення. Як правило, будь-який ризик, який ймовірно буде включений до розділів «Протипоказання», «Належні заходи безпеки», «Особливі застереження» інструкції для медичного застосування, повинен вважатися важливим (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2) [28]).
Див. також співвідношення ризик-користь, виявлений ризик, потенційний ризик, питання безпеки

Важливий потенційний ризик *(Important potential risk)*
Див. важливий виявлений ризик та важливий потенційний ризик.

Валідація сигналу *(Signal validation)* **–** Процес оцінки даних, що підтримують виявлений сигнал, для підтвердження того, що вони містять достатній доказ існування нового потенційного причинно-наслідкового зв'язку або нового аспекту відомого зв'язку, а тому обґрунтовують подальший аналіз сигналу (стаття 21(1) ІП 520/2012 [6]).

Валідований сигнал *(Validated signal)* **–** Сигнал, для якого в процесі валідації даних, що підтримують виявлений сигнал, було підтверджено, що вони містять достатній доказ наявності нового потенційного причинно-наслідкового зв'язку або новий аспект відомого зв'язку, а тому обґрунтовує подальший аналіз сигналу (стаття 21(1) ІП 520/2012 [6]).
Див. також сигнал

Високотехнологічний (біотехнологічний) лікарський засіб *(Advance therapy medicinal product (ATMP)*
Лікарські засоби, що містять діючі речовини, отримані за допомогою методів біотехнології, таких як: генно-інженерна технологія, клітинна інженерія, гібридомні технології, інженерна ензимологія та інженерна імунологія тощо (наказ МОЗ України від 26.08.2005 №426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) [N][7]).

Виявлений ризик *(Identified risk)*
Несприятливе явище, між виникненням якого та прийомом лікарського засобу існує причинно-наслідковий зв'язок, що був підтверджений. Наприклад:
побічна реакція, що була належним чином продемонстрована в доклінічних дослідженнях і підтверджена клінічними даними;
побічна реакція, що спостерігається у належним чином спланованих клінічних дослідженнях або епідеміологічних дослідженнях, у яких величина різниці параметрів, що розглядаються, в порівнянні з групою компаратора, вказує на причинно-наслідковий зв'язок між виникненням даної побічної реакції та прийомом лікарського засобу;
побічна реакція, по відношенню до якої існують належним чином задокументовані спонтанні повідомлення, де причинно-наслідковий зв'язок між її виникненням та прийомом лікарського засобу підтверджується часовим зв'язком і біологічною імовірністю, наприклад, анафілактичні реакції або реакції у місці введення.
У клінічних дослідженнях компаратором може бути плацебо, діюча речовина або відсутність прийому будь-яких лікарських засобів.

Відсутня інформація *(Missing information)*

Інформація про безпеку лікарського засобу, відсутня на момент подання плану управління ризиками, яка обмежує дані з безпеки для прогнозування безпеки лікарського засобу на ринку.
Приклади відсутньої інформації включають популяції, які не вивчалися (наприклад, вагітні жінки або пацієнти з порушеннями функції нирок), існування високої вірогідності застосування не за показанням.
Див. також застосування не за показанням.

Вперше виявлений сигнал *(Newly identified signal)*
В регулярних звітах з оцінки співвідношення користь-ризик, сигнал, вперше виявлений у звітний період, який спонукає до подальших дій або подальшої його оцінки (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2) [28]).
Під це визначення також підпадає раніше закритий сигнал, для якого у звітній період стала відома нова інформація, що спонукає до подальших дій або подальшої його оцінки (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2) [28]).
Це визначення також застосовується до регулярно оновлюваних звітів з безпеки.
Див. також сигнал, закритий сигнал.

Вплив лікарського засобу, пов'язаний з трудовою діяльністю *(Occupational exposure to a medicinal product)*
Стосовно повідомлень про випадки підозрюваних побічних реакцій, вплив лікарського засобу в результаті професійної або непрофесійної діяльності.

Генеричний лікарський засіб; синоніми: генерик, взаємозамінний *(Generic medicinal product)*
Лікарський засіб, який має такий самий кількісний та якісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний препарат, та чия взаємозамінність з референтним препаратом доведена на підставі відповідних досліджень (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) [N] [7]).

Гомеопатичний лікарський засіб *(Homeopathic medicinal product)*
Будь-який лікарський засіб, виготовлений із продуктів, субстанцій або складових, які називаються гомеопатичною сировиною, відповідно до процедури виготовлення гомеопатичного лікарського засобу, описаної в Державній фармакопеї України (далі – ДФУ), або Європейській фармакопеї, або, у разі відсутності такого опису, у Німецькій гомеопатичній фармакопеї (GHP), Гомеопатичній фармакопеї США (HPUS), Британській гомеопатичній фармакопеї (BHP), Гомеопатичній фармакопеї Шваб (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) [N] [7]).

Дані аудиту *(Audit findings)*
Результати оцінювання зібраних доказів аудиту за критеріями аудиту (див. ISO 19011 (3.4); ДСТУ ISO 19011:2003 (3.4)[3]).
Доказ аудиту необхідний для підтвердження результатів оцінювання аудитором, тобто висновку та звіту аудитора. Він кумулятивний по суті та, як правило, отримується з процедур аудиту, що виконуються під час проведення аудиту.
Див. також аудит.

Дата закриття бази даних для складання наступного звіту *(Data lock point)*
Для регулярно оновлюваних звітів з безпеки (PSUR) – кінцева дата збору даних, включених у PSUR, визначена на основі міжнародної дати народження.
Для регулярних звітів з оцінки співвідношення користь/ризик (PBRER) – кінцева дата збору даних, включених у PBRER, визначена на основі міжнародної дати народження (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2) [28]).
Для оновлюваних звітів з безпеки препарату, що знаходяться в стадії розробки (DSUR) – кінцева дата збору даних, включених у DSUR, визначена на основі міжнародної дати народження препарату, що розробляється (див. настанова ICH-E2F[22]).
Дата включає день та місяць (див. настанова ICH-E2F[22]).
Див. також регулярно оновлюваний звіт з безпеки (PSUR), оновлюваний звіт з безпеки препарату, що знаходиться в стадії розробки (DSUR), міжнародна дата народження, міжнародна дата народження препарату, що знаходиться в стадії розробки.

Дата, коли розпочато дослідження *(Date at which a study commences)*
Дата початку збору даних. (ст. 1 Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Діяльність з мінімізації ризиків; синонім: заходи з мінімізації ризиків *(Risk minimisation activity; synonym: Risk minimisation measure)*
Дії з метою запобігання чи зниження ймовірності розвитку побічної реакції, пов’язаної із застосуванням лікарського засобу, або з метою зниження серйозності у разі її виникнення.
Ця діяльність може складатися з рутинних заходів з мінімізації ризиків (наприклад, інформація про препарат) або додаткових заходів з мінімізації ризиків (наприклад, повідомлення/навчальні матеріали для працівників з медичною та фармацевтичною освітою або пацієнтів).

Довідкова інформація з безпеки *(Reference safety information)*
У регулярних звітах з оцінки користь-ризик лікарських засобів, вся відповідна інформація з безпеки, що міститься в довідковій інформації про препарат (наприклад, в переліку основних даних), підготовленій власником реєстраційного посвідчення, та яку власник реєстраційного посвідчення вимагає реєструвати у всіх країнах, де він продає препарат, за виключенням,

коли локальний регуляторний орган вимагає внесення спеціальних змін (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2) [28]).
Це інформація, що міститься в довідковій інформації про препарат власника реєстраційного посвідчення для регулярного звіту з оцінки користь-ризик. У випадку коли довідкова інформація про препарат є переліком основних даних, то довідкова інформація з безпеки,– є основною інформацією з безпеки (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2) [28]).

Досліджуваний лікарський засіб *(Investigational medicinal product)*
Лікарська форма активної субстанції або плацебо, що вивчається або використовується для порівняння у клінічних випробуваннях, уключаючи препарати, на які вже видане реєстраційне посвідчення, але вони використовуються або виготовляються (складені або упаковані) в інший спосіб порівняно із зареєстрованою лікарською формою, або використовуються за незареєстрованими показами, або ж використовуються для отримання додаткової інформації про зареєстровану форму лікарського засобу (наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (у редакції наказу МОЗ України 12.07.2012 № 523) [N] (п. 2.1) [16]).
Див. також клінічне дослідження.

Дотримання вимог якості *(Quality adherence)*
Виконання завдань та обов'язків відповідно до встановлених вимог якості у фармаконагляді (ст.8(3) ІП 520/2012 [6]).
Див. також вимоги щодо якості.

Завершене клінічне випробування *(Completed clinical trial)*
Дослідження з наявним заключний звітом клінічного випробування (див. настанова ICH-E2F[22]).
Див. також клінічне дослідження.

Закінчення збору даних *(End of data collection)*
Дата, починаючи з якої повністю наявний аналітичний набір даних (стаття 37(2) ІП 520/2012 [6]).

Закритий сигнал *(Closed signal)*
В регулярних звітах з оцінки співвідношення користь/ризик – це сигнал, оцінка якого була завершена під час звітного періоду (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2) [28]).
Це визначення також застосовується у регулярно оновлюваних звітах з безпеки.
Див. також сигнал.

Запитувані джерела повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою *(Solicited sources of individual case safety reports)*
Системи збору даних, з обов'язковою їх фіксацією, що включають клінічні випробування, реєстри, післяреєстраційні програми застосування препаратів поіменованими пацієнтами, інші програми підтримки пацієнтів та управління захворюваннями, опитування пацієнтів чи медичних працівників, або збір інформації щодо ефективності та прихильності пацієнта до терапії. Запитувані повідомлення не повинні вважатися спонтанними, однак вони класифікуються як повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою з досліджень, а тому повинні містити відповідну оцінку причинно-наслідкового зв'язку працівника з медичною освітою або власника реєстраційного посвідчення (див. додаток IV, настанова ICH-E2D[25]).
Див. також клінічне дослідження, післяреєстраційне дослідження з безпеки, неінтервенційне дослідження.

Застосування не за показанням *(Off-label use)*
Ситуації, коли лікарський засіб навмисно застосовується в медичній практиці не відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування.

Зловживання *(Abuse)*
Постійне чи спорадичне навмисне надмірне застосування лікарського засобу, що супроводжується виникненням шкідливих фізичних або психологічних ефектів (ст. 1 Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Значна зміна до протоколу дослідження *(Substantial amendment to the study protocol)*
Зміна до протоколу, що ймовірно, буде мати вплив на безпеку, фізичне або психічне здоров'я учасників дослідження, або зміна, що може вплинути на результати дослідження та їх інтерпретацію, така як, зміни до первинних або вторинних цілей дослідження, досліджуваної популяції, розміру вибірки, визначень основної експозиції, результатів та факторів втручання та аналітичного плану, що описані у протоколі дослідження (ст. 1 Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Керівництво *(Upper management)*
Група осіб, що відповідає за вище виконавче управління організацією. Належність до цієї групи визначається структурою управління організації. Керівництво – це, як правило, група осіб, тому керівник організації несе повну відповідальність за гарантію дотримання організацією відповідного законодавства.

Клінічне випробування *(Clinical trial)*
Клінічне випробування (дослідження) лікарського засобу - науково-дослідницька робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини як

суб'єкта дослідження, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакокінетичних, фармакодинамічних та/або інших ефектів, у тому числі для вивчення усмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного або кількох лікарських засобів та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів з метою оцінки його (їх) безпечності та/або ефективності (наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 12.07.2012 № 523) (п. 2.1) N [16]).

Див. також поточне клінічне дослідження, звершене клінічне дослідження, досліджуваний лікарський засіб.

Лікарський засіб *(Medicinal product)*

Будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу (ст. 1 Закону України "Про лікарські засоби").

Лікарський засіб рослинного походження *(Herbal medicinal product)*

Будь-який лікарський засіб, що містить виключно діючу(і) речовину(и) з однієї або більше рослинних субстанцій, або один чи більше рослинних препаратів, або одну чи більше рослинних субстанцій у комбінації з одним чи більше рослинним препаратом (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) N [7]).

Рослинні субстанції – цілі, подрібнені або порізані рослини, частини рослин, водоростей, грибів, лишайників у необробленій, зазвичай засушеній формі, іноді свіжі. Певні витяжки з рослин (наприклад, смоли), не призначені для лікування, також вважаються рослинними субстанціями. Рослинні субстанції чітко визначаються морфологічною частиною рослини, що використовується, та її ботанічною назвою відповідно до біномної системи (рід, вид, різновид та джерело) (рід, вид, різновид та джерело) (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) N [7]).

Рослинні препарати - препарати, одержані у результаті обробки рослинних субстанцій шляхом витягування, дистиляції, віджимання, подрібнення, очищення, концентрації та ферментації. Сюди входять потовчені або порошкоподібні рослинні субстанції, настойки, екстракти, ефірні олії, віджаті соки та оброблені витяжки (наказ МОЗ України від 26.08.2005 №

426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) [N] [7]).

Лікарські засоби, отримані з крові або плазми людини *(Medicinal product derived from human blood or human plasma)*
Лікарські засоби на основі компонентів крові, вироблені промисловим способом на державних або приватних підприємствах; такі лікарські засоби включають, зокрема, альбумін, фактори згортання крові та імуноглобуліни людського походження (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) [N] [7]).

Маркування *(Labelling)*
Інформація на первинній або вторинній упаковці (ст. 1(25) дир. 2001/83/ЄС [1]).
Коментар ДЕЦ: Маркування лікарського засобу (Labelling) – інформація на первинній (внутрішній) або вторинній (зовнішній) упаковці.

Майстер-файл системи фармаконагляду *(Pharmacovigilance system master file - PSMF)*
Документ, що містить опис системи фармаконагляду, яка використовується заявником щодо одного або декількох лікарських засобів, вакцин, туберкуліну. (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996) [N] [2]).
Див. також система фармаконагляду.

Міжнародна дата народження лікарського засобу, вакцини, туберкуліну[N] *(International birth date (IBD)*
Дата видачі заявнику першого дозволу на продаж лікарського засобу, вакцини, туберкуліну у будь-якій країні світу (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996) [N] [2]).

Міжнародна дата народження лікарського засобу, що знаходиться в стадії розробки *(Development international birth date (DIBD)*
Дата першого схвалення (або реєстрації) для проведення інтервенційного клінічного випробування у будь-якій країні (див. настанова ICH-E2F [22]).

Мінімальні критерії для подання повідомлень *(Minimum criteria for reporting)*
Що стосується повідомлень про випадки підозрюваних побічних реакцій, мінімумом елементів даних для випадку є: ідентифікований повідомник,

ідентифікований пацієнт, побічна реакція та підозрюваний лікарський засіб (див. додаток IV, настанова ICH-E2D [25]).
Що стосується перевірки (валідації) повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою див. модуль VI.
Див. також звіт з безпеки для окремого випадку.

Назва лікарського засобу *(Name of the medicinal product)*
Назва, дана лікарському засобу, яка може бути як вигаданою заявником (виробником), так і загальноприйнятою або науковою, що може супроводжуватися назвою торгової марки або найменуванням заявника (виробника) (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) [N] [7]).
Загальноприйнята назва – це міжнародна непатентована назва (далі – МНН) діючої речовини, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я (далі – ВООЗ), або за відсутності такої звичайна загальноприйнята назва (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) [N] [7]).
Повна назва лікарського засобу – це назва лікарського засобу з силою дії та лікарською формою.

Належна практика фармаконагляду (НПФ) *(Good pharmacovigilance practices (GVP)*
Настанова для здійснення фармаконагляду в Україні, розроблена на підставі діючих підзаконних та нормативних актів, гармонізована з Європейським законодавством.

Незавершене клінічне випробування *(Ongoing clinical trial)*
Випробування, яке не має звіту про завершення клінічного випробування (див. настанова ICH-E2F [22], том 10 правил регулювання лікарських засобів в ЄС).
Див. також клінічне випробування, завершене клінічне випробування.

Неінтервенційне дослідження *(Non-interventional trial; synonym: Non-interventional study)*
Дослідження, у якому лікарські засоби призначаються звичайним способом відповідно до затвердженої інструкції з медичного застосування. Залучення пацієнта в групу з визначеним методом лікування в протоколі клінічного дослідження заздалегідь не передбачено, а призначення лікарського засобу диктується сучасною практикою і не залежить від рішення включити пацієнта у випробування. Не застосовують додаткових діагностичних або моніторингових процедур щодо пацієнтів, а для аналізу зібраних даних використовують епідеміологічні методи (наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 12.07.2012 № 523)(п. 2.1) [N] [16]).

Отже дослідження буде неінтервенційним за виконання таких вимог:

- лікарський засіб призначається звичайним способом відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування;
- залучення пацієнта в групу з визначеним методом лікування не передбачено заздалегідь у протоколі дослідження, а диктується сучасною практикою і не залежить від рішення включити пацієнта у випробування; та
- пацієнтам не застосовують ніяких додаткових діагностичних або моніторингових процедур, а для аналізу зібраних даних використовуються епідеміологічні методи.

Неінтервенційні дослідження визначаються за методологічним підходом, що використовується, а не за науковими цілями. Неінтервенційні дослідження включають дослідження баз даних або перегляд записів, коли усі явища, що представляють інтерес, вже сталися (включати дослідження випадок-контроль, перехресні, когортні та інші дослідження, дані яких використовуються вторинно). Неінтервенційні дослідження також включають дослідження зі збором первинних даних (наприклад, проспективні обсерваційні дослідження та дослідження реєстрів, у яких збираються дані з рутинної клінічної практики), за умови дотримання вищезазначених вимог. У цих дослідженнях інтерв'ю, заповнення анкет та забір зразків крові можуть проводиться в рамках звичайної клінічної практики.

Неінтервенційні дослідження регулюються наказом МОЗ від 27.12.2006 № 898(у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996 [N] [2] і не підпадають під дію наказу МОЗ України від 23.09.2009 № 690(у редакції наказу МОЗ України від 12.07.2012 № 523) [N] [16].

Непередбачена побічна реакція *(Unexpected adverse reaction)*

Побічна реакція, характер або тяжкість проявів якої не узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб, вакцину, туберкулін в інструкції для медичного застосування[N]/короткій характеристиці лікарського засобу, вакцини, туберкуліну (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996) [N] [2]). Це поняття також включає реакції притаманні класу, які зазначені в інструкції для медичного застосування, однак які не описуються, як такі, що спостерігалися при застосуванні даного препарату.

Див. також Інструкція для медичного застосування.

Неправильне застосування *(Misuse)*

Навмисне та неправильне застосування лікарського засобу не у відповідності до затвердженої інформації про лікарський засіб.

Обгрунтоване повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою *(Valid individual case safety report)*
Див. Повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою.

Оновлюваний звіт з безпеки досліджуваного лікарського засобу, що перебуває у стадії розробки *(DSUR - Development Safety Update Report)*
Формат та зміст оновлюваного звіту з безпеки досліджуваного лікарського засобу, що перебуває у стадії розробки відповідно до вимог наказу МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 12.07.2012 № 523) [N] [16], додаток 15.

Основна інформація з безпеки заявника *(Company Core Safety Information (CCSI))*
Документ, складений заявником, що містить усю відповідну інформацію з безпеки, яка є складовою переліку основних даних заявника. Основна інформація з безпеки заявника використовується при складанні звітності для визначення, зафіксовано чи ні побічну реакцію в переліку основних даних заявника. Дані основної інформації з безпеки заявника не використовуються для визначення, чи є побічна реакція передбаченою чи непередбаченою, для подання повідомлення про випадок побічної реакції (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996) [N] [2]).
Див. також перелік основних даних заявника (CCDS).

Передозування *(Overdose)*
Введення кількості лікарського засобу, що дається за прийом або кумулятивно, яка є вище максимально рекомендованої дози відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Слід завжди додавати клінічне обґрунтування.
Застосування одноразово чи кумулятивно дози лікарського засобу, що перевищує максимальну рекомендовану дозу, зазначену в діючій інструкції для медичного застосування лікарського засобу. У таких випадках завжди повинна проводитись клінічна оцінка.

Перелік основних даних заявника *(Company Core Data Sheet (CCDS))*
Документ, складений заявником, що містить інформацію про лікарський засіб, вакцину, туберкулін щодо безпеки, пропонованих показань до застосування, сили дії, особливостей застосування, фармакологічних властивостей тощо (Company Core Data Sheet (CCDS)) (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2) [28]; (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996) [N] [2]).
Див. також основну інформацію з безпеки заявника (CCSI).

Першоджерело *(Primary source)*
Першоджерело інформації про підозрювану(і) побічну(і) реакцію(ї) – це особа, яка повідомила про випадок виникнення побічної реакції. Деякі першоджерела, такі як працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою та/або споживачі, можуть надавати інформацію про один і той же випадок. У такій ситуації, згідно настанови ICH-E2B(R2)[26], слід надати усі відомості про першоджерело, включаючи його кваліфікацію, у розділі «Першоджерело» повідомлення про побічну реакцію, повторивши цей розділ стільки разів, скільки буде необхідно відповідно вимог ICH-E2B(R2)[26] (див. додаток IV GVP) .
Згідно настанови ICH-E2D[25] (див. додаток IV GVP):
— працівник з медичною та/або фармацевтичною освітою *(healthcare professional)* – це особа, яка має медичну кваліфікацію, таку як лікар, стоматолог, фармацевт, медсестра, або іншу, передбачену місцевим законодавством;
— споживач – це особа без медичної та/або фармацевтичної освіти, така як пацієнт, юрист, родич пацієнта, знайомий чи опікун.
Медична документація (наприклад, дані лабораторних чи інших досліджень), надана споживачем, що підтверджує випадок виникнення підозрюваної побічної реакції, або яка вказує, що ідентифікований працівник з медичною та/або фармацевтичною освітою підозрює обґрунтовану ймовірність існування причинно-наслідкового зв’язку між прийомом лікарського засобу та небажаним явищем, є достатньою умовою для того, щоб вважати спонтанне повідомлення про побічну реакцію підтвердженим працівником з медичною та/або фармацевтичною освітою.
Якщо споживач повідомив про випадок розвитку декількох побічних реакцій і при цьому хоч одна з них медично підтверджена, то таке повідомлення повинно бути задокументоване як спонтанне повідомлення, підтверджене працівником з медичною та/або фармацевтичною освітою, та надаватися у належні строки. Так само, якщо повідомлення отримане від пацієнта, його знайомого, родича чи опікуна, який має медичну освіту, воно також повинно розглядатися як спонтанне повідомлення підтверджене працівником з медичною та/або фармацевтичною освітою. (Модуль 6)

Післяреєстраційне дослідження з безпеки та ефективності лікарського засобу, вакцини, туберкуліну [N] *(Post-authorisation safety study (PASS), post-authorisation efficacy studies (PAESs))*

Будь-яке післяреєстраційне дослідження з безпеки та ефективності дозволеного до медичного застосування лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, що проводиться з метою визначення, характеристики чи оцінки загрози безпеці, підтвердження профілю безпеки лікарського засобу, вакцини, туберкуліну та/або оцінки ефективності заходів управління ризиками (наказ МОЗ від

27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996)[N] [2]).

План аудиту *(Audit plan)*
Опис видів діяльності та заходів з проведення аудиту (див. ISO 19011 (3.12); ДСТУ ISO 19011:2003 (3.12)[4]).
Див. також аудит.
[3] International Organisation for Standardisation (ISO); Державний стандарт України (ДСТУ).

План управління ризиками *(Risk management plan (RMP))*
Детальний опис системи управління ризиками (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996) [N] [2]).
Див. також система управління ризиками, діяльність з мінімізації ризиків

Побічна реакція; синоніми: побічна реакція лікарського засобу (ПР ЛЗ), підозрювана побічна реакція (лікарського засобу), побічний ефект, небажаний ефект *(Adverse reaction; synonyms: Adverse drug reaction (ADR), Suspected adverse (drug) reaction, Adverse effect, Undesirable effect)*
Будь-яка ненавмисна і шкідлива реакція на лікарський засіб; будь-яка ненавмисна і шкідлива реакція на вакцину, туберкулін, якщо вона спричинена чи прискорена активним компонентом (одним з інших компонентів) або пов'язана з порушеннями, що виникають у процесі виробництва вакцини, туберкуліну, включаючи пристрій для введення, що надається виробником (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996) [N] [2]).
Реакція у цьому контексті означає, що причинно-наслідковий зв'язок між лікарським засобом та побічним явищем є принаймні обгрунтованою (резонною) можливістю (див. додаток IV, настанова ICH-E2A[29]).
Побічна реакція може виникнути при застосуванні лікарського засобу відповідно чи невідповідно до інструкції для медичного застосування або при впливі лікарського засобу, пов'язаному з професійною діяльністю (Директива 2001/83/ЄС ст. 101(1)[1]). Застосування невідповідно до інструкції для медичного застосування включає застосування не за показаннями, передозування, неправильне застосування, зловживання та помилки, пов'язані із застосуванням ЛЗ.
Дивись також побічне явище, серйозна побічна реакція, непередбачена побічна реакція, застосування не за показаннями, передозування, неправильне застосування лікарського засобу, зловживання лікарським засобом, вплив лікарському засобу, пов'язаний з професійною діяльністю.
[1] У межах клінічних випробувань, побічні реакції – у межах передреєстраційного клінічного випробування нового лікарського засобу або його вивчення за новим використанням, особливо в разі, якщо терапевтичні

дози лікарського засобу не встановлені, до побічних реакцій на лікарський засіб треба відносити всі негативні та непередбачені відповіді на введення лікарського засобу будь-якої дози. Термін «відповідь на введення лікарського засобу» означає, що існує принаймні припустима вірогідність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням лікарського засобу та побічною реакцією, тобто взаємозв'язок не можна виключити (наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 12.07.2012 № 523) [N] [16]).

Побічне явище *(Adverse event; synonym: Adverse experience)*
Будь-який несприятливий медичний прояв у досліджуваного, який не обов'язково має причинний зв'язок із застосуванням лікарського засобу. Побічним явищем може бути будь-який небажаний та непередбачуваний прояв (у тому числі зміни лабораторних даних), симптом або захворювання, які збігаються за часом із застосуванням (досліджуваного) лікарського засобу, незалежно від того, пов'язано це з прийомом (досліджуваного) лікарського засобу чи ні (наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 12.07.2012 № 523)(п. 2.1) [N] [16]).

Повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою; синонім: повідомлення про побічну реакцію (лікарського засобу) *(Individual case safety report (ICSR); synonym: Adverse (drug) reaction report)*
Повідомлення, що надається повідомником, про підозрювану (ні) побічну (ні) реакцію (ії), що виникла (и) у окремого пацієнта у певний момент часу.
Див. також мінімальні критерії для подання повідомлень.

Причинно-наслідковий зв'язок; синонім: причинно-наслідковий зв'язок між клінічними проявами будь-якої побічної реакції/несприятливої події після імунізації/туберкулінодіагностики та застосуванням лікарського засобу, вакцини, туберкуліну [N] **(***Causality***)**
Ступінь, який визначається прийнятним методом (якісна методика Всесвітньої організації охорони здоров'я, шкала Наранжо, бінарний метод тощо) за певними критеріями та вказує на взаємопов'язаність/взаємозв'язок побічної реакції/несприятливої події після імунізації/туберкулінодіагностики, що спостерігається, із застосуванням лікарського засобу, вакцини, туберкуліну (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996) [N] [2]).

Відповідно до настанови ICH-E2A [29] (див. додаток IV GVP), термін «побічна реакція» передбачає, як мінімум, обґрунтовану можливість існування причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням підозрюваного лікарського засобу та розвитком небажаного явища. Побічна реакція, на відміну від

побічного явища, характеризується наявністю підозри існування причинно-наслідкового зв'язку між прийомом лікарського засобу та небажаним ефектом. Як зазначено в настанові ICH-E2D[25] (див. додаток IV GVP), з метою дотримання нормативно-правових вимог щодо звітності про побічні реакції, якщо про побічне явище було поінформовано у вигляді спонтанного повідомлення, навіть якщо зв'язок невідомий або не вказаний, таке явище підпадає під поняття побічна реакція. Тому всі спонтанні повідомлення, надані працівниками з медичною та/або фармацевтичною освітою[1] чи споживачами, вважаються підозрюваними побічними реакціями, оскільки першоджерело повідомлення підозрювало існування причинно-наслідкового зв'язку, за винятком випадків, коли джерело повідомлення однозначно заявляє, що виникнення побічного явища не пов'язане з застосуванням лікарського засобу або вказаний вище зв'язок виключений.

Потенційний ризик *(Potential risk)*
Небажаний випадок, щодо якого існує певна підозра причинно-наслідкового зв'язку з даним лікарським засобом, але цей зв'язок не був підтверджений (див. настанова ICH-E2F [22], том 10 правил регулювання лікарських засобів в ЄС).
Приклади включають:

- неклінічні токсикологічні дані, які не спостерігалися або не були спростовані в клінічних дослідженнях;
- побічні явища, що спостерігаються у клінічних дослідженнях або епідеміологічних дослідженнях, у яких величина різниці параметрів, які представляють інтерес, порівняно з групою компаратора (плацебо або активна субстанція, або неекспонована група) викликає підозру, але вона недостатньо велика, щоб передбачити причинний зв'язок;
- сигнал, що виникає з системи спонтанних повідомлень про побічні реакції;
- явище, яке, як відомо, пов'язане з іншими активним субстанціями того ж класу, або яке, як передбачається, може виникнути на основі властивостей лікарського засобу (див. настанова ICH-E2F[22], том 10 правил регулювання лікарських засобів в ЄС).

Див. також побічне явище, сигнал.

Поточний сигнал *(Ongoing signal)*
У регулярних звітах з оцінки співвідношення користь-ризик сигнал, який все ще аналізується на момент кінцевого терміну подання даних (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2) [28]).
Це визначення також застосовується до регулярно оновлюваних звітів з безпеки.
Див. також сигнал, кінцевий термін подання даних.

[1] Див. VI.A.2.3 для визначення поняття першоджерела.

Початок збору даних *(Start of data collection)*
Дата, з якої інформація про першого суб'єкта дослідження вперше вноситься в набір даних дослідження, або у випадку повторного використання даних, дата, з якої починається витяг даних (стаття 37(1) ІП 520/2012[6]). Простий підрахунок у базі даних для підтримки розробки протоколу дослідження, наприклад, для інформування про розмір вибірки та статистичну точність дослідження, не є частиною цього визначення.

Працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою *(Healthcare professional)*
Стосовно повідомлень про підозрювані побічні реакції, працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою – це лікарі, провізори, фельдшери, акушери, фармацевти та медичні сестри (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996)[N] [2]).

Проблема з безпеки *(Safety concern)*
Важливий виявлений ризик, важливий потенційний ризик або відсутня інформація.

Програма аудиту *(Audit programme)*
Один чи декілька аудитів, запланованих на конкретний період часу і спрямованих на досягнення конкретної мети (див. ISO 19011 (3.11); ДСТУ ISO 19011:2003 (3.11)[5]).
Див. також аудит.
[5] International Organisation for Standardisation (ISO); Державний стандарт України (ДСТУ).

Процес управління сигналом *(Signal management process)*
Діяльність з виявлення сигналу, валідації сигналу, підтвердження сигналу, аналізу та пріоритезації сигналу, оцінки сигналу та рекомендації дій (ст. 21(1) ІП 520/2012 [6]).
Отже це діяльність, що здійснюється з метою визначення чи існують нові ризики, пов'язані з активною субстанцією або лікарським засобом, або чи змінилися відомі ризики на основі оцінки повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, сукупних даних з систем активного нагляду або досліджень, інформації з літератури чи інших джерел даних.
Див. також валідація сигналу.

Регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу, вакцини, туберкуліну[N] *(Periodic safety update report (PSUR)*
Письмовий звіт, що містить регулярно оновлювану інформацію з безпеки лікарського засобу (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996)[N] [2]).

Рекомендації за результатами аудиту *(Audit recommendation)*
Описують порядок організації заходів, рекомендованих для усунення виявлених порушень/недоліків та для зниження недоліків в системах контролю управління (див. Sawyer LB et al, 2003 [6]).
Рекомендації за результатами аудиту повинні бути переконливими та якомога конкретнішими. У них також повинно вказуватись хто саме повинен їх виконувати та терміни для їх виконання (див. Sawyer LB et al, 2003[6])
Див. також аудит.
[6] Sawyer LB, Dittenhofer MA. Sawyer's Internal Auditing. 5th ed. Altamonte Springs, FL: The IIA Research Foundation; 2003.

Референтна дата реєстрації в країнах ЄС; синонім: референтна дата ЄС *(EU reference date; synonym: Union reference date)*
Для лікарських засобів, що містять одну й ту ж саму діючу речовину або одну й ту ж саму комбінацію діючих речовин, дата першого ліцензування в ЄС лікарського засобу, що містить таку діючу речовину або таку комбінацію діючих речовин; або якщо ця дата не може бути встановлена, найраніша з відомих дат торгових ліцензій на лікарські засоби, що містять таку діючу речовину або таку комбінацію діючих речовин (Директива 2001/83/ЄС ст.107c(5) [1]).

Ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу *(Risks related to use of a medicinal product)* Будь-який ризик, що стосується якості, безпеки або ефективності лікарського засобу для здоров'я пацієнтів або здоров'я населення та будь-який ризик небажаних ефектів для навколишнього середовища (Директива 2001/83/ЄС ст. 1(28) [1]).

Серйозна побічна реакція *(Serious adverse reaction)*
Будь-яка побічна реакція, що призводить до смерті, становить загрозу для життя, вимагає госпіталізації або збільшення строку госпіталізації, викликає стійку або значну непрацездатність чи інвалідність, або є вродженою аномалією чи вадою розвитку, або має іншу важливу медичну оцінку (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996) [N] [2]).
Реакція, що становить загрозу життю, у цьому контексті – це реакція в момент розвитку якої, пацієнт перебував під ризиком смерті; це не стосується реакції, яка гіпотетично могла спричинити смерть, якщо була б більш серйозною (див. додаток IV, настанова ICH-E2D [25]).
При вирішенні питання чи слід вважати серйозними такі реакції як важливі медичні явища, які можуть не представляти негайної загрози для життя та не призводити до смерті або госпіталізації, однак можуть піддавати пацієнта ризику або можуть потребувати втручання для запобігання одного з результатів перелічених вище, необхідно оцінювати їх з медичної та наукової точки зору.

Прикладами таких явищ є інтенсивне лікування у відділенні невідкладної допомоги або вдома алергічного бронхоспазму, дискразія крові або судом, які не призводять до госпіталізації або розвитку залежності чи зловживань (див. додаток IV, настанова ICH-E2D[25]).
Будь яка підозра передачі через лікарський засіб збудника інфекції також вважається серйозною побічною реакцією.
Див. також побічна реакція.

Сигнал *(Signal)*
Інформація, що походить з одного або декількох джерел (у тому числі спостережень і досліджень), яка свідчить про виявлений новий потенційний зв'язок або новий аспект відомого зв'язку між лікарським засобом, вакциною, туберкуліном і явищем або сукупністю взаємопов'язаних явищ, як несприятливих, так і сприятливих, і яка вважається достатньо достовірною, щоб обґрунтувати її перевірку(наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996 N)[2]).
З метою моніторингу даних баз даних побічних реакцій повинні розглядатися тільки сигнали, що пов'язані з побічними реакціями (ст.19(1) ІП 520/2012 [6]).
В рамках відповідного розділу регулярного звіту з оцінки користь-ризик сигнали стосуються побічних ефектів (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2) [28]).
Див. також валідований сигнал, нещодавно виявлений сигнал, закритий сигнал, поточний сигнал, процес управління сигналом, побічна реакція.

Система управління ризиками *(Risk management system)*
Комплекс процесів та заходів із фармаконагляду, спрямованих на виявлення, характеристику, запобігання або мінімізацію ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, що включає оцінку їх ефективності (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996 N)[2]).

Система фармаконагляду *(Pharmacovigilance system)*
Система, що використовується державою та заявником для здійснення фармаконагляду з метою моніторингу безпеки й ефективності лікарських засобів, вакцин, туберкуліну і визначення будь-яких змін співвідношення користь/ризик (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996 N)[2]).
Загалом система фармаконагляду – це система, що використовується організацією для виконання правових завдань та обов'язків з фармаконагляду і призначена для моніторингу безпеки зареєстрованих лікарських засобів та виявлення будь-яких змін у співвідношенні ризик-користь.

Співвідношення ризик-користь лікарського засобу, вакцини, туберкуліну[N] *(Risk-benefit balance)*

Оцінка позитивних терапевтичних ефектів лікарського засобу, вакцини, туберкуліну щодо будь-яких ризиків, пов'язаних з якістю, безпекою чи ефективністю лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, що стосуються здоров'я пацієнтів чи громадського здоров'я (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898(у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996[N]) [2]).

Оцінка позитивних терапевтичних ефектів лікарського засобу відносно ризиків (Директива 2001/83/ЄС ст. 1(28a) [1]), тобто будь-якого ризику стосовно якості, безпеки або ефективності лікарського засобу для здоров'я пацієнтів або здоров'я населення (Директива 2001/83/ЄС ст. 1(28) [1]).

Див. також ризики, пов'язані з застосуванням лікарського засобу.

Споживач стосовно повідомлень про випадки підозрюваних побічних реакцій

Особа, яка не є працівником з медичною чи фармацевтичною освітою, така як пацієнт, юрист, друг або родич/батько/дитина пацієнта (див. додаток IV, настанова ICH-E2D [25]).

Спонтанне повідомлення *(Spontaneous report, synonym: Spontaneous notification)*

Повідомлення, яке працівник з медичною чи фармацевтичною освітою або споживач надсилає заявнику, регуляторному органу або іншій організації (наприклад, Всесвітня організація охорони здоров'я, регіональний центр, токсикологічний центр), що описує одну або більше побічних реакцій у пацієнта, який отримує один або більше лікарських засобів, і яке не походить з дослідження або будь-якої організованої системи збору даних з обов'язковою фіксацією даних (див. додаток IV, настанова ICH-E2D [25]).

У цьому контексті побічна реакція відноситься до підозрюваної побічної реакції.

В певних ситуаціях, наприклад, після оприлюднення прямого повідомлення для медичних та фармацевтичних працівників, публікацій у пресі або після опитування медичних чи фармацевтичних працівників представниками заявника, може мати місце стимульоване надання повідомлень. Такі повідомлення про побічні реакції вважаються спонтанними повідомленнями (див. додаток IV, настанова ICH-E2D[25]), за умови, що вони відповідають вищенаведеному визначенню. Надання повідомлень може також стимулюватися після запрошення організаціями пацієнтів або споживачів до членства у їх організаціях. Надання повідомлень в ранній післяреєстраційній фазі нагляду (early post-marketing phase vigilance (EPPV), наприклад, у Японії, також вважається стимульованим повідомленням.

Див. також побічна реакція.

Традиційний рослинний лікарський засіб *(Traditional herbal medicinal product)* Лікарський засіб, зокрема рослинного походження, який відповідає таким умовам:

- лікарський засіб відповідно до його складу та призначення передбачений для застосування без нагляду лікаря з метою діагностики, без приписання або рецепта або без спостереження за процесом лікування;
- лікарський засіб застосовується у певних концентрації та дозуванні;
- лікарський засіб призначений для орального, зовнішнього або інгаляційного застосування;
- є документальне підтвердження того, що лікарський засіб застосовувався у медичній практиці не менше 30 років у світі та не менше 10 років в Україні;

є досить даних щодо традиційного застосування лікарського засобу (безпека застосування при звичайних умовах, доведена ефективність) (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460)[N][7]).

Фармаконагляд *(Pharmacovigilance)*

Процес, пов'язаний із виявленням, збором, оцінкою, вивченням та запобіганням виникненню побічних реакцій, несприятливих подій після імунізації/туберкулінодіагностики та будь-яких інших питань, пов'язаних з безпекою та ефективністю застосування лікарських засобів, вакцин, туберкуліну (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 №996) [N] [2]).

Наука і діяльність, направлені на виявлення, оцінку, розуміння та запобігання побічних ефектів або будь-яких інших проблем, пов'язаних з лікарськими засобами (див. ВООЗ[2]).

Згідно з цим загальним визначенням основною метою фармаконагляду відповідно до чинного законодавства України є:

- запобігання шкоди від побічних реакцій у людей, що виникають внаслідок застосування зареєстрованих лікарських засобів відповідно або невідповідно до інструкції для медичного застосування або внаслідок трудової діяльності; та
- сприяння безпечному й ефективному застосуванню лікарських засобів, зокрема, шляхом надання своєчасної інформації про безпеку лікарських засобів пацієнтам, працівників з медичною та фармацевтичною освітою і населенню.

Тому фармаконагляд – це діяльність, що сприяє захисту здоров'я пацієнтів та населення.

[2] Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneve: WHO; 2002.

Цільова популяція *(у контексті медичного застосування лікарського засобу) (Target population (treatment); synonym: Treatment target population)*
Пацієнти, які можуть отримувати лікарський засоб відповідно до показання(ь) та протипоказань, що зазначені в інструкції для медичного застосування.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
АІСФ	Автоматизована інформаційна система з фармоконагляду
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ЄС	Європейський Союз
ЗТД	Загальний технічний документ
КМУ	Кабінет Міністрів України
МНН	Міжнародна непатентована назва
МОЗ	Міністерство охорони здоров’я
МФСФ	Майстер-файл системи фармаконагляду
НПФ	Належні практики фармаконагляду
ОІБЗ	Основна інформація з безпеки (Company Core Safety Information)
ПДБЛЗ	Післяреєстраційні дослідження з безпеки лікарського засобу
ПДЕЛЗ	Післяреєстраційні дослідження з ефективності лікарського засобу
ПОДЗ	Перелік основних даних заявника (Company Core Data Sheet)
ПР ЛЗ	Побічна реакція лікарського засобу
ПУР	План управління ризиками
РОЗБ	Регулярно оновлювані звіти з безпеки
СОП	Стандартна операційна процедура
УОВФ	Уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд
ФН	Фармаконагляд
ADI	Acceptable daily intake (щоденна припустима доза)
ADR	Adverse reaction; synonyms: Adverse drug reaction, Suspected adverse (drug) reaction, Adverse effect, Undesirable effect (Побічна реакція лікарського засобу (ПР ЛЗ), підозрювана

	побічна реакція (лікарського засобу), побічний ефект, небажаний ефект)
CCDS	Company Core Data Sheet (Перелік основних даних заявника)
CCSI	Company Core Safety Information (Основна інформація з безпеки)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських препаратів для людини)
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (Координаційна група з процедури взаємного визнання та децентралізованої процедури – для людини)
DIBD	Development international birth date (Міжнародна дата народження лікарського засобу, що знаходиться в стадії розробки)
DSUR	Development Safety Update Report (Оновлюваний звіт з безпеки досліджуваного лікарського засобу, що перебуває у стадії розробки)
EMA	European Medicines Agency (Європейська агенція з лікарських засобів)
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices (Належні практики фармаконагляду)
GCP	Good clinical practice (Належна клінічна практика)
GDP	Good distribution practice (Належна дистриб’юторська практика)
GLP	Good Laboratory Practices (Належна лабораторна практика)
GMP	Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)
IBD	International birth date (Міжнародна дата народження лікарського засобу)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
ICSR	Individual case safety report (Повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою)
ISO	International Organization for Standardization (Міжнародна організація по стандартизації)

PASS	Post-authorisation safety study (Післяреєстраційне дослідження з безпеки)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Комітет з оцінки ризиків у фармаконагляді)
PSMF	Pharmacovigilance system master file (Мастер-файл системи фармаконагляду)
RMP	Risk management plan (План управління ризиками)
SmPC	Summary of Product Characteristics (Коротка характеристика лікарського засобу)

Частина I

МОДУЛЬ I – ФАРМАКОНАГЛЯД ТА СИСТЕМА ЯКОСТІ У ФАРМАКОНАГЛЯДІ

I.A. Вступ

Цей модуль містить рекомендації щодо створення та підтримки систем фармаконагляду належної якості.

Стаття 1 Директиви 2001/83/ЄС [1] та Порядок здійснення фармаконагляду, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року № 996) зареєстрований в Міністерстві юстиції України 19 грудня 2016 року за № 1649/29779 (далі – Порядок) [2] N визначає систему фармаконагляду як систему, що використовується власником реєстраційного посвідчення, Міністерством охорони здоров'я України та/або уповноваженою ним спеціалізованою експертною установою у фармаконагляді (далі – уповноважений орган), N для виконання завдань та обов'язків, перелічених у Томі IX, і створена з метою моніторування безпеки лікарських засобів, вакцин, туберкуліну N (далі – лікарських засобів) та визначення будь-яких змін співвідношення користь/ризик.

Для здійснення діяльності з фармаконагляду власники реєстраційних посвідчень і уповноважений орган щодо здійснення фармаконагляду (далі – організації) повинні запровадити та використовувати ефективні й відповідні для досягнення цілей системи якості. Законодавчі вимоги щодо систем якості були запроваджені Директивою 2010/84/ЄС [3], що внесла зміни до Директиви 2001/83/ЄС [1], і Постановою (ЄС) № 1235/2010 [4], що внесла зміни у Постанову (ЄС) № 726/2004 [5] для посилення фармаконагляду в ЄС. Мінімальні вимоги, яким повинні відповідати системи якості, викладені в Імплементаційній постанові Комісії (ЄС) № 520/2012 (далі – ІП 520/2012) [6] щодо продуктивності діяльності з фармаконагляду, передбаченої Постановою (ЄС) № 726/2004 [5] та Директивою 2001/83/ЄС [1] та положеннями Порядку [2] N.

Разом з обов'язковим дотриманням вимог законодавства, система якості повинна бути адаптована до відповідної організації.

Дотримуючись загальних цілей системи якості, зазначених у підрозділі I.B.4, та керівних принципів, представлених у підрозділі I.B.5, спрямованих на задоволення потреб пацієнтів, спеціалістів системи охорони здоров'я та громадськості стосовно безпеки лікарських засобів, систему якості слід адаптувати до того, наскільки критичним є кожне завдання фармаконагляду для

досягнення цілей його якості для кожного лікарського засобу та/або груп лікарських засобів.

Рекомендації щодо систем якості в цьому модулі відповідають основним принципам Стандартів ISO 9000 з належних практик управління якістю, зокрема Стандартів ISO 9001-2008 з систем управління якістю, виданих Міжнародною організацією зі стандартизації (ISO). Загальне застосування принципів управління якістю до систем фармаконагляду викладене в розділі I.B, а специфічні вимоги – у розділі I.C.

I.B. Структури та процеси

I.B.1.Система фармаконагляду

Система фармаконагляду визначається як система, що використовується організацією для виконання вимог законодавства і обов'язків з фармаконагляду, і призначена для моніторингу безпеки лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, та визначення будь-яких змін в співвідношенні користь/ризик (стаття 1(28d) Директиви 2001/83/ЄС [1], Порядок [2]).

Система фармаконагляду передбачає наявність власної структури, процесів і результатів. Кожен окремий процес фармаконагляду, включно з необхідними структурами, описується у відповідному модулі Настанови з належної практики фармаконагляду (далі – НПФ).

I.B.2. Якість, цілі якості, вимоги до якості та система якості

Для цілей НПФ, що надає рекомендації щодо структур і процесів системи фармаконагляду, система якості може визначатися як сукупність усіх характеристик системи, які вважаються такими, що забезпечують, згідно з оцінкою максимальної правдоподібності, результати, що відповідають цілям фармаконагляду.

Якість – ступенева характеристика, яку можна оцінити. Для встановлення чи було досягнуто необхідного рівня якості, потрібно мати попередньо визначені вимоги до якості. Вимоги до якості – це ті характеристики системи, які ймовірно забезпечать необхідний результат або досягнення цілей якості. Загальні цілі системи якості представлені у підрозділі I.B.4.

Специфічні цілі та вимоги до якості певних структур і процесів системи фармаконагляду належним чином представлені у кожному модулі НПФ.

Система якості є невід'ємною складовою системи фармаконагляду та має свою власну організаційну структуру, процедури, обов'язки, процеси та ресурси, а також належне управління ресурсами, контроль за дотриманням вимог та ведення документації (стаття 8(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

I.B.3. Цикл якості

Система якості повинна базуватися на усіх перелічених нижче видах діяльності:

- планування якості: створення структур, планування інтегрованих та узгоджених процесів;
- забезпечення якості: виконання завдань і обов'язків відповідно до вимог системи якості;
- контроль і забезпечення якості: моніторинг і оцінка того, наскільки ефективно структури і процеси створені та наскільки ефективно процеси здійснюються, а також
- вдосконалення якості: коригування і вдосконалення структур і процесів, у разі необхідності стаття 8(3) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N].

I.B.4. Загальні цілі якості у фармаконагляді

Загальними цілями якості у системі фармаконагляду є:

- дотримання вимог законодавства до завдань і обов'язків з фармаконагляду;
- запобігання шкоди від побічних реакцій у людей, що виникають внаслідок застосування лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, відповідно чи невідповідно до інструкції для медичного застосування або у зв'язку з професійною діяльністю;
- сприяння безпечному та ефективному застосуванню лікарських засобів, зокрема, шляхом своєчасного інформування про безпеку лікарських засобів пацієнтів, спеціалістів системи охорони здоров'я і громадськості; та
- сприяння захисту здоров'я пацієнтів і суспільства.

I.B.5. Принципи належних практик з фармаконагляду

З метою досягнення загальних цілей якості, описаних у підрозділі I.B.4., при створенні усіх структур і процесів, а також при виконанні усіх завдань та обов'язків слід керуватися такими принципами:

- задоволення потреб пацієнтів, спеціалістів системи охорони здоров'я та громадськості стосовно безпеки лікарських засобів;
- забезпечення ефективного керівництва з впровадження системи якості та мотивацій персоналу до досягнення цілей якості;
- залучення усіх співробітників організації до участі у підтримці системи фармаконагляду відповідно до покладених на них завдань та функціональних обов'язків;

- залучення усіх співробітників організації до постійного підвищення якості системи фармаконагляду згідно з циклом якості, описаним в підрозділі І.В.3;
- організація ресурсів і завдання у вигляді таких структур і процесів, які б сприяли активному, ризик-пропорційному, безперервному та всебічному здійсненню фармаконагляду;
- ухвалення рішень повинно відбуватись за умови, коли зібрані всі наявні докази щодо співвідношення користь/ризик лікарських засобів та враховані всі відповідні чинники, що можуть вплинути на співвідношення користь/ризик і на застосування лікарського засобу;
- сприяння активній співпраці між власниками реєстраційних посвідчень, уповноваженими органами, громадськими організаціями системи охорони здоров'я, пацієнтами, спеціалістами системи охорони здоров’я, науковими товариствами та іншими зацікавленими сторонами відповідно до вимог законодавства.

І.В.6. Відповідальність за систему якості в рамках організації

Для здійснення фармаконагляду необхідно мати достатню кількість компетентного, відповідно кваліфікованого і підготованого персоналу (стаття 10(1), стаття 14(1) ІП 520/2012 [6]). В обов’язки персоналу повинно входити дотримання принципів, описаних в пункті І.В.5.

З метою систематичного підходу до якості у системі фармаконагляду відповідно до циклу якості (див. підрозділ І.В.3.), керівники організації відповідають за:

- забезпечення ведення організацією документації з якості, як описано в підрозділі І.В.11.;
- забезпечення можливості контролю документації, що характеризує систему якості, на етапах її створення, схвалення, впровадження та перегляду;
- забезпечення наявності відповідних ресурсів та навчання персоналу (див. підрозділ І.В.7.);
- забезпечення відповідних та в достатніх обсягах приміщень, умов та обладнання (див. підрозділ І.В.8.);
- забезпечення дотримання законодавства (див. підрозділ І.В.9.1.);
- забезпечення відповідного контролю за веденням документації (див. підрозділ І.В.10.);
- перевірку системи фармаконагляду, включаючи її систему якості, через регулярні проміжки часу способом, що враховує ризики, для підтвердження її ефективності (див. підрозділ І.В.12) та вжиття коригуючих і превентивних заходів, у разі необхідності;

- забезпечення механізмів своєчасної та ефективної передачі інформації, включаючи процедури інформування вищих посадових осіб в рамках організації щодо проблем з безпекою застосування лікарських засобів;
- виявлення і дослідження проблем, що виникають у організації щодо підозрюваного недотримання вимог до систем якості та фармаконагляду та вжиття, в разі необхідності, коригуючих, превентивних та ескалаційних заходів;
- забезпечення проведення аудитів (див. підрозділ І.В.12.).

Керівництво організацією слід здійснювати шляхом:

- мотивації усіх співробітників, спираючись на спільні цінності, довіру і свободу говорити й діяти з відповідальністю та з визнанням внеску співробітників у діяльність організації; і
- визначення функцій, обов'язків та повноважень співробітників відповідно до їх компетенції, комунікація та імплементація їх у всій організації.

Персонал уповноваженого органу, який бере участь у процедурах та процесах системи якості, створеної для виконання завдань фармаконагляду, повинен відповідати за належне функціонування цієї системи якості та забезпечувати системний підхід до якості, а також до запровадження та підтримки системи якості (стаття 8(5) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

І.В.7. Навчання персоналу з фармаконагляду

Досягнення організацією необхідної якості процесів здійснення фармаконагляду та їх результатів безпосередньо зумовлюється наявністю компетентного, кваліфікованого і навченого персоналу, у кількості, що забезпечую належну якість здійснення фармаконагляду (див. підрозділ І.В.6.).

Весь персонал, залучений до діяльності з фармаконагляду, повинен проходити первинне та подальше регулярне навчання (стаття 10(3), стаття 14(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [N] [2]). Для власників реєстраційних посвідчень таке навчання у розрізі здійсненні фармаконагляду повинно бути спрямоване на процес діяльності відповідно до функціональних обов'язків персоналу (стаття 10(3) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [N] [2]).

Організація повинна зберігати навчальні плани і документовані записи про підтримку та підвищення кваліфікації персоналу. Навчальні плани повинні моніторуватися та базуватися на оцінці потреб у навчанні.

Навчання повинно забезпечувати безперервне підвищення кваліфікації, запровадження наукових досягнень та професійний розвиток, гарантувати відповідний професійний рівень підготовки співробітників, розуміння ними відповідних вимог фармаконагляду, а також набуття досвіду для виконання доручених завдань і обов'язків. Усі співробітники організації повинні знати, а

також мати вільний доступ до інформації про те, як діяти у разі, коли їм стало відомо про проблему з безпеки лікарських засобів.

У організації повинен існувати процес для перевірки того, що навчання призводить до належного рівня розуміння та знання процесів діяльності з фармаконагляду згідно із та функціональними обов'язками персоналу. Така перевірка також необхідна для визначення організацією потреб у навчанні, відповідно до планів підвищення кваліфікації, розроблених для організацій та для окремих його співробітників.

Організації слід також навчати власних співробітників, функціональні обов'язки яких безпосередньо не пов'язані із здійсненням фармаконагляду, але діяльність яких може впливати на систему фармаконагляду або здійснення фармаконагляду. Така діяльність включає в себе, але не обмежуються діяльністю, що стосуються клінічних випробувань, технічних скарг на препарати, медичної інформації, термінології, продаж і маркетингу, регуляторних питань, законодавчих питань та аудитів.

Персонал організації повинен мати відповідні інструкції про порядок дій при здійсненні критичних процесів у фармаконагляді, включаючи безперервність діяльності (див. підрозділ I.B.11.3.) (стаття 10(4), стаття 14(3) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

I.B.8. Приміщення та обладнання для здійснення фармаконагляду

Для досягнення належної якості процесів з фармаконагляду та їх результатів необхідні наявні відповідні приміщення та обладнання. Приміщення та обладнання включають у себе: офісні площі, системи інформаційних технологій (ІТ), системи зберігання даних, включаючи електронні. Їх слід розташувати, спланувати, сконструювати, адаптувати та підтримувати відповідно до їх призначення та згідно з цілями системи якості (див. розділ I.B.4.); вони повинні бути доступними для безперервної діяльності з фармаконагляду (див. підрозділ I.B.11.3.). Приміщення та обладнання повинні бути наявними та доступними для безперервного використання при здійсненні фармаконагляду, що зокрема забезпечується наявними ризик-орієнтованими планами підтримки безперервної діяльності з фармаконагляду (див. підрозділ I.B.11.3.). Їх слід належним чином перевіряти на придатність та/або оцінювати для підтвердження відповідності визначеній меті. Необхідно мати в наявності процеси для відслідковування діючих версій термінологій (див. модуль VI) та оновлення ІТ систем.

I.B.9. Спеціальні процедури та процеси системи якості

I.B.9.1. Забезпечення дотримання законодавства власниками реєстраційних посвідчень

Для забезпечення дотримання вимог законодавства власники реєстраційних посвідчень повинні виконувати спеціальні процедури і процеси в рамках системи якості з метою:

- безперервного моніторингу даних з фармаконагляду, вивчення можливих варіантів запобігання та мінімізації ризиків та вжиття відповідних заходів (стаття 11(1)(a) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N] (див. модулі IX і XII);
- наукової оцінки усієї інформації щодо ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, для пацієнтів чи суспільного здоров'я, зокрема щодо побічних реакцій, що виникають внаслідок застосування лікарських засобів відповідно або невідповідно до інструкції для медичного застосування, або пов'язаних з професійною діяльністю (стаття 11(1)(b) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N] (див. модулі VI, VII, VIII, IX);
- надання точних і підтверджених даних про серйозні та несерйозні побічні реакції уповноваженим органам в терміни, що визначені законодавством (стаття 11(1)(c) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N] (див. модулі VI і IX);
- надання якісної, цілісної та повної інформації щодо ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, включаючи процес запобігання надання дублюючої інформації та процес підтвердження сигналів (стаття 11(1)(d) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N] (див. модулі V, VI, VII , VIII і IX);
- ефективного обміну інформацією між власником реєстраційного посвідчення і уповноваженим органом, включаючи обмін інформацією щодо нових або змінених ризиків (див. модуль XII і XV), майстер-файлу системи фармаконагляду (далі – МСФС) (див. модуль II), систем управління ризиками (див. модуль V) і XVI), заходів з мінімізації ризиків (див. модуль V і XVI), періодично оновлюваних звітів з безпеки (див. модуль VII), коригуючих і запобіжних заходів (див. модулі II, III і IV) та післяреєстраційних досліджень з безпеки (див. модуль VIII) (стаття 11(1)(e) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N];
- оновлення інформації про препарат власником реєстраційного посвідчення з урахуванням наукових даних (стаття 11(1)(f) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N] (див. модуль XII);

- належного інформування з безпеки лікарських засобів спеціалістів системи охорони здоров'я і пацієнтів (див. модулі XII і XV) (стаття 11(1)(g) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

І.В.9.2. Забезпечення дотримання законодавства уповноваженим органом

Для забезпечення дотримання вимог законодавства уповноважений орган повинен мати спеціальні процедури і процеси в рамках системи якості з метою:

- забезпечення оцінки якості отриманих даних з фармаконагляду, включно з їх повнотою (стаття 15(1) (a) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N];
- забезпечення оцінки даних з фармаконагляду і їх обробки у відповідності до термінів, що визначені законодавством (стаття 11(1)(b) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N];
- забезпечення незалежності при здійсненні фармаконагляду (стаття 11(1)(c) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N];
- забезпечення ефективного обміну інформацією з пацієнтами, спеціалістами охорони здоров'я, власниками реєстраційних посвідчень та громадськістю (стаття 11(1)(d) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N];
- проведення інспекцій, включаючи дореєстраційні інспекції (стаття 11(1)(f) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

Під незалежністю при здійсненні фармаконагляду слід розуміти те, що всі рішення, що пов'язані з питаннями безпеки застосування лікарських засобів, повинні прийматися з єдиною метою – захисту здоров'я пацієнтів та суспільства.

І.В.10. Управління документацією

Організація повинна реєструвати всю інформацію з фармаконагляду і гарантувати, що вона обробляється і зберігається у такий спосіб, який забезпечує її точне надання, інтерпретацію та перевірку (стаття 12(1), стаття 16(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

Система управління документацією повинна охоплювати усі документи, що використовуються організацією при здійсненні фармаконагляду, забезпечувати їх пошук, а також відстеження заходів, вжитих для розслідування питань безпеки, часові рамки таких розслідувань, та рішень з питань безпеки, включаючи їх дати і процес прийняття рішень (стаття 12(1), стаття 16(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

Система управління документацією повинна забезпечувати:

- управління якістю даних з фармаконагляду, включаючи їх повноту, точність та цілісність;
- встановлений своєчасний доступ до всіх записів;
- ефективний внутрішній і зовнішній обмін інформацією; та
- зберігання документації, що стосується системи фармаконагляду, і здійснення фармаконагляду за окремими лікарськими засобами, відповідно до встановлених організацією періодів зберігання документації.

Власники реєстраційних посвідчень повинні запровадити механізми, що забезпечують відслідковування повідомлень про побічні реакції і додаткової (follow-up) інформації (стаття 12(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

У цьому контексті необхідно гарантувати дотримання основоположного права щодо захисту персональних даних при здійсненні усіх видів діяльності з фармаконагляду відповідно до положень законодавства. Захист суспільного здоров'я представляє значний суспільний інтерес, і тому обробка персональних даних буде виправданою якщо персональні дані обробляються тільки у разі необхідності і тільки коли усі залучені сторони оцінюють цю необхідність на кожному етапі процесу фармаконагляду (декларативна частина 17 ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N]. У рамках системи управління документацією на кожному етапі слід вживати відповідних заходів щодо зберігання та обробки даних з фармаконагляду для гарантії безпеки та конфіденційності даних. Такі заходи повинні включати в себе суворе обмеження доступу до документів та баз даних тільки колом офіційно уповноважених осіб, які дотримуються вимог конфіденційності медичних та адміністративних даних.

Слід створити відповідні структури і процеси, що гарантують захист даних та документації з фармаконагляду від знищення протягом необхідного періоду зберігання документації.

Систему управління документацією слід описувати в процесах управління документацією.

I.B.11. Документація системи якості

Усі елементи, вимоги та положення, прийняті для системи якості, повинні систематично і регулярно документуватися у формі письмових процесів і процедур, таких як плани з якості, настанови з якості та записи з якості (стаття 8(4) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

План з якості – документ, у якому викладені цілі якості та процеси, що будуть запроваджені для їх досягнення. Процедура пояснює яким чином процес виконується і може мати формат стандартної операційної процедури чи іншої робочої інструкції або настанови з якості. Настанова з якості описує сферу

застосування системи якості, процеси системи якості та взаємодію між ними. Запис з якості – це документ, що містить інформацію про досягнуті результати чи надає докази, що підтверджують проведену діяльність.

Для систематичного підходу організації слід заздалегідь визначити:

- цілі якості, специфічні для організації, у відповідності до загальних цілей якості, передбачених у підрозділі I.B.4., а також цілі якості, специфічні для структур і процесів, у відповідності з кожним модулем НПФ; та
- методи моніторингу ефективності системи фармаконагляду (див. підрозділ I.B.12.).

Система якості повинна мати документальне відображення у:

- документах з організаційної структури та розподілу функціональних обов'язків для персоналу (див. підрозділи I.B.11.1. та I.B.11.2.);
- навчальних планах та звітах (див. підрозділ I.B.7.) (стаття 10(3), стаття 14(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N];
- інструкціях із забезпечення дотримання законодавства (див. підрозділ I.B.9.) (стаття 11(1), стаття 15(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2][N]);
- відповідних стандартних операційних процедур та/або інструкціях з процедур, які необхідно використовувати у невідкладних ситуаціях, та для забезпечення безперервності діяльності з фармаконагляду (див. підрозділ I.B.11.3.) (стаття 10(4), стаття 14(3) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N];
- індикаторах діяльності, що використовуються для безперервного моніторингу належного здійснення фармаконагляду (стаття 9(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N];
- звітах з аудитів якості та наступних (follow-up) аудитів, із зазначенням дат і результатів (стаття 13(2), стаття 17(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N].

Навчальні плани та документація повинні зберігатися і бути доступними для аудиту та інспекції (стаття 10(3), стаття 14(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N].

Рекомендується, щоб документація системи якості також включала:

- методи моніторингу ефективності роботи системи якості;
- правила та принципи управління документацією;
- документи, створені в результаті здійснення фармаконагляду;

- документи і звіти, що стосуються приміщень і обладнання, включаючи перевірки функціонування, атестаційну та валідаційну діяльність, які демонструють, що вжиті всі заходи, які вимагаються згідно з відповідними нормами, протоколами і процедурами;
- документи, з інформацією про те, що недоліки і відхилення від встановленої системи якості контролюються, що були вжиті коригуючі і превентивні заходи, що були вирішені питання щодо відхилень чи недоліків, і що ефективність вжитих заходів була підтверджена.

I.B.11.1. Додаткова документація системи якості у власників реєстраційних посвідчень

Крім документації, що стосується системи якості, зазначеної у підрозділі I.B.11, власники реєстраційних посвідчень повинні документувати:

- управління своїм персоналом у майстер-файлі системи фармаконагляду (далі – МФСФ) (див. модуль II) (стаття 2(5)(b) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N];
- посадові інструкції, що визначають функціональні обов'язки керівного та підлеглого персоналу (стаття 10(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N];
- організаційну схему, що визначає підпорядкованість керівного та підлеглого персоналу (стаття 10(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N];
- інструкції для критичних процесів (див. I.B.11.3) у МФСФ;
- і свою систему управління записами у МФСФ (див. модуль II) (стаття 2(5)(c) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

Рекомендується, щоб документація з системи якості додатково включала організаційні структури і розподіл функціональних обов'язків та повноважень для всього персоналу, який безпосередньо бере участь у здійсненні фармаконагляду.

Щодо вимог документального оформлення системи якості в МФСФ або його додатках, див. модуль II.

I.B.11.2. Додаткова документація системи якості в уповноваженого органу

Крім документації системи якості, зазначеної у підрозділі I.B.11, повинні бути доступними в достатній мірі деталізовані організаційна структура та розподіл функціональних обов'язків (стаття 2(5)(c) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

Рекомендується, щоб документація системи якості додатково містила організаційні структури та розподіл функціональних обов'язків і повноважень

усього персоналу, безпосередньо залученого до виконання завдань фармаконагляду.

Слід призначити контактних осіб (стаття 14(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N], зокрема, для сприяння взаємодії між уповноваженим органом, власниками реєстраційних посвідчень та особами, які надають інформацію про ризики для здоров'я пацієнтів або суспільного здоров'я, пов'язані із застосуванням лікарських засобів.

І.В.11.3. Критичні процеси фармаконагляду та безперервність діяльності

Критичними процесами фармаконагляду вважаються:

- постійний моніторинг профілю безпеки та оцінки співвідношення користь/ризик, дозволених до медичного застосування лікарських засобів;
- створення, оцінка та імплементація систем управління ризиками та оцінка ефективності мінімізації ризиків;
- збір, обробка, управління, контроль якості, збір необхідної відсутньої інформації, кодування, класифікація, виявлення дублюючих повідомлень, оцінка та своєчасне подання повідомлень про випадки побічних реакцій (повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (ICSRs) від будь-якого джерела;
- управління сигналами;
- планування, підготовка (включаючи оцінку даних та контроль якості), подання та оцінка регулярно оновлюваних звітів з безпеки;
- виконання зобов'язань та відповіді на запити від уповноважених органів, з наданням коректної достовірної інформації в повному обсязі;
- забезпечення взаємодії між системою фармаконагляду та системою контролю якості лікарських засобів;
- комунікація з питань безпеки лікарських засобів між власниками реєстраційних посвідчень та уповноваженими органами, зокрема, повідомлення про зміни у співвідношенні користь/ризик лікарських засобів;
- інформування пацієнтів та спеціалістів системи охорони здоров'я щодо змін у співвідношенні користь/ризик лікарського засобу з метою його ефективного та безпечного застосування;
- оновлення інформації про лікарські засоби відповідно до сучасних наукових медичних даних, включаючи висновки з оцінки та рекомендації відповідного уповноваженого органу;
- внесення змін до реєстраційних матеріалів на лікарські засоби протягом терміну дії реєстраційних посвідчень з питань безпеки з урахуванням ступеню терміновості.

Необхідно створити ризик-орієнтовані плани підтримки безперервної діяльності, що повинні включати:

- запобіжні заходи на випадок подій, що можуть значною мірою вплинути на штатний розклад й інфраструктуру організації в цілому, та на структури і процеси фармаконагляду, зокрема; та
- дублюючі (резервні) системи для обміну терміновою інформацією в межах однієї організації, між організаціями, що виконують спільні завдання з фармаконагляду, а також між власниками реєстраційних посвідчень та уповноваженими органами.

I.B.12. Моніторинг функціонування та ефективності системи фармаконагляду та її системи якості

Процеси моніторингу функціонування та ефективності системи фармаконагляду та системи якості повинні включати:

- перевірку систем посадовими особами, відповідальними за їх управління;
- аудити;
- контроль за дотриманням встановлених законодавством вимог щодо функціонування та ефективності системи фармаконагляду та її системи якості;
- інспекції;
- оцінку ефективності заходів, вжитих з метою мінімізації ризиків лікарських засобів та сприяння їх безпечному та ефективному застосуванню пацієнтами.

Організація може використовувати індикатори ефективності для постійного моніторингу діяльності з фармаконагляду (стаття 9(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N] в частині вимог до якості. Вимоги до якості кожного з процесів фармаконагляду наведені у кожному відповідному модулі НПФ.

Ефективність системи якості повинна контролюватися керівниками організації, які повинні регулярно переглядати документацію системи якості (див. підрозділ I.B.11). Періодичність та обсяг таких переглядів визначаються на підставі оцінки ризиків, для чого необхідно мати попередньо сплановані програми перегляду системи якості. Перегляди системи якості повинні включати перегляд стандартних операційних процедур та/або робочих інструкцій, відхилень від встановленої системи якості, звітів про аудити та інспекції, за використання індикаторів, про які йшлося вище.

З метою забезпечення дотримання вимог до системи якості, управління кадровими ресурсами, відповідності вимогам законодавства, управління документацією та зберігання даних, а також з метою забезпечення

ефективності системи якості, необхідно регулярно проводити ризик-орієнтовані аудити системи якості (стаття 13(1), стаття 17(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N]. Аудити системи якості повинні включати аудит системи фармаконагляду, яка є суб'єктом системи якості. Методи та процеси аудиту викладені в модулі IV. Стосовно системи фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення, то за підсумками кожного аудиту якості необхідно складати звіт та надсилати його керівникам, відповідальним за здійснення аудиту (стаття 13(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N]. Звіт повинен включати результати аудитів організацій чи осіб, яким власник реєстраційного посвідчення делегував повноваження, оскільки вони є частиною системи фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення. Звіт про результати аудиту уповноваженого органу повинен бути надісланий керівнику уповноваженого органу, відповідальному за здійснення аудиту (стаття 17(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

Наслідком моніторингу діяльності та ефективності системи фармаконагляду та її системи якості (включаючи здійснення аудитів) повинна бути імплементація, у разі необхідності, коригуючих та запобіжних заходів. Зокрема, результатом здійснення аудитів повинні бути, в разі необхідності, коригуючі дії, включаючи наступний (follow-up) аудит за усуненням недоліків (стаття 13(1), стаття 17(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N]. Крім того, уповноважений орган повинен мати механізми для моніторингу дотримання власниками реєстраційних посвідчень вимог при виконанні завдань та зобов'язань з фармаконагляду. Він повинен здійснювати подальший моніторинг дотримання вимог законодавства шляхом проведення інспекцій власників реєстраційних посвідчень (стаття 111(1) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2]) [N] (див. модуль III). Настанова з моніторингу дотримання вимог законодавства для кожного з процесів фармаконагляду міститься у кожному відповідному модулі НПФ.

Вимоги та методи оцінки ефективності заходів, вжитих до лікарських засобів з метою мінімізації їх ризиків та сприяння їх безпечному та ефективному використанню пацієнтами, викладені в модулі XVI.

I.B.13. Планування готовності до фармаконагляду в надзвичайних ситуаціях у галузі охорони здоров'я

Будь-яка система фармаконагляду повинна мати можливість бути адаптованою до надзвичайних ситуацій в галузі охорони здоров'я та, за необхідності, повинні бути розроблені плани готовності до дій.

Планування готовності до таких дій в Україні [N] викладене у підрозділі I.C.4.

I.C. Діяльність з фармаконагляду в Україні [N]

I.C.1. Загальні обов'язки з фармаконагляду заявника та власника реєстраційного посвідчення в Україні [N]

Власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за виконання завдань та зобов'язань з фармаконагляду, визначених законодавством (Директива 2001/83/ЄС [1], Постанова (ЄС) № 726/2004 [5], Імплементаційна постанова Комісії (ЄС) № 520/2012 [6] щодо продуктивності діяльності з фармаконагляду, передбаченої Постановою (ЄС) № 726/2004 [5], Директивою 2001/83/ЄС [1], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] та положення Порядку [2]) [N], з метою гарантування відповідальності та зобов'язань щодо його зареєстрованих лікарських засобів та вжиття відповідних заходів в разі необхідності.

З цією метою власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити функціонування системи фармаконагляду (стаття 104(1) Директиви 2001/83/ЄС [1], та положення Порядку [2]) [N] і запровадити й використовувати відповідну та ефективну систему якості для здійснення діяльності з фармаконагляду (стаття 8(1) ІП 520/2012 [5] та положення Порядку [2]) [N].

За певних обставин власник реєстраційного посвідчення може створити більше ніж одну систему фармаконагляду, наприклад, специфічні системи для різних видів лікарських засобів (наприклад, вакцини, безрецептурні лікарські засоби, тощо).

Заявник на державну реєстрацію лікарського засобу повинен розробити опис системи фармаконагляду у форматі МФСФ, який буде підтримуватись власником реєстраційного посвідчення для всіх лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в Україні (див. модуль II). Заявник або власник реєстраційного посвідчення також несе відповідальність за розробку та підтримку систем управління ризиками, специфічних для конкретних лікарських засобів (див. модуль V).

Рекомендації щодо структур і процесів, які власник реєстраційного посвідчення повинен використовувати при виконанні завдань та зобов'язань з фармаконагляду, представлені у відповідних модулях НПФ.

I.C.1.1. Зобов'язання власника реєстраційного посвідчення стосовно уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд/контактної особи з фармаконагляду в Україні [N]

Власник реєстраційного посвідчення повинен мати у штаті [N] у постійному і безперервному розпорядженні уповноважену особу, відповідальну за фармаконагляд (далі – УОВФ)/контактну особу з фармаконагляду

(далі – КОФ) в Україні [N] відповідної кваліфікації (стаття 104(3)(a) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2])[N].

Власник реєстраційного посвідчення повинен подати до уповноваженого органу інформацію (прізвище ім'я по-батькові, інформація про освіту, місцезнаходження, контактні дані) [N] про УОВФ/КОФ (останній параграф статті 104(3) Директиви 2001/83/ЄС) [1] та положення Порядку [2] [N]. У разі змін до цієї інформації необхідно подати заяву на зміни до реєстраційних матеріалів на лікарські засоби протягом дії їх реєстраційного посвідчення [N] відповідно до Постанови (ЕС) № 1234/2008 [8] щодо розгляду змін до умов торгової ліцензії (Regulation (EC) No 1234/2008 on variations to the terms of marketing authorisation) та згідно з Повідомленням Комісії – Настанова щодо різних видів змін до умов торгових ліцензій на лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (Communication from the Commission – Guideline on the Details of the Various Categories of Variations to the Terms of Marketing Authorisations for Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products)[3] [9] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] та положення Порядку [2] [N].

Обов'язки УОВФ/КОФ повинні бути зазначені в посадовій інструкції (стаття 10(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N]. Підпорядкованість УОВФ/КОФ повинна бути визначена в організаційній структурі організації разом з іншим керівним та контролюючим персоналом (стаття 10(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N].

Інформація про УОВФ/КОФ повинна бути внесена до МФСФ (стаття 2(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N] (див. модуль II).

Кожна система фармаконагляду може мати лише одну УОВФ. УОВФ може працювати більше ніж на одного власника реєстраційного посвідчення для спільних або окремих систем фармаконагляду, або може виконувати роль УОВФ для більш ніж для однієї системи фармаконагляду одного власника реєстраційного посвідчення за умови, що УОВФ зможе виконувати усі зобов'язання, щоб забезпечити функціонування належної системи фармаконагляду.

Уповноважений орган має легітимну можливість вимагати призначення контактної особи з фармаконагляду на національному рівні, підпорядковану УОВФ. Підпорядкованість в даному контексті стосується завдань та зобов'язань з фармаконагляду, а не обов'язково безпосереднього підпорядкування контактної особи з фармаконагляду УОВФ як керівнику. КОФ на національному рівні може діяти як УОВФ.

[3] Див. Volume 2C of the Rules Governing Medicinal Products in the EU; http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm

Власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати, що УОВФ має достатні повноваження для впливу на показники системи якості та на діяльність з фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення (стаття 10(2) ІП 520/2012 [6]). Тому власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити УОВФ доступ до МСФС, повноваження щодо нього та отримання повідомлень про будь-які зміни в МСФС згідно з модулем II (див. підрозділ I.C.1.3). Повноваження УОВФ щодо системи фармаконагляду та МСФС повинні давати УОВФ можливість внесення змін до системи фармаконагляду, надання пропозицій до планів управління ризиками (див. модуль V), а також участі у підготовці регулюючих заходів з питань безпеки у зв'язку із надзвичайними ситуаціями, що змінюють профіль безпеки лікарського засобу (див. модуль XII).

Загалом, власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати наявність структур та процесів, які б надавали УОВФ можливість виконувати покладені на неї функціональні обов'язки (див. підрозділ I.C.1.3). З цією метою власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити механізми, за допомогою яких УОВФ матиме змогу отримувати всю релевантну (значущу) інформацію та мати доступ до всієї інформації, яку вважатиме релевантною (значущою), зокрема щодо:

- проблем безпеки та будь-якої інформації, що стосується оцінки співвідношення користь/ризик лікарських засобів, охоплених системою фармаконагляду;
- поточних або завершених клінічних випробувань та інших досліджень, про які стає відомо власнику реєстраційного посвідчення та які можуть мати відношення до безпеки лікарських засобів;
- інформації з інших джерел (не власна інформація власника реєстраційного посвідчення), наприклад, від тих, з ким власник реєстраційного посвідчення має договірні відношення; та
- процедур, що стосуються фармаконагляду, які власник реєстраційного посвідчення має у своєму розпорядженні на кожному рівні з метою забезпечення узгодженості діяльності організації та відповідності вимогам законодавства.

Керівний персонал організації повинен повідомляти УОВФ про результати регулярних переглядів системи якості, про які йшлося в розділах I.B.5., I.B.6. та I.B.12., та вжиті заходи.

УОВФ повинна періодично отримувати інформацію щодо дотримання вимог законодавства. Ця інформація також може використовуватись для надання УОВФ доказів дотримання власником реєстраційного посвідчення зобов'язань в частині виконання планів управління ризиками та систем післяреєстраційної безпеки лікарських засобів.

Керівний персонал організації повинен інформувати УОВФ про заплановані аудити з фармаконагляду. УОВФ повинна мати змогу ініціювати аудит у випадку його доцільності. Керівникам слід надавати УОВФ копію плану коригуючих та запобіжних заходів після кожного аудиту, що стосується системи фармаконагляду, за яку УОВФ несе відповідальність з тим, щоб УОВФ могла вжити відповідні коригуючі заходи.

Власник реєстраційного посвідчення повинен запровадити процедуру, яка б давала змогу УОВФ отримувати інформацію з бази даних побічних реакцій (або інших систем збору повідомлень про побічні реакції), наприклад, для надання у будь-який час відповіді на термінові запити від уповноважених органів. Якщо ця процедура вимагає залучення додаткового персоналу, наприклад, спеціаліста з баз даних, тоді це потрібно врахувати при створенні власником реєстраційного посвідчення механізмів підтримки роботи УОВФ в неробочий час.

У випадках, коли власник реєстраційного посвідчення планує розширити номенклатуру своїх лікарських засобів, наприклад, шляхом придбання іншої компанії або окремих лікарських засобів іншого власника реєстраційного посвідчення, УОВФ повинна бути поінформована про це якомога раніше з метою оцінки потенційного впливу цього розширення на систему фармаконагляду та її відповідної адаптації. УОВФ також може брати участь у визначенні, які дані з фармаконагляду слід вимагати у іншої компанії до або після її придбання. В даній ситуації УОВФ повинна бути ознайомлена з відповідними розділами угоди, що стосуються зобов'язань з фармаконагляду й обміну інформацією з безпеки, та мати повноваження вимагати внесення змін.

Якщо власник реєстраційного посвідчення має намір встановити партнерські стосунки з іншим власником реєстраційного посвідчення, організацією чи особою, яка безпосередньо або опосередковано впливає на систему фармаконагляду, необхідно заздалегідь поінформувати про це УОВФ і залучити її до підготовки відповідних договорів (див. підрозділ I.C.1.5.) з тим, щоб до них увійшли всі необхідні положення, які стосуються системи фармаконагляду.

I.C.1.2. Кваліфікації уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд/контактної особи з фармаконагляду в Україні [N]

Власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати, що УОВФ/КОФ в Україні [N] отримала відповідні практичні та теоретичні знання, необхідні для здійснення діяльності з фармаконагляду (стаття 10(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N]. УОВФ/КОФ в Україні [N] повинна мати навички управління системою фармаконагляду та досвід і знання, або мати доступ до знань, у таких сферах, як медицина, фармація, а також епідеміологія та біостатистика. У випадках, коли УОВФ/КОФ в Україні [N] не має вищої медичної освіти у відповідності до статті 24 Директиви 2005/36/ЄС [10] та положень Порядку [2] [N], власник реєстраційного посвідчення повинен

забезпечити доступ УОВФ/КОФ в Україні [N] до спеціаліста з вищою медичною освітою (тобто у відповідності до статті 24 Директиви 2005/36/ЄС [10] та положень Порядку [2])[N] з метою отримання від нього допомоги, і це повинно бути належним чином документально оформлено (стаття 10(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N].

Заявник або власник реєстраційного посвідчення повинен оцінити рівень кваліфікації УОВФ /КОФ в Україні [N] до її призначення, наприклад, шляхом перегляду дипломів про вищу медичну або фармацевтичну освіту (провізор, клінічний провізор) [N], визначення рівня знань вимог з фармаконагляду в Україні [N] та досвіду роботи у фармаконагляді.

Заявник або власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити УОВФ /КОФ в Україні [N] навчання щодо своєї системи фармаконагляду. Таке навчання доцільно провести до того, як УОВФ /КОФ в Україні [N] обійме посаду та відповідно його задокументувати. У разі потреби можна провести додаткове навчання УОВФ /КОФ в Україні [N] щодо лікарських засобів, які охоплює система фармаконагляду.

I.C.1.3. Функціональні обов'язки уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд /контактної особи з фармаконагляду в Україні [N]

УОВФ /КОФ в Україні [N] є фізичною[4] особою.

УОВФ /КОФ в Україні [N], призначена власником реєстраційного посвідчення, повинна мати відповідний рівень кваліфікації (див. підрозділ I.C.1.2.) та постійно і безперервно знаходитись в розпорядженні власника реєстраційного посвідчення (див. розділ підрозділ I.C.1.1.) (стаття 104(3)(a) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2])[N]. УОВФ/КОФ в Україні [N] повинна проживати та працювати в Україні [N] (останній параграф статті 104(3) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2])[N]. На випадок відсутності УОВФ /КОФ в Україні [N] необхідно передбачити наявність резервного спеціаліста (стаття 2(1)(d) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]), який виконуватиме обов'язки УОВФ /КОФ в Україні на період її відсутності [N], і який повинен бути доступним через контакти УОВФ /КОФ в Україні [N]. УОВФ /КОФ в Україні [N] повинна гарантувати, що такий резервний спеціаліст володіє усією інформацією, необхідною для виконання його функціональних обов'язків.

УОВФ повинна відповідати за створення та підтримку системи фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення (останній параграф статті 104(3) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2]) [N], а тому вона повинна мати достатні повноваження для впливу на результативність системи якості й на діяльність з фармаконагляду (стаття 10(2) ІП 520/2012 [6]) та

[4] Фізична особа – це реальна людина на відміну від юридичної, яка є організацією.

сприяти, підтримувати і вдосконалювати дотримання вимог законодавства (стаття 2(1)(а) ІП 520/2012 [6]). Таким чином, УОВФ /КОФ в Україні [N] повинна мати доступ до МСФС (див. модуль II) та мати офіційні повноваження для забезпечення та гарантування того, що інформація в МСФС є точним та сучасним відображенням системи фармаконагляду, за яку УОВФ несе відповідальність.

Що стосується лікарських засобів, які охоплює система фармаконагляду, УОВФ /КОФ в Україні [N] може мати такі специфічні обов'язки:

- мати загальну характеристику профілів безпеки лікарських засобів та будь-яких виявлених сигналів з безпеки;
- володіти у повному обсязі [N] інформацією щодо будь-яких умов чи обов'язків, що були передумовою видачі реєстраційних посвідчень та інших зобов'язань, що стосуються безпеки застосування лікарських засобів;
- володіти у повному обсязі [N] інформацією щодо заходів з мінімізації ризиків;
- володіти у повному обсязі [N] інформацією щодо змісту планів управління ризиками та мати достатні повноваження для впливу на них;
- брати участь у рецензуванні та затвердженні протоколів післяреєстраційних досліджень з безпеки лікарських засобів (далі – ПДБЛЗ), що проводяться в Україні [N], чи згідно з погодженим в Україні [N] планом управління ризиками;
- володіти у повному обсязі [N] інформацією щодо ПДБЛЗ, що проводяться на вимогу уповноваженого органу, включно з результатами таких досліджень;
- забезпечувати здійснення фармаконагляду та подання всіх, пов'язаних з цим документів, згідно із законодавством та належної практики фармаконагляду;
- забезпечувати необхідну якість, включаючи коректність та повноту, даних з фармаконагляду, що подаються до МОЗ України та до уповноваженого органу;
- забезпечувати повну та оперативну відповідь на будь-який запит МОЗ України [N] та уповноваженого органу щодо надання додаткової інформації, необхідної для оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу;
- надавати уповноваженому органу будь-яку іншу інформацію, що стосується оцінки співвідношення користь/ризик;
- надавати пропозиції при підготовці регуляторних заходів у відповідь на виникаючі проблеми з безпеки (наприклад, зміни до матеріалів реєстраційного досьє, термінові обмеження з міркувань безпеки та повідомлення для пацієнтів та спеціалістів системи охорони здоров'я);

- працювати як єдина контактна особа з фармаконагляду для уповноваженого органу з цілодобовим доступом, а також як контактна особа для інспекцій з фармаконагляду.

Таке коло відповідальності за систему фармаконагляду означає, що УОВФ /КОФ в Україні [N] здійснює нагляд за функціонуванням системи фармаконагляду у всіх її аспектах, включно з її системою якості (наприклад, стандартні операційні процедури, контрактні угоди, операції з базами даних, дотримання вимог якості, повноти даних та своєчасності надання термінових повідомлень про побічні реакції та регулярно оновлюваних звітів з безпеки, звіти з аудитів та навчання персоналу з питань фармаконагляду). Зокрема, що стосується бази даних побічних реакцій, УОВФ /КОФ в Україні [N] повинна знати валідаційний статус бази даних, якщо валідація проводилась, включаючи будь-які помилки, що виникли під час валідації, та коригуючі заходи, вжиті для їх усунення. Слід також інформувати УОВФ /КОФ в Україні [N] щодо суттєвих змін у базах даних (наприклад, змін, що можуть спричинити вплив на діяльність з фармаконагляду).

УОВФ /КОФ в Україні [N] може делегувати певні завдання відповідно підготованому та кваліфікованому персоналу, з контролем їх виконання. Наприклад, діяти як спеціаліст з безпеки певних лікарських засобів за умови, що УОВФ /КОФ в Україні [N] здійснює контроль за системою в цілому та нагляд за профілем безпеки всіх лікарських засобів власника реєстраційного посвідчення. Делегування таких повноважень повинно бути оформлене документально.

I.C.1.4. Специфічні процеси системи якості власника реєстраційного посвідчення в Україні [N]

На виконання вимог, зазначених у підрозділі I.B.9.1., власник реєстраційного посвідчення повинен запровадити додаткові специфічні процеси системи якості для гарантування:

- подання інформації про побічні реакції до уповноваженого органу [N] в межах встановлених строків (стаття 11(c) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N];
- моніторингу використання термінології, зазначеної у статті 25(1) ІП 520/2012 [6], систематичного або шляхом довільної регулярної оцінки (стаття 25(3) ІП 520/2012 [6]);
- зберігання мінімальної кількості елементів МФСФ (модуль II) (див. стаття 2 ІП 520/2012 [6] і модуль II) до того часу, поки існує система, описана в МФСФ, та щонайменше протягом наступних 5 років після того, як власник реєстраційного посвідчення офіційно завершив її використання (стаття 12(2) ІП 520/2012 [6]);

- зберігання даних з фармаконагляду та документів, що стосуються лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, протягом дії реєстраційних посвідчень та принаймні 10 років після закінчення їх дії (стаття 12(2) ІП 520/2012 [6]);
- того, що власник реєстраційного посвідчення оновлює інформацію про лікарські засоби на сучасному рівні з врахуванням останніх наукових даних, включно з оцінкою та рекомендаціями, оприлюдненими через веб-сайт уповноваженого органу [N] та на підставі постійного моніторингу інформації, опублікованої на даному веб-сайті (стаття 11(1)(g) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])[N].

Зазначені вище періоди зберігання даних та документів застосовуються у випадках, якщо вимоги законодавства не передбачають більш тривалий термін їх зберігання (стаття 12(2) ІП 520/2012 [6]).

Протягом терміну зберігання повинна гарантуватися можливість пошуку [N] (віднаходження) документів. Документи можуть зберігатися в електронному форматі за умови, що електронна система відповідним чином перевірена та існують належні процедури гарантування безпеки системи, доступу до інформації та її резервного копіювання. Якщо документи переводяться з паперового у електронний формат, процес переводу має забезпечувати, щоб вся інформація з оригінального формату трансформувалась в електронний в прийнятному вигляді та щоб носії інформації, що використовуються для її зберігання, з плином часу залишались зчитуваними.

У випадках, коли бізнес власника реєстраційного посвідчення передається іншому суб'єкту господарювання, документи передаються у повному обсязі.

I.C.1.5. Вимоги до системи якості для виконання завдань фармаконагляду, що здійснюються власником реєстраційного посвідчення на договірних умовах

Власник реєстраційного посвідчення може укладати договори на певні види діяльності у фармаконагляді з третіми сторонами (стаття 6(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N], тобто, з іншими фізичними та/або юридичними особами (якщо вимоги до фізичних та/або юридичних осіб є однаково прийнятними), включаючи виконання обов'язків УОВФ/КОФ в Україні [N]. При цьому, повна відповідальність за повноту і точність МФСФ залишається за власником реєстраційного посвідчення (див. модуль II) (стаття 6(1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]) [N]. Остаточну відповідальність за виконання усіх завдань та зобов'язань з фармаконагляду, за якість та цілісність системи фармаконагляду завжди несе власник реєстраційного посвідчення (положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]) [N].

Якщо власник реєстраційного посвідчення уклав угоду з третьою стороною на виконання деяких видів діяльності з фармаконагляду, за ним залишається відповідальність за забезпечення ефективної системи якості при виконанні таких завдань (стаття 11(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N]. Всі настанови з НПФ є також чинними для тієї фізичної та/або юридичної особи, з якою був укладений договір на виконання зазначених вище завдань.

При передачі частини своїх[N] завдань з фармаконагляду[N] іншій організації (іншій фізичній та/або юридичній особі)[N] власник реєстраційного посвідчення повинен укласти субпідрядні договори (стаття 6(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N], які повинні бути детальними, відповідати сучасній ситуації та чітко визначати договірні відносини між власником реєстраційного посвідчення й іншою організацією, описувати порядок делегування завдань та відповідальності кожної сторони. Опис договірної діяльності та/або послуг повинні бути включені до МФСФ (стаття 6(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N], а перелік субпідрядних договорів повинен бути оформленим у вигляді додатку до МФСФ із зазначенням лікарських засобів та відповідних території(й) (стаття 6(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])[N] (див. модуль II). Підрядна організація може бути об'єктом інспекції з боку уповноваженого органу.

Договори повинні забезпечувати дотримання юридичних вимог кожною з сторін. Власник реєстраційного посвідчення повинен включити в договір детальний опис делегованих завдань, відповідної взаємодії та обміну даними між сторонами, разом з, наприклад, узгодженою термінологією, інструментами, делегованими правами та строками. Договори також повинні містити чітку інформацію щодо практичного управління фармаконаглядом та пов'язаних з ним процесів, включаючи процеси підтримки баз даних з фармаконагляду. Крім того, в договорах повинні бути зазначені процеси, що діють на постійній основі, для перевірки дотримання погоджених положень. Для цього рекомендується використовувати регулярні ризик-орієнтовані аудити або інші методи контролю та оцінки фізичних та/або юридичних осіб власником реєстраційного посвідчення.

Зобов'язання власника реєстраційного посвідчення стосовно УОВФ у даному контексті представлено у підрозділі I.C.1.1

I.C.2. Загальні зобов'язання з фармаконагляду в рамках регуляторної політики України

МОЗ України як центральний орган виконавчої влади уповноважує спеціалізовану експертну установу (далі – уповноважений орган), що несе відповідальність за виконання завдань та зобов'язань з фармаконагляду, з метою гарантування вжиття у разі необхідності відповідних заходів[N].

З цією метою уповноважений орган повинен мати систему фармаконагляду (стаття 101(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]), а також запровадити та використовувати адекватну та ефективну систему якості для виконання його діяльності з фармаконагляду (стаття 8(1) ІП 520/2012 [6]).

МОЗ України [N] та уповноважений орган повинні співпрацювати щодо постійного вдосконалення системи фармаконагляду, здатної досягти високих стандартів захисту здоров'я населення при застосуванні лікарських засобів, включаючи взаємодію для оптимального використання доступних ресурсів (стаття 28е Постанови (ЄС) № 726/2004 [5].

Вимога, представлена у підрозділі I.B.11.2., згідно з якою уповноважений орган повинен забезпечити доступ до чіткого опису організаційних структур, розподілу завдань та обов'язків, а також контактних даних (стаття 14(1) ІП 520/2012 [6]), повинна стосуватися взаємодії між МОЗ України [N], уповноваженим органом, власниками реєстраційних посвідчень та особами, які надають інформацію про ризики при застосуванні лікарських засобів.

Рекомендації щодо структур та процесів, які дають можливість МОЗ України [N] та уповноваженому органу виконувати завдання та зобов'язання з фармаконагляду, наведена у відповідних модулях НФП.

I.C.2.1. Роль Міністерства охорони здоров'я України

МОЗ України – установа, яка здійснює реєстрацію лікарських засобів, видає реєстраційні посвідчення на лікарські засоби, приймає рішення про повну або тимчасову заборону лікарського засобу (див. розділ I.C.2.3) [N].

I.C.2.2. Роль та загальні функції уповноваженого органу

Уповноважений орган здійснює нагляд за безпекою лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в Україні, та надає рекомендації щодо заходів, спрямованих на забезпечення їх безпечного та ефективного застосування, шляхом координації процесів оцінки, розробки та впровадження вимог законодавства з фармаконагляду і їх моніторингу.

Уповноважений орган забезпечує координацію діяльності, технічну, наукову та адміністративну підтримку структурного підрозділу з фармаконагляду.

Уповноважений орган здійснює фармаконагляд, залучаючи до цього процесу спеціалістів системи охорони здоров'я усіх закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності, власників реєстраційних посвідчень, пацієнтів та організації, що захищають права пацієнтів.

Уповноважений орган уповноважує своїх регіональних представників організовувати та контролювати здійснення фармаконагляду на регіональному рівні за підтримки керівників усіх ланок охорони здоров'я та лікарів закладів охорони здоров'я незалежно від підпорядкування і форм власності, заявників, керівників та працівників органу виконавчої влади у сфері якості лікарських засобів.

Уповноважений орган відіграє провідну роль в інформаційному обміні з власниками реєстраційних посвідчень. Зобов'язання для кожного процесу фармаконагляду наведені у відповідних модулях НПФ.

Уповноважений орган з метою виконання завдань та досягнення цілей співпрацює з іншими державними органами та структурами у разі необхідності[N].

Специфічні завдання уповноваженого органу з фармаконагляду охоплюють:

- ведення бази даних побічних реакцій/відсутності ефективності лікарських засобів[N] (стаття 57(d) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2])[N];
- моніторинг відібраної медичної літератури на предмет повідомлень про побічні реакції на лікарські засоби, що містять певні діючі речовини (стаття 27 Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2])[N] (див. модуль VI);
- оцінку регулярно оновлюваних звітів з безпеки (див. модуль VII) та нагляд за післяреєстраційними дослідженнями з безпеки лікарських засобів (див. модуль VIII) (положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7][N];
- завдання, пов'язані з виявленням сигналів (стаття 28a(1)(c) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5], статті 18-24 ІП 520/2012 [6]) (див. модуль IX);
- подальше відстеження у часі проблем з безпеки та інших питань з фармаконагляду (див. модуль XII);
- сприяння оперативному розповсюдженню інформації з питань безпеки лікарських засобів серед спеціалістів системи охорони здоров'я (стаття 57(e) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2])[N] (див. модуль XV);
- розповсюдження інформації щодо проблем з безпеки серед широкого загалу, зокрема, шляхом розміщення інформації на веб-сайті

уповноваженого органу (стаття 57(f) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2]) [N] (див. модуль XV);

- оцінка оновлень систем управління ризиками (стаття 28a(1)(b) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2]) [N] (див. модуль V);
- моніторинг результатів заходів з мінімізації ризиків (стаття 28a(1)(a) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2]) [N] (див. модуль XVI);
- надання рекомендацій з будь-яких питань, що стосуються фармаконагляду за лікарськими засобами та систем управління ризиками, включаючи моніторинг ефективності таких систем (стаття 56(1)(aa) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2]) [N];
- оцінка заяв та формування висновків, що є підставою для видачі реєстраційних посвідчень, внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє, призупинення або заборону дії реєстраційних посвідчень (положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]) [N];
- підготовка висновків стосовно проблем з безпеки, що виникають після видачі реєстраційних посвідчень (положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] [N].

I.C.2.3. Специфічні процеси системи якості уповноваженого органу

Для виконання вимог, викладених в I.B.9.2., в Україні [N] уповноважений орган повинен запровадити додаткові специфічні процеси системи якості з метою:

- моніторингу та валідації використання термінології, зазначеної у стаття 25(1) ІП 520/2012 [6], систематично або шляхом регулярної довільної оцінки (стаття 25(3) ІП 520/2012 [6];
- оцінки та обробки даних з фармаконагляду відповідно до строків, передбачених законодавством (стаття 15(1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]) [N];
- забезпечення ефективної комунікації відповідно до положень статті 106a Директиви 2001/83/ЄС [1] (стаття 15(1)(d) ІП 520/2012 [6]), та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] [N] (див. модуль XV);
- організації зберігання основних документів, що описують системи фармаконагляду, протягом часу існування цих систем та протягом щонайменше наступних 5 років після офіційного завершення дії систем

фармаконагляду (стаття 16(2) ІП 520/2012 [6] та положення наказу МЮУ [11]) [N];

- забезпечення того, щоб дані з фармаконагляду та документи, що стосуються кожного окремо взятого лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування в Україні [N], зберігались протягом терміну дії реєстраційного посвідчення та щонайменше протягом 10 наступних років після завершення його дії (стаття 16(2) ІП 520/2012 [6] та положення наказу МЮУ [11]) [N].

У цьому контексті, документи, що стосуються лікарського засобу, включають документи для референтних лікарських засобів у випадках, коли це доцільно.

Необхідно дотримуватись зазначених вище термінів зберігання документів крім випадків, коли законодавство України вимагає, щоб вони були довшими (стаття 16(2) ІП 520/2012 [6] та положення наказу МЮУ [11]) [N].

Протягом зазначеного вище терміну зберігання документів повинна гарантуватися можливість доступу до них.

Документи можуть зберігатися в електронному форматі за умови, що електронна система була відповідним чином перевірена [N] /валідована, та існують належні заходи забезпечення її захисту, доступу до даних та їх резервного копіювання. Якщо документи з фармаконагляду переводяться з паперового в електронний формат, процедура переводу має гарантувати, що вся інформація оригіналу зберігається в читабельному вигляді та носії, призначені для зберігання інформації, з часом залишатимуться придатними для зчитування.

Законодавчі вимоги до ведення документації (див. розділ I.B.10.) передбачають доступ до записів в межах України [N].

Крім зазначеного вище, уповноважений орган повинен запровадити процедури для збору і реєстрації усіх підозрюваних побічних реакцій, що виникають на території України [N] (див. модуль VI) (стаття 15(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

Уповноважений орган повинен запровадити процедури для моніторингу літератури у відповідності зі статтею 27 Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку[2] [N] (див. модуль VI НПФ) (стаття 15(3) ІП 520/2012).

Крім документального оформлення системи якості згідно з I.B.11 та I.B.11.2, уповноважений орган повинен чітко визначити та, до необхідної міри, зробити доступними організаційні структури та розподіл завдань і обов'язків (стаття 14(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N], а також контактні дані (стаття 14(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N], зокрема, для полегшення взаємодії між уповноваженим органом, власниками реєстраційних посвідчень та особами, які повідомляють про ризики при застосуванні лікарських засобів для здоров'я пацієнтів та здоров'я населення.

Аудит уповноваженого органу (див. підрозділ I.B.12) повинен здійснюватися за загальноприйнятною методологією (стаття 17(1) ІП 520/2012 [6]) (див. модуль IV).

I.C.2.4. Прозорість системи якості уповноваженого органу

За результатами діяльності з фармаконагляду та аудитів системи якості уповноважений орган повинен оприлюднювати звіт[N].

I.C.3. Захист інформації в Україні

Усі вимоги законодавства, включаючи ті, що стосуються управління записами та викладені в підрозділі I.B.10, повинні застосовуватися без шкоди для зобов'язань уповноваженого органу або для зобов'язань власників реєстраційних посвідчень щодо обробки персональних даних відповідно до положень Директиви 95/46/ЄС [12].

I.C.4. Планування готовності в Україні [N] до фармаконагляду в надзвичайних ситуаціях в галузі охорони здоров'я

Системи фармаконагляду власників реєстраційних посвідчень та уповноваженого органу повинні бути здатними до адаптації до надзвичайних ситуацій в сфері громадського здоров'я. При необхідності повинні бути розроблені плани готовності (див. підрозділ I.B.13.).

Надзвичайна ситуація в сфері громадського здоров'я – це загроза громадському здоров'ю, офіційно визнана МОЗ України[N], ВООЗ або ЄС в рамках Рішення № 2119/98/ЄС Європейського парламенту і Ради Європи [13].

Вимоги до фармаконагляду у надзвичайних ситуаціях в сфері громадського здоров'я повинні розглядатися МОЗ України та уповноваженим органом окремо для кожного випадку та відповідним чином інформувати власників реєстраційних посвідчень та громадськість шляхом оприлюднення уповноваженим органом повідомлень на його веб-сайті.

Частина II

МОДУЛЬ II – МАЙСТЕР-ФАЙЛ СИСТЕМИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ

II.A. Вступ

Законодавчу вимогу щодо ведення та надання на запит майстер-файлу системи фармаконагляду (МФСФ) власниками реєстраційних посвідчень було введено Директивою 2010/84/ЄС [3], що внесла зміни відносно фармаконагляду до Директиви 2001/83/ЄС [1] (див. преамбулу (7) і (35), статтю 23(4), статтю 104(3)(b) Директиви 2010/84/ЄС), і Регламентом (ЄС) № 1235/2010 [4], що вніс зміни відносно фармаконагляду лікарських засобів для людини у Регламент (ЄС) № 726/2004 [5] (див. преамбулу (22) і (25), статтю 16(3a) Постанови (ЄС) № 1235/2010) з метою гармонізації та посилення діяльності з фармаконагляду в ЄС та положеннями Порядку [2] N.

Визначення майстер-файлу системи фармаконагляду надано у статті 1(28e) Директиви 2001/83/ЄС [1] та Порядком N [2], а мінімальні вимоги щодо його змісту та підтримки викладені в Імплементаційній постанові Комісії (ЄС) № 520/2012 (далі – ІП 520/2012) [6] щодо ведення діяльності з фармаконагляду, передбаченої Регламентом (ЄС) № 726/2004 [5] та Директивою 2001/83/ЄС [6]. Детальні вимоги, викладені в Імплементаційній постанові Комісії, додатково обґрунтовуються настановою у даному модулі Належних практик з фармаконагляду.

МФСФ повинен бути розміщений у офісі за місцезнаходженням, де ведеться основна діяльність з фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення, або, де працює уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд (УОВФ), (або контактна особа з фармаконагляду в Україні, підпорядкована УОВФ (далі – КОФ в Україні) N (стаття 7(1) ІП 520/2012 [6]).

Подання узагальнених даних про систему фармаконагляду до уповноваженого органу є вимогою до заяви на державну реєстрацію (дир. ст. 8(3)(ia)) (положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]) N. Зазначені узагальнені дані про систему фармаконагляду повинні містити інформацію про місцезнаходження МФСФ (див. розділ II.B.2.1).

Цей модуль містить детальний опис щодо вимог до МФСФ, включаючи його ведення, зміст та надання до уповноваженого органу.

II.B. Структури та процеси

Наявність МФСФ є законодавчою вимогою ЄС, України. N У даному модулі представлені вимоги до МФСФ, що застосовуються для будь-якого лікарського засобу, зареєстрованого в ЄС, Україні N, незалежно від процедури

реєстрації. Вимоги до змісту та ведення МФСФ діють незалежно від організаційної структури власника реєстраційного посвідчення, включаючи будь-яку субпідрядну або делеговану діяльність, чи місцезнаходження, де вона здійснюється. Незалежно від того, де здійснюються інші види діяльності (окрім фармаконагляду) [N], місце постійного проживання УОВФ (або КОФ в Україні) [N], місцезнаходження, де вона виконує свої функціональні обов'язки, повинні бути в межах ЄС, України. [N] МФСФ повинен знаходитись або бути доступним [N] в межах України. [N]

Зміст МФСФ має відображати глобальну доступність інформації з безпеки лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в ЄС, Україні [N], представляючи інформацію щодо системи фармаконагляду, яка застосовується на глобальному, місцевому та регіональному рівні.

II.B.1. Цілі

МФСФ повинен описувати систему фармаконагляду та підтверджувати/документувати її відповідність вимогам законодавства. Окрім дотримання вимог щодо МФСФ, викладених у законодавстві та настанові, МФСФ повинен також сприяти належному плануванню та проведенню аудитів заявником або власником реєстраційного посвідчення, виконанню контролюючих функцій УОВФ (або КОФ в Україні) [N] і проведенню уповноваженим органом інспекцій чи іншого контролю за дотриманням вимог. МФСФ містить огляд системи фармаконагляду, який може вимагатися та оцінюватися уповноваженим органом під час процедури реєстрації або в післяреєстраційний період.

Шляхом створення та ведення МФСФ власник реєстраційного посвідчення та УОВФ матимуть змогу:

- гарантувати, що система фармаконагляду була впроваджена відповідно до вимог;
- підтвердити відповідність системи фармаконагляду вимогам законодавства;
- отримати інформацію про недоліки системи фармаконагляду або недотримання вимог законодавства;
- отримати інформацію про ризики або поточні порушення у реалізації окремих напрямків здійснення фармаконагляду.

Використання цієї інформації має сприяти належному управлінню та вдосконаленню системи фармаконагляду.

Вимоги до подання власником реєстраційного посвідчення до уповноваженого органу узагальнених даних про систему фармаконагляду, надання МФСФ та історії внесених змін повинні забезпечувати планування і ефективне проведення уповноваженим органом інспекції на основі ризик-орієнтованого підходу.

Обов'язки щодо МФСФ з боку власників реєстраційних посвідчень та заявників, уповноважених органів та Європейської агенції лікарських засобів (ЕМА) докладно описані в розділі С (див. II.C.1.).

II.B.2. Реєстрація та ведення

II.B.2.1. Узагальнені дані про систему фармаконагляду заявника

Згідно статті 8(3) (ia) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] [N] у модулі 1.8.1 заяви про державну реєстрацію лікарського засобу повинен бути представлений короткий опис системи фармаконагляду заявника, що містить наступну інформацію:

- підтвердження того, що заявник має у своєму розпорядженні УОВФ; КОФ в Україні, якщо вона відмінна від УОВФ;[N]
- країна-член ЄС, де проживає УОВФ та здійснює, покладені на неї обов'язки;
- контактні дані УОВФ та контактні дані КОФ в Україні;[N]
- гарантійний лист заявника про забезпечення функціонування належної системи нагляду за безпекою лікарських засобів при їх медичному застосуванні, у тому числі в Україні;[N]
- місцезнаходження МФСФ для лікарського засобу.

Від заявників на реєстрацію традиційних рослинних лікарських засобів по спрощеній процедурі та власників таких реєстраційних посвідчень не вимагається надання узагальнених даних про їх системи фармаконагляду, однак вони зобов'язані мати діючу систему фармаконагляду та створити, вести і надавати на вимогу доступ до МФСФ (стаття 16g (1) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Для інших рослинних лікарських засобів, що не підпадають під процедуру реєстрації традиційних лікарських засобів, вимагається мати діючу систему фармаконагляду, створити, вести і надавати на запит МФСФ та подавати узагальнені дані про систему фармаконагляду.

Для гомеопатичних лікарських засобів, зареєстрованих по спрощеній процедурі, не вимагається мати систему фармаконагляду, вести і надавати на вимогу доступ до МФСФ, а також надавати узагальнені дані про систему фармаконагляду (стаття 16(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Для інших гомеопатичних лікарських засобів, що не підпадають під спрощену процедуру реєстрації, вимагається мати діючу систему фармаконагляду, створити, вести і надавати на вимогу доступ до МФСФ та надавати узагальнені дані про систему фармаконагляду (стаття 16(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

II.B.2.2. Місцезнаходження, реєстрація та зберігання майстер-файлу системи фармаконагляду

МФСФ, незалежно від формату (паперовий або електронний), повинен зберігатися у місці, де ведеться основна діяльність з фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення або у місці, де працює УОВФ (стаття 7(1) ІП 520/2012 [6]). У випадку, коли УОВФ територіально знаходиться поза межами України, а на території України її представляє КОФ, то МФСФ повинен знаходитись у межах доступу, і в ньому повинна бути відображена інформація щодо здійснення нагляду за безпекою лікарських засобів на території України. N

При поданні заяви на реєстрацію, заявник повинен надати, також і електронним шляхом, інформацію про розміщення МФСФ, використовуючи погоджений формат (стаття 26 1(a) ІП 520/2012 [6]) із зазначенням у заяві референтного номеру МФСФ, який є унікальним кодом, призначеним системою EudraVigilance для майстер-файлу при обробці повідомлення про лікарський засіб EudraVigilance (XEVPRM) (див.[5]). Після видачі реєстраційного посвідчення МФСФ буде пов'язаний через власника реєстраційного посвідчення з кодом лікарського засобу зі словника лікарських засобів EudraVigilance **(**EVMPD). Всі МФСФ мають бути зареєстровані в базі даних за статтею 57.

Власники реєстраційних посвідчень повинні продовжувати гарантувати, що внесені ними дані в базу даних за статтею 57 для лікарських засобів для людини є оновленими, включаючи УОВФ, ім'я та контактні дані (номер телефону та факсу, поштова адреса та електронна пошта) та інформацію про місцезнаходження МФСФ (ст. 4 (4) ІП 520/2012 [6]). Після зміни інформації про УОВФ або місцезнаходження МФСФ база даних за статтею 57 повинна оновлюватися власником реєстраційного посвідчення одразу, однак не пізніше ніж протягом 30 днів, з метою оновлення інформації в базі даних за статтею 57 та на Європейському веб-порталі лікарських засобів, що вказано в статті 26(1) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та постійного контролю уповноваженими органами (стаття 4 (4) ІП 520/2012 [6], стаття 57 (2)(c) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] (див.[6]).

Необхідна інформація про місцезнаходження МФСФ – це дані про місцезнаходження приміщення власника реєстраційного посвідчення або третьої сторони – підрядника. Якщо МФСФ зберігається в електронному форматі, у якості місцезнаходження повинне бути вказане місце, де ці дані

[5] ema.europa.eu. Вебсторінка стосовно подання даних щодо лікарських засобів (ст. 57)
[6] ema.europa.eu. Вебсторінка Eudravigilance

безпосередньо доступні, і цього достатньо в розумінні фактичного електронного розміщення (стаття 7(3) ІП 520/2012 [6]).

При визначенні основного місця ведення діяльності з фармаконагляду, власнику реєстраційного посвідчення слід розглянути найбільш відповідне для системи фармаконагляду місцезнаходження, оскільки відносна важливість певної діяльності може змінюватися в залежності від лікарських засобів та в короткостроковій перспективі. Власник реєстраційного посвідчення повинен відповідно обґрунтувати вибір місцезнаходження МФСФ. У ситуації, коли основна діяльність ведеться за межами ЄС, Україні [N], або коли не можна визначити місце, де ведеться основна діяльність з фармаконагляду, місцезнаходженням МФСФ повинне бути приміщення, де працює УОВФ (або КОФ) [N].

II.B.2.3. Передача відповідальності за майстер-файл системи фармаконагляду

Система фармаконагляду з часом може змінюватися. Передача або делегування обов'язків та діяльності, пов'язаних з МФСФ, повинні бути відповідним чином задокументовані (див. підрозділи II.B.4.2. та II.B.4.8.) й організовані з тим, щоб гарантувати, що власник реєстраційного посвідчення виконує свої зобов'язання. З моменту, коли у функціональних обов'язках УОВФ (або КОФ) [N] зазначено про відповідальність за систему фармаконагляду, УОВФ також потрібно інформувати про будь-які зміни до МФСФ з метою підтримки її повноваження вносити поліпшення в систему фармаконагляду. Зміни, про які необхідно регулярно і своєчасно інформувати УОВФ (КОФ) [N] включають:

- оновлення МФСФ або зміна його місцезнаходження, які доводяться до відома уповноваженого органу;
- внесення коригуючих та/або запобіжних заходів до МФСФ (наприклад, після проведення аудитів та інспекцій). УОВФ (КОФ) [N] повинна також мати доступ до інформації про відхилення від процесів, визначених у системі управління якістю у фармаконагляді;
- зміни змісту МФСФ, які відповідають критеріям належного нагляду за системою фармаконагляду (з точки зору ресурсів, функціонування та дотримання вимог);
- зміни умов подання МФСФ до уповноважених органів;
- передача значної частини діяльності з фармаконагляду третій стороні (наприклад, складання регулярного оновлюваного звіту з безпеки третьою особою);
- включення лікарських засобів до системи фармаконагляду, за яку несе відповідальність УОВФ (або КОФ) [N];
- зміни до лікарських засобів, охоплених системою фармаконагляду, що

можуть вимагати змін або збільшення робочого навантаження з фармаконагляду, наприклад, нові показання до застосування, дослідження.

Будь-яка УОВФ (та КОФ) [N] повинна офіційно у письмовій формі отримувати інформацію про такі зміни:

- передача УОВФ відповідальності за систему фармаконагляду.

УОВФ (або КОФ) [N] повинна мати змогу перевірити і гарантувати, що інформація в МФСФ є точним і актуальним відображенням системи фармаконагляду, за яку вона відповідає (див. модуль I НПФ).

II.B.3. Представлення системи фармаконагляду

Згідно статті 1(28e) Директиви 2001/83/ЄС [1] та Порядку [2] [N], МФСФ повинен описувати систему фармаконагляду для одного або декількох лікарських засобів власника реєстраційного посвідчення. Для різних категорій лікарських засобів власник реєстраційного посвідчення може, якщо доречно, застосовувати окремі системи фармаконагляду. Кожна така система повинна бути описана в окремому МФСФ. Ці МФСФ повинні в сукупності охоплювати всі лікарські засоби власника реєстраційного посвідчення, які були зареєстровані відповідно до положень Директиви 2001/83/ЄС чи Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] [N]:

- Вважається, що в деяких випадках власник реєстраційного посвідчення може запровадити більше однієї системи фармаконагляду, наприклад, спеціальні системи для певних груп лікарських засобів (наприклад, вакцин, здоров'я споживачів, тощо), або що системи фармаконагляду можуть охоплювати лікарські засоби більш ніж одного власника реєстраційного посвідчення. У будь-якому випадку, кожну систему повинен описувати окремий МФСФ.
- Згідно статей 8 і 104 Директиви 2001/83/ЄС [1] та положень Порядку [2] [N], повинна бути призначена єдина УОВФ, яка відповідатиме за створення та підтримку системи фармаконагляду, яка описана у МФСФ.
- Якщо система фармаконагляду є спільною для декількох власників реєстраційних посвідчень, кожен власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за гарантування наявності МФСФ для опису системи фармаконагляду, що застосовується до його лікарських засобів. Власник реєстраційного посвідчення може делегувати (наприклад, партнерові або підряднику) шляхом укладання письмової угоди частину або всю діяльність з фармаконагляду для окремого препарату(ів), за яку власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність. У цьому випадку в МФСФ власника реєстраційного посвідчення може даватися посилання на весь чи окремі розділи МФСФ, що регулюється системою сторони, якій була делегована

діяльність, відповідно до угоди про доступ до інформації системи такої для власника реєстраційного посвідчення та уповноваженого органу. Власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати, що зміст документації, яка стосується системи фармаконагляду, на яку він посилається, застосовується до його лікарських засобів. Діяльність з підтримки МФСФ в актуальному і доступному стані може бути делегована.

- Коли доцільно, перелік усіх МФСФ, що є власністю власника реєстраційного посвідчення, повинен надаватися у додатку (див. підрозділ II.B.4.8.) (стаття 3(7) ІП 520/2012 [6]), включно з даними про їх місцезнаходження, інформацією про УОВФ (або КОФ) [N], і відповідний лікарський(і) засіб(засоби).

- Узагальнені дані, що надаються до уповноваженого органу, не можуть містити декілька місцезнаходжень для одного МФСФ. Адреса місцезнаходження МФСФ, що вимагається відповідно до статті 8(3) Директиви 2001/83/ЄС [1] (та в межах бази даних за статтею 57) та положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] [N], повинна бути адресою місцезнаходження, де ведеться основна діяльність з фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення, або приміщення, де працює УОВФ (або КОФ) [N]. Ця адреса може відрізнятися від адреси заявника/власника реєстраційного посвідчення, наприклад, у випадку іншого місцезнаходження власника реєстраційного посвідчення або коли третя сторона веде основну діяльність.

- Аналогічно, дані УОВФ (або КОФ) [N] для конкретного лікарського засобу в базі даних за статтею 57 можуть бути даними УОВФ (або КОФ) [N] підрядника, який відповідає за систему фармаконагляду цього препарату, а не обов'язково УОВФ, безпосередньо найнятої власником реєстраційного посвідчення.

- При делегуванні будь-якої діяльності, пов'язаної із системою фармаконагляду і МФСФ, власник реєстраційного посвідчення несе повну остаточну відповідальність за систему фармаконагляду, надання інформації про місцезнаходження МФСФ, його ведення та надання на вимогу уповноваженому органу (стаття 6 ІП 520/2012 [6] та положеннями Порядку [2]) [N]. Повинні існувати письмові угоди, які детально описують функції та обов'язки щодо змісту МФСФ, його подання та ведення, а також регулювання здійснення фармаконагляду відповідно до вимог законодавства (на основі статті 6 ІП 520/2012 [6] та положень Порядку [2]). [N]

- У випадку спільної системи фармаконагляду рекомендується, щоб партнери узгодили, як спільно вести відповідні розділи своїх МФСФ. Доступ до МФСФ для усіх відповідних власників реєстраційного посвідчення, а також його подання до уповноваженого органу, повинні бути визначені в письмових угодах. Критично важливо, щоб власник реєстраційного

посвідчення міг отримати підтвердження того, що система фармаконагляду, яка використовується для його лікарських засобів, є належною та відповідною.

II.B.4. Інформація, що повинна міститися в майстер-файлі системи фармаконагляду

МФСФ повинен містити принаймні усі документи, перелічені у статті 2 ІП 520/2012 [6] та у положеннях Порядку [2] [N].

МФСФ повинен містити документи, що описують систему фармаконагляду. Зміст МФСФ повинен відображати глобальну доступність інформації з безпеки лікарських засобів, зареєстрованих в ЄС, Україні. Зміст МФСФ повинен бути пронумерований з тим, щоб забезпечити ефективний пошук у документі, бути організованим за модульною системою, описаною в наступних розділах, і мати заголовки додатків, описані в підрозділі II.B.6.1. Основний принцип структури змісту МФСФ полягає в тому, що основні розділи містять інформацію, необхідну для опису системи фармаконагляду. Детальна інформація потрібна для повного опису системи, і оскільки вона може часто змінюватися, то повинна бути включена у формі посилань та міститися у додатках. Контроль, пов'язаний зі змінами змісту МФСФ, описаний в підрозділі II.B.5.

Допускається, що якщо раніше не видавалося реєстраційне посвідчення (і не існував МФСФ), деяка інформація у МФСФ не може бути надана на початковій стадії, наприклад, інформація про відповідність, однак, замість цього повинна надаватися інформація, про те, що буде впроваджено.

II.B.4.1. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд

Контактна інформація про УОВФ та КОФ в Україні, якщо вона відмінна від УОВФ [N], повинна бути зазначена в заяві на реєстрацію (стаття 8(3)(ia) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]) [N] та/або в базі даних за статтею 57.

Інформація про УОВФ, що міститься в МФСФ (стаття 2(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N], повинна включати:

- перелік обов'язків для гарантування того, що УОВФ має достатні повноваження щодо створення системи фармаконагляду, підтримки та покращення її функціонування, у тому числі в Україні [N];
- резюме з ключовою інформацією про роль УОВФ, включаючи підтвердження реєстрації в базі даних EudraVigilance;
- контактні дані;
- відомості про резервні механізми, що будуть задіяні у випадку відсутності

УОВФ;

- інформацію про обов'язки КОФ, у тому числі в Україні, якщо вона відмінна від УОВФ[N], включаючи контактну інформацію про неї.

У додатки (див. підрозділ II.B.4.8.) необхідно включити перелік завдань, делегованих УОВФ. Необхідно перерахувати діяльність, яку було делеговано, вказати кому саме, і зазначити доступ до особи з медичною освітою у разі необхідності (див. модуль I НПФ) та статтю 10(1) ІП 520/2012 [6]). Цей перелік можна представляти у вигляді копії процедурного документа за умови, що він містить усю необхідну інформацію.

Інформація, що надається, стосовно УОВФ, повинна також містити дані про кваліфікацію та досвід роботи щодо фармаконагляду (включаючи реєстрацію в EudraVigilance). Контактні дані повинні включати прізвище, ім'я, по-батькові, поштову адресу, телефон, факс та адресу електронної пошти, які є робочими контактними даними УОВФ (КОФ) [N] і можуть не співпадати з адресою власника реєстраційного посвідчення. Якщо УОВФ, була найнята третьою стороною, навіть, якщо її робоча адреса є адресою місцезнаходження власника реєстраційного посвідчення, це необхідно зазначити і вказати назву компанії, у якій працює УОВФ.

II.B.4.2. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо організаційної структури власника реєстраційного посвідчення

У цьому розділі необхідно описати організаційну структуру власника реєстраційного посвідчення відносно системи фармаконагляду. Цей розділ повинен містити опис залучених компаній, головних підрозділів з фармаконагляду та взаємозв'язків між організаціями і підрозділами, що мають відношення до виконання зобов'язань з фармаконагляду. В опис необхідно включати третіх осіб, залучених до діяльності, пов'язаної зі здійсненням фармаконагляду. Зокрема, МФСФ повинен описувати:

- організаційну структуру власника(ів) реєстраційного посвідчення із зазначенням посади УОВФ в організації;
- місце(я), де проводиться діяльність з фармаконагляду, що включає збір повідомлень про випадки побічних реакцій, їх оцінку, введення у базу даних з безпеки, генерування регулярно оновлюваних звітів з безпеки, виявлення та аналіз сигналів, управління планом управління ризиками, а також до- та післяреєстраційними дослідженнями, управління змінами з безпеки до характеристики лікарського(их) засобу(ів) (стаття 2(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])[N].

Інформацію у цьому розділі можна наглядно представити у вигляді діаграм із зазначенням назви підрозділу або третьої сторони.

Делегована діяльність

МФСФ повинен містити опис делегованої власником реєстраційного посвідчення діяльності та/або послуг з виконання зобов'язань з фармаконагляду, якщо такі мають місце (стаття 2(6) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]) [N]. Делегована діяльність включає в себе домовленості з іншими сторонами у будь-якій країні світу та на глобальному рівні стосовно системи фармаконагляду, яка застосовується до лікарських засобів, зареєстрованих в ЄС, Україні [N].

У цьому розділі необхідно надати інформацію про зв'язки з іншими організаціями, зокрема угоди про спільну маркетингову діяльність або договори про послуги з фармаконагляду. Потрібно надати інформацію про місцезнаходження і суть договорів та угод, що стосуються виконання зобов'язань з фармаконагляду. Така інформація може бути представлена у вигляді списку/таблиці із зазначенням залучених сторін, їх обов'язків та відповідних лікарських засобів і країн. Список повинен бути організований відповідно до: постачальників послуг (наприклад, медична інформація, аудитори, організатори програм підтримки пацієнтів, управління даними досліджень тощо), комерційних угод (дистриб'ютори, партнери, спільний маркетинг тощо) та інших технічних послуг (хостинг комп'ютерних систем тощо). У додатках надають список договорів (див. підрозділ II.B.4.8.), а самі договори повинні бути доступні на запит уповноваженого органу або під час проведення інспекцій і аудитів.

II.B.4.3. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо джерел даних з безпеки

Опис основних підрозділів зі збору даних з безпеки повинен включати інформацію про всі відповідальні сторони на глобальному рівні для організованого та спонтанного збору даних з безпеки лікарських засобів. Такий опис повинен включати медичні інформаційні сайти, а також філіали організації, і може бути викладений у формі переліку із зазначенням країни, характеру діяльності і лікарського засобу(ів) (якщо діяльність пов'язана конкретним лікарським засобом) та контактних даних (адреса, телефон і електронна пошта) дільниці. Цей перелік може бути розміщений у додатках МФСФ. Інформація про треті сторони (партнерів або локальні угоди щодо дистрибуції/маркетингових заходів) також повинна бути включена до розділу, що описує договори і угоди (див. II.B.4.2. та II.B.4.8).

Інформацію можна представляти у вигляді блок-схем із зазначенням основних етапів, строків та залучених сторін. Незалежно від представлення, опис процесів від збору до подання повідомлень про побічні реакції до уповноважених органів повинен відображати залучені підрозділи та/або треті сторони.

З метою інспекції і аудиту системи фармаконагляду, джерела даних з безпеки повинні включати дані, що надходять з будь-яких джерел досліджень, досліджень, реєстрів, програм спостережень чи підтримки, що фінансуються

власником реєстраційного посвідчення, за допомогою яких можна збирати повідомлення про побічні реакції. Власники реєстраційних посвідчень повинні мати змогу підготувати та надати перелік таких джерел при проведенні інспекції, аудиту та контролю УОВФ. З метою гармонізації, рекомендується, щоб перелік був всеохоплюючим для зареєстрованих лікарських засобів, незалежно від їх показань, форми випуску чи способу застосування. У переліку повинні бути зазначені на глобальному рівні статус кожного дослідження/програми, задіяні країни, лікарський(і) засіб(засоби) і головні цілі. Потрібно також зазначити чи є дослідження інтервенційним, чи неінтервенційним, а сам перелік повинен бути організований за назвою діючої речовини лікарського засобу. Перелік повинен бути вичерпним та включати усі поточні дослідження/програми, а також дослідження/програми, завершені протягом останніх двох років, і може міститися в додатку або надаватися окремо.

II.B.4.4. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо комп'ютеризованих систем і баз даних

В МФСФ повинні бути описані розташування, функціональність та практична відповідальність за комп'ютеризовані системи і бази даних, що використовуються для отримання, обробки, запису та надання інформації з безпеки, а також оцінка придатності таких систем і баз даних для виконання їхньої мети (стаття 2(3) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])[N].

Якщо використовуються декілька комп'ютеризованих систем/баз даних, їх придатність для діяльності з фармаконагляду повинна бути описана таким чином, щоб надати чітке уявлення про ступінь комп'ютеризації в рамках системи фармаконагляду. Також повинен бути описаний валідаційний статус ключових аспектів роботи комп'ютерної системи; інформація про процедури контролю внесення змін, характер тестування, процедури резервування та електронні сховища даних, які важливі для відповідності фармаконагляду, повинні бути включені в узагальнену інформацію, та повинен бути описаний характер доступної документації. Для систем на основі паперових носіїв (коли електронна система може використовуватися тільки для подачі термінових повідомлень про побічні реакції) слід описати управління даними і механізми забезпечення цілісності та доступності даних про безпеку, зокрема, узагальнення інформації про побічні реакції лікарських засобів.

II.B.4.5. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо процесів фармаконагляду

Важливим елементом будь-якої системи фармаконагляду є наявність чітких письмових процедур. Модуль I НПФ описує необхідний мінімальний набір письмових процедур для здійснення фармаконагляду. В МФСФ повинні міститися опис доступної процедурної документації (стандартні операційні

процедури, інструкції на центральному та/або національному рівнях тощо), тип даних, що зберігаються (наприклад, тип даних випадку, що зберігається для повідомлень про побічні реакції), та спосіб ведення записів (наприклад, база даних з безпеки, паперові документи на дільниці отримання).

В МФСФ повинні міститися опис процесів, обробки даних і записів для здійснення фармаконагляду, що охоплює наступні аспекти:

- безперервний моніторинг профілю користь/ризик лікарського засобу(ів), результатів оцінки, процесу прийняття рішень для вжиття відповідних заходів; генерація сигналу, його виявлення і оцінка. А також ряд письмових процедур та інструкцій, що стосуються вихідних даних бази даних з безпеки, взаємодії з клінічними департаментами тощо;
- систему(и) управління ризиками і моніторинг результатів заходів з мінімізації ризиків; до даної діяльності можуть бути залучені декілька підрозділів, і їх взаємодія повинна бути регламентована в письмових процедурах або угодах;
- збір повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою, узагальнення даних повідомлень, подальше відстеження (follow-up), оцінка та звітування; процедури, що при цьому застосовуються, повинні уточнювати діяльність на центральному та національному рівнях;
- планування термінів генерації регулярно оновлюваних звітів з безпеки, їх підготовка та подання (див. модуль VII НПФ);
- інформування з питань безпеки споживачів, спеціалістів системи охорони здоров’я і уповноваженого органу;
- внесення змін з безпеки в інструкцію для медичного застосування; процедури повинні охоплювати як внутрішню, так і зовнішню комунікацію (стаття 2(4) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]).[N]

Стосовно кожного з цих аспектів власник реєстраційного посвідчення повинен бути в змозі надати докази існування системи, яка забезпечує належне і своєчасне прийняття рішень і вжиття заходів.

Опис повинен супроводжуватися переліком процесів, зазначених у статті 11(1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2] [N] щодо контролю відповідності, а також взаємодії з іншими функціями. Взаємодія з іншими функціями включає (однак не обмежується) функціональні обов’язки та відповідальність УОВФ, відповіді на запити уповноваженого органу про надання інформації, літературний пошук, контроль змін в базі даних з безпеки, угоди про обмін даними з безпеки, архівування даних з безпеки, аудит фармаконагляду, контроль якості і навчання персоналу. Цей перелік може бути розміщений у додатках, і повинен містити реєстраційний номер процедурного документу,

заголовок, дату набуття чинності і тип документу (для усіх стандартних операційних процедур, робочих інструкцій, інструкцій тощо). Повинні бути чітко ідентифіковані процедури, що стосуються постачальників послуг та інших третіх сторін. До переліку не вимагається включати документи, що стосуються специфічних національних процедур, однак їх перелік може вимагатися на рівні країни. Якщо жодна або лише деякі країни використовують спеціальні місцеві процедури, це має бути зазначено (і вказано назви відповідних країн).

II.B.4.6. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо ефективності системи фармаконагляду

МФСФ повинен містити свідчення про проведення постійного моніторингу ефективності системи фармаконагляду, в тому числі дотримання вимог щодо основних результатів фармаконагляду. МФСФ повинен включати опис методів моніторингу, що застосовуються, і містити щонайменше:

- опис процедури оцінки коректності подання повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою. У додатку повинні бути надані цифрові дані/графіки, що демонструють своєчасність подання звітів у 15- та 90-денний строк у попередньому році;
- опис цільових показників, що використовуються для контролю якості подання матеріалів та здійснення фармаконагляду. Це включає інформацію, надану уповноваженим органом щодо якості наданих повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою, регулярно оновлюваних звітів з безпеки чи іншої інформації, що подається;
- загальні відомості про своєчасність подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки до регуляторних органів (додаток повинен містити останні дані, що використовувалися власником реєстраційного посвідчення для оцінки відповідності);
- короткий опис методів, що використовуються для забезпечення своєчасності подання заяв на зміни з безпеки у порівнянні з внутрішніми граничними строками та строками, передбаченими уповноваженим органом, а також відслідковування необхідних змін з безпеки, які були виявлені, але заяви на які ще не були подані;
- у відповідних випадках, – узагальнені дані щодо дотримання зобов’язань виконання плану управління ризиками або інших зобов’язань чи умов, що стосуються фармаконагляду, дотримання яких було умовою видачі реєстраційного посвідчення.

Необхідно описати і пояснити цільові показники ефективності системи фармаконагляду. Перелік показників ефективності потрібно надати у додатку до МФСФ (ст. 3(6), ст. 9 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])[N] разом з фактичними результатами оцінки такої ефективності.

II.B.4.7. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо системи контролю якості у фармаконагляді

Опис системи управління якістю потрібно представити на основі структури організації і застосування системи якості до фармаконагляду. Він повинен включати:

Контроль документації та записів

Потрібно надати опис механізмів архівування електронних та/або друкованих версій МФСФ, а також короткий опис процедур, що застосовуються до інших систем якості та записів і документів з фармаконагляду (див. також модуль I НПФ).

Процедурні документи

- Загальний опис документів, що використовуються у фармаконагляді (стандарти, операційні процедури, робочі інструкції тощо), доступність різних документів на глобальному, регіональному або локальному рівні в рамках організації, а також методів контролю їх доступності, впровадження та супроводу.
- Інформація про системи документації, що використовуються для відповідних процесуальних документів під контролем третіх осіб.

Необхідно надати перелік спеціальних процедур і процесів, пов’язаних з діяльністю з фармаконагляду та взаємодією з іншими функціональними підрозділами, з докладною інформацією про те, як ці процедури можуть бути оцінені (ст. 2(5)(a) ІП 520/2012 [6]). Детальна інструкція про їх включення описана у підрозділі II.B.4.5.

Навчання

- опис управління ресурсами для виконання діяльності з фармаконагляду:
  - організаційна структура із зазначенням кількості співробітників (повної зайнятості), залучених до діяльності з фармаконагляду, що може бути надана в розділі, який описує організаційну структуру (див. підрозділ II.B.4.3)
- Інформація про місцезнаходження персоналу (ця інформація описана в розділах II.B.4.2 і II.B.4.3), зазначена у МФСФ відповідно до організації кожного виду діяльності з фармаконагляду, і у додатку, у якому зазначена контактна інформація щодо місцезнаходження джерел даних з безпеки. Однак, слід надати пояснення про організацію навчання відповідно до інформації про персонал та місцезнаходження;
- Короткий опис концепції навчання, в тому числі посилання на розміщення навчальних файлів.

Персонал (не тільки співробітники підрозділів з фармаконагляду, а й будь-які працівники, які можуть отримувати повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою) повинен бути відповідно навчений для здійснення діяльності з фармаконагляду.

Аудит

Інформація про аудит забезпечення якості у системі фармаконагляду повинна бути включена до МФСФ. У додатку необхідно надати опис підходу, що використовуються для планування аудитів системи фармаконагляду, механізму звітності і строків, а також поточний перелік запланованих і проведених аудитів, що стосуються системи фармаконагляду, відповідно до підрозділу II.B.4.8 (ст. 3(5) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]) [N]. Цей перелік повинен містити дату проведення аудиту, дату подання звіту, мету і стан здійснення аудитів постачальників послуг, специфічних видів діяльності з фармаконагляду або підрозділів, що здійснюють діяльність з фармаконагляду, та їх взаємодію з іншими підрозділами організації, що мають відношення до виконання зобов'язань з фармаконагляду, зазначених у Директиві 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N] і повинен охоплювати 5-річний період.

МФСФ повинен також містити коротку інформацію про всі аудити, в результаті яких було виявлено значимі результати. Це означає, що необхідно вказати наявні результати, що підпадають під критерії значних або критичних даних (див. модуль IV). Звіт аудиту повинен бути задокументований у системі якості, а в МФСФ достатньо надати короткий опис коригуючих та/або запобіжних заходів щодо значимих результатів аудиту, дату їх виявлення та очікувану дату(и) їх усунення з перехресним посиланням на звіт аудиту та задокументований план(и) коригуючих та запобіжних заходів. У випадку, якщо плани коригуючих або запобіжних заходів не погоджені для певного аудиту або результату, до МФСФ слід включити необхідну примітку, що вказує «плани коригуючих або запобіжних заходів мають бути погоджені». У додатку в переліку проведених аудитів слід вказати аудити, які позначені приміткою «непогоджені» у МФСФ. Примітка та пов'язані коригуючі і запобіжні заходи повинні міститися в МФСФ до тих пір, поки коригуючі та/або запобіжні заходи не будуть вжиті в повному обсязі. Тобто примітка видаляється лише після того, як були продемонстровані коригуючі дії та/або підтверджено незалежною стороною істотне покращення системи (ст. 104(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2]) [N]. Доповнення, зміни або видалення приміток повинні реєструватися в журналі.

В якості засобу управління системою фармаконагляду та підстави для проведення аудиту або інспекції, в МФСФ слід також описувати процес обліку, управління та усунення виявлених відхилень в системі якості. В МФСФ слід також документувати відхилення від процедур фармаконагляду, їх вплив і управління ними до моменту їх вирішення (ст. 4(3) ІП 520/2012 [6],

положення Порядку [2])[N]. Ці відхилення можна документувати у вигляді списку з посиланням на звіт про відхилення, його дату та відповідну процедуру.

II.B.4.8. Додаток до майстер-файлу системи фармаконагляду

Додаток до МФСФ повинен містити такі документи:

- Перелік лікарських засобів, на які розповсюджується МФСФ, включаючи назву лікарського засобу, міжнародну непатентовану назву діючої речовин(и) та назву країни, у якій є діюча реєстрація (ст. 3 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])[N].

  Перелік лікарських засобів повинен також включати реєстраційний номер та інформацію про:

  – тип процедури реєстрації лікарського засобу та номер процедури (наприклад, лікарський засіб зареєстрований за централізованою процедурою, на національному рівні, включаючи ті, які зареєстровані за процедурою взаємного визнання та децентралізованою процедурою);

  – наявність на фармацевтичному ринку ЄС, України[N] (ст. 23(a) Директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 13(4) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5]);

  – інші країни (крім України[N]), де лікарський засіб зареєстрований чи наявний на фармацевтичному ринку.

Перелік повинен бути структурований за діючими речовинами, і, у відповідних випадках, необхідно зазначити специфічні для лікарського засобу вимоги до моніторингу безпеки (наприклад, заходи з мінімізації ризиків, що містяться в плані управління ризиками або були умовою видачі реєстраційного посвідчення, нестандартна періодичність генерації регулярно оновлюваних звітів з безпеки, реферативна процедура за статтею 31 Директиви 2001/83/ЄС [1] або включені в перелік описаний в статті 23 Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та ін.). Більш детальна інформація про моніторинг може бути надана окремим списком.

Для реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, які включені у різні системи фармаконагляду, наприклад, коли власник реєстраційного посвідчення має більш ніж одну систему фармаконагляду або у випадку делегування системи фармаконагляду за угодою третій стороні, у додатках окремим списком необхідно надати посилання на інші МФСФ таким чином, щоб вся номенклатура лікарських засобів власника реєстраційного посвідчення співвідносилася з відповідними МФСФ.

У випадку спільних систем фармаконагляду, необхідно включити усі лікарські засоби, для яких використовується така система фармаконагляду, з тим щоб був доступним увесь перелік лікарських засобів, включених до МФСФ. Ці переліки можуть бути представлені у вигляді окремих списків, згрупованих за власником реєстраційного посвідчення, або у вигляді одного списку із зазначенням назви

власника(ів) реєстраційного посвідчення для кожного лікарського засобу, або може включатися окрема примітка для опису лікарського(их) засобу(ів) та власника(ів) реєстраційного посвідчення.

- Перелік письмових норм і процедур з метою відповідності статті 11(1) ІП 520/2012 (ст. 3 ІП 520/2012) [6], положень Порядку [2] [N].
- Перелік угод, що стосуються делегування діяльності, включаючи лікарські засоби та територію(ї), у відповідності зі статтею 6(2) ІП 520/2012 (див. II.B.4.3) (ст. 3(3) ІП 520/2012) [6], положення Порядку [2] [N].
- Перелік завдань, делегованих УОВФ (ст. 3(4) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]). [N]
- Список усіх завершених аудитів за п'ятирічний термін та список графіків проведення аудитів (ст. 3(5) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]) [N].
- Перелік показників ефективності діяльності з фармаконагляду організації (якщо доречно), у відповідності зі статтею 9 ІП 520/2012 [6] (ст. 3(6) ІП 520/2012), положення Порядку [2] [N].
- Перелік інших МФСФ, якщо такі ведуться тим же власником реєстраційного посвідчення (ст. 3(7) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]) [N].

  Цей перелік повинен містити номер(и) МФСФ(ів), назву власника реєстраційного посвідчення УОВФ, який відповідає за систему фармаконагляду, що застосовується. Якщо до управління системою фармаконагляду залучена третя сторона, що не є власником реєстраційного посвідчення, необхідно також зазначити назву постачальника послуг.
- Журнал коригувань згідно статті 5(4) ІП 520/2012 (ст. 3(8) ІП 520/2012) [6], положення Порядку [2] [N]. Іншу документацію щодо контролю змін слід включати у разі необхідності. При документуванні змін у МФСФ необхідно вказати принаймні дату зміни, прізвище, ім'я, по-батькові особи, відповідальної за таку зміну, суть зміни (ст. 5(4) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]) [N].

II.B.5. Контроль змін, журнал коригувань, версії та архівування

Власникам реєстраційних посвідчень необхідно створити системи контролю змін та мати надійні процеси, що дозволяють постійно бути поінформованими про відповідні зміни з метою належного ведення МФСФ. Уповноважений орган може вимагати інформацію про важливі зміни в системі фармаконагляду. Такі важливі зміни включають, однак не обмежуються, наступними:

- зміни в базі(ах) даних з безпеки або в базах даних, безпосередньо пов'язаних з нею, валідаційного статусу бази даних, а також інформації про передані або перенесені на іншу платформу дані;

- зміни у наданні значних послуг у сфері фармаконагляду, особливо договори, що стосуються подання даних з безпеки;
- організаційні зміни, такі як поглинання, злиття, зміни у приміщеннях, де здійснюється фармаконагляд, або делегування/передача управління МФСФ.

Ці зміни необхідно документувати в МФСФ для контролю змін (у журналі коригувань), і УОВФ повинна завжди бути поінформована про такі зміни.

Зміни до МФСФ повинні реєструватися таким чином, щоб можна було прослідкувати історію змін (із зазначенням дати та суті змін). Опис змін МФСФ повинен міститися у журналі коригувань, описаному у статті 5(4) ІП 520/2012 [6], положеннях Порядку [2] N.

Історія змін інформації, що міститься в додатках, може бути «на вимогу». В цьому випадку журнал коригувань повинен містити дату перегляду вмісту МФСФ та/або оновлення додатку(ів), необхідно також оновити історію внесення змін у додатки. Інформація, яка регулярно оновлюється і міститься в додатках, така як переліки лікарських засобів та стандартних операційних процедур або показники відповідності, може отримуватися з контрольованих систем (наприклад, таких як системи електронного документообігу або бази даних). Версії цих документів можуть підтримуватися окремо від МФСФ за умови, що ведеться історія їх змін і вона може бути надана на вимогу уповноважених органів. Якщо МФСФ не запитувався або залишається незмінним протягом певного часу (наприклад, коли зміни у змісті додатків ведуться поза межами МФСФ), рекомендується проводити його регулярний перегляд. Власники реєстраційних посвідчень повинні гарантувати виконання зобов’язання щодо своєчасного надання МФСФ. УОВФ повинна мати доступ до актуальної та точної інформації про систему фармаконагляду, а тому їй повинен бути забезпечений постійний доступ до МФСФ, в тому числі до інформації, що міститься в додатках (безпосередньо через МФСФ, або ж через доступ до систем, що використовуються для створення додатків).

Власники реєстраційних посвідчень повинні бути в змозі обґрунтувати обраний метод і розробити процедури контролю документації з метою належного управління процесом ведення МФСФ. Як основа для аудиту та інспекції, МФСФ повинен містити опис поточного стану системи фармаконагляду, однак може виникати потреба у розумінні того як функціонувала система фармаконагляду в минулому.

Зміни до МФСФ повинні також враховувати спільні системи фармаконагляду та делеговану діяльність. З метою забезпечення повноти контролю змін, необхідно реєструвати та зберігати інформацію про дату та суть повідомлень про зміни, що надані до уповноважених органів, УОВФ, та відповідним третім сторонам.

МФСФ повинен зберігатися у спосіб, що забезпечує його точність і доступність (ст. 5 і ст. 7 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]) N.

II.B.6. Представлення майстер-файлу системи фармаконагляду

УОВФ повинна мати постійний доступ до МФСФ (ст. 7(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])[N], а уповноважений орган – доступ на вимогу (ст. 16(3a) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5], ст. 23(4) Директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 7 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])[N]. Інформація, що міститься у МФСФ, повинна бути лаконічною, точною і відображати поточний стан системи фармаконагляду. Незалежно від формату МФСФ, повинна існувати можливість підтримувати інформацію в актуальному стані і, за необхідності, вносити зміни з урахуванням накопиченого досвіду, технічного і наукового прогресу та змін до вимог законодавства (ст. 4(1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])[N]. МФСФ повинен бути наданий протягом 7 днів на вимогу уповноваженого органу (ст. 23(4) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2]). Проте уповноважений орган може також вимагати негайного доступу до МФСФ або з місцезнаходження МФСФ або з місця роботи УОВФ або КОФ в Україні (якщо відрізняються)[N].

II.B.6.1. Формат та структура

МФСФ можна вести в електронному форматі за умови, що на запит уповноваженого органу може бути видана впорядкована друкована версія (ст. 5(3) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])[N]. Незалежно від формату, інформація, що міститься у МФСФ, повинна бути розбірливою, повною, викладеною у спосіб, що забезпечує доступність всієї документації і дозволяє повністю відслідковувати зміни. Доцільно обмежити доступ до МФСФ з метою забезпечення належного контролю за його змістом та призначити спеціальні обов'язки з управління МФСФ стосовно управління змінами та архівування.

МФСФ повинен бути викладений українською чи[N] англійською мовою, проіндексований відповідно до заголовків, описаних в даному модулі (ст. 5(2) ІП 520/2012 [6], положеннях Порядку [2])[N], і забезпечувати простоту навігації по змісту. У разі викладення МФСФ англійською мовою, в Україні також повинен бути наявний переклад розділів МФСФ українською або російською мовою[N]. Рекомендується використання електронних закладок і системи пошуку по тексту. Такі документи як копії підписаних заяв або угод, повинні бути включені у якості додатків і описані в алфавітно-предметному покажчику.

Документи, що входять до МФСФ, та сам МФСФ повинні бути представлені з наступними заголовками, а у друкованому варіанті – в такому порядку:

Титульний аркуш повинен містити:

- унікальний номер, призначений Системою EV майстер-файлу системи фармаконагляду, коли XEVPRM обробляється у XEVMPD (база даних, ст. 57).

- назву власника реєстраційного посвідчення, назву власника реєстраційного посвідчення уповноваженої особи, відповідальної за описану систему фармаконагляду (якщо відрізняється), а також назву третьої сторони уповноваженої особи, відповідальної за описану систему фармаконагляду (якщо застосовується);
- назви інших зацікавлених власників реєстраційного посвідчення (у разі спільного використання системи фармаконагляду);
- перелік МФСФ власника реєстраційного посвідчення (для лікарських засобів, що мають різні системи фармаконагляду);
- дату складання/останнього оновлення.

Заголовки, описані у розділі II.B.4, повинні використовуватися для упорядкування основного змісту МФСФ. Мінімальний необхідний зміст додатків описано в підрозділі II.B.4.8. В додатки може бути включена додаткова інформація за умови дотримання вимог щодо змісту основних розділів (II.B.1-7). Нижче описується порядок формування додатків; пункти списку є описанням можливого змісту (а не обов'язкових заголовків):

УОВФ, додаток A

- Список завдань, які були делеговані уповноваженою особою, відповідальною за фармаконагляд, або відповідний процедурний документ.
- Резюме УОВФ, і пов'язані з ним документи
- Контактна інформація (в тому числі дані про КОФ) [N]. За необхідності, контактна інформація, додаткова до тієї, що міститься у базі даних, що зазначена у статті 57.

Організаційна структура власника реєстраційного посвідчення, додаток B

- Списки договорів і угод

Джерела даних з безпеки, додаток C

- Переліки з описом джерел даних з безпеки, наприклад, партнерів та третіх сторін

Комп'ютеризовані системи і бази даних, додаток D

Процес фармаконагляду та процедури у письмовому вигляді, додаток E

- Переліки процедурних документів

Ефективність системи фармаконагляду, додаток F

- Переліки показників ефективності
- Поточні результати оцінки ефективності по відношенню до показників ефективності

Система контролю якості у фармаконагляді, додаток G

- Графік аудитів
- Перелік аудитів, що проводяться та що завершені

Лікарські засоби, додаток H

- Перелік(и) лікарських засобів, що входять до даної системи фармаконагляду
- Будь-які зауваження щодо власника реєстраційного посвідчення по кожному лікарському засобу

Контроль документації та записів, додаток I

- Журнал коригувань
- Документація щодо історії змін змісту додатків, проіндексована відповідно до порядку додатків A-H, та їхній зміст, якщо не надається безпосередньо у відповідному додатку.

Документація щодо повідомлень і підписів, що стосуються МФСФ, якщо передбачено. Якщо вміст додатку відсутній, немає потреби подавати порожні сторінки з заголовками, однак, додатки, які надаються, повинні бути названі відповідно до описаного формату. Наприклад, додаток E не може бути перейменований в додаток D у випадку, коли додаток про комп'ютеризовані системи і бази даних не використовується, додаток D повинен просто бути позначений як «невикористаний» в покажчику для того, щоб одержувачі МФСФ були впевнені, що такий додаток відсутній не в результаті помилки.

II.C. Функціонування систем фармаконагляду в ЄС, Україні [N]

II.C.1. Обов'язки

II.C.1.1. Власники реєстраційних посвідчень та заявники

Власники реєстраційних посвідчень повинні мати систему фармаконагляду з метою забезпечення контролю та нагляду за безпекою лікарських засобів. Вони також несуть відповідальність за створення та ведення МФСФ, який містить дані про систему фармаконагляду щодо одного або декількох лікарських засобів (ст. 23(4), ст. 104(3)(b) Директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 16(3a) Постанови (ЄС) 726/2004 [5]). Згідно статей 8(3)(ia) та 104(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку [2] [N] повинна бути призначена єдина уповноважена особа, відповідальна за створення та супровід системи фармаконагляду, описаної в МФСФ.

На момент подання заяви на отримання реєстраційного посвідчення, заявники повинні мати стислий опис системи фармаконагляду, яка буде використовуватись з моменту отримання реєстраційного посвідчення та розміщення лікарського засобу на фармацевтичному ринку країни. Під час проведення експертизи реєстраційних матеріалів від заявника може вимагатися надання копії МФСФ для оцінки.

Заявник/власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за створення МФСФ у країні ЄС, Україні [N] (на будь-якому місці власника реєстраційного посвідчення або партнера, в тому числі – підрядника або маркетингового партнера) та за зазначення місцезнаходження МФСФ у заяві на реєстрацію лікарського засобу [N] та у базі даних за статтею 57. МФСФ повинен описувати існуючу на поточний момент систему фармаконагляду. В МФСФ може бути включена інформація про елементи системи, що будуть реалізовані в майбутньому, але вони повинні бути чітко зазначені як заплановані, а не як впроваджені чи поточні.

Створення та підтримка МФСФ в актуальному і доступному стані (постійно доступному з метою проведення аудитів та інспекції) і його подання до уповноваженого органу може бути доручене третій стороні, проте власник реєстраційного посвідчення несе повну остаточну відповідальність за дотримання вимог законодавства.

Власник реєстраційного посвідчення також несе відповідальність за негайне повідомлення уповноваженого органу про будь-які зміни даних про УОВФ (або КОФ) [N], а також зміни у місцезнаходженні МФСФ. ЕМА повинна поновити відповідно дані у базі даних EudraVigilance, як зазначено у статті 24(1) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та, за необхідності, на веб-порталі ЕМА, що зазначено у статті 26(1) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] (стаття 4(4) ІП 520/2012 [6]).

II.C.1.2. Уповноважений орган

Уповноважений орган зобов'язаний здійснювати нагляд за системами фармаконагляду власників реєстраційного посвідчення (декларативна частина 7 Директиви 2010/84/ЄС [3], положення Порядку [2]) [N]. Відповідно до цієї вимоги, уповноважений орган повинен проводити експертизу узагальнених даних про систему фармаконагляду, включених до заяви на реєстрацію лікарського засобу. Повний МФСФ може вимагатися в будь-який момент, наприклад, для перевірки опису системи фармаконагляду заявника, який раніше не реєстрував лікарські засоби в Україні [N] або коли існують специфічні питання з приводу системи фармаконагляду та/або профілю безпеки лікарських засобів, а також у рамках підготовки до інспекції (див. модуль III). Інформація про зміни в узагальнених даних або змісті МФСФ буде також використовуватися для планування та проведення інспекцій.

Що стосується лікарських засобів, що були зареєстровані за централізованою процедурою, держава ЄС, у якій розміщений майстер-файл, буде контролюючим органом (декларативна частина 22 Регламенту 1235/2010 [4], ст. 18(3) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5]). Відносно систем фармаконагляду, які включають лікарські засоби, зареєстровані за централізованою процедурою, а також національною процедурою, включаючи лікарські засоби, зареєстровані за процедурою взаємного визнання або децентралізованою процедурою,

національні уповноважені органи контролюють систему фармаконагляду у співпраці с контролюючим органом та ЕМА. Що стосується систем фармаконагляду, які не включають лікарські засоби, зареєстровані за централізованою процедурою, індивідуальні національні уповноважені органи залишаються відповідальними за контроль системи фармаконагляду та співпрацюють разом для мінімізації дублювання зусиль.

Національні уповноважені органи спільно застосовують інформацію про системи фармаконагляду та використовують інформацію для інформування національних програм інспекцій, що проводяться на підставі оцінки ризику. Інспектори уповноважених органів повідомлятимуть про недотримання вимог законодавства та НПФ, включаючи недотримання вимог до МФСФ та системи фармаконагляду (див. модуль III).

II.C.1.3. Європейська агенція лікарських засобів

Відносно лікарських засобів, зареєстрованих за централізованою процедурою, ЕМА координує інспекції власників реєстраційних посвідчень або їх партнерів. Контроль системи фармаконагляду базується на місцезнаходженні МФСФ, при цьому уповноважений орган держави ЄС, у якій знаходиться майстер-файл, стає контролюючим органом (стаття 18(3) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5]). ЕМА може запитувати майстер-файл системи фармаконагляду для виконання своєї координаційної ролі.

Основним обов'язком ЕМА у відношенні до МФСФ є підтримка всеєвропейської бази даних, розповсюдження інформації та координація діяльності на території ЄС. Для цього ЕМА, співпрацюючи з державами ЄС та Європейською Комісією, несе відповідальність за створення та підтримку веб-порталу ЕМА для розповсюдження інформації про лікарські засоби, зареєстровані в ЄС (стаття 26 Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5]). ЕМА координує перелік лікарських засобів, що описаний у статті 57 Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], що забезпечує практичний механізм оновлення інформації щодо місцезнаходження МФСФ, контактної інформації про УОВФ та лікарські засоби, пов'язані з системою фармаконагляду, яка описана в МФСФ. Перелік місць знаходження в ЄС, де зберігаються майстер-файли системи фармаконагляду, має бути загальнодоступним, завдяки розміщенню на веб-порталі ЕМА (стаття 26(1)(e) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5]).

II.C.2. Доступ до майстер-файлу системи фармаконагляду

МФСФ повинен підтримуватися в актуальному стані і бути постійно доступним для УОВФ (ст. 4(1), ст. 7(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])[N]. МФСФ також повинен бути постійно доступним при проведенні інспекції за місцезнаходженням (за вказаною адресою), незалежно від того, чи було заздалегідь попереджено про інспекцію чи ні (ст. 7(3) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]).

Відповідно до статті 104 (3)(b) Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку [2], положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] [N] власник реєстраційного посвідчення повинен мати та надавати на вимогу уповноваженого органу копію МФСФ. Власник реєстраційного посвідчення повинен надати копію не пізніше 7 днів після отримання запиту від уповноваженого органу. МФСФ повинен бути наданий в доступному для читання електронному форматі або у вигляді друкованої копії.

У випадку, якщо один МФСФ використовується більш ніж одним власником реєстраційного посвідчення (у разі спільного використання системи фармаконагляду), він повинен бути доступним для кожного із власників реєстраційних посвідчень з тим, щоб будь-хто з них, у разі необхідності, був у змозі подати МФСФ до уповноваженого органу протягом 7 днів (ст. 23(4) Директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 7(4) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]) [N].

МФСФ не повинен вимагатися регулярно при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію, однак його надання може вимагатися на ситуативній основі, зокрема якщо впроваджується нова система фармаконагляду або, якщо виявлені питання з безпеки, пов’язані з лікарським засобом, чи питання дотримання вимог щодо фармаконагляду.

II.C.3. Прозорість

Для забезпечення прозорості та з метою комунікації інформація про місцезнаходження МФСФ має оприлюднюватися на веб-порталі ЕМА (стаття 26(1)(e) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5]).

Частина III

МОДУЛЬ III – ІНСПЕКЦІЇ ФАРМАКОНАГЛЯДУ

III.A. Вступ

Цей модуль містить настанову з планування, проведення, звітування та проведення повторних інспекцій фармаконагляду в Україні [N] та визначає роль сторін, що беруть у ньому участь.

З метою встановлення того, чи виконують власники реєстраційних посвідчень зобов'язання фармаконагляду, та з метою сприяння виконанню вимог, уповноважений орган повинен проводити інспекції фармаконагляду власників реєстраційних посвідчень та будь-яких організацій, залучених власниками реєстраційних посвідчень до виконання зобов'язань фармаконагляду. Інспекції фармаконагляду повинні проводитись інспекторами, призначеними уповноваженим органом, які уповноважені проводити інспектування приміщень, записів, документів та майстер-файлу системи фармаконагляду (МФСФ) власника реєстраційного посвідчення або будь-яких організацій, залучених власником реєстраційного посвідчення до виконання діяльності, описаної у розділі IX директиви 2001/83/ЄС відповідно до статей 111(1) і 111(1)(d), положення Порядку [2] [N]. Зокрема, від власників реєстраційних посвідчень вимагається надавати на вимогу МФСФ, який буде використовуватися для інформування при проведенні інспекції (ст. 23(4) директиви 2001/83/ЄС [1] і ст. 16(4) 19 регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], положення Порядку [2]) [N].

Мета інспекції фармаконагляду:

- встановити, що власник реєстраційного посвідчення має персонал, системи та приміщення для виконання своїх зобов'язань фармаконагляду;
- визначити, задокументувати та врегулювати випадки недотримання зобов'язань, які можуть становити загрозу для громадського здоров'я;
- використовувати результати інспекції як підставу для вжиття відповідних заходів, у разі необхідності.

Уповноважений [N] орган фармаконагляду відповідає за перевірку того, що власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб відповідає вимогам фармаконагляду, встановленим директивою 2001/83/ЄС [1] (ст. 19 регламенту (ЄС) № 726/2004 [5]), положення Порядку [2] [N]. З метою перевірки надійності та успішності імплементації існуючої чи запропонованої системи фармаконагляду уповноважений [N] орган може проводити дореєстраційні інспекції (ст. 19 регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], положення Порядку [2]). [N]

Уповноважений орган шляхом проведення інспекцій забезпечує дотримання нормативно-правових вимог регулювання обігу лікарських засобів[N].

Інспекції фармаконагляду повинні здійснюватися за програмами, що включають стандартні планові інспекції, заплановані на основі ризик-орієнтованого підходу, а також інспекції, викликані певною причиною, тобто ініційовані для перевірки підозрюваної невідповідності вимогам або потенційних ризиків, як правило, стосовно конкретного препарату(ів).

Результати інспекції повинні надаватися проінспектованому суб'єкту (ст.111(3) 111(8) директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2])[N] з метою забезпечення можливості прокоментувати будь-яку виявлену невідповідність вимогам (ст.111(8) директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2])[N]. Власник реєстраційного посвідчення повинен своєчасно виправляти будь-яку невідповідність шляхом виконання плану коригуючих і запобіжних заходів.

Якщо необхідно, уповноважений орган повинен вжити необхідних заходів щодо застосування ефективних відповідних санкцій стримуючого характеру до власника реєстраційного посвідчення (ст.111(8) директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2]])[N]. Регламент ЄС № 658/2007 [14] також вповноважує Європейську Комісію застосовувати фінансові штрафи для власників реєстраційних посвідчень з метою забезпечення виконання ними зобов'язань, пов'язаних з лікарськими засобами, реєстраційні посвідчення на які видані відповідно до регламенту (ЄС) № 726/2004 [5].

Інформація про проведення та результати інспекцій фармаконагляду, а про контроль та оцінку їх результатів може бути загальнодоступною в рамках загальної прозорості діяльності фармаконагляду.

III.B. Структури та процеси

III.B.1. Види інспекцій

III.B.1.1. Інспекції системи фармаконагляду та по окремих лікарських засобах

Інспекції систем фармаконагляду призначені для перевірки процедур, систем, персоналу та ресурсів, і встановлення їх відповідності вимогам щодо діяльності фармаконагляду, встановленим законодавством. При проведенні такої перевірки можуть використовуватися конкретні лікарські засоби у якості прикладів для демонстрації функціонування системи фармаконагляду.

Інспекції фармаконагляду по конкретному лікарському засобі зосереджуються в основному на питаннях фармаконагляду щодо цього препарату, а не на перевірці системи фармаконагляду загалом. Проте, і в цьому випадку можуть бути оцінені деякі аспекти загальної системи фармаконагляду (наприклад, система, що використовується для такого препарату).

III.B.1.2. Планові інспекції та інспекції фармаконагляду, викликані певною причиною

Планові інспекції фармаконагляду – це інспекції, попередньо заплановані в інспекційних програмах. Для проведення таких інспекцій не потрібні специфічні причини, однак, з метою оптимізації контролюючої діяльності, слід дотримуватися ризик-орієнтованого підходу. Такі інспекції, як правило, стосуються перевірки системи, однак, у якості прикладів, для підтвердження впровадження системи та забезпечення практичного доказу її функціональності й відповідності вимогам, можуть бути вибрані один або декілька конкретних лікарських засобів. В планові інспекції з метою перевірки можуть також включатися специфічні питання, що виникли у інспекторів.

Інспекції фармаконагляду, викликані певною причиною (далі – позапланові інспекції), проводяться у випадку виявлення причини для ініціювання такої інспекції, і при цьому інспекція вважається найбільш оптимальним способом для вивчення даної причини. Позапланові інспекції в основному зосереджуються на специфічних процесах фармаконагляду або перевірці дотримання встановлених вимог та їх впливу на конкретний лікарський засіб. Проте, інспекція усієї системи фармаконагляду може також проводитись з певної причини. Позапланові інспекції можуть проводитись, коли, наприклад, виявлено одну або більше причин, перерахованих нижче:

- співвідношення користь-ризик лікарського засобу:
- зміна співвідношення ризик/користь, коли доцільне подальше її вивчення шляхом інспекції;
- зволікання чи неспроможність виявити або повідомити про ризик чи зміну співвідношення ризик/користь;
- оприлюднення інформації з питань фармаконагляду без попереднього чи одночасного повідомлення уповноваженого органу;
- виявлені у процесі моніторингу діяльності фармаконагляду уповноваженим органом невідповідності нормативно-правовим вимогам або проблеми з безпеки;
- призупинення або вилучення лікарського засобу з ринку без попереднього повідомлення про це уповноваженого органу;
    - зобов’язання щодо надання повідомлень про побічні реакції/відсутність ефективності лікарських засобів:
- несвоєчасне надання або ненадання повідомлень;
- надання неповної інформації або повідомлень незадовільної якості;
- виявлення не відповідності даних у повідомленнях інформації з інших джерел;

- запити від уповноваженого органу:

– ненадання запитуваної інформації чи даних у зазначений уповноваженим органом строк;

– надання даних незадовільної якості чи невідповідних даних;

- виконання зобов’язань:

– занепокоєння щодо стану чи виконання зобов’язань в рамках плану управління ризиками (ПУР);

– затримка з виконанням або невиконання специфічних зобов’язань, пов’язаних з моніторингом безпеки лікарського засобу, виявлених під час реєстрації;

– незадовільна якість звітів, що вимагаються в рамках виконання специфічних зобов’язань;

- інспекції:

– зволікання із впровадженням або невідповідне впровадження коригуючих та запобіжних заходів;

– інформація про недотримання нормативно-правових вимог чи проблеми з безпеки лікарських засобів, виявлені при проведені інших видів інспекцій (GCP, GMP, GLP та GDP);

– інформація про інспекції, отримана від регуляторних органів інших країн, яка може свідчити про недотримання нормативно-правових вимог;

- інше:

– проблеми, виявлені при розгляді майстер-файлу системи фармаконагляду (МФСФ);

– інформація, що стосується невиконання нормативно-правових вимог, виявлена не під час проведення інспекції, отримана від регуляторних органів інших країн;

– інші джерела інформації або скарги.

III.B.1.3. Дореєстраційні інспекції

Дореєстраційні інспекції фармаконагляду проводяться у період до видачі реєстраційного посвідчення. Такі інспекції проводяться з метою перевірки існуючої або запропонованої системи фармаконагляду, описаної заявником у відповідних матеріалах реєстраційного досьє (ст. 19 регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], положення Порядку [2]). [N] Дореєстраційні інспекції не

обов’язкові, однак, за певних умов все ж може вимагатися їх проведення. Необхідно розробити принципи і процедури щодо вимог до проведення дореєстраційних інспекцій з тим, щоб уникати проведення необґрунтованих інспекцій, які можуть затримати видачу реєстраційного посвідчення. На початковій стадії процесу експертизи реєстраційних матеріалів, необхідно розглянути наступні аспекти:

- заявник раніше не мав системи фармаконагляду на території України [N] або впроваджує нову систему фармаконагляду;
- наявна інформація (наприклад, від регуляторних органів інших країн) про те, що існують нарікання щодо виконання заявником вимог. Якщо власник реєстраційного посвідчення має історію серйозної та/або постійної не відповідності вимогам фармаконагляду, то дореєстраційна інспекція може бути єдиним механізмом для підтвердження того, що система фармаконагляду була вдосконалена до видачі нового реєстраційного посвідчення;
- при наявності проблем з безпеки, специфічних для лікарського засобу, може бути доцільною оцінка можливостей заявника щодо:

– запровадження заходів з мінімізації ризиків, специфічних для конкретного лікарського засобу; або

– належного виконання специфічних вимог з безпеки, які можуть бути висунуті; або

– здійснення рутинного фармаконагляду за конкретним лікарським засобом (наприклад, очікується значне збільшення повідомлень про побічні реакції при його застосуванні у порівнянні з іншими лікарськими засобами).

У більшості випадків до надання запиту на проведення дореєстраційної інспекції слід здійснити оцінку ризиків на основі комплексної оцінки проблем, що стосуються конкретного лікарського засобу і системи фармаконагляду.

Якщо в результаті проведення дореєстраційної інспекції виникає занепокоєність щодо здатності заявника дотримуватися вимог, запроваджених регламентом (ЄС) № 726/2004 [5], директивою 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2], положення Порядку проведення експертизи

реєстраційних матеріалів [7] N можуть бути надані наступні рекомендації:

- відмова у видачі реєстраційного посвідчення;
- проведення повторної інспекції до видачі реєстраційного посвідчення для підтвердження того, що були усунені критичні невідповідності та враховані рекомендації;
- видача реєстраційного посвідчення з рекомендацією проведення ранньої післяреєстраційної інспекції. Така рекомендація вплине на графік проведення планових інспекцій (див. розділ III.B.2.);
- встановлення вимог з безпеки як умови видачі реєстраційного посвідчення на підставі ст. 21a директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 14.8 регламенту (ЄС) № 726/2004, положення Порядку [2], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] N.

III.B.1.4. Післяреєстраційні інспекції

Післяреєстраційні інспекції фармаконагляду здійснюються після видачі реєстраційного посвідчення та призначені для перевірки виконання власником реєстраційного посвідчення зобов'язань фармаконагляду.

III.B.1.5. Оголошені й неоголошені інспекції

Більшість інспекційних перевірок буде оголошеними, тобто про проведення такої інспекції буде завчасно повідомлено організацію, діяльність фармаконагляду якої перевірятиметься, з метою забезпечення присутності відповідних осіб для інспектування. Однак, інколи доцільно проводити неоголошені або оголошені напередодні проведення інспекції (наприклад, у випадках, коли попередження може скомпрометувати мету перевірки або коли потрібно провести інспекцію у стислий термін через невідкладні проблеми з безпеки).

III.B.1.6. Повторні інспекції

Повторні інспекції можуть проводитись у плановому порядку в рамках програми планових перевірок. Першочерговість повторних інспекцій буде встановлюватися на основі оцінки факторів ризику. Повторні перевірки на ранніх етапах можуть проводитись у випадках, коли було виявлено значне недотримання зобов'язань, і при цьому необхідно перевірити належність

виконання заходів, що вживаються для вирішення виявлених проблем, та оцінити постійне виконання зобов'язань, в тому числі оцінити зміни в системі фармаконагляду. Повторна інспекція на ранньому етапі також може бути доцільною, якщо відомо з досвіду перевірки в минулому, що проінспектована сторона не запровадила належні коригуючі та запобіжні заходи у відповідь на рекомендації минулої інспекції.

III.B.1.7. Дистанційні інспекції

Це інспекції фармаконагляду, що проводяться інспекторами дистанційно, тобто не у приміщеннях власника реєстраційного посвідчення чи компаній, що працюють на власника реєстраційного посвідчення. При проведенні таких інспекцій можуть застосовуватись такі засоби комунікації як Інтернет або телефон. Наприклад, у випадках, коли основна діяльність фармаконагляду проводиться за межами Україниᴺ або третя сторона, якій делеговані певні види діяльності фармаконагляду, не доступна на інспектованому об'єкті, завдяки віддаленому доступу можна організувати інтерв'ю з відповідним персоналом та перевірку документів, бази даних з безпеки лікарських засобів, первинної документації та МФСФ. Такий підхід може також застосовуватися при наявності логістичних труднощів для проведення інспекції на місці за виняткових обставин (наприклад, пандемія чи обмеження пересування). Рішення про проведення дистанційних інспекцій приймається на розсуд інспекторів та повинно бути узгодженим з уповноваженим органом, який здійснює інспекцію. Логістичні аспекти дистанційної інспекції слід узгоджувати з власником реєстраційного посвідчення. Якщо в процесі дистанційного перевірки були виявлені проблеми, які вимагають інспекції на місці, або, якщо мета інспекції не може бути досягнута дистанційним шляхом, може бути прийняте рішення про виїзд на інспектований об'єкт.

III.B.2. Планування інспекції

Планування інспекції повинно базуватися на системному та ризик-орієнтованому підході з ефективним використанням ресурсів в рамках діяльності з нагляду та контролю і забезпечення високого рівня здоров'я населення. Ризик-орієнтований підхід при плануванні інспекції дозволить визначити періодичність, масштаб та об'єм інспекції.

З метою забезпечення ефективного використання інспекційних ресурсів необхідно створити програми та графік проведення інспекцій. Взаємодія та обмін інформацією між інспекторами та експертами є запорукою успішної пріоритизації та визначення цілей інспекції.

При створені інспекційних програм уповноважений орган повинен враховувати, однак не обмежуватися, наступні чинники:

- пов'язані з інспекцією:

- інформація щодо дотримання вимог фармаконагляду, виявлена при проведенні інспекцій фармаконагляду в минулому або інших видів інспекцій (GCP,GMP,GLP та GDP);
- дата повторної інспекції, рекомендована інспекторами або експертами після попередньої інспекції;

• пов’язані з лікарським засобом:

- лікарський засіб, для якого встановлені додаткова діяльність фармаконагляду чи заходи з мінімізації ризиків;
- реєстрація лікарського засобу з додатковими умовами, пов’язаними з безпекою його застосування; наприклад, вимога проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки або додаткового моніторингу;
- лікарський засіб(оби) з великим об’ємом продажів; тобто, препарати, які активно застосовуються в Україні;[N]
- лікарський засіб(и) з обмеженою альтернативою на ринку;

• пов’язані з власником реєстраційного посвідчення:

- власник реєстраційного посвідчення, який ніколи не був проінспектований фармаконагляду;
- власник реєстраційного посвідчення представляє на фармацевтичному ринку України[N] велику кількість препаратів;
- ресурси для проведення діяльності фармаконагляду, наявні у власника реєстраційного посвідчення;
- власник реєстраційного посвідчення раніше не отримував реєстраційних посвідчень в Україні[N];
- негативна інформація та/або інформація про проблеми з безпеки, отримана від уповноважених органів інших країн, або з інших інспекцій (GCP, GMP, GLP та GDP);
- зміни в організаційній структурі власника реєстраційного посвідчення, такі як злиття та поглинання;

• пов’язані з системою фармаконагляду:

- власник реєстраційного посвідчення має договірні відносини на здійснення діяльності фармаконагляду (наприклад, надання інформації з безпеки лікарських засобів та ін.) та/або залучає до діяльності фармаконагляду декілька компаній;
- зміна УОВФ/КОФ[N], з моменту проведення останньої інспекції;

- зміни у базі(ах) даних з безпеки лікарських засобів, які можуть включати зміну у самій базі даних або у пов'язаних з нею базах, зміну валідаційного статусу бази даних, а також інформації про передані або експортовані дані;
- зміни в договірних угодах з провайдерами послуг фармаконагляду або зміни місць проведення діяльності фармаконагляду;
- делегування або передача управління МФСФ.

Уповноважений орган може вимагати у власників реєстраційних посвідчень необхідну для планування ризик-орієнтованих інспекцій інформацію, якщо така недоступна з будь-яких інших джерел.

III.B.3. Об'єкти, що підлягають інспектуванню

Будь-яка сторона, що здійснює діяльність фармаконагляду, у повному обсязі або частково, від імені або разом з власником реєстраційного посвідчення, може бути проінспектована з метою підтвердження її здатності для забезпечення належного виконання зобов'язань і нормативно-правових вимог фармаконагляду власником реєстраційного посвідчення.

Об'єкти, що підлягають проведенню інспекції, можуть знаходитись як на території Україні[N], так і за її межами. Інспекція об'єктів за межами Україні[N] може бути доречною у випадках, коли основний центр фармаконагляду, бази даних і/або основна діяльність локалізовані за межами Україні[N] і неможливо у повному обсязі підтвердити їх відповідність вимогам фармаконагляду з об'єкту в Україні[N].

Тип і кількість інспектованих об'єктів повинні вибиратися відповідним чином, щоб забезпечувати досягнення основних цілей інспекції.

III.B.4. Масштаб інспекції

Масштаб інспекції буде залежати від її цілей, масштабу будь-яких минулих інспекцій, що проводились уповноваженим органом, а також від того, чи стосується інспекція системи в цілому чи окремого лікарського засобу (опис видів інспекцій, причин та настанови для різних видів інспекцій надається в розділі III.B.1.).

При плануванні масштабу інспекції слід враховувати:

- інформацію, представлену у МФСФ;
- інформацію, що стосуються функціонування системи фармаконагляду, наприклад, дані відповідності вимогам фармаконагляду, наявні у уповноваженого органу, такі як подача повідомлень та аудити якості даних;

- специфічні причини, що ініціювали інспекцію (див. розділ III.B.1.2. де наведені приклади причин);

Може бути доцільним запит на надання додаткових даних до проведення інспекції з метою вибору об'єктів чи з'ясування аспектів системи фармаконагляду.

III.B.4.1. Планові інспекції фармаконагляду

За допомогою планових інспекцій фармаконагляду повинна перевірятися відповідність законодавству та настановам Україні [N]. Масштаби таких інспекцій повинні залежати від наступних складових (в залежності від конкретного випадку):

- повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою лікарських засобів (ICSRs):
  - збір, отримання та обмін повідомленнями, отриманими [N] з різних джерел і підрозділів системи фармаконагляду, включаючи організації, залучені до виконання зобов'язань фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення, та департаменти, діяльність яких не пов'язана із здійсненням нагляду за безпекою лікарських засобів;
  - оцінка повідомлень, включаючи механізми отримання та реєстрації оцінок репортерів, застосування заявником термінології побічних реакцій, визначення їх серйозності, передбаченості та встановлення причинно-наслідкового зв'язку. Крім прикладів повідомлень, отриманих з України, [N] слід також розглянути приклади повідомлень, отримані з інших країн (якщо доречно);
  - відстеження наступних повідомлень та наслідків побічних реакцій, наприклад, заключні результати застосування лікарського засобу при вагітності чи підтвердження лікарем побічних явищ, повідомлених споживачем;
  - звітність відповідно до вимог щодо різних типів повідомлень про побічні реакції та своєчасність такої звітності;
  - реєстрація та архівування повідомлень про побічні реакції;

- регулярно оновлювані звіти з безпеки (РОЗБ) (якщо застосовується):

  - повнота та достовірність включених даних, адекватність рішень стосовно не включення даних;
  - вирішення питань безпеки, представлення відповідних результатів аналізу та заходів;

– генерування звітів відповідно до вимог;

– своєчасність подання звітів;

- постійна оцінка безпеки застосування:

– використання усіх відповідних джерел інформації для виявлення сигналу;

– правильне застосування методології аналізу;

– відповідність процедур [N] розслідувань та наступних заходів; наприклад, запровадження рекомендацій після оцінки даних;

– реалізація ПУР або інших зобов'язань;

– своєчасне виявлення та надання повних та точних даних уповноваженому органу, зокрема, у відповідь на запити;

– імплементація затверджених змін до комунікацій з безпеки та інструкцій для медичного застосування, включаючи внутрішню розсилку та оприлюднення інформації з безпеки лікарських засобів для громадськості та/або медичних працівників;

- інтервенційні (якщо доцільно) та неінтервенційні клінічні дослідження:

– повідомлення про підозрювані непередбачені серйозні побічні реакції (SUSARs) відповідно до директиви 2001/20/ЄС [15], положень Порядку проведення клінічних випробувань [16] [N] і про випадки з неінтервенційних досліджень відповідно до директиви 2001/83/ЄС [1] та положень Порядку [2] [N];

– отримання, реєстрація та оцінка випадків, отриманих при проведенні інтервенційних та неінтервенційних досліджень (див. ICSRs);

– надання результатів дослідження та відповідної інформації з безпеки (наприклад, створення оновлюваних звітів з безпеки ліків, що знаходяться в стадії розробки (DSUR) та представлення інформації в РОЗБ), надання результатів післяреєстраційних досліджень з безпеки чи післяреєстраційних досліджень з ефективності, зокрема тих, що стосуються специфічних зобов'язань чи виконання ПУР;

– відповідний вибір довідкової інформації з безпеки, розробка дослідницьких брошур та інформації з безпеки для пацієнта;

– включення даних дослідження до поточної оцінки безпеки;

- система фармаконагляду:

– роль та обов'язки уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд (УОВФ)/КОФ [N], наприклад, доступ до системи якості, МФСФ, індикаторів

ефективності, звітів з аудитів та інспекцій; здатність УОВФ/КОФ [N] застосовувати заходи для покращення відповідності вимогам;

- роль та обов'язки власника реєстраційного посвідчення щодо системи фармаконагляду;
- точність, повнота та супровід МФСФ;
- якість та відповідність підготовки персоналу, кваліфікація та досвід персоналу;
- повнота охоплення та дотримання системи якості у фармаконагляді, включаючи процеси контролю та гарантування якості;
- відповідність комп'ютеризованих систем поставленим цілям;
- договори та угоди з усіма відповідними сторонами, що відображають їх обов'язки та діяльність з фармаконагляду, та забезпечують їх дотримання.

Інспекція може включати систему контролю виконання умов видачі/подовження [N] дії реєстраційного посвідчення та впровадження заходів з мінімізації ризиків, якщо вони стосуються безпеки лікарського засобу.

III.B.4.2. Інспекції, викликані певною причиною

Масштаб інспекції буде залежати від конкретної причини(ин). Деякі з цих причин, але не всі, перелічені у розділі III.B.4.1. та нижче:

- залучення та поінформованість УОВФ щодо проблем, пов'язаних з конкретним лікарським засобом;
- детальна перевірка процесів, процедур [N] прийняття рішень, інформаційного обміну та діяльності, що стосуються певної причини, що послужила тригером проведення інспекції, та/або лікарського засобу.

III.B.4.3. Повторні інспекції

При визначенні масштабу повторної інспекцій слід враховувати наступні аспекти:

- оцінка стану системи та/або плану(ів) коригуючих та запобіжних заходів за результатами минулої інспекції(й) фармаконагляду;
- оцінка значних змін, які були зроблені у системі фармаконагляду з моменту останньої інспекції (наприклад, зміни у базі даних фармаконагляду, злиття або поглинання компаній, значні зміни у контрактній діяльності, зміна УОВФ/КОФ); [N]
- аналіз процесів та/або специфічних проблем, пов'язаних з конкретним лікарським засобом, які були визначені при оцінці інформації, наданої

власником реєстраційного посвідчення, або які не були охоплені минулою інспекцією.

Масштаб повторної інспекції буде залежати від досвіду минулих інспекцій. Може бути доцільним провести повну оцінку системи фармаконагляду, наприклад, якщо минуло багато часу з моменту останньої інспекції. В цьому випадку масштаб повторної інспекції може залежати від елементів, перелічених у розділі III.B.4.1.

III.B.5. Інспекційний процес

Інспекції фармаконагляду необхідно планувати, координувати, проводити, звітувати про проведення, контролювати виконання зауважень та документувати відповідно до інспекційних процедур, розроблених та затверджених уповноваженим органом. [N]. Процедури інспекцій фармаконагляду включають, щонайменше, такі процеси:

- обмін інформацією;
- планування інспекції;
- дореєстраційні інспекції;
- координація інспекцій фармаконагляду в Україні [N];
- координація інспекцій в третіх країнах (включаючи інспекції підрядників у третіх країнах);
- підготовка інспекцій фармаконагляду;
- проведення інспекцій фармаконагляду;
- звітування за результатами інспекцій фармаконагляду та наступний контроль ;
- комунікація та пріоритезація інспекцій фармаконагляду та їх результатів;
- ведення обліку та архівування документів, отриманих під час або в результаті проведення інспекцій фармаконагляду;
- неоголошені інспекції;
- санкції та примусові заходи у випадку серйозної невідповідності вимогам;
- рекомендації з підготовки та досвіду інспекторів, які проводять інспекції фармаконагляду.

При необхідності ці процеси будуть переглядатися, оновлюватися чи доповнюватися новими процесами.

III.B.6. Післяінспекційний контроль

Якщо в ході інспекції фармаконагляду було виявлено недотримання зобов'язань фармаконагляду, необхідно здійснювати подальший контроль аж до повного виконання плану коригуючих та запобіжних заходів. У залежності від доцільності слід вжити наступних наглядових дій:

- оцінка плану коригуючих та запобіжних заходів власника реєстраційного посвідчення;
- оцінка періодичних звітів про виконання планів коригуючих та запобіжних заходів (за необхідності);
- повторна інспекція для оцінки відповідності запровадження заходів, передбачених планом коригуючих та запобіжних заходів;
- запити на надання даних, що раніше не надавалися; подання заяв на зміни (наприклад, зміни до інструкції для медичного застосування); подання аналізу наслідків впливу (наприклад, після аналізу даних, що раніше не розглядалися в процесі рутинної діяльності з виявлення сигналу);
- вимога розповсюдження повідомлення з безпеки, включаючи зміни до реєстраційних матеріалів лікарського засобу та/або рекламної інформації;
- запит на зустрічі з власником реєстраційного посвідчення для обговорення недоліків, їх впливу та планів заходів;
- комунікація результатів інспекції іншим регуляторним органам;
- інші заходи, пов'язані з лікарським засобом, в залежності від впливу виявлених недоліків та результатів запроваджених заходів (наприклад, вилучення з ринку, вжиття заходів щодо реєстраційних посвідчень чи щодо дозволів на проведення клінічних досліджень).

Для належного здійснення подальшого післяінспекційного контролю дуже важливим є обмін інформацією та комунікація між інспекторами та експертами. Детальний опис процесів взаємодії інспекторів та експертів, а також здійснення післяінспекційного контролю буде розроблений в подальшому при розробці процедур, зазначених у розділі III.B.5.

III.B.7. Регуляторні заходи та санкції

Згідно з законодавством України [N], з метою захисту громадського здоров'я, уповноважений орган повинен забезпечувати дотримання зобов'язань фармаконагляду. У випадку виявлення невідповідності вимогам фармаконагляду, заходи, яких необхідно вжити, повинні визначатися окремо для кожного конкретного випадку недотримання зобов'язань. Який саме захід буде вжито залежатиме від потенційного негативного впливу недотримання зобов'язань фармаконагляду на здоров'я населення, проте для вжиття примусового заходу може розглядатися будь-який випадок недотримання зобов'язань. Як зазначено у статті 111(8) директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку [2] [N], якщо необхідно, уповноважений орган повинен вжити необхідних заходів для гарантування того, що стосовно власника реєстраційного посвідчення вжиті ефективні, відповідні та стримуючі санкції. Крім того, регламент (ЄС) № 658/2007 [14] уповноважує Комісію накладати фінансові штрафи на власників реєстраційних посвідчень для гарантії примусового виконання певних зобов'язань, пов'язаних з реєстраційними посвідченнями на лікарські засоби, виданими відповідно до регламенту (ЄС) № 726/2004 [5].

Згідно настанови і, у відповідних випадках, вимог, встановлених законодавством, у випадку недотримання вимог фармаконагляду, можливі регуляторні заходи включають наступне:

- навчання та сприяння: уповноважений орган може вести діалог з представниками власника реєстраційного посвідчення (наприклад, у вигляді робочих зустрічей) з метою узагальнення виявлених невідповідностей, роз'яснення нормативно-правових вимог і очікувань регуляторного органу та для розгляду пропозицій власника реєстраційного посвідчення щодо коригуючих та запобіжних заходів;
- надання інформації уповноваженому органу чи регуляторним органам третіх країн в рамках домовленостей про конфіденційність;
- інспекція: власники реєстраційних посвідчень, які не дотримуються вимог фармаконагляду, можуть бути проінспектовані з метою визначення ступеню недотримання вимог, а потім повторно проінспектовані для підтвердження того, що відповідність вимогам досягнута;
- лист-попередження, заява про невідповідність або повідомлення про порушення: це інструменти, які може використовувати уповноважений орган, із зазначенням у них положень законодавства та настанов, що були порушені, для нагадування власникам реєстраційних посвідчень про їх зобов'язання фармаконагляду чи для перерахування заходів, які повинен здійснити власник реєстраційного посвідчення, та строків їх втілення з

метою усунення невідповідності та з метою запобігання подальшим випадкам недотримання вимог фармаконагляду;

- уповноважений орган може оприлюднювати перелік власників реєстраційних посвідчень, у яких було виявлено серйозні чи постійні невідповідності вимогам;
- заходи щодо реєстраційного посвідчення, наприклад,
  - термінове обмеження, пов'язане з безпекою;
  - зміни до реєстраційних матеріалів;
  - призупинення дії або анулювання реєстраційного посвідчення;
  - затримка видачі нових реєстраційних посвідчень до тих пір, поки не будуть вжиті коригуючі та запобіжні заходи або до нових реєстраційних матеріалів не будуть включені додаткові умови з безпеки;
  - вимога проведення дореєстраційної інспекції;
- відкликання лікарських засобів з ринку, наприклад, у випадку, якщо в інформацію про лікарський засіб (інструкцію для медичного застосування[N]) не були внесені важливі застереження з безпеки;
- заходи, пов'язані з маркетинговою або рекламною інформацією;
- поправки до протоколу або призупинення клінічних досліджень з міркувань безпеки лікарського засобу;
- адміністративні штрафи, зазвичай фіксовані або нараховуються в залежності від доходів компанії чи стягуються на щоденній основі;
- кримінальне переслідування з можливістю ув'язнення (відповідно до національного законодавства).

III.B.8. Ведення документації та архівування

Принципи та вимоги, яких необхідно дотримуватися, будуть описані у процедурі ведення та архівування документації, отриманої під час або внаслідок інспекцій, як зазначено у розділі III.B.5.

III.B.9. Кваліфікація та підготовка інспекторів

Інспектори, залучені до проведення інспекції фармаконагляду, повинні бути співробітниками уповноваженого органу і призначалися на посаду на підставі їхнього досвіду та мінімальних вимог, визначених уповноваженим органом. Крім того, необхідно враховувати рекомендації щодо підготовки та досвіду, описані у відповідних процедурах щодо інспекцій фармаконагляду, про які йдеться у розділі III.B.5.

Інспектори повинні пройти навчання в об'ємі, достатньому для забезпечення компетентності та професійних знань, необхідних для підготовки і проведення інспекції та звітування про її результати. Вони повинні також пройти навчання щодо процесів та вимог фармаконагляду, щоб у випадку, якщо вони не мають відповідного досвіду, бути спроможними розуміти різні аспекти системи фармаконагляду.

Для забезпечення здійснення інспекції на належному рівні необхідно створити документально оформлені процеси. Зокрема, інспектори повинні бути обізнані щодо останніх змін у законодавстві та настанов фармаконагляду.

Навчання та досвід повинні бути документально підтверджені індивідуально для кожного інспектора та оцінюватися згідно з вимогами системи якості у фармаконагляді уповноваженого органу.

III.B.10. Управління якістю процесу інспекції фармаконагляду

Якість процесу інспекції фармаконагляду регулюється уповноваженим органом і є складовою його системи фармаконагляду та пов'язаної з нею системи якості, що означає, що цей процес також підлягає аудиту. Настанова із впровадження та підтримки системи фармаконагляду належної якості наведена у модулі 1.

Дотриманню належного рівня якості та стабільності роботи інспекцій сприяють процедури, зазначені у розділі III.B.5.

III.C. **Діяльність з проведення інспекції фармаконагляду в Україні** [N]

III.C.1. Обмін інформацією

Уповноважений орган інформує МОЗ щодо результатів інспекції, зокрема, коли встановлено, що власник реєстраційного посвідчення не відповідає вимогам законодавства та відповідної настанови. [N]

III.C.2. Роль уповноваженого органу [N]

III.C.2.1. Загальна роль

Уповноважений орган відповідає за контроль того, що власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб відповідає вимогам фармаконагляду, викладеним у директиві 2001/83/ЄС [1], регламенті (ЄС) № 726/2004/ЄС [5] та положення Порядку [2]. У разі необхідності, він може проводити дореєстраційні інспекції з метою перевірки надійності та успішного використання існуючої або запропонованої системи фармаконагляду (ст. 19 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]). [N]

Уповноважений орган повинен мати достатньо ресурсів та призначати кваліфікованих інспекторів для забезпечення ефективної оцінки дотримання норм належної практики фармаконагляду. За необхідності інспектора(ів) може супроводжувати спеціаліст(и) у відповідних галузях.

Планування, координування, проведення, звітування про результати, здійснення післяінспекційного контролю та документальне оформлення інспекції фармаконагляду повинні здійснюватися згідно розроблених та затверджених уповноваженим органом [N] процедур інспекцій фармаконагляду.

Планування та проведення інспекцій фармаконагляду буде розпочинатись підготовкою інспекційної програми, що ґрунтується на систематичному та ризик-орієнтованому підході, як зазначено у розділі III.B.2.

Уповноважений орган може проводити позапланові інспекції фармаконагляду, повязані із зареєстрованими в Україні [N] лікарськими засобами.

III.C.2.2. Програми проведення інспекцій

Уповноважений орган повинен розробити програму планових інспекцій. Пріоритетність (першочерговість) [N] планових інспекцій буде визначатися на підставі потенційного ризику для громадського здоров'я, зважаючи на чинники, перераховані у розділі III.B.5. Загалом, власник реєстраційного посвідчення повинен інспектуватися на основі ризик-орієнтованого підходу, однак, принаймні, раз на чотири роки.

Якщо одна й та сама система фармаконагляду застосовується для лікарських засобів, зареєстрованих за різними процедурами, результати проведеної уповноваженим органом інспекції можуть застосовуватися до всіх препаратів, охоплених цією системою.

Програма планових інспекцій не буде включати позапланові інспекції, проте якщо проводиться позапланова інспекція, то вона може замінити необхідність проведення планової інспекції, в залежності від масштабів останньої.

III.C.3. Роль власників реєстраційних посвідчень та заявників

Власники реєстраційних посвідчень та заявники, які подали нові заяви на реєстрацію лікарського(их) засобу(ів), підлягають інспектуванню фармаконагляду (див. розділ III.B.1). Їх обов'язки у зв'язку з інспекціями включають, але не обмежуються, наступними:

- завжди бути готовими до інспекції, оскільки вона може проводитися без попередження;
- вести та надавати на вимогу інспекторів МФСФ, не пізніше ніж за 7 календарних днів після отримання запиту, відповідно до вимог статті 23(4) директиви 2001/83/ЄС [1] і статті 16(4)

Регламенту (ЄС) 726/2004 [5], положення Порядку [2];[N]

- до початку інспектування забезпечувати згоду з боку об'єктів, вибраних для перевірки, до яких можуть відноситися організації, залучені власником реєстраційного посвідчення для виконання діяльності фармаконагляду;
- надавати інспекторам будь-яку інформацію та/або документацію, потрібну для підготовки інспекції, в зазначені терміни або під час проведення ЗАСФ;
- під час інспекції забезпечувати присутність відповідного персоналу, залученого до діяльності фармаконагляду або пов'язаної з ним діяльності, для інтерв'ю чи роз'яснення виникаючих питань;
- забезпечити доступ до відповідних даних фармаконагляду, принаймні, з одного місця в межах України [N] (ст.107(1) директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2]).[N]
- Забезпечити належне та своєчасне виконання планів коригуючих та запобіжних заходів для розв'язання проблемних питань, виявлених під час інспекції, з встановленням пріоритетності критичних та/або істотних проблем.

III.C.4. Інспекційні внески

За проведення інспекцій стягуватимуться інспекційні внески (та, у відповідних випадках, інспекційні витрати) відповідно до Регламенту Ради (ЄС) № 297/95 [17] щодо внесків, які мають сплачуються Європейському агентству за оцінку лікарських засобів, зі змінами та діючими нормами.

III.C.5. Прозорість

Інформація про проведення та результати інспекції і подальшого нагляду за усуненням недоліків може бути загальнодоступною. Це питання буде конкретизоване при складанні процедур проведення інспекцій, зазначених у розділі III.B.5.

Частина IV
МОДУЛЬ IV – АУДИТ З ФАРМАКОНАГЛЯДУ

IV.A. Вступ

Законодавство передбачає вимоги до уповноваженого органу та власників реєстраційних посвідчень щодо проведення аудиту їх систем фармаконагляду (ст. 101(2), ст. 104(2) Директиви 2004/83/ЄС [1], стаття 28f Регламенту (ЄС) 726/2004 [5], положення Порядку [2] [N]), включаючи ризик-орієнтований аудит їх систем якості (ст. 13 (1), ст. 17 (1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]). [N]

Терміни «аудит(и) фармаконагляду» та «діяльність з аудиту фармаконагляду» в даному модулі включають у себе аудити систем фармаконагляду та аудит(и) системи якості для діяльності з фармаконагляду.

Мінімальні вимоги до систем фармаконагляду і систем якості визначені у Імплементаційній постанові Комісії (ЄС) № 520/2012 (ІП 520/2012) [6] щодо виконання діяльності з фармаконагляду, передбаченої Директивою 2001/83/ЄС [1], Постановою (ЄС) № 726/2004 [5] та положеннях Порядку [2]. Особливості ризик-орієнтованих аудитів систем якості (для діяльності з фармаконагляду) описані у виконавчих заходах (ст. 8, 10, 11, 12, 13(1) ІП 520/2012 [6] для власників реєстраційних посвідчень та ст. 8, 14, 15, 16, 17(1) для національних уповноважених органів та ЕМА).

Загальний опис та завдання системи фармаконагляду та системи якості для діяльності з фармаконагляду наведені в модулі I, а специфічні процеси фармаконагляду описані в кожному відповідному модулі НПФ.

Цей модуль містить рекомендації з планування та проведення аудитів діяльності з фармаконагляду. Метою даного модулю є забезпечення проведення аудитів фармаконагляду, зокрема, шляхом сприяння гармонізації, послідовності та спрощення процесу аудиту. Принципи, описані в даному модулі, узгоджуються з міжнародно визнаними розробленими відповідними міжнародними організаціями із стандартизації аудиту[7] та оприлюдненими на відповідних веб-сайтах та передбачають проведення ризик-орієнтованого підходу до аудиту систем фармаконагляду.

У розділі IV.B. описані основні структури та процеси, яких необхідно дотримуватися при визначенні видів аудиту фармаконагляду, а також діяльності власників реєстраційних посвідчень та уповноваженого органу з планування та проведення аудитів фармаконагляду та звітування за

[7] Більш докладну інформацію про Інститут внутрішніх аудиторів (IIA) можна знайти на веб-сайті: www.theiia.org; про Міжнародну організацію стандартизації (ISO): www.iso.org; Асоціацію аудиту та контролю інформаційних систем: (ISACA) www.isaca.org; Міжнародний комітет з стандартів аудиту та The забезпечення достовірності інформації (IAASB): www.ifac.org; Міжнародну організацію вищих контрольних органів (INTOSAI): www.issai.org.

результатами аудиту. В розділі IV.B. також наведено короткий опис системи якості у фармаконагляді та діловодства, підходу до ведення документації при проведенні аудиту фармаконагляду.

В розділі IV.C. описуються вимоги та методологія здійснення аудиту фармаконагляду власниками реєстраційних посвідчень та уповноваженим органом.

IV.B. Структури та процеси

IV.B.1. Аудит фармаконагляду, його мета та завдання

Метою аудиту фармаконагляду є перевірка відповідності та ефективності впровадження та функціонування системи фармаконагляду, в тому числі, її системи якості, шляхом вивчення та оцінки об'єктивних фактичних даних.

Аудит – це системний, упорядкований, незалежний та документований процес отримання та об'єктивної оцінки фактів з метою визначення ступеню виконання критеріїв аудиту, що сприяє покращенню управління ризиками та здійснення процесів контролю й управління. Аудиторські факти складаються із записів, документальних підтверджень та іншої інформацію, що має відношення до критеріїв аудиту та яку можна перевірити. Критеріями аудиту (для кожного завдання аудиту) є стандарти виконання та контролю діяльності, по відношенню до яких буде оцінюватись сторона, яка перевіряється, та її діяльність. Застосовано до фармаконагляду критерії аудиту повинні відображати вимоги до системи фармаконагляду, включаючи систему якості у фармаконагляді, визначені законодавством та НПФ.

IV.B.2. Ризик-орієнтований підхід до аудиту системи фармаконагляду

Ризик-орієнтований – це підхід, що використовує методи для визначення зон ризику. Під ризиком у цьому випадку слід розуміти ймовірність виникнення подій, що можуть негативно вплинути на виконання поставлених завдань, враховуючи тяжкість наслідків та/чи вірогідність того, що такий ризик не буде виявлено за допомогою інших методів. Ризик-орієнтований підхід до аудиту зосереджується на сферах найвищого ризику для системи фармаконагляду організації, включаючи її систему якості діяльності з фармаконагляду. В контексті фармаконагляду найбільш серйозну увагу слід приділити ризику для громадського здоров'я. Ризик можна оцінити на наступних етапах:

- планування аудиту на стратегічному рівні, результатом чого є розробка стратегії аудиту (довгостроковий підхід), яку має схвалити вище керівництво;
- планування аудиту на тактичному рівні, результатом якого є програма аудиту, визначення завдань, обсягів та обмежень аудиту, які часто називають масштабом аудиту; та

- планування аудиту на оперативному рівні, результатом якого є розробка плану аудиту для індивідуальних аудиторських робіт, визначення пріоритетних завдань аудиту на основі оцінки ризику та використання методів ризик-орієнтованого вибіркового дослідження і тестування, звітність за результатами аудиту у відповідності до відносного рівня ризику, а також рекомендації аудиту згідно із запропонованою системою оцінювання [див. IV.B.2.3.1.]

Проведену оцінку ризику слід належним чином задокументувати для стратегічного, тактичного та оперативного планування аудиту системи фармаконагляду у суб'єкта системи фармаконагляду (див. IV.B.2.1., IV.B.2.2. та IV.B.2.3. відповідно).

IV.B.2.1. Планування аудиту на стратегічному рівні

Стратегія аудиту – це документ, у якому визначається як буде здійснюватися діяльність з аудиту більш ніж впродовж року, зазвичай – протягом 2-5 років. Стратегія аудиту включає в себе перелік аудитів, що обґрунтовано можуть проводитись. Стратегія аудиту використовується для визначення напрямків аудиту, предмету аудиту, а також методів та припущень (включаючи, наприклад, оцінку ризиків), на яких базуватиметься програма аудиту.

Стратегія аудиту повинна охоплювати питання організації управління процесом, управління ризиками та засоби внутрішнього контролю усіх складових системи фармаконагляду, в тому числі:

- усі процеси та завдання фармаконагляду;
- систему якості діяльності з фармаконагляду;
- взаємодію та зв'язки з іншими департаментами організації щодо здійснення діяльності з фармаконагляду, якщо доречно;
- діяльність з фармаконагляду, яку проводять підпорядковані організації, чи діяльність, делеговану іншим організаціям (наприклад, регіональним центрам, які подають інформацію, філіалам власників реєстраційних посвідчень і третім сторонам, таким як контрактні організації та інші постачальники послуг).

При проведенні оцінки ризиків слід враховувати, але не обмежуватись наведеними нижче у довільному порядку факторами ризику:

- зміни в законодавстві та в НПФ;
- істотна реорганізація чи реструктуризація системи фармаконагляду, злиття, поглинання (зокрема, в першу чергу, це стосується власників реєстраційних посвідчень, оскільки це може призвести до значного збільшення кількості препаратів, для яких використовується ця система);
- зміни в ключових управлінських функціях;

- ризик наявності неадекватно підготованих та недосвідчених співробітників з фармаконагляду, наприклад, внаслідок значного плину кадрів, недоліків навчального процесу, реорганізації, збільшення обсягів роботи, тощо;
- значні зміни в системі фармаконагляду з моменту попереднього аудиту, наприклад, впровадження нової бази (баз) даних для діяльності з фармаконагляду, чи значне оновлення існуючої бази (баз) даних, зміні в процесах і діяльності, спрямовані на виконання нових чи змінених нормативно-правових вимог;
- перший лікарський засіб на ринку (для власника реєстраційного посвідчення);
- лікарський(і) засіб(и) на ринку щодо яких вимагаються специфічні заходи з мінімізації ризику чи інші специфічні умови безпеки такі, як вимога здійснення додаткового моніторингу;
- ступінь критичності процесу, наприклад:
  - для уповноваженого органу: наскільки критичним є вид діяльності/процес для належного функціонування системи фармаконагляду і досягнення загальної мети охорони здоров’я;
  - для власників реєстраційних посвідчень: наскільки критичним є вид діяльності/процес для належного функціонування системи фармаконагляду. При прийнятті рішення стосовно того, коли проводити аудит філіалу чи третьої сторони, власник реєстраційного посвідчення повинен врахувати крім зазначених у цьому переліку факторів, ще й характер та критичність діяльності з фармаконагляду, яку виконує філіал чи третя сторона від імені власника реєстраційного посвідчення;
- результати попередніх аудитів, наприклад, відомості про те, чи взагалі коли-небудь проводився аудит виду діяльності/процесу (якщо ні, тоді це слід враховувати в залежності від критичності процесу); якщо вид діяльності/процес проходили аудит, то результати аудиту є фактором, який слід враховувати при прийнятті рішення щодо проведення повторного аудиту цього виду діяльності/процесу, включаючи імплементацію погоджених заходів;
- визначення процедурних недоліків, що стосуються специфічних видів діяльності/процесів;
- інша інформація щодо дотримання вимог законодавства та керівних принципів, наприклад:
  - для уповноваженого органу: інформація з системи показників дотримання законодавства (як описано у Імплементаційній Постанові Комісії щодо здійснення діяльності з фармаконагляду, передбаченої Постановою (ЄС) № 726/2004 [5] Європейського Парламенту і Ради і

Директивою 2001/83/ЄС [1]), на основі скарг, із зовнішніх джерел, наприклад, аудитів/оцінок уповноваженого органу зовнішніми організаціями;

- для власників реєстраційних посвідчень: інформація з системи показників дотримання законодавства (як описано у Імплементаційній Постанові Комісії щодо здійснення діяльності з фармаконагляду, передбаченої Постановою (ЄС) № 726/2004 [5] Європейського Парламенту і Ради і Директивою 2001/83/ЄС [1]), за результатами інспекцій (див. Модуль III), на основі скарг, з інших зовнішніх джерел, наприклад, аудитів;

- інші організаційні зміни, що можуть негативно вплинути на вид діяльності, наприклад, якщо впроваджуються зміни у допоміжні функції (наприклад, підтримка інформаційних технологій) і це може негативно вплинути на діяльність з фармаконагляду.

IV.B.2.2. Планування аудиту на тактичному рівні

Програма аудиту – це опис одного чи декількох аудитів, запланованих на визначений період часу, зазвичай, на рік. Програму аудиту слід розробляти згідно з довгостроковою стратегією аудиту. Програму аудиту має схвалити вище керівництво суб'єкта фармаконагляду, яке несе загальну відповідальність за структуру та організацію поточної діяльності та управління.

Ризик-орієнтована програма аудиту повинна базуватися на належній оцінці ризику та зосереджуватися на наступному:

- система якості діяльності з фармаконагляду;
- критично важливі процеси фармаконагляду (див., наприклад, модуль I і ст. 11, ст. 15 IП);
- ключові системи контролю діяльності з фармаконагляду;
- сфери діяльності високого ризику визначені після того, як були впроваджені елементи контролю чи вжиті заходи для зменшення ризику.

Ризик-орієнтована програма аудиту повинна також враховувати види діяльності, недостатньо охоплені аудитом в минулому, а також визначені сфери високого ризику та/чи специфічні вимоги керівництва та/чи осіб, відповідальних за здійснення фармаконагляду.

Документація програми аудиту повинна містити короткий опис плану кожного запланованого аудиту із зазначенням його масштабу та завдань.

Обґрунтування строків, періодичності та масштабів аудитів, включених до програми аудитів, повинно базуватися на документально оформленій оцінці ризику. Однак, ризик-орієнтовані аудити фармаконагляду слід проводити регулярно у відповідності до вимог законодавства.

Внесені зміни до програми аудиту повинні бути належним чином задокументовані.

IV.B.2.3. Планування аудиту на оперативному рівні та підготовка звітів

IV.B.2.3.1. Планування аудиту та робота на місцях

Організація повинна забезпечити наявність письмових процедур, що стосуються планування та проведення індивідуальних аудитів. У процедурах з аудиту повинні зазначатися строки усіх етапів, необхідних для проведення аудиту. Організація повинна забезпечити проведення аудитів у відповідності до письмових процедур, що узгоджуються з цим модулем НПФ.

Аудити фармаконагляду повинні проводитись відповідно до затвердженої ризик-орієнтованої програми (див. IV.B.2.2.). При плануванні аудиту аудитор визначає та оцінює ризики, що стосуються тієї чи іншої сфери діяльності з фармаконагляду, яка підлягає аудиту, та застосовує найбільш оптимальні ризик-орієнтовані методи вибіркових досліджень і тестування, документуючи метод аудиту в плані аудиту.

IV.B.2.3.2. Звітність

Висновки аудиторів бути задокументовані у звіті з аудиту і повинні своєчасно доведені до відома керівництва. Процес аудиту повинен передбачати механізм надання інформації про результати аудиту суб'єкту аудиту, отримання зворотного зв'язку і надання результатів аудиту керівництву і зацікавленим сторонам, включаючи осіб, відповідальних за систему фармаконагляду, у відповідності до вимог законодавства та і рекомендацій з аудиту фармаконагляду. Результати аудиту повинні надаватися відповідно до рівня відносного ризику і класифікуватися з метою визначення їх критичності по відношенню до ризиків, що впливають на процеси чи компоненти процесів. Система класифікації повинна бути визначена в описі системи якості у фармаконагляді та повинна враховуючи порогові значення, зазначені нижче, які будуть використовуватись у подальшій звітності відповідно до законодавства як зазначено у розділі IV.C.2:

- критичні невідповідності – принципові недоліки одного чи декількох процесів або процедур фармаконагляду, що негативно впливають на всю систему фармаконагляду та/чи права, безпеку й благополуччя пацієнтів, чи потенційно становить ризик для системи охорони здоров'я та/чи є серйозним порушенням законодавства;
- суттєві невідповідності – значні недоліки однієї чи декількох процесів або процедур фармаконагляду, чи принциповий недолік частини одного чи декількох процесів або процедур фармаконагляду, що негативно відображається на усьому процесі та/чи може потенційно негативно вплинути на права, безпеку та благополуччя пацієнтів, та/чи потенційно

становить ризик для системи охорони здоров'я та/чи є порушенням законодавства, хоча це порушення і не вважається серйозним;

- незначні невідповідності – недоліки частини одного чи декількох процесів або процедур фармаконагляду, які, як очікується, не спричинять негативного впливу на всю систему фармаконагляду чи її процеси, та/чи права, безпеку та благополуччя пацієнтів.

Питання, що вимагають негайного вирішення, повинні у терміновому порядку доводитися до відома керівництва об'єкту аудиту та вищого керівництва.

IV.B.2.4. Заходи за результатами аудиту та наступного контролю

Заходи, що наведені в даному розділі настанови, тобто, негайні дії, оперативні дії, дії в адекватні строки, проблеми, що вимагають негайного вирішення чи термінового інформування, призначені для виконання в належні строки, доцільні та відповідають відносному ризику для системи фармаконагляду. Необхідно встановити першочерговість коригуючих та превентивних заходів для усунення критичних та суттєвих невідповідностей. Точні строки для проведення [N] заходів, пов'язаних з усуненням конкретної критичної невідповідності, можуть розрізнятися в залежності від особливостей виявлених невідповідностей та запланованих заходів.

Керівництво організації несе відповідальність за забезпечення наявності в організації механізмів для адекватного реагування на проблеми, виявлені під час аудиту фармаконагляду. Заходи повинні включати аналіз першопричин виявлених недоліків, аналіз впливу виявлених невідповідностей, а також підготовку плану коригуючих та превентивних заходів, якщо необхідно.

Вище керівництво і особи, наділені керівними повноваженнями, повинні забезпечити запровадження ефективних заходів для усунення недоліків, виявлених в результаті проведення аудиту. Запровадження погоджених заходів повинно систематично контролюватися. Інформація про стан запровадження повинна періодично доводитися до відома керівництва у відповідності до запланованих дій.

Факти завершення заходів з усунення невідповідностей слід фіксувати для документального підтвердження того, що для усунення проблем, виявлених під час аудиту фармаконагляду, було вжито необхідних заходів.

В програмі аудиту системи фармаконагляду слід передбачити можливість проведення контрольних аудитів. Такі аудити слід проводити по мірі необхідності з метою перевірки завершення погоджених заходів (ст. 13(2), ст. 17(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]). [N]

IV.B.3. Система якості та ведення документації

IV.B.3.1. Компетенція аудиторів та управління якістю аудиторської діяльності

IV.B.3.1.1. Незалежність та об'єктивність аудиту та аудиторів

Організація повинна призначити специфічні обов'язки для проведення аудиту фармаконагляду. Аудит фармаконагляду повинен бути незалежним. Керівництво організації повинно забезпечити незалежність і об'єктивність аудиторів [N] та документально це зафіксувати.

Аудиторам не повинні перешкоджати у визначенні масштабів аудиту, під час виконання аудиту фармаконагляду, та інформування про його результати. Аудитори повинні співпрацювати з вищим керівництвом, яке несе повну відповідальність за виконавчу і управлінську структуру, що дозволить аудитору(ам) виконувати свої обов'язки та надавати незалежні об'єктивні аудиторські висновки. Аудитори можуть консультуватися з експертами, співробітниками, залученими до процесів фармаконагляду, та з УОВФ (та/або КОФ) [N]; однак, аудитори повинні бути неупередженими, переконаними в результатах своєї роботи і не йти на жодні компроміси, які могли б зашкодити якості їх роботи. Принцип об'єктивності вимагає від аудиторів не робити свої висновки з питань аудиту системи фармаконагляду в залежності від думки інших осіб.

IV.B.3.1.2. Кваліфікація, навички й досвід аудиторів та постійне підвищення кваліфікації

Аудитори повинні демонструвати та підтримувати професіоналізм щодо знань, навичок та здібностей, необхідних для ефективного проведення і/або участі у проведенні аудиту фармаконагляду. Професійний рівень аудиторів забезпечується завдяки навчанню, досвіду роботи та підготовки, і колективно вони повинні мати знання, навички та вміння з наступних питань:

- принципи, процедури та методи аудиту;
- чинне законодавство, нормативно-правові акти та інші вимоги, що стосуються фармаконагляду;
- діяльність, процеси та системи фармаконагляду;
- система(и) управління;
- організаційні системи.

IV.B.3.1.3. Оцінка якості аудиторської діяльності

Оцінку якості аудиторської роботи можна проводити за допомогою поточної та періодичної оцінки усієї аудиторської діяльності, на основі коментарів об'єктів

аудиту та самостійної оцінки аудиторської діяльності (наприклад, забезпечення якості аудиторської діяльності, дотримання вимог кодексу поведінки, програми аудиту і аудиторських процедур).

IV.B.3.2. Проведення аудиту зовнішніми постачальниками аудиторських послуг

Основна відповідальність за функціонування та ефективність системи фармаконагляду покладена на організацію (наприклад, уповноважений орган чи власник реєстраційного посвідчення). Якщо організація вирішить скористатися послугами зовнішнього постачальника аудиторських послуг для запровадження вимог з проведення аудиту фармаконагляду, описаних у даному модулі НПФ і для проведення аудиту фармаконагляду:

- вимоги і підготовка оцінки аудиторського ризику, стратегії і програми аудиту та окремих аудиторських завдань повинні бути доведені організацією до відома зовнішніх постачальників аудиторських послуг у письмовій формі;
- масштаб, завдання та процедурні вимоги до аудиту повинні бути доведені організацією до відома зовнішніх постачальників аудиторських послуг у письмовій формі;
- організація повинна отримати та документально зафіксувати дані про гарантовану незалежність та об'єктивність зовнішнього постачальника аудиторських послуг;
- зовнішній постачальник аудиторських послуг повинен дотримуватись відповідних положень даного модуля НПФ.

IV.B.3.3. Зберігання звітів про результати проведеного аудиту

Зберігання звітів про результати проведеного аудиту та матеріалів повинно відповідати вимогам, викладеним у розділі I.B.10 модуля I.

IV.C. Концепція та організаційна структура

IV.C.1. Власники реєстраційних посвідчень в Україні [N]

IV.C.1.1. Вимоги до проведення аудиту

Власник реєстраційного посвідчення в Україні [N] повинен проводити регулярні ризик-орієнтовані аудити своїх систем фармаконагляду (ст. 104(2) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2]) [N], включаючи аудит(и) своєї системи якості, для забезпечення відповідності системи якості вимогам до системи якості (ст. 8, 10, 11, 12, 13(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N]. Дати та результати аудитів та контрольних аудитів повинні бути задокументовані (ст. 13(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

Подальші вимоги до звітів про результати проведеного аудиту власника реєстраційного посвідчення див. розділ IV.C.2.

IV.C.1.1.1. Уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд

Обов'язки УОВФ, (КОФ на національному рівні) [N] щодо аудиту викладено у модулі I. Крім того, УОВФ (КОФ на національному рівні), повинна отримувати звіти з аудитів та надавати аудиторам інформацію, що стосується оцінки ризиків, включно з даними про стан коригуючих та превентивних заходів.

УОВФ (КОФ на національному рівні) [N], повинна бути поінформована про усі результати аудиту, що стосуються системи фармаконагляду в Україні [N], незалежно від того, де він проводився.

IV.C.1.2. Уповноважений орган

IV.C.1.2.1. Вимоги до проведення аудиту

Уповноважений орган повинен регулярно проводити незалежний аудит своїх завдань з фармаконагляду (ст. 28f Постанови 726/2004 [5] та положення Порядку [2]) [N] та регулярний аудит своєї системи фармаконагляду (ст. 101(2) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2]) [N]. Крім обов'язкового проведення аудиту системи/завдань з фармаконагляду, уповноважений орган зобов'язаний проводити ризик-орієнтований аудит системи якості, через регулярні інтервали відповідно до загальної методології, з метою гарантування відповідності системи якості з метою забезпечення їх вимогам законодавства (ст. 8, 14, 15, 16, 17(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N]. Дати та результати аудитів та контрольних аудитів повинні бути задокументовані (17(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]) [N].

IV.C.1.2.2. Загальна методологія

Для того, щоб система аудиту була ефективною, усі аудиторські перевірки в уповноваженого органу повинні проводитися згідно загальної методології. Це має забезпечити гармонізовані заходи з планування, реалізації та звітування.

IV.C.2. Вимоги до аудиторських звітів

IV.C.2.1. Звітність власника реєстраційного посвідчення

Власник реєстраційного посвідчення повинен зазначити критичні та суттєві результати будь-якого аудиту, що стосується системи фармаконагляду, у МФСФ (див. модуль II). На основі результатів аудиту власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити підготовку та реалізацію відповідного детального плану коригуючих та запобіжних заходів. Після того як ці заходи

буде повністю реалізовано, це повідомлення можна буде видалити з МФСФ (ст. 104(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 13(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])[N]. Для видалення будь-яких даних/відомостей щодо результатів аудиту з МФСФ необхідні об'єктивні докази (див. модуль II).

Власники реєстраційних посвідчень повинні забезпечити зберігання списку усіх запланованих та завершених аудитів у додатку МФСФ (ст. 3(5) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])[N], а також дотримання своїх зобов'язань щодо звітування згідно з вимогами законодавства, НПФ та внутрішніми політиками звітування. Дати та результати аудитів та контрольних аудитів повинні бути задокументовані (ст. 13(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])[N].

IV.C.2.2. Звіти про результати проведеного аудиту уповноваженим органом

Уповноважений орган повинен забезпечити надання звітів про результати проведеного аудиту згідно з вимогами законодавства, НПФ та внутрішніми політиками звітування.

Уповноважений орган повинен звітувати про результати своїх аудитів системи фармаконагляду до регуляторного органу у терміни відповідно до законодавства.

IV.C.3. Конфіденційність

Документи та інформація, зібрані внутрішнім аудитором, повинні використовуватися з урахуванням рівня конфіденційності та вимог Директиви 95/46/ЄС [12] (Постанова (ЄС) № 45/2001 для установ ЄЕС [18]) та положень Порядку [2][N] і національного законодавства із захисту фізичних і юридичних осіб стосовно обробки, використання та надання персональних даних.

IV.C.4. Прозорість

Уповноважений орган оприлюднює звіти із виконання завдань фармаконагляду.

Частина V
МОДУЛЬ V – СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

V.A. Вступ

Лікарський засіб реєструється за умови, що для певних показань співвідношення користь/ризик є позитивним для цільових популяцій. Як правило, лікарський засіб може спричинювати виникнення побічних реакцій, що будуть варіюватися за ступенем тяжкості, ймовірності виникнення та впливу на окремих пацієнтів і громадське здоров'я. Однак, зазвичай, не всі побічні реакції та ризики виявляються на момент реєстрації лікарського засобу. Деякі з них виявляються та можуть бути чітко охарактеризовані лише у післяреєстраційному періоді. Метою плану управління ризиками (ПУР) є документування системи управління ризиками, що є необхідним для ідентифікації, характеристики та мінімізації важливих ризиків лікарського засобу. Тому ПУР містить інформацію про:

1. ідентифікацію або характеристику профілю безпеки лікарського засобу, при цьому особлива увага звертається на важливі ідентифіковані і важливі потенційні ризики та відсутню інформацію, а також на те, які проблеми безпеки слід вирішувати у проактивний спосіб або додатково досліджувати («специфікація безпеки»);
2. планування заходів з фармаконагляду для описання ризиків та кількісного визначення клінічно релевантних ризиків, а також для виявлення нових побічних реакцій («план з фармаконагляду»);
3. планування і реалізація заходів з мінімізації ризиків, включаючи оцінку ефективності цих заходів («план мінімізації ризиків»).

Оскільки знання про профіль безпеки лікарського засобу збільшуються з часом, також змінюється план управління ризиками.

Регламент (ЄС) №726/2004 [5], Директива 2001/83/ЄС [1], ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2] включають положення щодо післяреєстраційних досліджень з безпеки та післяреєстраційних досліджень ефективності як умови видачі реєстраційного посвідчення за певних обставин (ст. 9(4) (cb) та (cc) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], ст. 10a(1)(a) та (b) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], ст. 21a(b) та (f) Директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 22a(1)(a) та (b) Директиви 2001/83/ЄС [1]) та щодо включення цих досліджень до системи управління ризиками (14a Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], ст. 22c(1) Директиви 2001/83/ЄС [1] та ст. 30(1)(d) ІП 520/2012 [6]). Законодавство також включає положення щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків, що слід включити до системи управління ризиками як умови видачі реєстраційного посвідчення (ст. 9(4) (ca) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], ст. 21a(a) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку[N] [2]). Заявникам рекомендується планувати на дуже ранній стадії життєвого циклу лікарського засобу, як вони будуть додатково

характеризувати та мінімізувати ризики, що пов’язані з лікарським засобом у післяреєстраційному періоді.

Настанова стосовно форм та подання ПУР оновлюється на сайті ЕМА[8].

Цей модуль включає принципи мінімізації ризиків, його слід читати разом з модулем XVI та Додатком I до модуля XVI GVP щодо навчальних матеріалів.

Наступні статті містять посилання стосовно правової основи управління ризиком, але додаткові статті також можуть бути актуальними:

- Директива 2001/83/ЄС [1]: стаття 8(3)(ia) та (iaa), стаття 21a, стаття 22a(1), стаття 22c(1), стаття 104(3), стаття 106(c), стаття 127a;
- Регламент (ЄС) №726/2004 [5]: стаття 6(1), стаття 9(4)(c), (ca), (cb) (cc), стаття 10a(1), стаття 14a, стаття 26(1)(c);
- ІП 520/2012 [6]: стаття 30, стаття 31, стаття 32, стаття 33, Додаток 1;
- Регламент (ЄС) №1901/2006 [23]: стаття 34(2);
- Регламент (ЄС) № 1394/2007 [21]: стаття 14(2);
- положення Порядку[N] [2];
- положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7].

V.A.1. Термінологія

Визначення, що представлені у розділі «Терміни та визначення понять» НПФ також застосовуються у контексті цього модулю НПФ. Однак ПУР повинен приділяти увагу тим ризикам, що мають відношення до заходів з управління ризиками для зареєстрованого лікарського засобу.

З **ідентифікованих ризиків** лікарського засобу у ПУР слід розглянути тільки ті ризики, що є небажаними несприятливими клінічними наслідками та для яких є достатньо наукових доказів, що вони спричинені лікарським засобом (встановлений причинно-наслідковий зв’язок). Повідомлення про побічні реакції можна отримувати з різних джерел, таких як доклінічні результати, що підтверджені клінічними даними, клінічні випробування, епідеміологічні дослідження та спонтанні джерела даних, включаючи опубліковану літературу. Причинами їх виникнення може бути застосування лікарського засобу за незареєстрованими показаннями, медичні помилки або результат взаємодії з іншими лікарськими засобами. Не усі повідомлені побічні реакції обов’язково вважаються релевантними ризикам лікарського засобу у певному терапевтичному контексті.

З **потенційних ризиків** лікарського засобу у ПУР слід розглянути тільки ті ризики, що є небажаними клінічними наслідками та для яких є достатньо

[8] Див. www.ema.europa.eu

наукових доказів для припущення щодо можливої наявності причинно-наслідкового зв'язку з лікарським засобом, але на даний момент недостатньо доказів зробити висновок про цей зв'язок.

У ПУР слід приділяти увагу **важливим ідентифікованим ризикам**, що ймовірно мають вплив на співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Важливий ідентифікований ризик, що слід включити до ПУР, як правило, є підставою для:

- додаткової оцінки/вивчення як частини плану з фармаконагляду (наприклад, для вивчення частоти, ступеня тяжкості, серйозності та наслідку ризику за нормальних умов застосування лікарського засобу, або популяцій, які особливо піддаються впливу ризику);
- заходи з мінімізації ризику: інформація про лікарський засіб, що передбачає певні клінічні дії чи рекомендації, які необхідно здійснити для мінімізації ризику (див. V.B.8) або додаткові заходи з мінімізації ризику.

Важливими потенційними ризиками, що слід включити до ПУР, є ті важливі потенційні ризики, що після додаткової характеристики та, у разі підтвердження, матимуть вплив на співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Коли існує наукове обґрунтування, що несприятливий клінічний наслідок може бути пов'язаним із застосуванням лікарського засобу не за показаннями, у популяціях, що не вивчені або бути результатом довготривалого застосування лікарського засобу, побічну реакцію слід вважати важливим потенційним ризиком. Якщо це буде визнано важливим, то такі проблеми повинні бути включені до переліку проблем безпеки в якості важливого потенційного ризику. Важливі потенційні ризики, що включені до ПУР, зазвичай, вимагають подальшої оцінки/вивчення та є частиною плану з фармаконагляду.

Відсутня інформація, що має значення для планування управління ризиками, стосується прогалин у знаннях стосовно безпеки лікарського засобу для певного контексту його застосування (наприклад, довготривалого застосування) або для застосування у певних популяціях пацієнтів, відносно яких існує недостатньо даних для визначення, чи відрізняється профіль безпеки лікарського засобу при його застосуванні у цих пацієнтів від раніше відомого. Відсутність самих даних (наприклад, виключення популяції з клінічних випробувань) автоматично не становить проблему безпеки. Між тим, при плануванні управління ризиками увагу слід звернути на ситуації, що можуть відрізнятися від відомого профілю безпеки. Вимагається наукове обґрунтування для включення цієї популяції до ПУР в якості відсутньої інформації.

V.B. Структури та процеси

V.B.1. Принципи управління ризиками

Загальною метою управління ризиками є забезпечення того, що користь від

застосування окремого лікарського засобу якомога більше переважала ризики. Основною метою і спрямованістю ПУР залишається факт належного планування управління ризиками протягом життєвого циклу лікарського засобу. Система управління ризиками повинна бути пропорційною виявленим ризикам та потенційним ризикам лікарського засобу, а також потребі у даних з безпеки у післяреєстраційному періоді (ст. 8(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку[N] [2]).

ПУР є динамічним документом, який слід оновлювати протягом життєвого циклу лікарського (х) засобу (засобів). Останнє передбачає, як додавання проблем безпеки, якщо це необхідно, так і видалення або переоцінку проблем безпеки по мірі подальшого вивчення та характеристики профілю безпеки лікарського засобу.

Рекомендації щодо класифікації ризиків у цьому документі можуть сприяти тому, що під час життєвого циклу лікарських засобів перелік проблем безпеки у ПУР буде скорочений (див. також V.A.1. та V.B.5.8.):

- Можливо, що важливі потенційні ризики будуть видалені із специфікації з безпеки у ПУР (наприклад, коли накопичення наукових та клінічних даних не підтверджує первинне припущення, чи вплив на певну особу, виявляється меншим, ніж очікувалося, що визначає потенційний ризик, як не важливий. Потенційні ризики можуть бути видалені також, коли немає жодних обґрунтованих очікувань, що будь-яка діяльність з фармаконагляду може додатково охарактеризувати ризик) або коли їх слід перекласифікувати на «важливі ідентифіковані ризики» (наприклад, якщо наукові та клінічні дані підсилюють зв’язок між ризиком та лікарським засобом).
- У певних обставинах, коли ризик повністю охарактеризований та відповідним чином управляється, важливі ідентифіковані ризики можна видалити із специфікації з безпеки (наприклад, для лікарських засобів, що знаходяться на ринку протягом тривалого часу, для яких немає жодних невиконаних додаткових дій з фармаконагляду та/або заходів з мінімізації ризику у вигляді певних клінічних заходів для усунення ризику, які стали повністю інтегрованими до стандартної клінічної практики, наприклад, були включення до протоколів лікування або клінічних настанов).
- Беручи до уваги загальну мету отримання додаткової інформації про співвідношення користь/ризик у певних популяціях, що не вивчалися у дореєстраційному періоді, очікується, що у міру «дозрівання» лікарського засобу, дані, що були розцінені як «відсутня інформація», перестають бути такими після того, як нові дані стають доступними, або коли немає обґрунтованих очікувань, що існуючі або у майбутньому можливі дії, що дозволять додатково охарактеризувати профіль безпеки лікарського засобу стосовно «відсутньої інформації».

За винятком деяких реєстрів пацієнтів очікується, що з часом додаткові дії з

фармаконагляду у ПУР будуть завершені та внаслідок цього видалені з ПУР.

Також може змінюватися і потреба у продовженні додаткових заходів з мінімізації ризиків. Це може бути зумовлене тим, що рекомендації для певних клінічних заходів для мінімізації ризику стають частиною рутинної практики, шляхом включення до протоколів стандартного лікування в ЄС, Україні[N], або за результатами оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків, можливо, їх потрібно буде замінити на більш ефективні заходи. Може бути необхідним зберігати деякі заходи з мінімізації ризиків протягом життєвого циклу лікарського засобу (наприклад, програми профілактики вагітності).

V.B.2. Відповідальність за управління ризиками

У плануванні управління ризиками лікарських засобів ключову роль відіграють заявники/власники реєстраційних посвідчень та уповноважені органи, що регулюють обіг лікарських засобів.

Заявник/власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за:

- наявність у нього відповідної системи управління ризиками (8(3)(iaa) Директиви 2001/83/ЄС [1]; ст. 104(3)(c) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку[N] [2]);
- забезпечення критичного огляду знань та розуміння профілю безпеки лікарського засобу, наступне його застосування у клінічній практиці. Власник реєстраційного посвідчення повинен проводити моніторинг даних фармаконагляду для визначення, чи існують нові ризики, або чи ризики змінилися, або чи є зміни у співвідношенні користь/ризик лікарських засобів (ст. 104(3)(e) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку[N][2]), оцінювати профіль безпеки лікарського засобу та ПУР відповідно, як описано вище. Критичний огляд профілю безпеки лікарського засобу – це постійна діяльність, вона відображається у даних, що надаються з регулярно оновлюваними звітами з безпеки (див. модуль VII НПФ), коли подання ПУР може або не може бути обґрунтованим. Крім того, є дві особливі стадії, коли власникам реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, що зареєстровані за повними заявами, рекомендується розглянути потребу у перегляді переліку проблем безпеки, а також запланованих та поточних дій з фармаконагляду та мінімізації ризику:
  - при (першій) перереєстрації через 5 років;
  - у період часу, коли перший регулярний звіт з безпеки після (першої) перереєстрації через 5 років підлягає поданню. Очікується, що це подання регулярного звіту з безпеки буде мати місце приблизно через 8-9 років після видачі реєстраційного посвідчення, у той час, коли починається оцінка перших заяв на отримання реєстраційних посвідчень на генеричні лікарські засоби для діючої речовини. Як такий, профіль безпеки лікарського засобу, ймовірно, є достатньо добре охарактеризованим для

того, щоб здійснити критичну оцінку та оновити перелік проблем безпеки.

V.B.3. Огляд формату та змісту плану управління ризиками (ПУР)

ПУР складається з семи частин. При поданні ПУР повинен мати відповідну структуру ПУР (додаток I ІП 520/2012 [6], додаток 14 до Порядку[N] [2]). Частина II ПУР – Специфікація з безпеки підрозділяється на модулі (додаток I ІП 520/2012 [6], додаток 14 до Порядку[N] [2]), тому зміст може бути адаптовано до специфіки даного лікарського засобу. А модулі частини II ПУР, як правило, повторюють назви розділів у специфікації з безпеки настанови ICH E2E [20] (див. додаток IV GVP). Метою модульної структури є полегшення оновлення ПУР; крім того, за певних обставин до певних модулів ПУР можуть застосовуватися скорочені вимоги до змісту (див. V.C.1.1.). Однак очікується що документ ПУР буде подаватися як єдиний документ, що включає усі модулі та додатки, якщо необхідно.

Огляд частин та модулів ПУР представлено нижче у Таблиці V.1 (додаток I ІП 520/2012 [6]).

Таблиця V.1. Огляд частин та модулів ПУР

Частина I	Загальна інформація про лікарський(і) засіб(засоби)	
Частина II	Специфікація з безпеки	
	Модуль CI	Епідеміологія показань до застосування та цільова(і) популяція(ї)
	Модуль CII	Доклінічна частина специфікації з безпеки
	Модуль CIII	Експозиція пацієнтів, залучених до клінічних випробувань
	Модуль CIV	Популяції, які не вивчались під час клінічних випробувань
	Модуль CV	Післяреєстраційний досвід
	Модуль CVI	Додаткові вимоги України[N], ЄС до специфікації з безпеки
	Модуль CVII	Ідентифіковані та потенційні ризики
	Модуль CVIII	Резюме проблем безпеки
Частина III	План з фармаконагляду (включаючи післяреєстраційні дослідження з безпеки)	
Частина IV	Плани щодо післяреєстраційних досліджень ефективності	

Частина V	Заходи з мінімізації ризиків (включаючи оцінку ефективності заходів з мінімізації ризиків)
Частина VI	Резюме плану управління ризиками
Частина VII	Додатки

Інформація, представлена у ПУР, зокрема, в його II-й частині, повинна бути пропорційною ідентифікованим та потенційним ризикам та залежати від типу лікарського засобу, його ризиків і етапу його життєвого циклу (відповідно до ст. 8(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку[N] [2]).

Стаття 14(2) Регламенту (ЄС) № 1394/2007 [21] передбачає певну структуру для ПУР на високотехнологічні лікарські засоби. Заявники/власники реєстраційних посвідчень повинні розробляти плани управління ризиками високотехнологічних лікарських засобів, враховуючи та обговорюючи очікувані потреби у післяреєстраційному спостереженні та звертаючи увагу на особливості цих лікарських засобів. Особливі вимоги до змісту ПУР для високотехнологічних лікарських засобів слід обговорювати з уповноваженим органом перед поданням. Додаткові рекомендації щодо вимог до подальшого спостереження безпеки та ефективності та управління ризиком для високотехнологічних лікарських засобів надається на сайті ЕМА.

За необхідності, рекомендується, щоб ПУР включав усі відповідні лікарські засоби від одного й того самого заявника/власника реєстраційного посвідчення, що містять однакову(і) діючу(і) речовину(и) (тобто ПУР – це документ, створення якого базується на діючій речовині) (ст. 30(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2]).

Інформація у ПУР повинна бути надана досить докладно, при цьому слід уникати зайвого тексту, що відвертає увагу від основних питань, що слід розглянути для управління ризиками лікарського засобу. Однак у специфікації з безпеки ПУР не повинно бути дублювання даних, що надаються в інших місцях досьє, якщо розділи ПУР не призначені бути спільними модулями з іншими документами, такими як регулярні звіти з безпеки. За необхідності, інформація у ПУР повинна містити консолідований огляд/обговорення з акцентами на найважливіші ризики, що були ідентифіковані або передбачені на підставі доклінічних, клінічних та післяреєстраційних даних, що представлені в інших модулях електронного формату Загального технічного документу (eCTD). Будь-які дані, що включені до ПУР, повинні узгоджуватися з іншими розділами досьє. До ПУР слід включити лінки або посилання на відповідні розділи оглядів та резюме доклінічних та клінічних даних.

Для нових подань ПУР на лікарські засоби, що реєструються за національною процедурою, з обмеженими даними з безпеки у досьє, цей документ повинен містити відповідні дані з безпеки та обговорення у підтримку обговорення ідентифікації ризику.

Для сприяння відповідності між інформацією, що представлена у досьє та у ПУР, Таблиця V.2. вказує місце розміщення інформації з eCTD, що ймовірно буде обговорюватися у ПУР. Дані eCTD посилаються на подання, що містить ПУР (наприклад, заяви на реєстрацію та значні зміни) або на історичні дані, що вже включені до досьє під час попередніх подань.

У контексті централізованої процедури ПУР слід подавати як складову подання eCTD; однак для нецентралізованих процедур подання ПУР все ще може бути частиною подання ЗТД. Дані /подання eCTD у цьому модулі слід читати як eCTD або дані/подання CTD, що відповідає типу подання до уповноваженого органу.

Таблиця V.2. – Відповідність між модулями ПУР та інформацією в eCTD

Модуль ПУР	**eCTD**
Частина I Загальна інформація про лікарський(і) засіб (засоби)	Модуль 2.3 Загальне резюме з якості Модуль 3 Якість
Модуль CI Епідеміологія показання (ь) та цільової(их) популяції(й)	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних
Модуль CII Доклінічна частина специфікації з безпеки	Модуль 2.4 Огляд доклінічних даних Модуль 2.6 Резюме доклінічних даних у вигляді опису та таблиць Модуль 4 Звіти про доклінічні дослідження
Модуль CIII Експозиція пацієнтів, включених у клінічні випробування	Модуль 2.7 Резюме клінічних даних Модуль 5 Звіти про клінічні випробування
Модуль CIV Популяції, які не вивчались у клінічних випробуваннях	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних
Модуль CV Післяреєстраційний досвід	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних
Модуль CVI Додаткові вимоги України[N], ЄС до специфікації з безпеки	Дані не представлені в інших розділах eCTD
Модуль CVII Ідентифіковані та потенційні ризики	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних (включаючи висновок щодо «користь/ризик») Модуль 2.7 Резюме клінічних даних (SPC)
Модуль CVIII Резюме проблем з безпеки	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних

	Модуль 2.7 Резюме клінічних даних
Частина III План з фармаконагляду (включаючи післяреєстраційні дослідження з безпеки)	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних Модуль 2.7 Резюме клінічних даних
Частина IV Плани щодо післяреєстраційних досліджень ефективності	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних Модуль 2.7 Резюме клінічних даних
Частина V Заходи з мінімізації ризиків (включаючи оцінку ефективності заходів з мінімізації ризиків)	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних Модуль 2.7 Резюме клінічних даних

Тільки основні літературні посилання у ПУР повинні бути включені до додатку 7 ПУР. Це слід зробити у форматі електронних лінків або посилань, якщо вони вже включені у інших місцях eCTD (див. V.B.10.).

Опис частин і модулів ПУР у V.B.4. містить вказівки про те, які основні теми повинні бути розкриті у кожному з них. Тим не менш, деякі розділи можуть не мати відношення до всіх лікарських засобів, та можуть існувати додаткові теми, що повинні бути включені, але вони не згадуються у цих вказівках. ПУР є частиною наукового досьє лікарського засобу, тому має бути науково обґрунтованим і не повинен включати жодних елементів рекламного характеру.

До вступного розділу ПУР слід включити таку адміністративну інформацію:

- дату закриття бази даних для поточного ПУР;
- дата остаточного підписання та номер версії ПУР;
- перелік усіх частин та модулів. Для оновлень ПУР у цьому розділі слід у табличному форматі зазначати номер версії модулів та дату схвалення. Коментар високого рівня стосовно обґрунтування створення нової версії слід включити для значних змін, що вносяться до кожного модулю;
- доказ контролю з боку уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд (далі - УОВФ), не вимагається для версій, що подані на оцінку. Реальний підпис УОВФ або доказ, що ПУР переглядався та схвалювався УОВФ, слід включити до заключної схваленої версії документу; для подань eCTD це буде ПУР з послідовністю процедури останнього eCTD (наприклад, послідовністю закриття). Доказ контролю УОВФ може прийняти форму заяви, що УОВФ заявника/власника реєстраційного посвідчення переглянув та схвалив ПУР та електронний підпис знаходиться у файлі.

V.B.4. Частина I ПУР «Загальна інформація про лікарський(і) засіб (засоби)»

Дана частина повинна містити адміністративну інформацію щодо ПУР та огляду лікарського засобу(засобів). Представлена інформація повинна бути

актуальною та точною у контексті поточної заяви. Інформація повинна включати:

інформацію щодо діючої речовини:

- діюча(і) речовина(и);
- фармакотерапевтична група(и) (Код АТХ);
- найменування:

— заявника - для заяв на реєстрацію;

або

— заявника - для ПУР, що подані для здійснення післяреєстраційних процедур;

- для заяв за процедурою взаємного визнання/децентралізованою процедурою: найменування очікуваного майбутнього власника реєстраційного посвідчення у референтній державі ЄС, якщо відомо на момент подання заяви;
- лікарський(і) засіб(засоби), на який(і) поширюється ПУР;
- процедура, за якої проходить реєстрація (централізована, взаємне визнання, децентралізована, національна);
- торговельна(і) назва (назви) в Європейській економічної зоні (далі – ЄЕЗ);
- коротке описання лікарського засобу, включаючи:
  — хімічний клас;
  — коротке викладення механізму дії;
  — важлива інформація про склад (наприклад, походження діючої речовини біологічних лікарських засобів, відповідні ад'юванти або домішки вакцин);
- Лінк (посилання) у eCTD на запропоновану інформацію про лікарський засіб, якщо необхідно;
- Показання: схвалені та запропоновані (якщо ПУР подається з розширенням/обмеженням показання);
- дозування (стисла інформація – тільки та, що стосується основної популяції; не дублювання розділу короткої характеристики лікарського засобу 4.2);
- лікарські форми та сили дії;
- чи є цей лікарський засіб предметом додаткового моніторингу в ЄС (у висновку до заяви на отримання первинної реєстрації або з оновленнями ПУР).

V.B.5. Частина II Плану управління ризиками «Специфікація з безпеки»

Метою специфікації з безпеки є забезпечення адекватного огляду профілю безпеки лікарського(х) засобу(засобів), із акцентом на ті аспекти, що потребують подальших заходів з управління ризиками. Вона повинна містити резюме важливих ідентифікованих ризиків лікарського засобу, важливих потенційних ризиків та відсутньої інформації. У ній слід також розглянути, які

популяції перебувають під потенційним ризиком (де лікарський засіб буде застосовуватись за схваленим або не за схваленим призначенням), а також будь-які невирішені питання з безпеки, що обґрунтовують подальші дослідження для кращого розуміння співвідношення користь/ризик у післяреєстраційному періоді. У ПУР специфікація з безпеки є основою для плану з фармаконагляду та плану заходів з мінімізації ризиків.

Специфікація з безпеки містить вісім модулів ПУР, з яких модулі ПУР CI-CV, CVII та CVIII відповідають заголовкам специфікації з безпеки настанови ICH E2E [20]. Модуль CVI ПУР включає додаткові елементи, що будуть необхідні для подання в ЄС.

Хоча елементи, що описані у V.B.5.2. – V.B.5.9., потрібні для орієнтації, рекомендується, щоб заявники/власники реєстраційних посвідчень додержувалися наданої структури при складанні специфікації з безпеки.

Деталі певних вимог до заяв на отримання первинної реєстрації включені у V.C.1.1.

V.B.5.1. Загальні питання стосовно генеричних лікарських засобів та високотехнологічних лікарських засобів

V.B.5.1.1. Генерики

Для генеричних лікарських засобів очікується, що специфікація з безпеки є такою самою, як специфікація з безпеки у референтного лікарського засобу або у інших генеричних лікарських засобів, для яких є ПУР. Якщо існують відмінності між схваленими ПУР на такі лікарські засоби, тоді заявник, як очікується, повинен запропонувати та обґрунтувати найбільш відповідну специфікацію з безпеки для свого лікарського засобу. У виняткових випадках заявник на новий генеричний лікарський засіб може додавати або видаляти проблеми з безпеки, порівняно з профілем безпеки референтного лікарського засобу, якщо це відповідно обґрунтовано (наприклад, коли є додаткове нове розуміння поточного профілю безпеки або, коли існують відмінності у характеристиках лікарського засобу порівняно з референтним лікарським засобом, наприклад, існує ризик, що пов’язаний з допоміжною речовиною, що наявна лише у певних лікарських засобах, що містять одну й ту саму діючу речовину).

V.B.5.1.2. Високотехнологічні лікарські засоби

Відповідно до Регламенту (ЄС) №1394/2007 [21] та положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7], певні лікарські засоби класифікуються в ЄС та Україні[N] як високотехнологічні лікарські засоби. Ці лікарські засоби охарактеризовані в повній мірі у вказаних вище документах, проте в широкому сенсі включають в себе:

- генно-інженерні лікарські засоби;

- препарати соматоклітинної терапії;
- продукти тканинної інженерії.

Внаслідок властивостей цих лікарських засобів, при їх застосуванні можуть виникнути ризики, що не завжди мають місце при прийомі інших лікарських засобів, включаючи ризики для живого донора, ризики трансформації зародкової лінії та передачі векторів. Ці ризики слід враховувати при розробці специфікації з безпеки для високотехнологічних лікарських засобів (див. V.B.5.8.).

V.B.5.2. Частина II ПУР, модуль CI «Епідеміологія показань до застосування та цільова(і) популяція(ї)»

Цей модуль ПУР повинен включати інформацію про такі епідеміологічні показники захворювання, як захворюваність, поширеність, наслідки хвороби-мішені без лікування. Також тут слід зазначити відповідні супутні захворювання і, якщо це важливо для оцінки безпеки та управління ризиками, урахувати вік, стать, расову та/або етнічну належність популяції. Також слід описати фактори ризику виникнення хвороби та основні існуючі варіанти лікування. Акцент повинен бути зроблений на епідеміології зареєстрованого показання для застосування в ЄС, Україні [N]. Слід обговорити відмінності в епідеміології у різних регіонах (у випадку, коли епідеміологія показань відрізняється у залежності від регіону).

Цей розділ також повинен описувати значущі побічні явища, що слід передбачити у цільовій популяції без лікування в ЄС, Україні [N] (фоновий рівень побічного явища) [N], їх частоту та характеристики. Текст повинен допомогти у передбаченні та тлумаченні будь-яких потенційних сигналів та в ідентифікації можливостей для мінімізації ризику. У тексті слід додержуватися чіткості, він не повинен включати жодних елементів рекламного характеру.

V.B.5.3. Частина II, модуль CII «Доклінічна частина специфікації з безпеки»

У цьому модулі ПУР повинно бути представлене резюме важливих висновків щодо безпеки лікарського засобу за даними доклінічних досліджень, наприклад:

- токсичність (основні проблеми, що виявлені у дослідженнях токсичності при повторному введенні дози, репродуктивна/пренатальна токсичність, генотоксичність, канцерогенність);
- фармакологія безпеки (наприклад, вплив лікарського засобу на стан серцево-судинної системи, у тому числі ймовірність пролонгації інтервалу QT, на нервову систему, тощо);
- інша інформація або дані, що стосуються токсичності.

Що представлятиме собою важливий висновок щодо безпеки лікарського засобу

за даними доклінічних досліджень буде залежати від лікарського засобу, цільової популяції та досвіду застосування інших аналогічних сполук чи лікарських засобів або методів лікування, що належать до одного та того самого класу. Зазвичай, також мають бути розглянуті значні особливості токсичної дії (за системою органів-мішеней) і значущість отриманих даних для застосування у людей. Крім того, аспекти якості, якщо вони мають відношення до безпеки (наприклад, генотоксичні домішки), також слід розглянути. Якщо лікарський засіб призначений для застосування у жінок дітородного віку, необхідно буде докладно представити дані щодо репродуктивної та пренатальної токсичності, а також інформацію щодо наслідків від прийому цього лікарського засобу у цій популяції. Коли, за висновками з безпеки на підставі даних доклінічних досліджень, може бути виявлений важливий ризик для цільової популяції, він повинен бути включений в якості проблеми з безпеки до модулю CVIII ПУР. Коли висновки з безпеки на підставі даних доклінічних досліджень не вважаються важливими для людини, необхідно надати коротке роз’яснення. Відповідно, їх не потрібно вносити до висновку з безпеки, а також до модулів CVII та CVIII в якості проблеми з безпеки.

Якщо на підставі оцінки доклінічних або клінічних даних вважаються обґрунтованими додаткові доклінічні дослідження та вони запропоновані в якості складової плану фармаконагляду, це слід стисло обговорити у даному розділі.

Заключні висновки по цьому розділу, якщо це доцільно, слід відобразити у модулі CVII, та у модулі CVIII.

Зміст цього розділу слід оцінювати з часом на актуальність. Очікується, що у післяреєстраційний період цей розділ буде оновлюватися тільки, коли нові доклінічні дані впливатимуть на оцінку проблем безпеки. Проблеми безпеки, що ідентифіковані на підставі доклінічних даних, які згодом втрачатимуть значення та/або не підтвердилися при отриманні достатнього відповідного досвіду та доказів у післяреєстраційний період, можна видалити з переліку проблем безпеки.

V.B.5.4. Частина II ПУР, модуль CIII «Експозиція пацієнтів, залучених до клінічних випробувань»

У цьому модулі ПУР для оцінки обмежень бази даних з безпеки застосування лікарського засобу у людини слід представити стислу інформацію про пацієнтів, які приймали участь у клінічних випробуваннях. Необхідно надати у відповідному форматі (наприклад, у вигляді таблиць/графіків) на час подання первинного ПУР або у випадку його значного оновлення, в результаті отримання нових даних про експозицію, що вивчалася під час клінічних досліджень (наприклад, при новому показанні). Зміст цього розділу слід оцінювати на актуальність з часом та за відсутності нових значущих даних стосовно експозиції пацієнтів, залучених до клінічних випробувань, не треба

вносити зміни до цього розділу.

Розмір досліджуваної популяції повинен бути вказаний із зазначенням як кількості пацієнтів, так і, за необхідності, тривалості часу, протягом якого пацієнти приймали лікарський засіб. Ці дані слід розподіляти за відповідними категоріями). Розподіл, як правило, відбувається за наступними категоріями:

- вік і стать;
- показання;
- доза;
- інші категорії розподілу слід застосовувати, коли це додає важливої інформації з метою планування управління ризиком (наприклад, етнічне походження).

Педіатричні дані повинні бути розподілені за віковими категоріями (що передбачено настановою ICH-E11[9]); аналогічно, дані щодо літніх пацієнтів повинні бути розподілені за віковими категоріями цільової популяції (наприклад, 65-74, 75-84 і 85 +).

Якщо це не доцільно, дані не потрібно надавати за окремим випробуванням – їх слід об’єднати. Підсумки повинні бути передбачені для кожної таблиці/графіку в залежності від обставин. Якщо пацієнти приймали участь більше ніж в одному дослідженні (наприклад, відкрите розширене дослідження після проведених клінічних випробувань), вони повинні бути включені у таблиці за віком/статтю/етнічним походженням тільки один раз. У разі розходжень між таблицями щодо загальної кількості пацієнтів, таблиці повинні супроводжуватись поясненнями щодо причин розбіжностей.

Якщо ПУР подається з заявою на нове показання, нову лікарську форму або шлях введення, дані клінічного дослідження, специфічні для даної заяви, необхідно представити окремо на початку модуля, а також як зведені дані по всім показанням.

V.B.5.5. Частина II ПУР, модуль CIV «Популяції, які не вивчались під час клінічних випробувань»

У цьому модулю ПУР слід описувати популяції, які розглядаються у зв’язку з відсутньою інформацією.

У разі наявності та необхідності слід надати інформацію про експозицію особливих популяцій або її відсутність (наприклад, вагітні жінки, жінки, які годують груддю, пацієнти з нирковою недостатністю, пацієнти з печінковою недостатністю або серцевою недостатністю, популяції із значимим генетичним поліморфізмом, пацієнти з ослабленим імунітетом та популяції різного

[9] Дивись http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000429.jsp&mid=WC0b01ac0580029590

етнічного походження). За наявності інформації, слід зазначати ступінь печінкової або серцевої недостатності, а також тип генетичного поліморфізму.

Якщо очікується, що лікарський засіб застосовуватиметься у популяціях, що не вивчалися у дослідженнях, та якщо існує наукова підстава підозрювати інший профіль безпеки, але наявної інформації недостатньо для визначення, може чи не може застосування лікарського засобу за цих обставин становити проблему безпеки, тоді це слід включити як відсутню інформацію до ПУР. Популяції, що виключалися з програми клінічних випробувань слід розцінювати як відсутню інформацію, тільки коли вони мають значення для схваленого та запропонованого показання, тобто «за показаннями», та якщо застосування лікарського засобу у таких популяціях може бути пов’язано з ризиками клінічного значення. При обговоренні відмінностей між цільовими популяціями та тими, які вивчалися у клінічних випробуваннях, слід зазначити, що деякі відмінності можуть мати місце скоріше через умови проведення випробування (наприклад, лікарня або загальна практика), ніж через визначені критерії включення/виключення. Коли такі популяції розглядаються як «відсутня інформація», тоді модуль CIV ПУР повинен включати обговорення відповідних субпопуляцій.

Якщо існує доказ, що застосування у виключених популяціях пов’язано з небажаним клінічним наслідком, тоді такий наслідок слід включити як можливий (потенційний) ризик.

V.B.5.6. Частина II ПУР, модуль CV «Післяреєстраційний досвід»

Якщо післяреєстраційні дані отримані на підставі післяреєстраційного досвіду в інших регіонах поза ЄС, коли лікарський засіб вже зареєстрований, або на підставі інших зареєстрованих лікарських засобів, що містять таку саму діючу речовину, від того ж самого власника реєстраційного посвідчення, дані слід обговорити у цьому модулі ПУР.

Слід надавати тільки огляд досвіду у післяреєстраційний період, що корисний для планування управління ризиками. Цей модуль не призначений для дублювання інформації з регулярно оновлюваного звіту з безпеки.

Крім того, обговорення того, як лікарський засіб застосовується на практиці згідно схвалених показань та за незареєстрованими показаннями, включаючи застосування у певних популяціях, що згадані у модулі CIV можна також включити, якщо це має значення для обговорення ідентифікації ризику у модулі CVII.

Коли це необхідно та має значення для обговорення у модулі CVII, дані про застосування на ринках поза ЄС (Україною)[N] за показаннями, що не зареєстровані в ЄС, Україні [N], також слід резюмувати та обговорити наслідки для реєстрації в ЄС (Україні)[N].

V.B.5.7. Частина II ПУР, модуль CVI «Додаткові вимоги Україниᴺ, ЄС до специфікації з безпеки»

Крім питань безпеки, розгляд яких вимагається у настанові ICH E2E [20] (дивись додаток IV GVP), у ПУР слід розглянути такі проблеми: потенціал для зловживання та застосування лікарського засобу у протиправних цілях та, якщо необхідно, запропоновані заходи з мінімізації ризиків, наприклад, обмежений розмір пакування, програми контрольованого доступу, особливий медичний рецепт (ст. 71(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], додаток 14 до Порядкуᴺ [2]) (див. також V.B.8.).

V.B.5.8. Частина II ПУР, модуль CVII «Ідентифіковані та потенційні ризики»

У цьому модулі ПУР при обговоренні слід приділити увагу ідентифікації важливих ідентифікованих та важливих потенційних ризиків та відсутній інформації (тобто проблемам безпеки).

Вважається, що такі питання безпеки, які виникли внаслідок певних ситуацій/джерел даних, представляють особливий інтерес при обговоренні ідентифікації ризику у модулі CVII, їх слід обговорювати, коли вони призводять до ризиків лікарського засобу:

- *потенційна шкода від передозування*, навмисного чи випадкового, наприклад, у випадках, коли існує вузький терапевтичний інтервал, або потенціал для значної дозозалежної токсичності, та/або коли існує високий ризик навмисного передозування у популяції, що лікується (наприклад, при депресії). Коли шкода від передозування виникає під час клінічних випробувань, це слід прямо зазначити та, якщо необхідно, важливі ризики внаслідок передозування слід включити як проблему безпеки до модулю CVIII, а відповідні заходи з мінімізації ризику запропонувати у частині V ПУР;
- *потенціал для ризиків внаслідок медичних помилок*, що визначаються як будь-яка ненавмисна помилка у процесі лікування, що призводить або має потенціал призвести до нанесення шкоди пацієнту. Медичні помилки, що приводять до важливих ризиків, виявлених в процесі розробки лікарського засобу, включаючи клінічні випробування, слід обговорити, а також надати інформацію про помилки, їхню(і) потенційну(і) причину(и) та можливі заходи для усунення помилок. Якщо необхідно, слід вказати, як ці помилки враховані у дизайні кінцевого продукту. Додаткові рекомендації щодо медичних помилок надаються у Посібнику з належної практики мінімізації ризиків та запобігання медичним помилкам, додаток 2 – Характеристики дизайну, що слід враховувати для зменшення ризику медичної помилки[10], що включає в себе широкий перелік можливих медичних помилок і наслідки

[10] Дивись www.ema.europa.eu, EMA/606103/2014

для пацієнтів. Важливі ризики, пов'язані з медичними помилками у післяреєстраційний період слід обговорити в оновленому ПУР та запропонувати шляхи зменшення їх виникнення;

- *потенціал для передачі збудника інфекції* внаслідок характеру процесу виробництва чи використовуваних матеріалів. Для живих атенуйованих вакцин будь-який потенціал передачі мутованого живого вакцинного вірусу, а також потенціал розвитку хвороби в осіб з послабленим імунітетом, які контактували з вакциною (щепленою особою), слід обговорити з тим, щоб розглядати їх як можливі потенційні ризики;
- *потенціал для застосування не за показаннями*, коли передбачаються відмінності у проблемах безпеки між цільовою популяцією та популяцією, у якій не схвалювалося застосування лікарського засобу, з метою включення до специфікацій з безпеки потенційних ризиків, що виникають внаслідок незареєстрованих показань для застосування;
- якщо важливий ідентифікований або потенційний *ризик, що є спільним* для інших лікарських засобів, що належать до однієї *фармакологічної групи*, не вважається важливим ідентифікованим або важливим потенційним ризиком для даного лікарського засобу, докази на підтримку цього повинні бути представленні та обговорені;
- *важливі ризики*, що пов’язані з ідентифікованими та потенційними *фармакокінетичними та фармакодинамічними видами взаємодії*, слід обговорити у зв’язку з видами лікування певної хвороби/стану та застосуванням лікарських засобів, що, як правило, застосовуються у цільовій популяції. Слід резюмувати докази, що підтверджують взаємодію та можливий механізм, обговорити потенційні ризики для здоров’я для різних показань та популяцій, а також описати плани для додаткової характеристики та мінімізації ризиків. Важливі ризики, що виникають внаслідок взаємодій, слід включити як проблему безпеки;
- *ризики у вагітних жінок та жінок, які годують груддю*, наприклад, тератогенна дія лікарського засобу – пряма або опосередкована дія через дію на сперму. Рекомендації щодо методів контрацепції можна розглядати як заходи з мінімізації ризиків. Додаткове керівництво з управління ризиками у випадку розгляду експозиції ембріону/плоду, які зазнали впливу лікарських засобів з тератогенною дією можна знайти у GVP P.III та Модулі XVI GVP;
- *вплив на репродуктивну функцію* – слід розглянути відповідні заходи з мінімізації ризиків, наприклад, рутинне повідомлення про ризики та/або додаткові заходи, що рекомендують збереження репродуктивної функції: кріоконсервацію сперми у чоловіків, а також кріоконсервацію ембріонів та яйцеклітин у жінок;
- ризики, пов’язані з утилізацією лікарських засобів після використання (наприклад, трансдермальні пластирі із залишками діючої речовини або

залишки засобів для радіоактивних діагностичних заходів);

- ризики, пов'язані процедурою введення (напр., ризики внаслідок застосування медичного пристрою (несправна робота, що впливає на дозу, що вводиться, ризик мінливості при складних техніках введення);
- питання безпеки для педіатричної популяції, що є особливими причинами занепокоєння щодо застосування у педіатричні популяції, як описано у розділі 5 додатку I висновку щодо плану педіатричних досліджень (Потенційні питання безпеки/ефективності при довготривалому застосуванні у зв'язку з педіатричним застосуванням для врахування у ПУР/діяльності, що пов'язана з фармаконаглядом).

Для ПУР на високотехнологічні лікарські засоби заявники повинні також розглянути можливі особливі ризики при створенні специфікації з безпеки (дивись Керівництво з наступного контролю безпеки та ефективності – управління ризиком високотехнологічних лікарських засобів[11].

V.B.5.8.1. Частина II ПУР, розділ модулю CVII «Ідентифікація проблем безпеки при первинному поданні ПУР»

Цей розділ ПУР повинен містити первинну ідентифікацію проблем безпеки, також очікується, що дані будуть вноситися до нього при первинному поданні ПУР: на час подання заяви на реєстрацію або у післяреєстраційний період (тобто: для схвалених лікарських засобів, у яких раніше не було ПУР).

Очікується, що цей розділ бути «заблокованим» та не буде змінюватися після схвалення первинного ПУР.

V.B.5.8.1.a. Частина II ПУР, розділи модулю CVII «Ризик, що вважається важливим для включення у перелік проблем з безпеки» та «Ризик, що не вважається важливим для включення у перелік проблем з безпеки»

У цьому розділі ПУР таку інформацію слід резюмувати та обговорити:

- серйозність ризику;
- частоту виникнення ризику;
- вплив ризиків на співвідношення користь/ризик.

Для ризиків, які не віднесені до проблем безпеки, інформацію можна групувати за причинами їх невключення як проблем безпеки.

V.B.5.8.2. Частина II ПУР, розділ модулю CVII «Нові проблеми з безпеки та перекласифікація при поданні оновленого ПУР»

У післяреєстраційний період очікується, що нові ідентифіковані та потенційні ризики лікарського засобу, що представлені у розділі безпеки досьє (наприклад,

[11] Дивись www.ema.europa.eu

з оцінкою сигналу, регулярною оцінкою співвідношення користь/ризик або процедурами внесення змін щодо безпеки) разом з оцінкою того, чи слід вважати ризики важливими та додавати їх до специфікації з безпеки у ПУР. Це обговорення не слід дублювати у ПУР, але докладні дані стосовно будь-якого нового важливого ідентифікованого або потенційного ризику слід включати до розділу ПУР, що описаний у V.B.5.8.3.

Коли важливий ідентифікований або потенційний ризик або відсутня інформація перекласифікується або видаляється, у цьому розділі ПУР слід надати обґрунтування з відповідним посиланням на дані з безпеки. Інформація, що включена до цього розділу, може мати форму заяви, що описує попередній регуляторний запит з посиланням на процедуру, в межах якої такий запит був сформульований.

V.B.5.8.3. Частина II ПУР, розділ модулю CVII «Детальна інформація про важливі ідентифіковані ризики, важливі потенційні ризики та відсутню інформацію»

Для ПУР, що містять різні лікарські засоби, якщо існують значні відмінності між лікарськими засобами (наприклад, засоби з фіксованою комбінацією доз), доцільно надати роз’яснення, якого самого лікарського засобу стосуються відповідні проблеми з безпеки.

Цей розділ ПУР є застосовним на усіх стадіях життєвого циклу лікарського засобу.

Представлення даних про важливі ідентифіковані ризики та важливі потенційні ризики:

- найменування ризику (із застосуванням термінів MedDRA, якщо доцільно);
- потенційний механізм;
- джерело(а) і сила доказів (тобто, наукова база для припущення причинно-наслідкового зв’язку);
- характеристика ризику: наприклад, частота, абсолютний ризик, ступінь тяжкості, зворотність, довгострокові наслідки, вплив на якість життя;
- фактори ризику та групи ризику (у тому числі фактори пацієнта, доза, період наявності ризику, адитивні чи синергічні чинники);
- можливість запобігання (тобто передбачуваність ризику; чи були ідентифіковані фактори ризику, що можна зменшити за допомогою рутинних або додаткових заходів з мінімізації ризиків, окрім загальної інформованості завдяки застосування інформації про лікарський засіб; можливість виявлення на ранній стадії, що може зменшити серйозність);
- вплив на співвідношення користь/ризик лікарського засобу;
- вплив на громадське здоров’я (наприклад, абсолютний ризик відносно

розміру цільової популяції та, отже, реальної кількості уражених або сукупний наслідок на рівні популяції).

Представлення даних щодо відсутньої інформації:

- найменування відсутньої інформації (із застосуванням термінів MedDRA, якщо доцільно);
- доказ, що, за очікуваннями, профіль безпеки буде відрізнятися від профілю безпеки у загальній цільовій популяції;
- за необхідності, опис популяції, що потребує додаткової характеристики, або опис ризику, що очікується у популяції, що не вивчалася.

V.B.5.9. Частина II ПУР, модуль CVIII «Резюме проблем з безпеки»

У цьому модулі ПУР слід надати перелік проблем безпеки, розподілений за такими категоріями:

- важливі ідентифіковані ризики;
- важливі потенційні ризики;
- відсутня інформація.

V.B.6. Частина III ПУР «План з фармаконагляду (включаючи післяреєстраційні дослідження з безпеки)»

Мета плану з фармаконагляду у частині III – надати огляд та обговорити, яким чином заявник/власник реєстраційного посвідчення планує у подальшому характеризувати проблеми безпеки, зазначені у специфікації з безпеки. У цій частині ПУР надається структурований план, призначений для:

- дослідження того, чи підтверджується потенційний ризик як ідентифікований або спростований ризик;
- подальшої характеристики проблем з безпеки, в тому числі ступеню тяжкості, частоти виникнення та факторів ризику;
- опису того, яким чином буде відбуватись пошук відсутньої інформації;
- оцінка ефективності заходів з мінімізації ризиків.

План з фармаконагляду не включає заходи щодо зменшення, запобігання чи пом’якшення ризиків; вони обговорюються у частині V ПУР.

План з фармаконагляду повинен базуватись на проблемах з безпеки, що резюмовані у модулі CVIII II частини ПУР «Специфікації з безпеки», він повинен бути пропорційним користі та ризикам лікарського засобу. На ранніх етапах створення ПУР рекомендується проводити обговорення між уповноваженими органами та заявником/власником реєстраційного посвідчення з метою з’ясування, чи потрібні додаткові заходи з фармаконаглядом, якщо

потрібні, то які саме, за узгодження основних етапів.

Заходи з фармаконагляду можна розподілити на рутинні та додаткові заходи.

V.B.6.1. Розділ «Рутинні заходи з фармаконагляду» частини III ПУР

Рутинна діяльність з фармаконагляду – це мінімальний комплекс заходів, що вимагаються для усіх лікарських засобів, що представлені у Директиві 2001/83/ЄС [1], Регламенті (ЄС) № 726/2004 [5] та положеннях Порядку[N][2]. Виявлення сигналу, яке є частиною рутинного фармаконагляду, є важливим елементом в ідентифікації нових ризиків для усіх лікарських засобів. У ПУР не потрібно повторювати опис цих заходів, який наданий у майстер-файлі системи фармаконагляду.

Комітет з оцінки ризику у фармаконагляді (PRAC), Комітет з лікарських засобів для людини (CHMP), Координаційна група з процедури взаємного визнання та децентралізованої процедури – лікарські засоби для людини (CMDh) або національні уповноважені органи, в Україні – Державний експертний центр МОЗ (далі – Центр)[N] можуть надавати рекомендації щодо специфічних видів діяльності, пов’язаних зі збором, співставленням, оцінкою та наданням спонтанних повідомлень про побічні реакції, що відрізняються від звичайних вимог до рутинного фармаконагляду (дивись модуль I). Якщо такі рекомендації включають реєстрацію результатів тестів (у тому числі в структурованому форматі), що є частиною рутинної клінічної практики для пацієнта, у якого виникла побічна реакція, то дану вимогу слід розглядати як рутинну. У таких випадках у розділі щодо рутинного фармаконагляду у плані з фармаконагляду необхідно пояснити, як заявник модифікуватиме свою рутинну діяльність з фармаконагляду на виконання будь-яких спеціальних рекомендацій PRAC, CHMP, CMDh та національного уповноваженого органу, Центру [N] щодо рутинного фармаконагляду.

Однак, якщо рекомендація передбачає надання зразків тканини або крові на аналіз до спеціальної лабораторії (наприклад, для тестування на антитіла), що не передбачено звичайною клінічною практикою, то це буде додатковою діяльністю з фармаконагляду.

У цьому розділі ПУР слід описувати тільки ту рутинну діяльність з фармаконагляду, що здійснюється додатково понад надання повідомлень про побічні реакції та виявлення сигналу.

V.B.6.1.1. Спеціальні анкети для подальшого відстеження побічних реакцій

Якщо від заявника/власника реєстраційного посвідчення вимагається або він планує використовувати спеціальні анкети для отримання структурованої інформації про повідомлені підозрювані побічні реакції, що викликають особливий інтерес, застосування цих матеріалів слід описувати у розділі щодо рутинних заходів з фармаконагляду, а копії форм таких анкет необхідно

надавати у додатку 4 ПУР.

Не виключено, що в інтересах громадського здоров'я такі опитувальники будуть використовуватися різними заявниками/власниками реєстраційних посвідчень з мінімальними змінами формату анкети. В такий спосіб можна буде отримати максимум корисних даних стосовно однакових побічних явищ, що дозволить глибоко їх дослідити, проаналізувати прийняття відповідних регуляторних рішень. Одночасно такий підхід зменшить навантаження на працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою. Тому власникам реєстраційних посвідчень суворо рекомендується обмінюватися інформацією про структуру та зміст своїх анкет на вимогу інших власників реєстраційних посвідчень.

V.B.6.1.2. Інші форми рутинних заходів з фармаконагляду

Опис інших запланованих форм рутинних заходів з фармаконагляду слід надавати у цьому розділі, наприклад, якісний опис посиленої системи пасивного нагляду, порівняльні аналізи, того, що спостерігається, та що очікується, зведені огляди побічних явищ, що викликають інтерес.

V.B.6.2. Розділ «Додаткові заходи з фармаконагляду» частини III ПУР

Заявник/власник реєстраційного посвідчення повинен перерахувати у цьому розділі ПУР свої заплановані додаткові заходи з фармаконагляду, докладно зазначаючи, яку інформацію очікується зібрати, що зможе призвести до більш інформованого розгляду співвідношення користь/ризик.

Додатковими заходами з фармаконагляду є діяльність, пов'язана з фармаконаглядом, що не вважається рутинною. Вони можуть бути доклінічними дослідженнями, клінічними випробуваннями або неінтервенційними дослідженнями. Приклади включають довготривале спостереження за пацієнтами з популяції клінічного випробування або когортного дослідження для забезпечення додаткової характеристики довгострокової безпеки лікарського засобу. Коли існують будь-які сумніви стосовно потреби у додаткових заходах з фармаконагляду, слід розглянути питання проведення консультації з уповноваженим органом.

Метою досліджень у плані з фармаконагляду є ідентифікація та характеристика ризиків, збір додаткових даних, де існують прогалини необхідної інформації або оцінка ефективності додаткових заходів з мінімізації ризиків. Вони повинні стосуватися проблем безпеки, що ідентифіковані у специфікації з безпеки, бути здійсненними та не повинні включати жодного елементу рекламного характеру.

Дослідження, що включені до плану з фармаконагляду, слід планувати та проводити згідно з існуючим відповідним законодавством, а також рекомендаціями, що дані у модулі VIII НПФ.

Протоколи дослідження можна включати для оцінки при оновлені ПУР тільки, коди дослідження включені до плану з фармаконагляду, та уповноважений

орган вимагав подання протоколів. Перевірені та схвалені протоколи для досліджень, що включені до плану з фармаконагляду, слід надавати у додатку 3 – частина С ПУР. Протоколи звершених досліджень слід видалити з додатку 3 ПУР, як тільки заключні звіти дослідження будуть подані до уповноваженого органу для оцінки, а дослідження видалено з плану з фармаконагляду (див. V.B.10.3).

Етапи подання заключного звіту дослідження до уповноваженого органу слід включити для усіх досліджень, що включені до плану з фармаконагляду.

Власники реєстраційного посвідчення можуть також надавати до ЕМА або національних уповноважених органів протоколи післяреєстраційних досліджень з безпеки (PASS) для отримання наукової консультації.

V.B.6.3. Розділ «Зведена таблиця додаткових заходів з фармаконагляду» частини III ПУР

Цей розділ ПУР описує заходи з фармаконагляду, спрямовані на виявлення та характеристику ризиків, пов’язаних із застосуванням лікарського засобу. Деякі з таких заходів можуть бути умовою видачі реєстраційного посвідчення, оскільки є ключовими для співвідношення користь/ризик лікарського засобу (дослідження категорії 1 у плані з фармаконагляду), або тому, що вони є спеціальними зобов’язаннями в контексті реєстраційного посвідчення, що видається за умови виконання певних зобов’язань, або реєстраційного посвідчення, що видається за виняткових обставин (дослідження категорії 2 у плані з фармаконагляду). Якщо таким зобов’язанням є проведення неінтервенційного післяреєстраційного дослідження з безпеки, воно буде контролюватися, як описано у статтях 107(m)-107(q) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положеннях Порядку[N] [2], та матиме формат і зміст, що визначені у додатку III ІП 520/2012 [6], додатку 15 до Порядку[N] [2] (дивись модуль VIII НПФ).

Інші дослідження можуть вимагатися у ПУР для дослідження проблем з безпеки або для оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків. Такі дослідження, що включені до плану фармаконагляду, також мають юридичну силу (дослідження категорії 3 у плані фармаконагляду). Зведена таблиця плану з фармаконагляду повинна бути складена таким чином, щоб для усіх зацікавлених сторін було зрозуміло, до якої категорії відноситься захід у плані з фармаконагляду (див. Таблиця V.3.).

Таблиця V.3. Властивості додаткових заходів з фармаконагляду

	Тип заходу	У додатку II торгової ліцензії (тільки для лікарських засобів, схвалених за централізованою процедурою)	Категорія дослідження (план з фармаконагляду)	Статус	Контролюється	
					Стаття 107m	Стаття 107 n-q
Післяреєстраційне дослідження з безпеки, що є умовою	«Інтервенційне»*	Так, у додатку IID	1	Обов'язкове із застосуванням санкцій	Ні	Ні
	Неінтервенційне	Так, у додатку IID			Так	Так
Спеціальне зобов'язання	«Інтервенційне»*	Так, у додатку IIE	2	Обов'язкове із застосуванням санкцій	Ні	Ні
	Неінтервенційне	Так, у додатку IIE			Так	Так
Вимагається	«Інтервенційне»*	Ні	3	Законодавчо обумовлене	Ні	Ні
	Неінтервенційне	Ні			Так	Так

* Клінічні інтервенційні дослідження, що проводяться відповідно до нормативно-правових вимог Директиви 2001/20/ЄС [15], положень Порядку проведення клінічних випробувань[N] [16]. Доклінічні інтервенційні дослідження є предметом правових та етичних норм, що стосуються захисту лабораторних тварин та належної лабораторної практики.

Дослідження, що вимагаються законодавством країн, що не знаходяться на території ЄС, не слід включати до ПУР, якщо вони не є умовою видачі реєстраційного посвідчення, або як спеціальне зобов'язання, або не вимагаються ЕМА або національним уповноваженим органом. Дослідження, що не вимагаються ЕМА або національним уповноваженим органом, не слід включати до плану з фармаконагляду у ПУР. Це не завдає шкоди для проблем з

безпеки, що виявлені під час будь-яких таких досліджень, про які слід звітувати відповідно до застосовного законодавства.

Для генеричних лікарських засобів план з фармаконагляду відображатиме незадоволені потреби у дослідженнях з фармаконагляду на момент їхньої реєстрації. У деяких випадках проведення поточних або запланованих післяреєстраційних досліджень з безпеки для оригінального лікарського засобу також буде вимагатися для генеричних лікарських засобів (наприклад, повинні існувати реєстри для включення більшості/усіх пацієнтів, яких лікують лікарським засобом, чи то генеричним, чи то оригінальним. Якщо необхідно, власникам реєстраційних посвідчень рекомендується організувати спільне післяреєстраційне дослідження з безпеки, наприклад, у випадку ведення спільних реєстрів, або коли в результаті розгляду проблеми рекомендується провести післяреєстраційне дослідження з безпеки для усіх зареєстрованих лікарських засобів, що містять певну діючу речовину при певному показанні.

V.B.7. Частина IV ПУР «План післяреєстраційних досліджень ефективності»

Ця частина ПУР повинна включати перелік післяреєстраційних досліджень ефективності, що є умовою видачі реєстраційного посвідчення або, коли вони є спеціальними зобов'язаннями при видачі реєстраційного посвідчення, що видається за умови виконання певних зобов'язань, або за умови його видачі за виняткових обставин. Якщо жодні такі дослідження не вимагаються, частину IV ПУР можна не заповнювати.

V.B.8. Частина V ПУР «Заходи з мінімізації ризиків (включаючи оцінку ефективності заходів з мінімізації ризиків)»

У частині V ПУР слід надати докладну інформацію про заходи з мінімізації ризику, що вживатимуться для зменшення ризиків, що пов'язані з відповідними проблемами з безпеки.

Для окремих лікарських засобів, що містять одну і ту ж саму діючу речовину із значними відмінностями показань або цільових популяцій, може бути прийнятним мати план з мінімізації ризиків, специфічний для кожного лікарського засобу. Тобто лікарські засоби з різними показаннями для застосування і мають різні проблеми з безпеки, що пов'язані з цим; лікарські засоби, ризики яких відрізняються відносно цільової популяції; лікарські засоби з різною категорією відпуску пацієнтам можуть мати окремі плани з мінімізації ризиків.

Потребу у продовженні заходів з мінімізації ризиків слід переглядати на регулярній основі, а також оцінювати ефективність заходів з мінімізації ризиків (див. V.B.8). Керівництво із заходів мінімізації ризиків та оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків надається у модулі XVI GVP та у Додатку I – Навчальні матеріали модулю XVI GVP.

Рутинні заходи з мінімізації ризиків

Рутинними заходами з мінімізації ризиків є заходи, що застосовуються до кожного лікарського засобу. Вони стосуються:

- короткої характеристики лікарського засобу/інструкції для медичного застосування лікарського засобу [N];
- маркування (наприклад, первинне та вторинне пакування);
- листка-вкладки;
- розміру(ів) пакування;
- умов відпуску лікарського засобу.

Навіть саме формулювання може відігравати важливу роль у мінімізації ризику лікарського засобу.

Коротка характеристика лікарського засобу/інструкція для медичного застосування лікарського засобу [N] та листок-вкладка

Коротка характеристика лікарського засобу/інструкція для медичного застосування лікарського засобу[N] та листок-вкладка – важливі інструменти з мінімізації ризику, оскільки вони являють собою контрольований і стандартизований формат для інформування про лікарський засіб працівників з медичною та фармацевтичною освітою і пацієнтів. Настанова щодо короткої характеристики лікарського засобу містить інструкції щодо представлення даної інформації.

Коротка характеристика лікарського засобу/інструкція для медичного застосування[N] та листок-вкладка надають рекомендації щодо рутинних заходів з мінімізації ризиків; однак, існують два типи повідомлень, які застосовуються у цих документах:

- **рутинні інформаційні повідомлення про ризик**: зазвичай, їх можна знайти у розділі 4.8 короткої характеристики лікарського засобу або розділі 4 листка-вкладки; ці повідомлення інформують працівників з медичною та фармацевтичною освітою і пацієнтів про небажані ефекти лікарського засобу, щоб уможливити прийняття інформованого рішення стосовно лікування;
- **рутинні заходи з мінімізації ризику, що рекомендують особливі клінічні заходи для вирішення питання ризику**: зазвичай, їх можна знайти у розділах 4.2 та 4.4 короткої характеристики лікарського засобу, крім того їх можна знайти у розділах 4.1, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7 та 4.9, а також у розділах 2 та 3 листка-вкладки; попереджувальні та застережні повідомлення та рекомендації у короткій характеристиці лікарського засобу включатимуть інформацію стосовно вирішення питання ризику лікарського засобу, наприклад, за допомогою:

— проведення тесту до початку лікування;

— моніторингу лабораторних параметрів під час лікування;

— моніторингу певних ознак та симптомів;

— коригування дози або припинення лікування, якщо спостерігаються побічні явища або зміни лабораторних параметрів;

— проведення процедури «вимивання» після перерви у лікуванні;

— надання рекомендацій з контрацепції;

— заборона застосування інших лікарських засобів під час застосування даного лікарського засобу;

— лікування або запобігання факторам ризику, що можуть призвести до виникнення побічного явища лікарського засобу;

— рекомендації довготривалого клінічного спостереження для виявлення віддалених побічних явищ на ранніх стадіях.

Розмір пакування *(Pack size)*

Оскільки кожний розмір пакування окремо затверджується для лікарського засобу, планування кількості «одиниць дозування»/ готових лікарських засобів [N] у кожній упаковці і діапазон її наявних розмірів можна вважати однією з форм рутинних заходів з управління ризиками. Теоретично, контроль кількості «одиниць дозування»/готових лікарських засобів [N] в упаковці означає, що пацієнтам буде необхідно звертатися до працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою через певні проміжки часу, і це збільшить ймовірність моніторингу і зменшить проміжок часу, коли пацієнт знаходиться не під наглядом. У крайніх випадках, можна обмежити доступність лікарського засобу тільки одним розміром упаковки і, таким чином, спробувати пов’язати призначення лікарського засобу з необхідністю проведення медичного огляду.

Невеликий розмір упаковки також може бути корисним, особливо, коли передозування або недотримання схеми прийому вважаються значними ризиками.

Умови відпуску

Контроль умов, за яких можна отримати доступ до лікарського засобу, може знизити ризики, пов’язані з його застосуванням або зловживанням.

Реєстраційне посвідчення повинно містити інформацію про будь-які умови чи обмеження на постачання чи застосування лікарського засобу, у тому числі, за яких лікарський засіб може бути доступний пацієнтам. Такі умови, зазвичай, називають умовами відпуску «правовим статусом» лікарського засобу. Як правило, ці умови включають інформацію про те, чи вимагає відпуск лікарського засобу наявності рецепта, заповненого лікарем (ст. 71 (1) Директиви

2001/83/ЄС) [1]). Вони можуть також обмежувати місця, де лікарський засіб може застосовуватись (наприклад, тільки в умовах стаціонару) або коло осіб, які можуть призначати лікарський засіб (наприклад, тільки спеціаліст).

До лікарських засобів, що відпускаються лише за рецептом, можуть пред'являтися додаткові умови шляхом їхньої класифікації на ті, що доступні лише або за обмеженим медичним рецептом, або за спеціальним медичним рецептом.

За обмеженим рецептом *(Restricted medical prescription)*

Може використовуватися для контролю за тим, хто може ініціювати лікування, призначати лікарський засіб, і заклад, в якому лікарський засіб може призначатися або застосовуватися. Відповідно до законодавства ЄС для вирішення питання, чи вимагає відпуск лікарського засобу наявності обмеженого рецепту, слід враховувати такі фактори (стаття 71(3) Директиви 2001/83/ЄС) [1]):

- лікарський засіб, через його фармацевтичні характеристики або новизну, або в інтересах охорони здоров'я, може застосовуватись тільки в умовах стаціонару;
- лікарський засіб застосовується для лікування захворювань, що повинні діагностуватись в умовах стаціонару або у закладах з належним діагностичним обладнанням, хоча його застосування та подальше спостереження можуть здійснюватися в іншому місці;
- лікарський засіб призначений для амбулаторного застосування, однак його прийом може призвести до дуже серйозних побічних реакцій, а тому лікарський засіб вимагає рецепта спеціаліста і особливого нагляду за пацієнтом протягом усього періоду лікування.

За спеціальним рецептом *(Special medical prescription)*

При віднесенні лікарського засобу до категорії «за спеціальним рецептом», слід враховувати такі фактори (стаття 71(2) Директиви 2001/83/ЄС) [1]:

- лікарський засіб містить у підконтрольній кількості речовину, що визначається міжнародними конвенціями, такими як конвенції ООН 1961 і 1971 років, як наркотичний засіб або психотропна речовина;
- лікарський засіб, який при неправильному застосуванні з великою ймовірністю може представляти значний ризик зловживання, призвести до виникнення залежності або до неналежного використання з протизаконною метою;
- лікарський засіб містить речовину, що, в силу її новизни або властивостей, можна в якості запобіжного заходу віднести до групи, зазначеної у другому абзаці.

Розподіл за категоріями на рівні країн-членів ЄС

Існує можливість реалізації додаткових підкатегорій на рівні держави-члена ЄС, яка дозволить державам-членам ЄС адаптувати загальні класифікації, описані вище, до своєї національної ситуації. Визначення і, отже, реалізація варіюється в тих державах-членах, де існують підкатегорії.

В Україні лікарські засоби поділяються на дві категорії:

- лікарські засоби, які відпускаються за рецептом;
- лікарські засоби, які відпускаються без рецепта.

Лікарські засоби, які відпускаються за рецептом, можуть бути поділені на окремі групи згідно з такою класифікацією:

- лікарські засоби, які відпускаються за разовими чи багаторазовими рецептами;
- лікарські засоби, які відпускаються за спеціальними рецептами;
- лікарські засоби, які відпускаються за рецептами і мають обмежену галузь застосування [N] (Критерії визначення категорій відпуску лікарських засобів, затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.05.2001 N 185 Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 31 травня 2001р. за N 464/5655 [24]) [N].

Додаткові заходи з мінімізації ризиків

Додаткові заходи з мінімізації ризиків слід пропонувати тільки, якщо вони необхідні для безпечного та ефективного застосування лікарського засобу. Якщо пропонується додатковий захід з мінімізації ризиків, необхідно надати його детальний опис та обґрунтування доцільності. Необхідність у продовженні такого заходу слід регулярно переглядати.

За необхідності, основні повідомлення про додаткові заходи з мінімізації ризиків слід надавати у додатку 6 ПУР – Докладна інформація про запропоновані додаткові заходи з мінімізації ризиків.

Для лікарських засобів, що схвалені не за централізованою процедурою, у ситуаціях, коли потреба у додаткових заходах з мінімізації ризиків може варіюватися між державами ЄС, ПУР може відображати, що необхідність (та зміст) додаткової мінімізації ризику може узгоджуватися на національному рівні.

Подальша настанова із додаткових заходів з мінімізації ризиків надається у модулі XVI GVP.

Оцінка ефективності заходів з мінімізації ризиків

Коли ПУР оновлюється, план з мінімізації ризиків повинен включати опис впливу додаткових заходів з мінімізації ризиків. Якщо доцільно, таку інформацію можна представляти за регіонами ЄС.

Слід включити опис результатів будь-якої оцінки заходів з мінімізації ризиків, за наявності. Якщо певна стратегія мінімізації ризику виявилася неефективною або такою, що викликає надмірне або неналежне навантаження на пацієнтів або систему охорони здоров'я, тоді слід приділити увагу альтернативним заходам. Власник реєстраційного посвідчення повинен прокоментувати у ПУР, чи потрібні для кожної проблеми безпеки додаткові або інші заходи з мінімізації ризиків; чи, на його думку, можна не вживати додаткових заходів з мінімізації ризиків (наприклад, коли заходи з мінімізації ризиків стали частиною стандартної клінічної практики).

Якщо дослідження для оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків вимагається або призначається уповноваженим органом, дослідження слід включити до плану з фармаконагляду частини III ПУР.

Настанова з моніторингу ефективності заходів з мінімізації ризиків включено до модулю XVI GVP.

V.B.8.1. Розділ «План з мінімізації ризиків» частини V ПУР

У розділі ПУР стосовно плану з мінімізації ризику для кожної проблеми безпеки у специфікації з безпеки слід надати таку інформацію:

- рутинні заходи з мінімізації ризиків, включаючи докладну інформацію про те, чи передбачено тільки внесення інформації до короткої характеристики лікарського засобу/інструкції для медичного застосування лікарських засобів [N] та листка-вкладки, чи запропоновані інші заходи з мінімізації ризику;
- додаткові заходи з мінімізації ризиків (якщо є), включаючи певні цілі і обґрунтування необхідності у них, а також як буде оцінюватися їхня ефективність.

V.B.8.2. Розділ «Резюме заходів з мінімізації ризиків» частини V ПУР

У цьому розділі ПУР необхідно надати таблицю, у якій перераховуються рутинні і додаткові заходи з мінімізації ризиків, що розподілені за проблемами з безпеки (наприклад, номер розділу у короткій характеристиці лікарського засобу, перелік навчальних матеріалів). Слід включити додаткове резюме дій, що пов'язані з фармаконаглядом, що описано у Настанові ЕМА з формату плану управляння ризиком у ЄС[12].

[12] See www.ema.europa.eu

V.B.9 Частини VI ПУР «Резюме плану управління ризиками»»

Резюме ПУР для кожного зареєстрованого лікарського засобу повинно оприлюднюватися та містити ключові елементи ПУР (ст. 26(1)(c) Регламенту (ЄС) 726/2004 [5], ст. 106(c) Директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 31(1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2]).

Частину VI ПУР повинні надавати заявники/власники реєстраційного посвідчення на лікарські засоби, які мають ПУР, незалежно від того, чи вони зареєстровані за централізованою або національною процедурою в ЄС. На підставі інформації, що міститься у частині VI ПУР, для лікарських засобів, що зареєстровані за централізованою процедурою, ЕМА повинно опублікувати резюме ПУР на сайті ЕМА на момент прийняття рішення Європейською Комісією разом з іншими документами Європейського публічного оціночного звіту на цей лікарський засіб. Для лікарських засобів, що зареєстровані за національною процедурою, резюме ПУР слід оприлюднювати на сайті національних уповноважених органів.

Резюме ПУР слід оновлювати, коли важливі зміни вносяться до повного ПУР. Зміни слід вважати важливими, якщо вони стосуються наступного:

- нові важливі ідентифіковані або потенційні ризики або важливі зміни до проблем з безпеки або видалення проблем з безпеки;
- включення або видалення додаткових заходів з мінімізації ризиків або рутинних заходів з мінімізації ризиків, що рекомендують певні особливі клінічні заходи для вирішення питання ризику;
- значні зміни до плану фармаконагляду (наприклад, додання нових досліджень або завершення досліджень, що тривають).

Аудиторія, якій адресується резюме ПУР, дуже широка. Для забезпечення можливості задоволення за допомогою резюме різних потреб, його слід писати та представляти у чіткій формі, застосовуючи підхід «проста мова»[13]. Однак це не означає, що слід уникати технічних термінів. У документі слід чітко роз'яснювати його мету та його зв'язок з іншою інформацією, зокрема, інформацією про лікарський засіб (тобто, короткою характеристикою лікарського засобу/інструкцією для медичного застосування, листком-вкладкою та маркуванням).

[13] Підхід «Проста мова» включає логічну організацію інформації (та надання пріоритету інформації про заходи, що підлягають виконанню), розподіляючи інформацію на частини, легкі для засвоєння, а також розміщуючи інформацію у спосіб, що покращує читабельність документу. Див. http://www.plainenglish.co.uk/campaigning/past-campaigns/legal/drafting-in-plain-english.html та Управління профілактики та сприяння охороні здоров'я. *Проста мова: перспективна стратегія для зрозумілого повідомлення медичної інформації та підвищення освіченості у питаннях здоров'я*. Роквіль. Доступно за адресою: http://health.gov/communication/literacy/plainlanguage/IssueBrief.pdf (доступно з 1 вересня 2015 р.)

Резюме частини VI ПУР має узгоджуватися з інформацією, що представлена у модулях CVII, CVIII частини II та частинах III, IV та V ПУР. Воно має містити таку інформацію:

- лікарський засіб, та для чого він зареєстрований;
- резюме проблем безпеки та відсутня інформація;
- рутинні та додаткові заходи з мінімізації ризиків;
- додаткові дії, що стосуються фармаконагляду.

V.B.10. Частина VII ПУР «Додатки до плану управління ризиками»

ПУР повинен включати додатки, що перераховані нижче (за доцільності). Якщо ПУР охоплює більш, ніж один лікарський засіб, зазвичай, очікується, що додатки будуть доречні для усіх лікарських засобів. Певні аспекти, що не застосовні до усіх лікарських засобів у ПУР, слід відмітити (наприклад, форма відстеження у додатку 4 може стосуватися тільки лікарських засобів, що містять діючу речовину, що має причинно-наслідковий зв'язок з явищем).

V.B.10.1. Додаток 1 ПУР

Додаток 1 ПУР є структурованим представленням в електронному вигляді плану управління ризиками. Його подання у eCTD не вимагається, файл в електронному вигляді слід надавати відповідно до V.C.2. та застосовної настанови[14], положень Порядку[N] [2], положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7] додатку 14 до Порядку[N] [2] . Цей додаток можна залишати пустим у ПУР.

V.B.10.2. Додаток 2 ПУР: Зведена таблиця про включені до плану з фармаконагляду дослідження, що заплановані, що тривають, що завершені

До цього додатку слід включити таблицю, що містить інформацію про дослідження, які включені до плану з фармаконагляду (поточну або попередні версії ПУР; дослідження категорії 1, 2, 3), а саме:

- дослідження, що заплановані та що тривають, включаючи цілі, проблему безпеки, що розглядається, а також заплановані дати подання проміжних та заключних результатів;
- завершені дослідження, включаючи цілі, проблеми з безпеки, що розглядається, а також дату подання результатів до уповноважених органів (фактичних результатів, запланованих результатів або зазначити причину неподання результатів).

[14] Див. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000683.jsp&mid=WC0b01ac058067a113).

V.B.10.3. Додаток 3 ПУР: Протоколи для включених до плану з фармаконагляду досліджень, що запропоновані, що тривають та, що завершені

До додатку 3 не слід включати протоколи досліджень, що не призначаються та не вимагаються уповноваженим органом (тобто, ті, що не включені до плану з фармаконагляду). У цей додаток можна включати електронні лінки або посилання на інші модулі досьє у форматі eCTD, до яких включені протоколи, замість повних документів протоколів.

V.B.10.3.1. Частина A - Додаток 3 ПУР: Запитувані протоколи для включених до плану з фармаконагляду досліджень, що подаються для регуляторної оцінки з цією оновленою версією ПУР

Якщо уповноважений орган вимагає надати протоколи для оцінки, а власник реєстраційного посвідчення вибирає подання протоколу дослідження для оцінки в межах тієї самої процедури, що й для подання ПУР, то цей протокол слід включити до частини А; в іншому випадку протокол можна оцінювати в межах окремої процедури, та після того, як він буде погоджений, включити до частини С (В) додатку 3 ПУР. Регуляторну процедуру для подання протоколу слід узгодити з уповноваженим органом.

V.B.10.3.2. Частина B (Б) - Додаток 3 ПУР: Запитувані зміни до раніше схвалених протоколів, включених до плану з фармаконагляду досліджень, що подаються для регуляторної оцінки з цією оновленою версією ПУР

Якщо уповноважений орган вимагає надати зміни до протоколів для оцінки, а власник реєстраційного посвідчення вибирає подання зміни до протоколу дослідження для оцінки в межах тієї самої процедури, що й для подання ПУР, до частини В (Б) слід включити оновлений протокол; в іншому випадку зміну до протоколу можна оцінювати в межах окремої процедури, та після того, як вона буде погоджена, включити до частини С (В) додатку 3 ПУР. Регуляторну процедуру для подання протоколу слід узгодити з уповноваженим органом.

Після схвалення протоколи з частин А або В(Б) слід перенести до частини С(В), разом з наступною обґрунтованою оновленою версією ПУР.

V.B.10.3.3. Частина C (B) - Додаток 3 ПУР: Раніше погоджені протоколи для досліджень, що тривають, та заключні протоколи, що не оцінювалися уповноваженим органом

Раніше погоджені протоколи для досліджень, що тривають, та заключні протоколи, що не оцінювалися уповноваженим органом, слід включити до цієї частини С (В) додатку 3 ПУР, а саме:

- повні протоколи, що раніше були оцінені уповноваженим органом та погоджені (тобто повторне подання протоколу не вимагалося). У

протоколах слід зазначати найменування процедури, за якою протокол був схвалений, та дату схвалення. Сюди можна включати електронний лінк або посилання на інші модулі досьє у форматі eCTD, у яких раніше подавалися протоколи, замість повних документів протоколів;

- заключні протоколи інших досліджень категорії 3: протоколи, які уповноважені органи не вимагали подавати для оцінки, та які подаються власником реєстраційного посвідчення тільки для інформації.

Протоколи завершених досліджень слід видалити з цього додатку, як тільки заключні звіти дослідження будуть подані до уповноваженого органу для оцінки.

V.B.10.4. ПУР додаток 4: Спеціальні форми відстеження побічного явища

Цей додаток повинен включати всі форми відстеження, що використовуються власниками реєстраційних посвідчень для збору додаткових даних щодо спеціальних питань з безпеки. Використання форм відстеження, що включені у цей додаток, слід детально описати у плані з фармаконагляду в ПУР, як рутинну діяльність з фармаконагляду.

Форми, що повинні включатися у цей додаток, інколи відомі як «анкета відстеження явища», «засіб збору/запису даних щодо побічного явища» або «форма відстеження побічної реакції».

V.B.10.5. ПУР додаток 5: Протоколи запропонованих та поточних досліджень в частині IV ПУР

Цей додаток повинен включати посилання на інші частини досьє eCTD, куди вже увійшли протоколи встановленого дослідження з ефективності, для досліджень включених у частину IV ПУР.

V.B.10.6. ПУР додаток 6: Детальні дані запропонованих додаткових дій з мінімізації ризиків

Якщо застосовно, цей додаток повинен включати проект (та схвалений варіант) запропонованих ключових повідомлень додаткових дій з мінімізації ризиків.

V.B.10.7. ПУР додаток 7: Інші підтверджуючі дані (включаючи матеріал, на який посилаються)

Для уникнення дублювання матеріалів, що представлені як посилання, цей додаток повинен включати посилання eCTD на інші документи, які включені в інші модулі досьє.

V.B.10.8. ПУР додаток 8: «Резюме змін до плану управління ризиками протягом часу»

Перелік усіх значних змін до ПУР у хронологічному порядку повинен надаватися у цьому додатку. Він повинен включати короткий опис змін та дату і номер версії ПУР, коли:

- додаються, видаляються або повторно класифікуються питання з безпеки;
- дослідження додаються або видаляються з плану з фармаконагляду;
- в діях з мінімізації ризиків рекомендують спеціальні клінічні заходи для розгляду ризиків, або додаткові дії з мінімізації ризиків були змінені у плані з мінімізації ризиків.

V.B.11. Зв'язок між ПУР та регулярно оновлюваним звітом з безпеки

У післяреєстраційному періоді основними документами з фармаконагляду для контролю безпеки є ПУР та регулярно оновлюваний звіт з безпеки. Хоча зазначені документи певною мірою перекривають один одного, їх основні цілі різні, а ситуації коли вимагається їх надання не завжди однакові. Так, основною метою створення регулярно оновлюваного звіту з безпеки є ретроспективна, комплексна оцінка співвідношення користь/ризик у післяреєстраційному періоді, а основною метою ПУР є проспективне дореєстраційне та післяреєстраційне управління ризиками та планування активностей з фармаконагляду та мінімізації ризиків. Це два взаємодоповнюючі документи.

У випадку, коли регулярно оновлюваний звіт з безпеки і ПУР повинні надаватися одночасно, ПУР повинен відображати висновки регулярно оновлюваного звіту з безпеки. Наприклад, якщо новий сигнал оцінюється в регулярно оновлюваному звіті з безпеки як важливий ідентифікований або важливий потенційний ризик, то він має включатися в ПУР, а оновлена версія повинна подаватися разом із регулярно оновлюваним звітом з безпеки. План з фармаконагляду і план з мінімізації ризиків повинні оновлюватись для того, щоб відображати точку зору власника реєстраційного посвідчення щодо подальшого вивчення проблем з безпеки і мінімізації ризиків.

Таблиця V.4. Регулярно оновлюваний звіт з безпеки та ПУР містять подібну інформацію (проте вона може бути не в однаковому форматі та може бути невзаємозамінною)

Розділ ПУР	**Розділ РОЗБ**
Частина II, модуль CIII – «Експозиція під час клінічного дослідження»	Підрозділ 5.1 – «Кумулятивна експозиція суб'єкта в клінічних дослідженнях»

Частина II, модуль CV – «Післяреєстраційний досвід»	Підрозділ 5.2 – «Кумулятивна та інтервальна експозиція у пацієнта з досвіду перебування препарату на ринку»
Частина II, модуль CVII – «Ідентифіковані та потенційні ризики» та частина II, модуль CVIII - «Резюме питань з безпеки»	Підрозділ 16.1 – «Резюме питань з безпеки», та 16.4 «Характеристика ризиків»
Частина V – «Заходи з мінімізації ризиків», розділ «Оцінка ефективності заходів з мінімізації ризиків»	Підрозділ 16.5 - «Ефективність заходів з мінімізації ризиків (якщо застосовується)»

V.B.12. Системи якості та управління записами

Хоча у підготовці ПУР можуть приймати участь багато експертів, остаточна відповідальність за його якість, точність та наукову цілісність лежить на заявникові/власникові реєстраційного посвідчення. Таким чином, уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд в ЄС та Україні [N] (УОВФ) повинна усвідомлювати, і мати достатні повноваження для контролю його змісту. УОВФ/КОВФ в Україні мають обов'язки (але не виключно) щодо складання (для КОВФ – у разі необхідності) та/або надання планів управління ризиками (положення Порядку[N] [2]) [N]. Власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за оновлення ПУР у випадку появи нової інформації, та повинен застосовувати принципи якості, викладені у модулі I НПФ. Власник реєстраційного посвідчення повинен зберігати записи, коли ПУР надавалися уповноваженим органам, а також, коли вносились значні зміни у версіях ПУР. Ці записи, ПУР, а також будь-які документи, що стосуються інформації, представленої у ПУР, можуть бути предметом аудиту та інспекцій з боку інспекторів з фармаконагляду.

V.C. Функціонування системи управління ризиками в ЄС, Україні [N]

V.C.1. Вимоги до заявника/власника реєстраційного посвідчення в ЄС, Україні [N]

При реєстрації лікарських засобів заявник повинен надати план управління ризиками, що описує систему управління ризиками разом з резюме такої (ст. 8(3) (iaa) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку[N] [2]).

У післяреєстраційному періоді може виникнути необхідність подати оновлений ПУР та новий ПУР у будь-який час:

- на запит ЕМА або уповноваженого органу в країні ЄС, Україні [N], коли існує питання щодо ризику, яке впливає на співвідношення користь/ризик.
- з заявою на зміну до існуючого реєстраційного посвідчення, якщо включені дані призводять до зміни в переліку питань з безпеки, або якщо необхідна нова додаткова діяльність з фармаконагляду, або нова діяльність з мінімізації ризиків, або їх пропонується видалити. Оновлення ПУР може гарантуватися в результаті поданих даних з заявами, таких як, нова або значна зміна в показанні, нова лікарська форма, новий шлях введення, новий виробничий процес препаратів, отриманих методом біотехнологій.

Необхідність в ПУР або в оновленні ПУР слід обговорити з ЕМА або уповноваженим органом в країні ЄС, Україні [N] завчасно до подання заяви на значну зміну до існуючого реєстраційного посвідчення.

V.C.1.1. Пани управління ризиками, які подаються із реєстрацією

При реєстрації лікарських засобів за повним досьє ПУР повинен мати усі частини (див. V.B.4.). При реєстрації лікарських засобів за іншими типами заяв до ПУР висуваються певні вимоги, що відповідають концепції пропорційності до важливих ідентифікованих та потенційних ризиків лікарського засобу і необхідності в післяреєстраційних даних з безпеки (ст. 8(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку[N] [2]); тому певні частини або модулі можуть бути упущені, представлені у певному форматі або бути незаповненими, якщо це застосовно.

Таблиця V.5. Резюме вимог до ПУР для заяв на реєстрацію (для повного опису див. текст нижче)

Препарат	Частина I	Частина II								Частина III	Частина IV	Частина V	Частина VI
		CI	CII	CIII	CIV	CV	CVI	CVII	CVIII				
0. Заява на РП за повним досьє	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
1. Генеричний лікарський засіб	√							╪	√	√	*	∫	√
2. Інформована згода[1]	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
3. Гібридний лікарський засіб	√	+		+				+	√	√	√	∫	√
4.а. Фіксована комбінація – нова діюча речовина	√	∓	∓	∓	∓	∓	∓	√	√	√	√	√	√
4.б. Фіксована комбінація – ненова діюча речовина	√		+	+				╪	√	√	*	∫	√
5. «Добре вивчене медичне застосування»	√							√	√	√	√	√	√
6. Біоподібний лікарський засіб	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√

√ = вимагається

╪ = вимагається лише, якщо «оригінальний» лікарський засіб не має ПУР та профіль безпеки його діючої речовини не публікувався на сайті CMDh

* = вимагається лише, якщо післяреєстраційні дослідження з ефективності (PAES) були обов'язковими для «оригінального» препарату

∫ = приведення у відповідність інформації з безпеки в інформації на лікарський засіб є достатнім

+ = вимагається згідно принципу пропорційності ризику, що передбачає наявність нових даних або відмінності у порівнянні з «оригінальним» лікарським засобом

∓ = увага зосереджена на новій діючій речовині

V.C.1.1.1. При реєстрації за статтею 10(1), тобто «генерик»

Для лікарських засобів, що реєструються за ст. 10(1) Директиви 2001/83/ЄС [1] вимоги до ПУР є такими:

- ПУР частина I. Елементи є такими ж як для заяв на реєстрацію за повним досьє;
- ПУР частина II. Існує 3 можливі варіанти:

1. Оригінальний лікарський засіб має ПУР, тоді модулі ПУР CI-CVII можуть не надаватися. Модуль CVIII повинен включати резюме питань з безпеки, як у оригінального лікарського засобу. Якщо заявник вважає, що наявний доказ обґрунтовує видалення або зміну питання з безпеки, тоді ці дані слід представити у модулі CVII, де розглянути питання з безпеки з детальною аргументацією. Аналогічно, якщо заявник визначив/виявив нове питання з безпеки, що є специфічним для генерика (наприклад, ризики пов'язані з новою допоміжною речовиною або нове питання з безпеки виникає з будь-яких отриманих клінічних даних), це слід детально обговорити, як нове питання з безпеки в модулі CVII.
2. Оригінальний лікарський засіб не має ПУР, але питання з безпеки його діючої речовини опубліковані на веб-сайті CMDh. У цьому разі ПУР повинен містити модулі CVII та CVIII. Якщо більше ніж одне питання з безпеки, опубліковане на веб-сайті CMDh, стосовно однієї й тієї ж діючої речовини, заявник повинен обґрунтувати вибір запропонованих питань з безпеки в модулі CVIII.
3. Оригінальний лікарський засіб не має ПУР та питання безпеки його діючої речовини не опубліковані на веб-сайті CMDh. У цьому разі модулі CVII та CVIII повинні включатися в ПУР. У модулі CVII слід критично проаналізувати наявну відповідну інформацію (наприклад, власні доклінічні та клінічні дані, наукову літературу, інформацію про лікарський засіб оригінального лікарського засобу) та запропонувати перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації, які відобразити у модулі CVIII.

- ПУР частина III повинна включати опис стандартної діяльності з фармаконагляду, як детально описано в V.B.6.1.

Заявникам генеричних лікарських засобів доцільно брати участь в запланованих або поточних дослідженнях, що проводяться власником реєстраційного посвідчення оригінального лікарського засобу, якщо важливо, щоб усі наявні (майбутні) дані були отримані в результаті одного дослідження. Наприклад, дані пацієнтів, які застосовують новий лікарський засіб, є важливими для подальшої характеристики профілю

безпеки його речовини. Однак залучення пацієнтів в окремі дослідження з тими самими або подібними цілями створює непотрібне навантаження на пацієнтів, лікарів або дослідників (наприклад, реєстри вагітності, реєстри хвороб, будь-які післяреєстраційні дослідження з безпеки, що оцінюють довготривале застосування).

Уповноважений орган може також розглянути доцільність проведення досліджень, що повинні проводитись для генериків (наприклад, в контексті реферативної процедури, коли включаються генерики, або в результаті реферативної процедури, що визначає дослідження для оригінального лікарського засобу).

- ПУР частина IV. Ця частина ПУР може залишатися незаповненою, якщо післяреєстраційні дослідження з ефективності не рекомендувалися для проведення для генериків.
- ПУР частина V. Якщо для оригінального лікарського засобу не вимагається додаткових дій з мінімізації ризиків, формулювання, що інформація з безпеки в інформації про лікарський засіб генерика відповідає оригінальному лікарському засобу є достатньою для частини V ПУР. Якщо для генерика були виявлені нові ризики, дії з мінімізації ризиків для таких питань з безпеки слід представити в частині V з тими ж елементами, як і для заяви на реєстрацію за повним досьє.

  Якщо для оригінального лікарського засобу не вимагається додаткових дій з мінімізації ризиків, для генерика вимагається повна частина V.
- ПУР частина VI. Елементи цієї частини є такими ж як для заяв на реєстраційне посвідчення за повним досьє в межах даних, які вимагаються або надаються в інших частинах ПУР, як вказано вище.
- ПУР частина VII. Елементи є такими ж як для початкових заяв на реєстрацію за повним досьє. Для додатків 4 та 5 ПУР слід використовувати дані якомога подібні до тих, що є у ПУР оригінального лікарського засобу.

V.C.1.1.2. При реєстрації за статтею 10c, тобто «інформована згода»

Для лікарських засобів, що реєструються за статтею 10c Директиви 2001/83/ЄС [1] ПУР повинен бути таким як ПУР референтного лікарського засобу. ПУР буде вимагатися, навіть якщо референтний лікарський засіб не має ПУР. Власнику реєстраційного посвідчення зареєстрованого лікарського засобу слід мати лише один ПУР для своїх лікарських засобів з однаковою діючою речовиною.

V.C.1.1.3. При реєстрації за статтею 10(3), тобто «гібридний лікарський засіб»

Для лікарських засобів, що реєструються за ст. 10(3) Директиви 2001/83/ЄС [1] елементи ПУР є такими як для генерика. Проте у разі змін діючої(их) речовини (речовин), терапевтичних показань, сили дії, лікарської форми або шляху введення, заявник повинен розглянути в модулі CVII ПУР, чи ці зміни додадуть чи виключать питання з безпеки. Дані дореєстраційних клінічних досліджень повинні розглядатися в ПУР (наприклад, ПУР частина II, модулі CI, CIII). Частини ПУР повинні узгоджуватися, наприклад, частини V та VI.

V.C.1.1.4. При реєстрації за статтею 10b, тобто включаючи лікарські засоби з «фіксованою комбінацією»

Для лікарських засобів, що реєструються за заявою на фіксовану комбінацію можливі два варіанти:

4. Якщо комбінація містить нову діючу речовину, то повинен подаватися повний ПУР у форматі як для заяви на реєстрацію за повним досьє. У модулях CI-CVI ПУР повинна бути представлена інформація про нову діючу речовину.
5. Якщо комбінація не містить нової діючої речовини, то ПУР повинен мати формат як для генерика. Для встановлення елементів частини II ПУР «оригінальний препарат» слід розглядати як «будь-який/всі зареєстровані лікарські засоби, що містять такі самі діючі речовин, які включені в новий лікарський засіб».

Додатково отримані нові дані для фіксованої комбінації повинні бути представлені в модулях CII та CIII.

V.C.1.1.5. При реєстрації за статтею 10a, тобто «добре вивчене медичне застосування»

Для лікарських засобів, що реєструються за ст. 10a Директиви 2001/83/ЄС [1] ПУР матиме такі особливості:

- частина I ПУР: елементи є такими ж як для заяви на реєстрацію за повним досьє.
- частина II ПУР: можуть бути представлені лише модулі ПУР CVII та CVIII. Заявник повинен обґрунтувати запропоновані питання з безпеки або відсутність таких, використовуючи наявний доказ з опублікованої наукової літератури (загальнодоступну інформація).
- частини III-VII ПУР: елементи є такими ж як для заяви на реєстрацію за повним досьє.

V.C.1.1.6. При реєстрації за статтею 10(4), тобто «біоподібні лікарські засоби»

Вимоги до ПУР біоподібних лікарських засобів описані в НПФ Р.II.

V.C.1.1.7. При реєстрації гомеопатичних та рослинних препаратів, що не підпадають під спрощену реєстрацію

При реєстрації гомеопатичних та рослинних препаратів, що не підпадають під спрощену реєстрацію відбувається стандартна процедура видачі реєстраційного посвідчення, тому елементи ПУР є такими ж, як визначено типом заяви на реєстраційне посвідчення.

V.C.1.2. Плани управління ризиками, які вперше подаються після реєстрації

V.C.1.2.1. Нові плани управління ризиками на запит уповноваженого органу для розгляду одного або більше питань з безпеки

Елементи є такими ж, що і у ПУР генериків, коли оригінальний лікарський засіб не має ПУР (див. V.C.1.1.1.).

Можливі два сценарії:

1. Власники реєстраційних посвідчень можуть подавати ПУР з модулем CVII ПУР, який зосереджений на питанні(ях) безпеки, яке (які) розглядається в процедурі. Інші питання з безпеки повинні включатися при необхідності.
2. Власники реєстраційних посвідчень можуть подавати ПУР, де відображено загально визначені питання з безпеки.

Уповноважений орган вирішує який з них є найбільш відповідним за даних обставин.

V.C.1.2.2. Подання ПУР в післяреєстраційному періоді

У цьому разі ПУР має елементи, що визначені типом заяви при реєстрації лікарського засобу (тобто, заява на реєстрацію за повним досьє, генеричні лікарські засоби, заяви «інформованої згоди» тощо, див V.C.1.1.).

V.C.2. Подання плану управління ризиками уповноваженим органам в ЄС

Для реєстрації лікарського засобу за централізованою процедурою ПУР повинен подаватися у вигляді PDF-файлів у форматі загальної технічної документації в електронному вигляді (eCTD). В Україні у складі I модуля реєстраційного досьє (положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7]). Після рішення Комісії, якщо процедура включає подання ПУР, власники реєстраційного посвідчення повинні у вказаний строк подати додаток I до ПУР у форматі XML. Додаток I до ПУР містить у структурованому електронному форматі ключову інформацію

стосовно ПУР, що, після валідації в ЕМА, завантажується в базу даних ЕМА, яка є доступною та дозволяє проводити пошук ЕМА та уповноваженим органам в країнах ЄС. Підходи до реєстрації лікарських засобів у країнах ЄС за національною процедурою відрізняються, тому їх слід дотримуватися.

Детальна інформація щодо нових вимог до подання та електронного формату ПУР будуть надаватися на веб-сайтах ЕМА та країн ЄС, та в майбутньому можуть замінити вимоги, що представлені в параграфі вище.

Початковий ПУР повинен подаватися у складі початкових реєстраційних матеріалів, а для тих лікарських засобів, що не мають ПУР, – шляхом відповідної післяреєстраційної процедури.

V.C.2.1. Оновлення плану управління ризиками

Оновлений ПУР, як очікується, повинен подаватися у будь-який час, коли внесена зміна у перелік питань з безпеки, або коли виникає потреба у новій або значній зміні в існуючу додаткову діяльність з фармаконагляду, або додаткову діяльність з мінімізації ризиків. Значні зміни в існуючій додатковій діяльності з фармаконагляду та діяльності з мінімізації ризиків можуть включати видалення такої діяльності з ПУР. Наприклад, зміна в цілях дослідження, популяції або даті кінцевих результатів, або додавання нових питань з безпеки в ключові повідомлення навчальних матеріалів, як очікується, будуть відображатися в оновленому ПУР під час процедури, що ініціює ці зміни.

Оновлення ПУР буває потрібним, якщо дані, що подані під час процедури, призводять або, як очікується, призведуть до змін у стандартній діяльності з фармаконагляду, що виходить за межі повідомлень про побічні реакції та діяльність з виявлення сигналу, або у стандартній діяльності з мінімізації ризиків, та потребуватимуть спеціальних клінічних заходів для реагування на ризик. Прикладом, коли зміни рутинних заходів з фармаконагляду, є підставою зміни ПУР можуть бути значні зміни планів щорічного покращення нагляду за безпекою. Прикладом, коли зміни рутинних заходів з мінімізації ризиків, є підставою зміни ПУР може бути ситуація, коли контроль функції нирок додається як рекомендація в *Спеціальних попередженнях та застереженнях до застосування* розділу 4.4 короткої характеристики лікарського засобу. При такому оновленні ПУР слід розглянути необхідність оновлення планів оцінки ефективності дій з мінімізації ризиків.

Якщо питання з безпеки, яке виникає, все ще розглядається (як вказано в модулі VI НПФ), зокрема, в контексті сигналу або потенційного ризику, який може бути важливим ідентифікованим ризиком, може вимагатися оновлення ПУР. У разі, коли питання з безпеки, що виникає, підтверджене, важливий ідентифікований або потенційний ризик необхідно внести до переліку питань з безпеки в ПУР.

Якщо не вимагається інакше, режим відслідковування змін ПУР слід включити при кожному оновлені ПУР для демонстрації внесених зміни в останню оновлену версію у порівнянні з «поточною» схваленою версією ПУР.

Лікарський засіб може мати лише одну «поточну» схвалену версію ПУР. Якщо під час процедури подається декілька оновлень до ПУР, версія, яка вважається «поточною» схваленою для майбутніх оновлень та режиму відслідковування змін ПУР, повинна бути та, що подається з послідовністю закриття (closing sequence) процедури.

Якщо подається оновлений ПУР під час процедури, ПУР вважається схваленим наприкінці процедури, коли всі зміни вважаються прийнятними.

В післяреєстраційній фазі подання нового або оновленого ПУР за межами іншої регуляторної процедури є зміною відповідно до «Настанов про зміни[15]». Для детального керівництва щодо відповідних категорій змін та їхньої класифікації слід дивитись Практичні питання та відповіді ЕМА у підтримку імплементації Керівництв щодо змін в централізованій процедурі[16].

Управління ПУР з паралельними процедурами

Якщо для лікарського засобу проводиться більше ніж одна супутня поточна процедура, що вимагає подання ПУР, в ідеалі повинен подаватися комбінований ПУР з відповідним відокремленням даних в модулі СІІІ ПУР. Найкращий регуляторний шлях для оновлення ПУР у випадку множинних процедур, що потенційно впливають на зміст ПУР, полягає в обговоренні підходів до оновлення ПУР з уповноваженим органом до його подання.

Оновлення ПУР з регулярно оновлюваним звітом з безпеки

Якщо при підготовці регулярно оновлюваного звіту з безпеки виникає необхідність внесення змін у ПУР (внаслідок визначення нових проблем з безпеки чи нових даних), тоді разом з регулярно оновлюваним звітом з безпеки повинна бути надана оновлена версія ПУР. У цьому випадку не потрібно подавати окрему заяву на зміни до ПУР. Якщо строки подання обох цих документів співпадають, а зміни не пов’язані одна з одною, ПУР повинен подаватися у супроводі окремої заяви на зміни.

Проте, в контексті єдиної оцінки регулярно оновлюваних звітів з безпеки ЄС (PSUSA), оновлення до ПУР не можуть бути подані та прийняті разом з регулярно оновлюваним звітом з безпеки лікарських засобів (зареєстрованих за

[15] Настанова по деталях різних категорій варіацій, про функціонування процедур, викладених в розділах II, IIa, III і IV Регламенту Комісії (ЄС) № 1234/2008 від 24 листопада 2008 року щодо розгляду змін до умов маркетингових дозволів для лікарських засобів для людини і ветеринарних лікарських засобів і до документів, які подаються відповідно за цими процедурами.

[16] Дивись http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000104.jsp&mid=WC0b01ac0580025b88

централізованою процедурою та/або на національному рівні). Власники реєстраційних посвідчень, у разі необхідності, повинні оновити свої ПУР після процедури єдиної оцінки регулярних звітів з безпеки ЄС. В якості альтернативи власник реєстраційного посвідчення може надати окрему заяву на зміну, у зв'язку із оновленням ПУР.

Для лікарських засобів, зареєстрованих за національною процедурою, ПУР необхідно надавати до уповноважених органів в країнах ЄС, Україні [N] для його оцінки.

V.C.3. Оцінка плану управління ризиками в рамках регуляторної мережі ЄС

В рамках ЄС регуляторний контроль ПУР для лікарських засобів зареєстрованих за централізованою процедурою здійснює PRAC. Для оцінки ПУР PRAC призначає доповідача PRAC, який тісно співпрацює з (спів-)доповідачем(ами) призначеним CHMP та Комітетом з високотехнологічних лікарських засобів (CAT) (для високотехнологічних лікарських засобів) або з референтною країною ЄС. EMA може у кожному конкретному випадку проконсультуватися з працівниками з медичною та/або фармацевтичною освітою та пацієнтами під час оцінки ПУР для отримання їхньої думки щодо запропонованих заходів з мінімізації ризиків.

Для лікарських засобів, які зареєстровані за національною процедурою, за оцінку ПУР відповідають національні уповноважені органи (В Україні – Центр)[N]. Національний уповноважений орган може зобов'язати власника реєстраційного посвідчення використовувати систему управління ризиками для кожного лікарського засобу, як вказано в ст. 104(3)(c) Директиви 2001/83/ЄС [1], положеннях Порядку[N] [2], якщо існують питання щодо ризиків, які впливають на співвідношення користь/ризик зареєстрованого лікарського засобу. У цьому контексті національний уповноважений орган повинен також зобов'язати власника реєстраційного посвідчення подавати детальний опис системи управління ризиками, яку він планує ввести для даного лікарського засобу (ст. 104a(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку[N] [2]).

Для лікарських засобів зареєстрованих по централізованій процедурі, лише заходи з мінімізації ризиків, які рекомендовані PRAC та послідовно погоджені CHMP, повинні включатися до плану з мінімізації ризиків, як додаткові заходи з мінімізації ризиків. Ключові елементи додаткових заходів з мінімізації ризиків, що є умовами для отримання реєстраційного посвідчення, детально описані в додатку II рішення Комісії. У виняткових випадках рішенням Комісії, відповідно до ст. 127a Директиви 2001/83/ЄС [1], країни ЄС можуть бути зобов'язані імплементувати на національному рівні певні умови або обмеження відносно безпечного та ефективного застосування лікарського засобу.

Якщо необхідно, уповноважені органи повинні гарантувати, що всі власники реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, що містять однакові діючі речовини, вносять подібні зміни до заходів з мінімізації ризиків, коли таких змін зазнали заходи референтного лікарського засобу.

V.C.4. Прозорість

ЕМА та країни ЄС повинні публікувати на Європейському веб-порталі лікарських засобів та національних веб-порталах лікарських засобів звіт з оцінки для громадськості (public assessment reports) та резюме планів управління ризиками (ст. 26(1)(c) Регламенту (ЄС) 726/2004 [5], ст. 106 (c) Директиви 2001/83/ЄС [1]). В Україні резюме плану управління ризиками розміщується на сайті Центру [N] (положення Порядку[N] [2]).

Для лікарських засобів, зареєстрованих за централізованою процедурою, ЕМА буде:

- публікувати резюме ПУР;
- включати таблиці, що мають відношення до ПУР, в Європейський звіт з оцінки для громадськості (EPAR), включаючи інформацію про лікарський засіб та умови реєстрації.

Національні уповноважені органи будуть надавати детальні дані про те, як вони планують імплементувати заходи з прозорості на національному рівні (з посиланням на ст.106 Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Частина VI

МОДУЛЬ VI – УПРАВЛІННЯ ТА ЗВІТУВАННЯ ПРО ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

VI.A. Вступ

Даний модуль стосується законодавчих вимог, викладених у розділі IX Директиви 2001/83/ЄС[1], розділі 3 Регламенту (ЄС) №726/2004 [5] та положеннях Порядку[N] [2], що застосовуються до уповноваженого органу та власників реєстраційних посвідчень у процедурах збору, управління даними і звітами про підозрювані побічні реакції (серйозні та несерйозні), пов'язані з прийомом лікарських засобів, зареєстрованих для медичного застосування в ЄС та Україні[N]. В даному модулі також представлені рекомендації щодо звітування про нові проблеми з безпеки або про підозрювані побічні реакції в особливих ситуаціях. В даному модулі застосовуються і вимоги, передбачені у розділах IV, V і IX Імплементаційної постанови Комісії (ЄС) № 520/2012 (далі – ІП 520/2012 [6]).

Настанова, описана у даному модулі, не стосується збору, управління даними та повідомлень про події чи схеми застосування лікарських засобів, внаслідок яких не виникали підозрювані побічні реакції (наприклад, безсимптомне передозування, зловживання, застосування не за показаннями, неправильне застосування чи медична помилка), або що не вимагають надання у вигляді повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (individual case safety report) чи про нові проблеми з безпеки (emerging safety issues). Однак, може бути необхідним надання такої інформації в регулярно оновлюваному звіті з безпеки для інтерпретації даних з безпеки або для оцінки співвідношення користь/ризик лікарських засобів. У такому випадку слід користуватися настановою, представленою в модулі VII НПФ.

VI.B. Структури та процеси

У розділі B цього модуля надається інформація для уповноважених органів та власників реєстраційних посвідчень та інших зацікавлених державних та недержавних структур та осіб [N] про загальні принципи збору, реєстрації та надання повідомлень про підозрювані побічні реакції, пов'язані з лікарським засобом для застосування у людини, що застосовуються. Вимоги ЄС та України[N] представлені у VI.C.

VI.B.1. Збір повідомлень

Уповноважений орган та власники реєстраційних посвідчень повинні вживати належних заходів для збору та обробки усіх повідомлень про виникнення підозрюваних побічних реакцій, що надходять із різних джерел.

З цією метою повинна бути створена система фармаконагляду, що дозволить отримувати відповідну інформацію для наукової оцінки таких повідомлень.

Система повинна бути створена таким чином, щоб гарантувати, що інформація у зібраних повідомленнях є достовірною, розбірливо написаною, точною,

послідовною, її можливо перевірити і вона є максимально повною для її клінічної оцінки.

Усі повідомлення, що містять дані з фармаконагляду, повинні реєструватися і архівуватися відповідно до діючих вимог щодо захисту інформації (див.VI.C.6.2.2.8 щодо рекомендацій ЄС та України [N]).

Система повинна бути структурована таким чином, щоб існувала можливість проведення процесу перевірки повідомлень про підозрювані побічні реакції (див.VI.B.2) у належний термін, а також обмінюватися ними між уповноваженим органом та власниками реєстраційних посвідчень у рамках передбаченого законодавством терміну звітування (див.VI.B.7.1).

Відповідно до настанови ICH-E2D [25], у післяреєстраційному періоді розрізняють два види повідомлень з безпеки: повідомлення, що надходять без запиту (unsolicited reports), а також повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних (solicited reports).

VI.B.1.1. Повідомлення, що надходять без запиту (unsolicited reports)

VI.B.1.1.1. Спонтанні повідомлення

Спонтанне повідомлення – це повідомлення, надане за власною ініціативою працівником з медичною та/або фармацевтичною освітою або споживачем до уповноваженого органу, власника реєстраційних посвідчень чи іншої організації (наприклад, регіонального відділення з фармаконагляду, токсикологічного центру управління, представників Центру з питань фармаконагляду в адміністративно-територіальних одиницях[N]), в якому описується одна або декілька підозрюваних побічних реакцій у пацієнта, який застосовував один чи більше лікарських засобів, і це повідомлення не походить з дослідження або будь-якої іншої організованої системи збору даних, що вимагає надання даних про небажані явища як це визначено у VI.B.1.2.

Повідомлення, отримані в результаті стимульованого репортування, що відбувається внаслідок «Прямої комунікації з працівниками з медичною та/або фармацевтичною освітою», публікацій у пресі, опитування працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою представниками компанії, комунікації організацій пацієнтів, або судових процесів, повинні розглядатися як спонтанні.

Повідомлення про побічні реакції, що надходять від споживачів, слід обробляти як спонтанні повідомлення незалежно від будь-якого подальшого «медичного підтвердження».

Процедури звітування та чинні вимоги щодо строків надання спонтанних повідомлень описані в розділах VI.B.7 і VI.B.8.

VI.B.1.1.2. Повідомлення про побічні реакції, опубліковані в медичній літературі

Наукова та медична література – важливе джерело інформації для моніторингу профілю безпеки і співвідношення користь/ризик лікарського засобу, особливо у зв'язку з виявленням нових сигналів з безпеки або актуальних питань з безпеки. Тому власники реєстраційних посвідчень повинні бути поінформовані про можливі публікації шляхом систематичного перегляду літературних джерел або широко використовуваних довідникових баз даних (наприклад, Medline, Excerpta Medica або Embase) не рідше одного разу на тиждень. Власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити, щоб перегляд літературних джерел включав використання довідкових баз даних, що містять найбільший перелік посилань на статті, які стосуються властивостей його лікарського засобу[17]. Крім того, власники реєстраційних посвідчень повинні проводити моніторинг наукових і медичних публікацій у місцевих медичних журналах, та доводити отриману з них інформацію до відома департаменту з безпеки компанії.

Власники реєстраційних посвідчень повинні переглядати і оцінювати дані про підозрювані побічні реакції, отримані з наукової та медичної літератури, включаючи відповідні опубліковані тези наукових зустрічей та проекти рукописів, для виявлення та реєстрації повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, що походять зі спонтанних повідомлень або неінтервенційних післяреєстраційних досліджень.

Якщо у публікації згадуються декілька лікарських засобів, відповідні власники реєстраційних посвідчень повинні розглядати лише ті, що визначені автором публікації як такі, що мають хоча б мінімальний можливий причинно-наслідковий зв'язок з підозрюваною побічною реакцією.

Валідні повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою повинні надаватися у відповідності до вимог, зазначених у розділах VI.B.7 та VI.B.8.

Базуючись на характеристиках, наданих у розділі VI.B.2, необхідно створити одне повідомлення для кожного окремого ідентифікованого пацієнта. Потрібно надати усю відповідну медичну інформацію, а першоджерелом таких повідомлень повинен (ні) вважатися автор(и) публікації.

Спеціальні вимоги ЄС та України [N] щодо лікарських засобів та наукових і медичних публікацій, що не моніторуються ЕМА, і для яких власники реєстраційних посвідчень повинні надавати валідні повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, див. детальніше в VI.C.2.2.3.

[15] Див. VI. Додаток 2. для ознайомлення з детальною інструкцією з моніторингу медичної та наукової літератури.

VI.B.1.1.3. Повідомлення з інших джерел

Якщо власнику реєстраційного посвідчення стає відомо про повідомлення про підозрювані побічні реакції з немедичних джерел, наприклад, з неспеціалізованої преси або інших засобів масової інформації, його слід розглядати як спонтанне повідомлення. Необхідно докласти усіх зусиль для подальшого спостереження даного випадку з метою збору мінімуму інформації, що уможливить валідність повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою. Для таких повідомлень застосовуються такі ж терміни звітування як і для інших спонтанних повідомлень.

VI.B.1.1.4. Інформація щодо підозрюваних побічних реакцій, що була знайдена в Інтернеті та за допомогою цифрових засобів комунікації

Власники реєстраційних посвідчень повинні регулярно проводити моніторинг Інтернету чи цифрових засобів комунікації[18], що перебувають під їх управлінням або відповідальністю, на предмет існування потенційних повідомлень про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій. У цьому контексті, цифровий засіб комунікації вважається спонсорованим компанією, якщо він є власністю, оплачується, та/або контролюється власником реєстраційного посвідчення.[19] Частота проведення такого моніторингу повинна дозволяти вчасне надання потенційного повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою до уповноваженого органу у відповідності до строків надання повідомлень про побічні реакції на основі дати, коли така інформація була розміщена на інтернет-сайті/у цифровому середовищі. Власники реєстраційних посвідчень можуть також використовувати свої веб-сайти для збору повідомлень про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій (див. VI.C.2.2.1).

Якщо власнику реєстраційного посвідчення стає відомо про випадок виникнення підозрюваної побічної реакції, описаний у будь-яких цифрових медіа, що не спонсоруються компанією, його необхідно оцінити для визначення того, чи підпадає він під умови репортування.

Інформація про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій з мережі Інтернет або цифрових засобів комунікації, що надаються на добровільній основі, повинна оброблятися як спонтанні повідомлення. Відповідно, строки звітування про такі повідомлення такі ж як і для спонтанних повідомлень (див. VI.B.7).

У ситуації, коли випадок виникнення підозрюваної побічної реакції був знайдений в Інтернеті або за допомогою цифрових медіа, ідентифікувати особу,

[18] Приклади цифрових засобів комунікації включають, однак не обмежуються наступними: веб-сайт, веб-сторінка, блог, відеоблог, соціальні мережі, інтернет-форум, чат, медичний портал.

[19] Благодійний внесок (фінансовий чи інший) власника реєстраційного посвідчення організації/сайту не дає право на власність, якщо власник реєстраційного посвідчення не контролює зміст сайту.

яка надала цю інформацію, можна тільки тоді, коли можна перевірити її контактні дані (наприклад, надана у правильному форматі адреса електронної пошти). Якщо не вказана країна першоджерела, то в її якості слід зазначати країну, де була отримана інформація або де був проведений моніторинг.

VI.B.1.2. Повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних (solicited reports)

Як визначено у настанові ICH-E2D [25], повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних – це повідомлення, отримані з систем організованого збору даних, що включають клінічні випробування, неінтервенційні дослідження, реєстри, післяреєстраційні програми персоніфікованого застосування, інші програми підтримки пацієнтів і моніторингу захворювань, опитування пацієнтів або медичних працівників, чи збір даних з ефективності або комплаєнсу пацієнтів. Повідомлення про випадки виникнення побічних реакцій, отримані з будь-якої з цих систем організованого збору даних, не слід розглядати як спонтанні. Винятком є:

- підозрювані побічні реакції, що відносяться до тих побічних явищ, для яких протоколами неінтервенційних післяреєстраційних досліджень передбачено інакше і не вимагається їх систематичний збір;
- підозрювані побічні реакції, що походять з програм застосування лікарських засобів зі співчуття чи персоніфікованого застосування, якщо у таких програмах не вимагається активний збір даних щодо побічних явищ (див.VI.C.1.2.2).

Повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних, повинні класифікуватися як повідомлення з досліджень. Їх необхідно оцінювати на наявність причинно-наслідкового зв’язку з тим, щоб розглянути питання, чи належать вони до підозрюваних побічних реакцій і, отже, відповідають критеріям звітності.

Загальні правила надання повідомлень про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій, що походять з організованих систем збору даних, які здійснюються в ЄС та Україні [N] відповідно до положень Директиви 2001/83/ЄС [1], Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], положень Порядку [2] [N] чи Директиви 2001/20/ЄС [15], положень Порядку проведення клінічних випробувань [16] [N] представлені у розділі VI.C.1.

VI.B.2. Валідація повідомлень

Тільки валідні повідомлення про побічні реакції, підлягають рапортуванню. Тому усі повідомлення про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій, перед наданням їх до уповноваженого органу, необхідно перевіряти на їх відповідність мінімальним критеріям, що дозволяють вважати це повідомлення про побічну реакцію валідним (див. настанова ICH-E2D [25]). Мінімальними критеріями для надання повідомлень про побічні реакції є:

- одна чи більше ідентифікованих осіб, які надали інформацію (першоджерело), з відповідною кваліфікацією (наприклад, лікар, фармацевт, інший працівник з медичною та/або фармацевтичною освітою, юрист, споживач), прізвищем, ініціалами або адресою[20]. Якщо можливо, повинні бути надані контактні дані особи, яка надала інформацію, що дозволить у подальшому проводити спостереження за випадком. Однак, якщо особа, яка надала інформацію, не бажає надавати контактні дані, повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою буде валідним за умови, що організація, до якої надійшло повідомлення, змогла отримати підтвердження випадку безпосередньо від перщоджерела інформації. Повинні бути ідентифіковані усі сторони, які надають інформацію про випадок або прагнуть отримати таку інформацію, а не тільки першоджерело;
- один ідентифікований пацієнт, із зазначенням ініціалів, ідентифікаційного номеру, дати народження, віку, вікової групи, статті, номеру історії хвороби або амбулаторної карти [N]. Ця інформація повинна бути якомога більш повною;
- одна або декілька підозрюваних діючих речовин/лікарських засобів;
- одна або декілька підозрюваних побічних реакцій. Якщо першоджерело повідомлення чітко заявляє, що причинно-наслідковий зв'язок між прийомом лікарського засобу і небажаним явищем виключається, і отримувач інформації (уповноважений орган або власник реєстраційного посвідчення) погоджується з ним, повідомлення не може вважатися валідним, оскільки відсутній необхідний мінімум інформації[21]. Повідомлення також не буде валідним, якщо повідомляється, що у пацієнта виникла побічна реакція, однак не повідомляється яка саме. Не валідним буде і повідомлення, у якому зазначено лише наслідок побічної реакції і (I) немає жодної інформації щодо клінічних обставин, які дозволили б вважати це підозрюваною побічною реакцією, або (II) першоджерело не зазначило можливий причинно-наслідковий зв'язок з застосуванням підозрюваного лікарського засобу. Наприклад, власнику реєстраційного посвідчення повідомили, що пацієнт був госпіталізований або помер, без надання будь-якої додаткової інформації. У цьому конкретному випадку, при прийнятті рішення про те розцінювати повідомлену інформацію як побічну реакцію чи як небажане явище, завжди необхідно проводити медичну оцінку. Наприклад, повідомлення про раптову смерть, як правило, необхідно розглядати як випадок виникнення підозрюваної побічної реакції і проінформувати про неї.

[20] Можуть застосовуватися локальні закони про конфіденційність даних, які стосуються ідентифікації пацієнта і відправника повідомлення.

[21] Відсутня підозрювана побічна реакція.

Відсутність будь-якого з цих чотирьох елементів означає, що даний випадок вважається неповним і не відповідає вимогам звітності. Уповноважений орган і власники реєстраційних посвідчень повинні активно відстежувати випадки з метою збору відсутніх даних. Повідомлення, в яких відсутній мінімум інформації, все ж повинні реєструватись у системі фармаконагляду для використання їх в поточній діяльності з оцінки безпеки. Рекомендації щодо електронного надання валідних повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, після отримання відсутньої інформації, надані у VI.C.6.2.3.8.

При зборі повідомлень про підозрювані побічні реакції через Інтернет або цифрові медіа, термін «ідентифікований» означає можливість перевірки існування особи, яка надала інформацію і пацієнта (див. VI.B.1.1.4).

Коли одній стороні (уповноваженому органу чи власнику реєстраційного посвідчення) стає відомо, що першоджерело могло також надати інформацію про підозрювану побічну реакцію іншій зацікавленій стороні, повідомлення все одно повинно розглядатися як валідне. У повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою повинна бути включена уся відповідна інформація, необхідна для виявлення випадків-дублікатів[22].

Валідний випадок виникнення підозрюваної побічної реакції, повідомлений споживачем, не може бути розцінений як повідомлення про побічне явище, в якому виключений причинно-наслідковий зв'язок, якщо працівник з медичною та/або фармацевтичною освітою, контактні дані якого споживач надав для отримання додаткової інформації, не згоден з думкою споживача. У цьому випадку у повідомленні про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою потрібно зазначити думку як споживача, так і медичного працівника. Необхідно дотримуватись інструкцій щодо надання медичного підтвердження випадку, зазначених у настанові ICH-E2B(R2) [26] розділ A.1.14 («Чи був випадок медично підтверджений, якщо першоджерело – не працівник з медичною та/або фармацевтичною освітою?»).

У випадку повідомлень, що походять із джерел з організованою системою збору, (див. розділ VI.B.1.2), якщо отримувач не згоден з наявністю обґрунтованого причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням підозрюваного лікарського засобу і виникненням побічної реакції, описаної першоджерелом, випадок не повинен бути понижений у статусі до повідомлення про непов'язане побічне явище. У такому повідомленні про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою повинна бути зазначена думка як першоджерела, так і отримувача повідомлення.

Такий же підхід застосовується і до критерію серйозності повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою: він не може бути знижений до

[22] Для подальшої інструкції щодо репортування про інші дублікати див. розділ A.1.11 «Інші ідентифікатори випадків у попередніх трансмісіях» настанови ICH-E2B(R2) [26].

несерйозного, якщо отримувач повідомлення не згоден з критерієм серйозності, повідомленим першоджерелом.

VI.B.3. Подальше відстеження повідомлень

Надана у повідомленнях первинна інформація про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій може бути неповною. Такі випадки, за необхідності, повинні відстежуватися для отримання додаткової детальної інформації, важливої для наукової оцінки. Це особливо стосується моніторингу явищ, що становлять особливий інтерес, проспективних повідомлень про вагітність, повідомлень про смерть пацієнта, про нові ризики або зміни відомих ризиків. Перелічене вище є додатковим до усіх можливих спроб збору відсутнього мінімуму інформації (див. VI.B.2). Усі спроби отримання подальшої інформації повинні бути задокументовані.

Методи подальшого відстеження повинні бути спрямовані на оптимізацію збору відсутньої інформації. Це має бути зроблено таким чином, щоб заохочувати першоджерело надавати нову інформацію, необхідну для наукової оцінки специфічних питань з безпеки. Використання цільових спеціальних форм для заповнення, не повинно вимагати від першоджерела повторювати інформацію, вже надану в первинному повідомленні, та/або заповнювати великі анкети, оскільки це може відбити охоту у першоджерела у майбутньому надавати спонтанні повідомлення. Тому слід попередньо заповнити деякі поля даних у таких повідомленнях для подальшого відстеження, щоб зробити їх заповнення простішим для першоджерела.

У випадку отримання інформації про побічну реакцію безпосередньо від споживача, якщо така інформація неповна, необхідно намагатися отримати його згоду зв’язатися із зазначеним ним працівником з медичною та/або фармацевтичною освітою для отримання подальшої інформації про випадок. Якщо випадок, про який спочатку повідомив споживач, був підтверджений (повністю або частково) працівником з медичною та/або фармацевтичною освітою, цей факт необхідно зазначити в повідомленні про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою [23].

Що стосується підозрюваних побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням біологічних лікарських засобів, то особливо важливе значення має ідентифікація способу виробництва лікарського засобу. Тому, необхідно вжити усі належні заходи для визначення торговельної назви та номера серії такого лікарського засобу. Блок-схема процесу обов’язкового подальшого відстеження (follow-up) інформації для ідентифікації підозрюваних біологічних лікарських засобів представлена у розділі VI. Додаток 1.

[23] Для подальших інструкцій щодо надання таких повідомлень, див. настанову ICH-E2B(R2) [26], розділ A.1.14 «Чи був випадок медично підтверджений, якщо він не був наданий працівником з медичною та/або фармацевтичною освітою?»

Для повідомлень, пов'язаних із вакцинами, слід також дотримуватися рекомендацій, наданих у настанові GVP P.I. та нормативно-правових вимог, викладених у положеннях Порядку [2] N.

VI.B.4. Управління даними

Електронні дані та паперові повідомлення про підозрювані побічні реакції повинні зберігатися і оброблятися так само як і інша медична документація з належним дотриманням законодавчих вимог щодо конфіденційності даних пацієнтів та осіб, які надають інформацію. Завжди необхідно зберігати конфіденційність історій хвороб пацієнтів, у тому числі ідентифікаторів персональних даних, якщо такі надаються. Необхідно також дотримуватись конфіденційності стосовно персональних даних працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою, які надають повідомлення. Що стосується персональних даних пацієнта і репортера, то інформація про випадок повинна передаватися між зацікавленими сторонами (власники реєстраційних посвідчень чи уповноважені органи) відповідно до законодавства щодо конфіденційності даних (див. VI.C.6.2.2.8 щодо обробки персональних даних у повідомленнях про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою).

З метою гарантування безпеки та конфіденційності даних з фармаконагляду необхідно забезпечити строгий контроль за доступом до документів і баз даних і обмежити його тільки компетентним персоналом. Ці умови безпеки розповсюджуються на усі канали передачі даних. У цьому аспекті, необхідно дотримуватися всіх вимог для гарантування безпеки і цілісності даних під час їх передачі.

При передачі даних з фармаконагляду в межах організації або між організаціями, які мають укладені договірні умови, цей механізм повинен забезпечувати отримання усіх нотифікацій; для цього повинні бути розроблені процеси підтвердження та/або звірки.

Правильність введення даних, в тому числі належне використання термінології, повинні перевірятися у ході аудиту з якості – систематичного чи регулярного, а також вибіркового. Персонал, який відповідає за введення даних, необхідно навчити користуванню термінологією, і їх знання повинні бути підтверджені.

До даних, отриманих від першоджерела потрібно ставитись неупереджено, не змінювати інформацію, уникати висновків і приписувань під час введення даних чи електронній передачі інформації. Повідомлення повинні містити дослівний текст, зазначений першоджерелом, або його точний переклад. Оригінальний дослівний текст повинен бути закодований з використанням відповідної термінології, як описано в VI.B.8. Для того, щоб забезпечити узгодженість практик кодування, рекомендується застосувати для кодування дослівного тексту, коли можливо, переклад термінології місцевою мовою.

Електронні бази даних повинні дозволити відстеження (аудит) усіх введених або змінених даних, у тому числі дат та джерел отриманої інформації, а також дат і пункту призначення наданих даних.

Повинна бути створена процедура для виявлення та обробки дублікатів повідомлень під час введення даних та формування зведених звітів (див. VI.C.6.2.4).

VI.B.5. Управління якістю

Уповноважений орган і власники реєстраційних посвідчень повинні мати у своєму розпорядженні систему управління якістю з метою забезпечення дотримання необхідних стандартів на кожному етапі документування випадків виникнення побічних реакцій, таких як збір даних, передача даних, управління даними, кодування даних, валідація даних, оцінка випадку, подальше відстеження випадку, надання повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою та архівування випадку (див. VI.C.6.2.4 і модуль I НПФ). Узгодженість збережених даних із первинними та наступними (follow-up) повідомленнями повинна перевірятися за допомогою процедур контролю якості, що дозволяють проводити перевірку збережених даних у порівнянні з оригінальними даними чи їх зображеннями. У зв'язку з цим, дані першоджерела (наприклад, листи, електронні листи, записи телефонних розмов, що включають відомості про явище) або зображення вихідних даних повинні бути легко доступними.

Чіткі письмові стандартні операційні процедури повинні гарантувати, що ролі, обов'язки та задачі зрозумілі для всіх залучених осіб, і що забезпечено належний контроль і, якщо необхідно, зміна системи. Це однаковою мірою стосується видів діяльності, що виконуються за контрактом третіми сторонами, чиї процедури повинні бути адекватними та відповідати чинним вимогам.

Необхідно проводити навчання персоналу, який безпосередньо виконує діяльність з фармаконагляду, не тільки щодо процесів, пов'язаних із обробкою повідомлень, за який він відповідає та/або здійснює, а й чинного законодавства та настанов з фармаконагляду. Інший персонал, який може отримувати чи обробляти звіти з безпеки (наприклад, відділ клінічної розробки, продажу, медичної інформації, юридичний, контролю якості), повинен проходити підготовку щодо процесів збору даних про побічні явища та передачу такої інформації у відповідності до внутрішньої політики та процедур.

VI.B.6. Особливі ситуації

VI.B.6.1. Застосування лікарських засобів під час вагітності або годування груддю

- **Вагітність**

Повідомлення про можливий вплив лікарських засобів на ембріон або плід (після застосування матір'ю чи шляхом трансмісії лікарського засобу через

сперму батька) слід продовжувати відстежувати з метою отримання інформації про результат вагітності та стан розвитку дитини після народження. При проведенні наукової оцінки та моніторингу, збору і надання інформації у таких специфічних ситуаціях слід керуватися рекомендаціями, наданими в Настанові з впливу лікарських засобів під час вагітності: Необхідність збору післяреєстраційних даних[24]. Якщо діюча речовина (або один з її метаболітів) має тривалий період напіввиведення, цей факт необхідно враховувати при оцінці можливості впливу на ембріон, якщо такий лікарський засіб застосовувався до зачаття.

Не рідко вагітні жінки або працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою будуть звертатися до уповноважених органів з проханням надати інформацію щодо тератогенності лікарського засобу або досвіду його застосування під час вагітності. Необхідно знайти якомога більше даних щодо потенційного впливу лікарського засобу на ембріон або плід.

Повідомлення про застосування лікарських засобів під час вагітності повинні містити якомога більш детальний опис випадків з тим, щоб надати змогу оцінити причинно-наслідковий зв'язок між будь-якими повідомленими побічними явищами і прийомом підозрюваного лікарського засобу. У цьому випадку, рекомендується використовувати стандартні структуровані опитувальники.

Повідомлення з аномальним результатом вагітності, пов'язаним з лікарським засобом, що застосовувався під час вагітності, класифікуються як серйозні і повинні надаватися відповідно до вимог, викладених у VI.B.7[25].

Це, зокрема, стосується повідомлень про:

– вроджені вади чи затримку розвитку у плода або дитини;
– смерть плода або спонтанний аборт;
– підозрювані побічні реакції у новонароджених, що класифікуються як серйозні.

Повідомлення про інші випадки, такі як переривання вагітності без інформації щодо вроджених вад розвитку, повідомлення про застосування лікарських засобів у вагітних без зазначення наслідків або повідомлення з нормальним результатом вагітності, не повинні надаватися, оскільки у них відсутні підозрювані побічні реакції. Такі повідомлення слід збирати і аналізувати в регулярних звітах з безпеки лікарських засобів (див. модуль VII).

Проте у деяких випадках може вимагатися надання повідомлень про застосування лікарських засобів під час вагітності без зазначених у них підозрюваних побічних реакцій. Існують ситуації, коли така вимога може бути умовою видачі реєстраційного посвідчення або передбачена у плані управління

[24] Guideline on the Exposure to Medicinal Products during Pregnancy: Need for Post-Authorisation Data
[25] Див. VI.C.6.2.3.1 щодо питань електронного подання повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою в ЄС.

ризиками (ПУР); наприклад, щодо застосування лікарських засобів, протипоказаних у період вагітності або щодо лікарських засобів, для яких необхідно проводити моніторинг через їх високий тератогенний потенціал (наприклад, талідомід, ізотретиноїн).

Сигнал про можливий тератогенний вплив (наприклад, через кластерні або аналогічні патологічні результати вагітності) повинен негайно повідомлятися до уповноваженого органу відповідно до рекомендацій, наданих у VI.C.2.2.6.

- **Годування груддю**

Про підозрювані побічні реакції, що виникають у немовлят внаслідок застосування лікарського засобу пацієнтками та проникнення його через грудне молоко, потрібно повідомляти відповідно до критеріїв, викладених у VI.B.7[26].

VI.B.6.2. Застосування лікарських засобів у педіатрії чи літніми пацієнтами

Збір даних з безпеки у педіатричній популяції та осіб літнього віку має важливе значення. Необхідно звернути особливу увагу на збір та надання інформації про вік пацієнта чи вікову групу, до якої він належить, коли інформація про випадок надається працівником з медичною або фармацевтичною освітою або споживачем з тим, щоб мати можливість ідентифікувати потенційні сигнали з безпеки для специфічної популяції.

Що стосується педіатричної популяції, то необхідно дотримуватись опублікованої ЕМА настанови[27] при здійсненні фармаконагляду в ній.

VI.B.6.3. Повідомлення про передозування, зловживання, застосування не за показаннями, медичні помилки та вплив, пов'язаний з характером професійної діяльності

У даному модулі термін «медична помилка» означає будь-яку ненавмисну помилку при призначенні, дозуванні або застосуванні лікарського засобу працівником з медичною або фармацевтичною освітою, пацієнтом або споживачем.

Повідомлення про передозування, зловживання, застосування не за показаннями, медичні помилки та вплив, пов'язаний з характером професійної діяльності, внаслідок яких не відбувалося виникнення побічних реакцій, не повинні надаватись у вигляді повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою. Якщо необхідно, такі повідомлення необхідно проаналізувати у регулярних звітах з безпеки лікарського засобу. Якщо такі повідомлення становлять проблему з безпеки, що впливає на співвідношення користь/ризик лікарського засобу, то про них слід негайно повідомити уповноважений орган відповідно до рекомендацій, представлених у VI.C.2.2.6.

[26] Див. примітку 16.
[27] Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population.

Повідомлення, у яких описані випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій, необхідно надавати відповідно до критеріїв, зазначених у VI.B.7 і вимог щодо електронної передачі інформації, описаних у VI.C.6.2.3.3. Такі випадки повинні рутинно відслідковуватися для гарантування того, що інформація про симптоми, лікування, наслідки, обставини виникнення (наприклад, помилки при призначенні, застосуванні, видачі, дозуванні, незареєстровані показання чи популяція тощо) є якомога більш повнішою.

VI.B.6.4. Відсутність терапевтичного ефекту

Повідомлення про відсутність терапевтичного ефекту повинні реєструватись і, у випадку, коли у них була надана неповна інформація, відстежуватися. Зазвичай такі повідомлення не повинні надаватися до уповноваженого органу, а їх слід аналізувати у регулярних звітах з безпеки лікарських засобів. Однак, за певних обставин, може вимагатися надання вказаних вище повідомлень у 15-денний термін (див. VI.C.6.2.3.4 щодо надання повідомлень в електронній формі). Такі випадки стосуються, наприклад, лікарських засобів, що застосовуються для лікування критичних станів або життєво небезпечних захворювань, вакцин, контрацептивів. Повідомлення про відсутність терапевтичного ефекту таких лікарських засобів необхідно надавати до уповноваженого органу, крім випадків, коли особа, яка надає інформацію, наголошує, що випадок стався внаслідок прогресування захворювання і не був пов’язаний із застосуванням лікарського засобу.

Для вирішення питання щодо необхідності надання інформації про інші випадки відсутності терапевтичного ефекту, слід провести їх клінічну оцінку. Наприклад, не слід повідомляти про відсутність ефективності антибіотика, що застосовували для лікування життєво загрозливого стану, коли даний лікарський засіб насправді не призначений для цього збудника інфекції. Проте, повідомлення про лікування життєво загрозливої інфекції, де відсутність терапевтичного ефекту може бути пов’язана з появою нових стійких штамів бактерій, що раніше вважалися чутливими, необхідно надавати у 15 денний термін.

Повідомлення про випадки неефективності вакцинації необхідно надавати, зокрема, з метою виявлення потенційних сигналів зниження імуногенності у підгрупі щеплених, послаблення імунітету, зміни штаму. Що стосується останнього, то вважається, що спонтанні повідомлення про випадки неефективності вакцинації, надані працівниками з медичною та/або фармацевтичною освітою, можуть бути сигналом зміни штаму. Такий сигнал може вимагати оперативних дій та, за необхідності, подальшої оцінки шляхом проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки. При цьому можна дотримуватись рекомендацій, наданих у настанові щодо здійснення

моніторингу неефективності вакцин, зазначених у звіті Робочої групи CIOMS/ВООЗ з фармаконагляду за вакцинами[28].

VI.B.7. Надання повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою

Потрібно надавати тільки валідні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (див.VI.B.2). Відлік часу для надання таких повідомлень про побічну реакцію починається з моменту, коли інформація, що відповідає мінімальним критеріям інформування, стала відомою регіональному відділенню з фармаконагляду, уповноваженому органу або будь-якому співробітнику власника реєстраційного посвідчення, включаючи медичних представників і підрядників. Ця дата вважається днем «0». Це перший день, коли отримувачу стає відомо про валідне повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, не залежно від того чи була інформація отримана у вихідний або святковий день. Строки репортування базуються на календарних днях.

Якщо власник реєстраційного посвідчення має договірні відносини з особою чи організацією, між ними повинні існувати чіткі процедури і детальні домовленості для гарантування того, що власник реєстраційного посвідчення може виконувати зобов'язання щодо надання повідомлень. У цих процедурах необхідно, зокрема, описати процеси обміну інформацією з безпеки, у тому числі часові рамки і хто відповідальний за звітність. При цьому необхідно виключати дублювання надання повідомлень до уповноваженого органу.

Щодо повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, описаних в науковій та медичній літературі (див. VI.B.1.1.2), відлік часу (день «0») починається з моменту ознайомлення з публікацією, що містить необхідний мінімум інформації. Якщо існують договірні відносини з особою чи організацією, що передбачають здійснення моніторингу літератури та/або надання валідних повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, повинні бути укладені детальні домовленості для того, щоб гарантувати, що власник реєстраційного посвідчення може виконувати зобов'язання щодо надання повідомлень.

Відлік часу для надання наступного повідомлення починається з дня отримання важливої додаткової інформації щодо випадку, про який повідомлялося раніше. При цьому «важлива додаткова (follow-up) інформація» означає нову інформацію, що може вплинути на оцінку випадку або може змінити його критерії серйозності; неважлива інформація включає в себе оновлені коментарі щодо оцінки випадку або виправлення друкарських помилок у попередній версії. Щодо різниці між важливими та неважливими даними подальшого відстеження див. також VI.C.6.2.2.7.

[28] Рада міжнародних організацій медичних наук (CIOMS). Визначення та застосування термінів фармаконагляду за вакцинами (повідомлення CIOMS/Робочої групи ВООЗ з розробки фармаконагляду вакцин). Женева: CIOMS; 2012. http://www.cioms.ch/.

VI.B.7.1. Строки надання повідомлень

Надавати серйозні валідні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою до уповноваженого органу необхідно якомога раніше, але не пізніше 15 календарних днів після отримання інформації регіональним відділенням з фармаконагляду або будь-ким із персоналу власника реєстраційного посвідчення, включаючи медичних представників і підрядників. Такі строки надання стосуються як для первинних повідомлень, так і для додаткової інформації. Якщо випадок з початку вважався серйозним, а потім, коли була отримана додаткова інформація, він перейшов у категорію несерйозних, про це необхідно повідомити протягом 15 днів; строки надання повідомлень для несерйозних реакцій повинні потім бути застосовані для подальших додаткових (follow-up) повідомлень.

Інформація щодо строків звітності про несерйозні валідні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою надається в VI.C.3.

VI.B.8. Механізми надання повідомлень про побічні реакції

Враховуючи міжнародні аспекти надання повідомлень про побічні реакції та необхідність у досягненні згоди між усіма зацікавленими сторонами, повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою повинні надаватись у вигляді структурованих даних в електронному форматі з використанням контрольованих словників для відповідних елементів даних. Що стосується змісту та формату електронних повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, власники реєстраційних посвідчень повинні дотримуватися наступних узгоджених на міжнародному рівні настанов та стандартів ICH[29]:

- Термінологія ICH M1 – медичний словник для регуляторної діяльності (ICH M1 terminology – Medical Dictionary for Regulatory Activities (далі – MedDRA);
- Вибір терміну MedDRA: Настанова – остання версія затверджених ICH настанов для користувачів MedDRA (MedDRA Term Selection: Points to Consider Document – The latest version of the ICH-endorsed Guide for MedDRA Users);
- ICH M2 EWG – Електронне надання повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (ICH M2 EWG – Electronic Transmission of Individual Case Safety reports Message Specification);
- ICH E2B(R2) [26] – настанова ICH з управління даними з клінічної безпеки: Елементи даних для надання повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (Maintenance of the ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Reports);

[29] http://www.ich.org/

- Робоча група з впровадження ICH E2B – Питання і відповіді (R5) (3 березня 2005 р.) (ICH E2B Implementation Working Group – Questions & Answers (R5) (March 3, 2005).

З розвитком технічних стандартів, зазначені вище документи можуть переглядатися. У цьому контексті, завжди повинна братися до уваги остання версія цих документів.

Інформація, що стосується специфічних механізмів надання повідомлень представлена в VI.C.4.

VI.C. Діяльність зі збору інформації з безпеки

У розділі С цього модуля описано вимоги (згідно Директиви 2001/83/ЄС [1], Регламенту (ЄС) № 726/2004) [5] та положень Порядку[N] [2]) до збору, обробки та надання повідомлень про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій (серйозних та несерйозних), пов'язаних із прийомом лікарських засобів, незалежно від умов їх застосування. Ці вимоги застосовуються до уповноваженого органу та/або до власників реєстраційних посвідчень. Розділ С необхідно розглядати у сукупності з визначеннями і загальними принципами, детально описаними у розділах VI.A і VI.B даного модуля і з вимогами, передбаченими у розділах IV, V і IX ІП 520/2012 [6].

VI.C.1. Правила надання звітів з клінічних випробувань і післяреєстраційних досліджень

Нормативно-правові вимоги щодо здійснення фармаконагляду, викладені у Директиві 2001/83/ЄС [1], Регламенті (ЄС) №726/2004 [5] та положеннях Порядку[N] [2], не поширюються на досліджувані і недосліджувані лікарські засоби[30], що використовуються у клінічних випробуваннях, що проводяться у відповідності з Директивою 2001/20/ЄС [15][31] та положеннями Порядку проведення клінічних випробувань[N] [16].

Післяреєстраційні дослідження з безпеки чи ефективності, що проводяться власником реєстраційного посвідчення за вимогою уповноважених органів (у відповідності до Директиви 2001/83/ЄС [1], або Регламенту (ЄС) № 726/2004) [5], або положень Порядку[N] [2] чи добровільно, можуть бути або клінічними випробуваннями або неінтервенційними післяреєстраційними дослідженнями (рис. VI.1). Тому надання звітів з моніторингу безпеки підпадає або під дію Директиви 2001/20/ЄС [15], положень Порядку проведення клінічних випробувань[N] [16] у випадку клінічних випробувань, або під дію положень, визначених Директивою 2001/83/ЄС [1], Регламентом (ЄС) № 726/2004 [5] та положеннями Порядку[N] [2] у випадку

[30] Для отримання рекомендацій щодо цих термінів див. Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі, Том 10, Настанови Застосування клінічних випробувань, Настанови щодо досліджуваних лікарських засобів і недосліджуваних лікарських засобів (NIMPs) (Ares (2011) 300458 - 18/03 / 2011).

[31] Див. ст. 3(3), третій абзац ст. 107(1) Директиви 2001/83/ЕС.

неінтервенційних післяреєстраційних досліджень. Підозрювані побічні реакції не слід повідомляти в рамках обох порядків, згідно Директиви 2001/20/ЄС [15], положень Порядку проведення клінічних випробувань[N] [16] та згідно Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], Директиви 2001/83/ЄС [1] та положеннями Порядку[N] [2], так як це створює звіти в двох примірниках.

Детальна настанова з проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки надана у модулі VIII.

На рисинку 1 проілюстровані різні види досліджень і клінічних випробувань, що можуть проводитись. Надання звітів з моніторингу безпеки з клінічних випробувань, позначених на рис. сегментами A, B, C і D відбувається відповідно до вимог Директиви 2001/20/ЄС [15] та положень Порядку проведення клінічних випробувань[N] [16]. Ця процедура у випадку неінтервенційних післяреєстраційних досліджень (сегменти E та F на рис VI.1.) відбувається відповідно до вимог Директиви 2001/83/ЄС [1], Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та положень Порядку[N] [2].

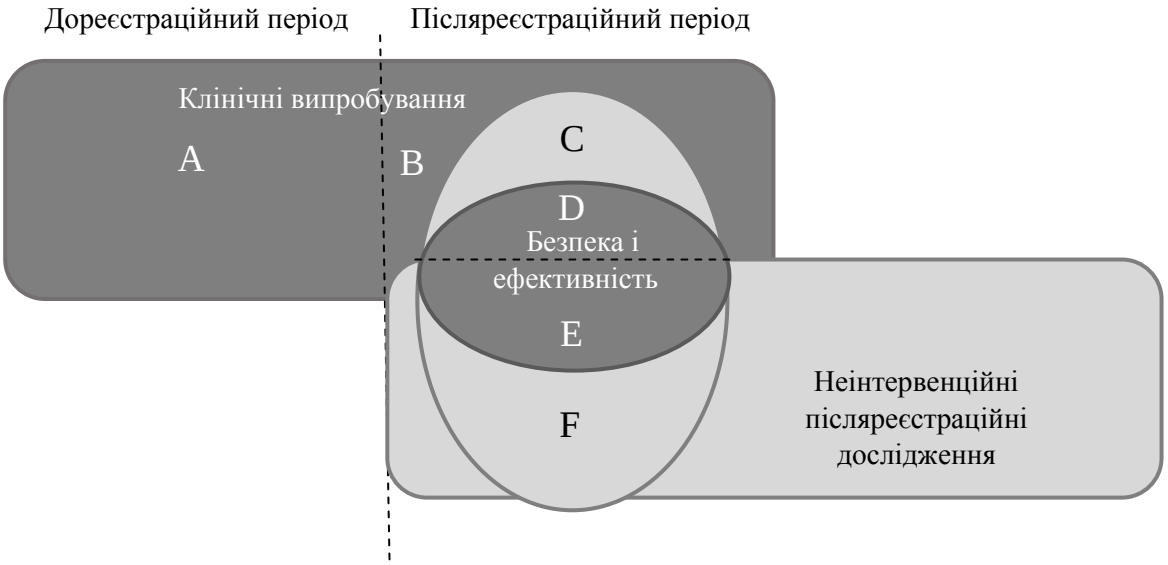


Рисунок 1 - Ілюстративна схема різних видів досліджень та клінічних випробувань

Сегмент A: Клінічні випробування, що підпадають під дію Директиви 2001/20/ЄС [15] та положень Порядку проведення клінічних випробувань [16] [N] і проводяться до реєстрації лікарського засобу.

Сегмент B: Клінічні випробування, що підпадають під дію Директиви 2001/20/ЄС [15] та положень Порядку проведення клінічних випробувань [16] [N] та проводяться у післяреєстраційному періоді, наприклад, для нових показань.

Сегмент C: Післяреєстраційні клінічні випробування, що проводяться згідно затверджених показань відповідно до короткої

характеристики лікарського засобу/інструкції для медичного застосування лікарського засобу [N], однак підпадають під дію Директиви 2001/20/ЄС [15] та положень Порядку проведення клінічних випробувань [16] [N], оскільки є інтервенційними.

Сегмент D: Післяреєстраційні клінічні випробування з безпеки чи ефективності, що проводяться власником реєстраційного посвідчення добровільно чи за вимогою уповноваженого органу згідно з Директивою 2001/83/ЄС [1] або Регламентом (ЄС) № 726/2004 [5], положень Порядку [2] [N], та які підпадають під дію Директиви 2001/20/ЄС [15] та положень Порядку проведення клінічних випробувань [16] [N], оскільки є інтервенційними.

Сегмент E: Неінтервенційні післяреєстраційні дослідження з безпеки чи ефективності, що проводяться власником реєстраційного посвідчення добровільно чи за вимогою уповноваженого органу згідно Директиви 2001/83/ЄС [1] або Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та положень Порядку [2] [N], що підпадають під дію цих же регуляторних актів.

Сегмент F: Неінтервенційні післяреєстраційні дослідження, що проводяться відповідно до показань і умов застосування, зазначених в короткій характеристиці лікарського засобу/ інструкції для медичного застосування лікарського засобу [N], та підпадають під дію Директиви 2001/83/ЄС [1] або Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та положень Порядку [2] [N].

VI.C.1.1. Правила надання звітів з клінічних випробувань

Підозрювана побічна реакція на досліджуваний лікарський засіб, що виникла під час клінічних випробувань та підпадає під дію Директиви 2001/20/ЄС [15] та положень Порядку проведення клінічних випробувань[N] [16], розглядається спонсором тільки згідно вимог цієї Директиви та положень Порядку проведення клінічних випробувань[N] [16]. Тому вона не є предметом даного модуля, навіть якщо такі клінічні випробування є післяреєстраційними дослідженнями з безпеки чи ефективності, що вимагаються відповідно до Директиви 2001/83/ЄС [1] або Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та положень Порядку[N] [2] чи проводяться власником реєстраційного посвідчення добровільно.

Якщо під час клінічних випробувань, що проводяться згідно Директиви 2001/20/ЄС [15] та положень Порядку проведення клінічних

випробувань[N] [16], було виявлено проблеми з безпеки, що впливають на співвідношення користь/ризик зареєстрованого лікарського засобу, необхідно негайно повідомити про це уповноважений орган відповідно до процедур, детально викладених у VI.C.2.2.6. Це розповсюджується також і на випадки, коли проблеми з безпеки були виявлені у ході клінічних випробувань, що проводилися за межами ЄС та України [N].

Дані з безпеки, отримані з клінічних досліджень, що повинні бути представлені у відповідних розділах регулярно оновлюваного звіту з безпеки зареєстрованого лікарського засобу, детально описані у модулі VII.

Якщо під час проведення клінічного випробування, що проводиться у відповідності до Директиви 2001/20/ЄС [15] та положень Порядку проведення клінічних випробувань[N] [16], виявляються випадки виникнення побічних реакцій, пов'язані тільки з прийомом недосліджуваного лікарського засобу (або іншого лікарського засобу, що не є частиною протоколу клінічного дослідження) і такі реакції не є результатом можливої взаємодії з досліджуваним лікарським засобом, вони не підпадають під вимоги термінового звітування Директиви 2001/20/ЄС [15] та положень Порядку проведення клінічних випробувань[N] [16], що стосуються лише досліджуваних лікарських засобів. Досліднику чи спонсору рекомендується надсилати такі повідомлення до уповноваженого органу, або до власника реєстраційного посвідчення на підозрюваний лікарський засіб, але не до обох, щоб уникнути дублювання[32]. Якщо власнику реєстраційного посвідчення стає відомо про такий випадок, він повинен надати інформацію щодо нього уповноваженому органу відповідно до вимог, описаних у VI.C.3, VI.C.4 і VI.C.6. Щодо надання звітів в електронній формі необхідно дотримуватись рекомендацій, зазначених в VI.C.6.2.3.7 .

VI.C.1.2. Правила звітування з безпеки при проведенні неінтервенційних післяреєстраційних досліджень, застосування незареєстрованих лікарських засобів у зв'язку з виключними обставинами (*compassionate use*), застосування незареєстрованого лікарського засобу пацієнтами на поіменній основі (*named patient use*)

Цей розділ стосується неінтервенційних післяреєстраційних досліджень, застосування незареєстрованих лікарських засобів у зв'язку з виключними обставинами (compassionate use) та їх застосування пацієнтами на поіменній основі (named patient use). Для цих організованих схем збору даних необхідно створити систему для обліку і документування повної і всебічної інформації про випадки побічних явищ, що необхідно збирати як зазначено у VI.C.1.2.1 та VI.C.1.2.2. Ці побічні явища необхідно систематично оцінювати з метою

[32] Див. Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі, Том 10, Докладне керівництво по збору, перевірці та поданню звітів про несприятливі подію/реакцію, що виникають в результаті клінічних випробувань лікарських засобів для людини ('СТ-3'), (2011/С 172/01).

визначення чи вони ймовірно пов’язані з прийомом досліджуваного лікарського засобу (або лікарським засобом, що постачається) (див. ICH-E2D [25]). Для оцінки зв'язку між застосуванням досліджуваного (або постачаємого) лікарського засобу та розвитком побічного явища слід використовувати метод оцінки причинно-наслідкового зв’язку (наприклад, система WHO-UMC для стандартизованої оцінки причинно-наслідкового зв’язку). Побічне явище буде класифікуватися як побічна реакція, якщо існує обґрунтована можливість існування вказаного вище причинного-наслідкового зв’язку. Тільки валідні повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою (див. VI.B.2) щодо побічних реакцій, що першоджерело або отримувач інформації про випадок підозрює, що вони пов’язані з досліджуваним (або постачаємим) лікарським засобом, повинні надаватися у відповідності до вимог, представлених у VI.C.3, VI.C.4 та VI.C.6.2.3.7. Інші повідомлення про побічні явища повинні узагальнюватися у складі будь-якого проміжного аналізу даних з безпеки і у заключному звіті з дослідження. У випадках, коли у повідомленнях підозрюється, що виникнення побічної реакції пов’язане з застосуванням недосліджуваного лікарського засобу (чи не з лікарськими засобами, що постачаються), такі повідомлення повинні класифікуватися і надаватися як спонтанні повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою. Першоджерело повинно відправляти ці повідомлення уповноваженому органу або власнику реєстраційного посвідчення на підозрюваний лікарський засіб, але не обом (з метою уникнення дублювання).

Якщо в рамках таких організованих схем збору даних, власнику реєстраційного посвідчення стає відомо про явища, що впливають на співвідношення користь/ризик досліджуваного (або постачаємого) лікарського засобу і/або на здоров’я населення, він повинен повідомити про це уповноважений орган у відповідності до умов, зазначених у VI.C.2.2.6.

Подальші інструкції щодо післяреєстраційних досліджень, що проводяться власниками реєстраційних посвідчень, надаються у VI.C.2.2.2.

Вимоги, зазначені у цьому модулі не застосовуються до неінтервенційних післяреєстраційних досліджень, що проводяться такими організаціями, як наукові співтовариства, доброчинні медичні дослідницькі організації, державні дослідницькі організації. Ці організації повинні повідомляти про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій відповідно до вимог уповноваженого органу. Однак, якщо дослідження, що проводяться цими організаціями, ініціюється, управляється, фінансується власником реєстраційного посвідчення, або якщо власник реєстраційного посвідчення впливає на дизайн таких досліджень (добровільно, або внаслідок зобов’язань у відповідності зі ст. 21a і 22a Директиви 2001/83/ЄС [1] і ст. 10 чи 10(a) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5] та положеннями Порядку[N] [2]) , то до

них застосовуються вимоги цього модуля[33]. У цьому випадку, повинні бути укладені договірні угоди з метою чіткого визначення ролі і обов'язків для імплементації цих вимог (див. модуль I НПФ).

VI.C.1.2.1. Неінтервенційні дослідження

Неінтервенційні післяреєстраційні дослідження за дизайном розрізняються на ті, в яких збір первинних даних проводиться безпосередньо у споживачів та працівників з медичною або фармацевтичною освітою, та дослідження, в яких використовуються вторинні дані. Тому вимоги, що вказані нижче, залежать від дизайну дослідження[34]. При наявності сумнівів щодо того, які саме вимоги до звітування щодо побічних реакцій застосовуються, слід проконсультуватися з уповноваженим органом відповідної країни ЄС. Слід також дотримуватися національного законодавства, що стосується комітетів з етики.

Неінтервенційні післяреєстраційні дослідження з первинним збором даних (*primary data collection*)

У ході дослідження слід збирати інформацію від працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою та споживачів про усі побічні явища, крім тих, про які інформація не потрібна у відповідності до протоколу. Щодо усіх побічних явищ, дані про які необхідні, слід збирати вичерпну та якісну інформацію, що дозволяє у встановлені строки звітувати про валідні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (див. VI.C.3).

Із усіх зібраних побічних явищ випадки побічних реакцій, щодо яких першоджерело або отримувач інформації про випадок підозрює зв'язок з прийомом досліджуваного лікарського засобу, слід повідомляти у відповідності з вимогами, зазначеними у VI.C.3 та VI.C.4. Валідні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою повинні розглядатися як повідомлення із джерел з організованим збором даних (solicited reports) (див. VI.C.2.2.2 та VI.C.6.2.3.7). Дивись підсумкову таблицю 1.

Усі летальні випадки слід розглядати як побічні явища, що необхідно збирати. У окремих випадках, підозрювані побічні реакції з летальним наслідком можуть не підпадати під вимоги термінового надання у вигляді повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, наприклад, тому що вони відносяться до результатів дослідження (кінцеві точки ефективності), або тому, що включені у дослідження пацієнти страждають на захворювання з високим ризиком смерті, або тому що летальні наслідки не є метою дослідження. У цих конкретних ситуаціях, у протоколі дослідження повинно бути чітко описано пояснення, чому не буде повідомлятися про окремі побічні реакції з летальними наслідками.

[33] Це не стосується лікарських засобів, що надаються в якості благодійних пожертвувань з науковою метою, якщо власник реєстраційного посвідчення не контролює таке дослідження.

[34] Для комбінованих досліджень, у яких використовується первинний і вторинний збір даних, необхідно дотримуватися вимог, що застосовуються до досліджень з первинним збором даних.

Усі зібрані побічні явища повинні узагальнюватися при проведенні проміжних оцінок безпеки і у заключному звіті з дослідження.

Таблиця 1 - Неінтервенційні післяреєстраційні дослідження з первинним збором даних: вимоги, що стосуються збору побічних явищ і інформуванню про підозрювані побічні реакції

	Побічні явища, для яких у протоколі не зазначено інакше та побічні явища, що мали летальний наслідок
Вимоги щодо збору	• Збір вичерпної та якісної інформації. • Здійснення оцінки причинно-наслідкового зв’язку.
Вимоги щодо інформування про підозрювані побічні реакції	• Випадки побічних реакцій, між якими та прийомом досліджуваного лікарського засобу, на думку першоджерела або отримувача повідомлень є причинно-наслідковий зв’язок, необхідно повідомляти у вигляді валідних повідомлень про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою у відповідні строки (див. VI.C.3) • За певних обставин летальні наслідки можуть не підпадати під вимоги термінового надання у вигляді повідомлень про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою. У даному випадку, у протоколі дослідження завжди повинно бути надано пояснення цього.
Вимоги щодо інформування про побічні явища	Узагальнення усіх зібраних побічних явищ під час проведення проміжного аналізу з безпеки і у заключному звіті з дослідження.

Стосовно побічних явищ, щодо яких у протоколі дослідження зазначено інше і не вимагається їх систематичний збір, у протоколі дослідження (або інших документах дослідження) слід поінформувати працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою та споживачів про можливість надання повідомлень про побічні реакції (виникнення яких вони пов'язують з застосуванням лікарського засобу) власнику реєстраційного посвідчення на підозрюваний лікарський засіб (досліджуваний чи ні) або уповноваженому органу через національну систему надання спонтанних повідомлень. Отримувач повідомлень повинен класифікувати валідні повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою та повідомляти про них як про спонтанні. Усі такі випадки повинні узагальнюватися у відповідних звітах з дослідження.

Неінтервенційні післяреєстраційні дослідження на основі вторинного використання даних

Дизайн таких досліджень характеризується вторинним використанням раніше зібраних даних, отриманих з інших причин від споживачів або працівників з

медичною або фармацевтичною освітою. Приклади включають перегляд історій хвороб (включно з додатковими (follow-up) даними від працівників з медичною або фармацевтичною освітою), аналіз електронних медичних записів, систематичні огляди або мета-аналіз.

Надання повідомлень щодо побічних реакцій у вигляді повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою з неінтервенційних досліджень, що базуються на вторинному використанні даних, не вимагається. Повідомлення про побічні явища/реакції повинні враховуватися при проведенні будь-якого проміжного аналізу з безпеки та узагальнюватися у заключному звіті з дослідження, крім випадків, коли у протоколі дослідження зазначено інше.

VI.C.1.2.2. Застосування незареєстрованих лікарських засобів у зв'язку з виключними обставинами та застосування незареєстрованого лікарського засобу пацієнтами на поіменній основі

Настанова представлена у даному модулі застосовується до лікарських засобів, які застосовуються у зв'язку із виключними обставинами, як зазначено у статті 83 (7) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5]. Ця настанова може також застосовуватись до лікарських засобів, що застосовуються персонально окремим пацієнтом, як зазначено у статті 5(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]. Слід дотримуватися також локальних вимог, у разі необхідності.

Якщо організація[35] або працівник з медичною або фармацевтичною освітою, що постачає або призначає лікарський засіб для застосування за вказаними вище програмами (див.VI.A.2.2), отримує інформацію про виникнення побічного явища, така інформація повинна оброблятися відповідно до вимог національного уповноваженого органу наступним чином:

- якщо при проведенні таких програм вимагається активний збір інформації щодо небажаних явищ, пов'язаних з прийомом лікарського засобу, що застосовувався у даних програмах, то необхідно надавати всі повідомлення про виникнення відповідних підозрюваних побічних реакцій, що були отримані від першоджерела та відправника. Такі повідомлення повинні розглядатися як повідомлення з джерел з організованою системою збору даних (див. VI.C.2.2.2 і VI.C.6.2.3.7);
- якщо при проведенні таких програм не вимагається активний збір даних про небажані явища, будь-яка інформація про шкідливі чи небажані реакції на лікарський засіб, що постачається, повинна розглядатися як спонтанне повідомлення про підозрювану побічну реакцію.

[35] Наприклад, спонсор, заявник, власник реєстраційного посвідчення, госпіталь чи оптовик.

VI.C.2. Збір повідомлень

VI.C.2.1. Обов'язки країн ЄС та Україниᴺ

Кожна країна ЄС та Україниᴺ повинні мати систему для збору та зберігання повідомлень про підозрювані побічні реакції, що виникають на її території, та про які повідомляють працівники з медичною або фармацевтичною освітою, споживачі та власники реєстраційних посвідчень[36] (ст. 101(1) і 107a (1) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2] ᴺ). З цією метою уповноважений орган повинен запровадити процедури для збору та зберігання всіх повідомлень про підозрювані побічні реакції (ст.15 (2) ІП 520/2012 [6] положення Порядку [2] ᴺ). Загальні принципи детально описані в VI.B, а у VI.C.3, VI.C.4 і VI.C.6 представлені процедури надання даних, що повинні застосовуватися до цих повідомлень. Дані з фармаконагляду та документи, що стосуються зареєстрованих лікарських засобів, повинні зберігатися до тих пір, доки лікарський засіб знаходиться на ринку країни і принаймні 10 років після завершення строку дії реєстраційного посвідчення. Ці документи повинні зберігатися протягом більш тривалого періоду, якщо цього вимагає національне законодавство (ст. 16 (2) ІП 520/2012 [6].

Кожна країна ЄС та Україниᴺ повинні вживати усіх належних заходів для заохочення працівників з медичною та фармацевтичною освітою і споживачів повідомляти про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій до уповноваженого органу. Крім того, уповноважений орган може накладати певні зобов'язання на працівників з медичною або фармацевтичною освітою. З цією метою уповноважений орган повинен створити крім веб-формату альтернативні прості системи звітності про підозрювані побічні реакції, доступні для працівників з медичною та фармацевтичною освітою та споживачів (ст.102 Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2] ᴺ). Інформація про різні способи повідомлення про виникнення вказаних вище побічних реакцій, повинна бути доступною для громадськості в тому числі і на офіційному веб-сайті уповноваженого органу (ст.106 (e) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядкуᴺ [2]). Для підвищення обізнаності про системи інформування, у разі необхідності, можна залучити організації, що представляють споживачів та працівників з медичною та фармацевтичною освітою (ст.102 Директиви 2001/83/ЄС [1]).

З метою збору інформації, необхідної для оцінки підозрюваних побічних реакцій включно з медичними помилками, ЕМА у співпраці з уповноваженими органами країн ЄС повинно розробити стандартні структуровані електронні форми для повідомлень про підозрювані побічні реакції для працівників з медичною та фармацевтичною освітою та споживачів (стаття 25 Регламенту

[36] Власники реєстраційних посвідчень повинні надавати повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою до уповноваженого органу держав-членів відповідно до перехідних положень, викладених в статті 2 (4) і статті 2 (5) Директиви 2010/84/ЄС [3] та положень Порядкуᴺ [2] та більш детально в VI.C.4.1.

(ЄС) №726/2004 [5]). У цьому контексті, основні поля даних для звітності будуть надані ЕМА уповноваженим органам в країни ЄС для використання в своїх національних системах звітності в залежності від обставин.

Якщо необхідно, то слід надсилати працівникам з медичною та фармацевтичною освітою і споживачам підтвердження отримання їх повідомлень, і надавати їм запитувану додаткову інформацію, якщо вона доступна.

Для повідомлень, представлених власником реєстраційних посвідчень, уповноважений орган тієї країни ЄС та України [N], на території якої виникла побічна реакція, може залучати власників реєстраційних посвідчень до подальшого відстеження повідомлень про підозрювані побічні реакції (ст. 107а (2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]).

Кожна країна ЄС та Україна [N] повинні забезпечити, щоб уповноважений орган, відповідальний за лікарський засіб на її території, був поінформований про виникнення будь-яких підозрюваних побічних реакцій, щодо яких повідомлялося до будь-якого іншого органу, установи чи організації, відповідальної за безпеку пацієнтів у країні, і щоб валідні повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою були надіслані до Європейської бази даних з фармаконагляду (далі – EudraVigilance) (в Україні – автоматизована інформаційна система з фармаконагляду (далі – АІСФ)) [N]. У випадку, якщо такі повідомлення направляються до інших органів влади, організацій та/або установ в країні, уповноважений органи повинен мати угоди про обмін даними, з тим, щоб усі повідомлення були своєчасно внесені до EudraVigilance (в Україні – АІСФ) [N] (Стаття 107а(5) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]). Ця вимога стосується і повідомлень про підозрювані побічні реакції, що виникають в результаті помилок, пов’язаних із застосуванням лікарського засобу. Інформація щодо помилкових повідомлень про підозрювані побічні реакції, отримана уповноваженим органом, у тому числі з бази EudraVigilance (в Україні – АІСФ) [N] відповідно до статті 24(4) Регламенту ЄС №726/2004 [5], положень Порядку [2] [N] повинна також бути доведена до відома інших органів, організацій та/або установ, відповідальних за безпеку пацієнтів в країні (стаття 107а(5) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

У разі відсутності вагомих підстав, що зазвичай виявляються за допомогою заходів з фармаконагляду, національний уповноважений орган країни ЄС та України [N] не покладатимуть будь-яких додаткових зобов'язань на власника реєстраційного посвідчення щодо надання інформації про підозрювані побічні реакції (стаття 107а(6) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]).

VI.C.2.2. Зобов'язання власників реєстраційних посвідчень

Кожний власник реєстраційного посвідчення повинен мати систему збору та зберігання усіх повідомлень про виникнення підозрюваних побічних реакцій, незалежно від того чи були вони надані спонтанно працівниками з медичною або фармацевтичною освітою або споживачами, чи виявлені в ході післяреєстраційних досліджень (стаття 104(1) і 107(1) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку[N] [2]). Власники реєстраційних посвідчень не мають право не приймати до уваги повідомлень про підозрювані побічні реакції, отримані від пацієнтів та працівників з медичною та фармацевтичною в електронному форматі чи надані ними будь-яким іншим належним способом (стаття 107(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]). Усі такі повідомлення повинні бути доступними у одному місці (стаття 107(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Власники реєстраційних посвідчень повинні впровадити механізми відслідковування та подальшого спостереження (follow-up) повідомлень про виникнення побічних реакцій з дотриманням законодавства про захист інформації (стаття 12(1) ІП 520/2012 [6]). Дані з фармаконагляду та документи, що стосуються зареєстрованих лікарських засобів, слід зберігати до тих пір, доки лікарський засіб знаходиться на фармацевтичному ринку країни і принаймні 10 років після завершення строку дії реєстраційного посвідчення. Ці документи повинні зберігатися протягом більш тривалого періоду, якщо цього вимагає законодавство (стаття 12(2) ІП 520/2012 [6]).

Обов'язки щодо збору та зберігання повідомлень про підозрювані побічні реакції власниками реєстраційних посвідчень поширюються і на повідомлення, пов'язані з застосуванням лікарських засобів (див. VI.A.2.2), щодо яких не можна виключити їх належність до власників реєстраційних посвідчень, виходячи з одного з наступних критеріїв: назва лікарського засобу, назва діючої речовини, склад, номер серії чи спосіб застосування. Виключенням із цього правила буде, якщо власник реєстраційного посвідчення, на підставі країни першоджерела або країни виникнення побічної реакції, може продемонструвати, що підозрюваний лікарський засіб ніколи не постачався на ринок цієї країни, або що лікарський засіб не є лікарським засобом для подорожуючих (наприклад, протималярійні лікарські засоби).

Власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити, щоб будь-яка інформація про виникнення підозрюваних побічних реакцій, пов'язаних з прийомом принаймні однієї з діючих речовин його лікарських засобів, зареєстрованих в ЄС, доводилась до його відома компаніями за межами ЄС, що належать тій же материнській компанії (або групі компаній)[37]. Це розповсюджується і на власника реєстраційного посвідчення, що уклав комерційну угоду з компанією, розташованою за межами ЄС щодо одного з

[37] Як зазначено в Commission Communication on the Community Marketing Authorization Procedures for Medicinal Products (98/C 229/03).

зареєстрованого в ЄС лікарського засобу. Відлік часу для надання повідомлень (див. VI.B.7) починається коли валідне повідомлення, отримує одна з цих компаній, розташованих за межами ЄС.

Крім вимог, описаних у цьому розділі, власники реєстраційних посвідчень повинні дотримуватися загальних принципів, детально викладених у розділі VI.B, та процедур надання повідомлень, описаних в VI.C.3, VI.C.4 і VI.C.6, щодо усіх повідомлень про виникнення підозрюваних побічних реакцій.

VI.C.2.2.1. Спонтанні повідомлення

Власники реєстраційних посвідчень повинні реєструвати усі повідомлення про випадки підозрюваних побічних реакцій, що виникли як на території ЄС та України [N], так і за межами ЄС та України [N], які спонтанно надають їм працівники з медичною або фармацевтичною освітою або споживачі, незалежно від того чи отримані вони в електронному форматі чи за допомогою будь-яких інших належних засобів (статті 107(1), 107(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]). Власники реєстраційних посвідчень можуть використовувати свої веб-сайти для розміщення на них форм для збору повідомлень про підозрювані побічні реакції, або контактної інформації для прямої комунікації (див.VI.B.1.1.4).

VI.C.2.2.2. Повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних

Відповідно до статті 107(1) Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку [2] [N], власники реєстраційних посвідчень повинні реєструвати усі повідомлення про підозрювані побічні реакції, що спостерігалися у післяреєстраційних дослідженнях, які ініційовані, управляються чи фінансуються ними, в ЄС та Україні [N] та за їх межами[38]. Для неінтервенційних досліджень ця вимога стосується дизайну дослідження, заснованому на зборі первинних даних та керівництві, наданому у в VI.C.1.2.1. Загальні рекомендації щодо післяреєстраційних досліджень зазначені в VI.C.1.2. Для всіх повідомлень, що походять із джерел з організованою системою збору даних (див. VI.B.1.2.) власники реєстраційних посвідчень повинні мати механізми для збору повної всебічної інформації про випадки побічних явищ, виявлених при проведенні післяреєстраційних досліджень, та аналізу цієї інформації з тим, щоб забезпечити обґрунтовану оцінку випадків та надання валідних повідомлень про випадки виникнення побічних реакцій (див.VI.B.2), пов'язаних з прийомом досліджуваного лікарського засобу, що постачається. Власники реєстраційних посвідчень повинні дуже старанно підійти до створення такої системи, до подальшого відстеження випадків (див.VI.B.3), а також до отримання точки зору першоджерела щодо причинно-

[38] Це не стосується добровільно пожертвованих лікарських засобів для науково-дослідних цілей, якщо власник реєстраційного посвідчення не контролює дослідження.

наслідкового зв’язку між повідомленим побічним явищем та застосуванням досліджуваного лікарського засобу. Якщо думка першоджерела відсутня, власник реєстраційного посвідчення повинен провести власну оцінку випадку на основі наявної інформації для того, щоб вирішити, чи є даний випадок валідним повідомленням про побічну реакцію, що підлягає поданню до уповноваженого органу. Під ці вимоги не підпадають дослідження, що базуються на вторинному використанні даних, для яких не вимагається надання повідомлень про побічні реакції (див. VI.C.1.2.1).

Дані з безпеки, що повинні бути надані у відповідних розділах регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, детально описані в модулі VII.

VI.C.2.2.3. Повідомлення про випадки побічних реакцій, опубліковані в науковій та медичній літературі

Загальні принципи моніторингу випадків виникнення підозрюваних побічних реакцій, описаних у науковій та медичній літературі, надано у VI.B.1.1.2. Що стосується моніторингу наукової та медичної літератури, то вимоги, описані у цьому модулі, є частиною більш широкого процесу моніторингу літератури, який повинен проводитись для формування регулярних звітів з безпеки (див. модуль VII).

Відповідно до статті 107(3) Директиви 2001/83/ЄС [1] з метою уникнення надання дублюючих повідомлень про виникнення побічних реакцій, власники реєстраційних посвідчень повинні повідомляти тільки про випадки, описані в науковій та медичній літературі, моніторинг якої не ведеться уповноваженим органом, щодо усіх лікарських засобів, які містять діючі речовини, не включені до переліку, який моніторить ЕМА відповідно до статті 27 Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]. До тих пір, поки переліки наукової і медичної літератури та діючих речовин не будуть опубліковані ЕМА, власники реєстраційних посвідчень повинні проводити моніторинг усіх діючих речовин, на які вони мають реєстраційні посвідчення, шляхом перегляду широко використовуваних систематичних літературних оглядів та довідкових баз даних відповідно до принципів, викладених в VI.B.1.1.2 і в VI.Додаток 2.

Власник реєстраційного посвідчення не повинен надавати повідомлення, якщо у розвитку випадків побічних реакцій, описаних у статті, підозрюється лікарський засіб з торговельною назвою іншої компанії. Якщо у статті не зазначено виробника/заявника лікарського засобу та/або його торговельної назви, приналежність лікарського засобу визначається за діючою речовиною, якщо не існують перелічені нижче причини, коли власник реєстраційного посвідчення не повинен вважати, що публікація стосується його лікарського засобу, а саме:

- приналежність лікарського засобу власникові реєстраційного посвідчення може бути виключена на основі критеріїв, детально викладеними у VI.C.2.2;

- повідомлення про випадки виникнення побічних реакцій, що містяться у науковій та медичній літературі та що сталися в країні, у якій компанія зареєструвала лікарський засіб, однак ніколи не продавала;
- випадки побічних реакцій, описані в науковій та медичній літературі, що засновані на аналізі інформації з бази даних уповноваженого органу. Однак, у випадку повідомлень про побічні реакції, оцінка яких проводилась на основі бази даних уповноваженого органу іншої країни, вимоги щодо надання повідомлень залишаються;
- опубліковані статті, що містять аналіз даних із загальнодоступних баз даних, або узагальнені результати післяреєстраційних досліджень (див. VI.C.1.2). Цей вид публікацій описує побічні реакції, що виникли у групи пацієнтів при прийомі певного лікарського засобу з метою виявлення чи кількісної оцінки ризику, пов’язаного з цим лікарським засобом, а узагальнені дані пацієнтів часто представляються в таблицях або переліках. Основною метою цих досліджень є виявлення/оцінка специфічних ризиків, які можуть вплинути на співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Однак, нові і значущі дані з безпеки, представлені в статтях, надання повідомлень з яких не вимагається, повинні обговорюватися у відповідних розділах регулярно оновлюваного звіту з безпеки (див. модуль VII) і аналізуватися щодо їх загального впливу на співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Крім того, власник реєстраційного посвідчення повинен негайно доводити до відома уповноваженого органу будь-яку нову інформацію з безпеки, що може вплинути на співвідношення користь/ризик, відповідно до рекомендацій, що містяться в VI.C.2.2.6.

Детальна інструкція з моніторингу наукової та медичної літератури була розроблена відповідно до статті 27(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5] і включена у VI.Додаток 2.

Рекомендації щодо надання повідомлень про підозрювані побічні реакції, опублікованих в науковій і медичній літературі, у електронному форматі містяться у VI.C.6.2.3.2.

VI.C.2.2.4. Підозрювані побічні реакції, пов'язані з застосуванням забракованих або фальсифікованих лікарських засобів

Валідні повідомлення про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій, пов’язані з прийомом підозрюваного на фальсифікацію чи підтверджено фальсифікованого лікарського засобу або лікарського засобу з дефектом якості, повинні надаватися до уповноваженого органу. Серйозність такого повідомлення пов’язана із серйозністю підозрюваних побічних реакцій, щодо яких інформується, у відповідності до визначень, що містяться в VI.A.2.4. Щодо надання електронної форми повідомлення слід виконувати рекомендації, зазначені у VI.C.6.2.3.5.

У таких випадках з метою охорони здоров'я населення, може виникнути необхідність вжиття невідкладних заходів, таких як відкликання з ринку однієї чи більше серій лікарських засобів, в яких виявлено дефект (и). Тому власники реєстраційних посвідчень повинні мати систему, що забезпечує негайну оцінку і розслідування отриманих повідомлень про виникнення підозрюваних побічних реакцій, спричинені застосуванням фальсифікованого лікарського засобу або лікарським засобом з дефектом якості, і у разі підтвердження наявності дефекту, – негайно повідомити про це безпосереднього виробника лікарського засобу та уповноважений орган відповідно до положень зазначених у статті 13 Директиви 2003/94/ЄС [17] та положень Порядку[N] [2].

VI.C.2.2.5. Підозрювана передача збудника інфекції з лікарським засобом

Будь-яка підозрювана передача збудника інфекції з лікарським засобом повинна розглядатися як серйозна побічна реакція, і такі випадки повинні надаватися протягом 15 днів відповідно до вимог, викладених у VI.C.4[39]. Якщо до повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою не може бути застосований жоден з критеріїв серйозності, то його слід розглядати як важливу медичну подію (див. VI.A.2.4). Дані вимоги також поширюються і на вакцини. Щодо надання електронної форми повідомлення слід виконувати рекомендації, зазначені у в VI.C.6.2.3.6.

Щодо лікарських засобів, отриманих з людської крові або плазми крові людини, нагляд за безпекою переливання крові (haemovigilance) може здійснюватись відповідно до Директиви 2002/98/ЄС [27]. Тому власник реєстраційного посвідчення повинен мати систему інформування виробника, станцій переливання крові і уповноваженого органу про повідомленнння про передачу збудника інфекції з лікарським засобом, отриманим з людської крові або плазми крові людини.

Збудником інфекції вважається будь-який організм, вірус або інфекційна частка (наприклад, білок пріону, що передає трансмісивну губчасту енцефалопатію), патогенні або непатогенні.

Про передачу збудника інфекції можуть свідчити клінічні ознаки або симптоми, результати лабораторних даних, що вказують на наявність інфекції у пацієнта, який застосовував лікарський засіб.

Слід приділяти особливу увагу виявленню інфекцій/збудників інфекцій, що потенційно можуть передаватися через лікарський засіб, але при цьому слід враховувати також і ризик появи невідомих збудників.

У контексті оцінки підозрюваної передачі збудника інфекції з лікарським засобом, слід ретельно і обґрунтовано проводити диференціацію, наскільки це можливо, між причиною (наприклад, ін'єкція/застосування), джерелом інфекції (наприклад, контамінація) і клінічним станом пацієнта на момент інфікування

[39] Див. VI.C.6.2.3.6 рекомендації щодо електронного надання повідомлень.

(імуносупресивний стан / вакцинація, що передувала застосуванню лікарського засобу).

Підтвердження контамінації (включаючи невідповідну інактивацію/ослаблення вірулентності (аттенуацію) збудників інфекції як активних речовин) підозрюваного лікарського засобу посилює доказ передачі збудника інфекції та підозру на наявність дефекту якості, і в цьому випадку застосовуються процедури, описані у VI.C.2.2.4.

Лікарські засоби повинні відповідати рекомендаціям, викладеним в Примітці Настанови з мінімізації ризику передачі збудників трансмісивної губчастої/спонгіформної енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та тварин[40]. Для високотехнологічних (біотехнологічних) лікарських засобів в залежності від обставин слід дотримуватись статті 14 (5) Регламенту (ЄС) № 1394/2007 [21] та Настанови з безпеки та ефективності подальшого відстеження (Follow-up) - управління ризиками високотехнологічних (біотехнологічних) лікарських засобів[41].

VI.C.2.2.6. Нові дані щодо безпеки застосування лікарського засобу

На практиці можуть виникати ситуації, пов’язані з питаннями безпеки лікарського засобу, що безпосередньо не є повідомленнями про побічну реакцію, а, отже, не підпадають під критерії щодо надання повідомлень. Однак така інформація важлива, оскільки може призводити до зміни співвідношення користь/ризик лікарського засобу, наприклад:

- значущі результати з безпеки, отримані у нещодавно завершених доклінічних дослідженнях;
- значущі питання з безпеки, що виниклі у ході неінтервенційного післяреєстраційного або у ході клінічного досліджень;
- сигнали про можливу тератогенну дію або значну загрозу для громадського здоров’я;
- проблеми з безпеки, опубліковані в науковій і медичній літературі;
- проблеми з безпеки, що виникають в результаті виявлення сигналу чи оцінки нового повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою про непередбачену побічну реакцію та можуть вплинути на співвідношення користь/ризик лікарського засобу;
- проблеми з безпеки, пов’язані із застосуванням лікарського засобу не у відповідності до інструкції для медичного застосування;
- проблеми з безпеки, пов’язані з помилковою/неправильною інформацією, зазначеною в інструкції для медичного застосування лікарського засобу;

[40] Остання версія. (Ref.: EMA/410/01).
[41] Ref.: EMEA/149995/2008

- відкликання, не продовження, анулювання або призупинення дії реєстраційного посвідчення/дозволу на маркетинг на території інших країн з причин, пов'язаних з безпекою лікарського засобу;
- введення термінових обмежень на застосування на території інших країн з причин, пов'язаних з безпекою лікарського засобу;
- проблеми з безпеки, пов'язані з поставками сировини;
- порушення в поставках лікарського засобу.

Зазначені вище приклади ситуацій, що можуть вплинути на співвідношення користь/ризик лікарського засобу, не потрібно надавати у вигляді повідомлень про побічні реакції. Про ці проблеми з безпеки необхідно повідомляти уповноважений орган у письмовому вигляді негайно, як тільки про них стає відомо. У письмовому документі, що надається в цей орган, необхідно описати проблему з безпеки і запропоновані заходи, щодо реєстраційного статусу підозрюваного лікарського засобу. Зазначені питання з безпеки підлягають відображенню та аналізу у відповідних розділах регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу (РОЗБ).

VI.C.2.2.7. Період між поданням заяви на реєстрацію та отриманням реєстраційного посвідчення

У період між подачею заяви на реєстрацію та отриманням реєстраційного посвідчення у заявника може з'явитися інформація (щодо якості, доклінічних, клінічних даних), що може вплинути на співвідношення користь/ризик лікарського засобу[42]. Заявник зобов'язаний негайно поінформувати про це уповноважений орган тієї країни, де він подав заяву на реєстрацію та ЕМА VI.C.2.2.6.

У ситуації, коли заява на реєстрацію лікарського засобу перебуває в процесі розгляду в ЄС, і даний лікарський засіб уже зареєстрований у третій країні, повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, що пройшли перевірку за межами ЄС, повинні надаватися відповідно до вимог, передбачених у VI.C.3, VI.C.4 та VI.C.6.

VI.C.2.2.8. Період після призупинення, анулювання або відкликання реєстраційного посвідчення

Власник реєстраційного посвідчення повинен продовжувати збирати будь-які дані про побічні реакції лікарського засобу під час тимчасового припинення дії реєстраційного посвідчення та надавати звіти відповідно до вимог, зазначених у VI.C.4.

[42] Див. також chapter 1, section 5.1.1 of Volume 2A (Notice to Applicants) of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm.

У випадку відкликання чи анулювання реєстраційного посвідчення, колишньому власнику реєстраційного посвідчення рекомендується продовжувати збирати спонтанні повідомлення про підозрювані побічні реакції, наприклад, з метою проведення оцінки відтермінованих побічних реакцій, або отримання повідомлень про побічні реакції, наданих ретроспективно.

VI.C.2.2.9. Період під час надзвичайної ситуації у сфері охорони здоров'я

Надзвичайна ситуація в сфері охороні здоров’я – це загроза громадському здоров’ю, що належним чином визнана Всесвітньою організацією охорони здоров’я (ВООЗ) або спільнотою у рамках Рішення № 2119/98/ЄС [13]. У випадку надзвичайної ситуації можуть бути змінені вимоги до надання регулярних звітів. Такі зміни будуть розглядатися в кожному конкретному випадку, а інформація про це повинна бути оприлюднена на веб-сайті уповноваженого органу.

VI.C.2.2.10. Повідомлення, що є результатом колективних судових позовів

Стимульовані повідомлення, отримані в результаті колективних судових позовів, слід вважати спонтанними повідомленнями. Валідні повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою повинні описувати побічні реакції, виникнення яких пов’язано з застосуванням відповідного лікарського засобу. Їх слід надавати відповідно до термінів і вимог, описаних в VI.C.3, VI.C.4 і VI.C.6.

Якщо власник реєстраційного посвідчення отримує велику кількість таких повідомлень, – він може попросити, у виняткових випадках, відтермінування періоду інформування про серйозні побічні реакції протягом 30 днів з дати їх отримання замість 15. 90-денний термін надання повідомлень про випадки виникнення несерйозних побічних реакцій залишається незмінним. Можна буде подати заявку на таке звільнення тільки після того, як функції бази даних EudraVigilance, зазначені у статті 24(2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] встановляться. Запит повинен бути зроблений до департаменту фармаконагляду уповноваженого органа.

VI.C.2.2.11. Повідомлення з програм підтримки пацієнтів і програм дослідження ринку

Програма підтримки пацієнтів – це організована система збору даних, за допомого якої власник реєстраційного посвідчення отримує і збирає інформацію про застосування його лікарського засобу. Прикладами можуть служити післяреєстраційні програми підтримки пацієнтів і управління захворюваннями, опитування пацієнтів і медичних працівників, збір інформації про комплаєнс пацієнтів або схеми компенсації/реімбурсації.

Програма досліджень ринку власником реєстраційного посвідчення – це систематичний збір та аналіз даних про лікарський засіб, що стосуються маркетингу та розвитку бізнесу.

Повідомлення про виникнення побічних реакцій, зібрані з таких програм, інтерпретуються як повідомлення з джерел з організованою системою збору даних, для яких застосовуються вимоги, описані у VI.C.2.2.2.

VI.C.3. Строки надання повідомлень про побічні реакції

Загальні правила що стосуються надання первинних та послідуючих (follow-up) повідомлень щодо виникнення побічних реакцій, в тому числі й початку відліку часу, докладно описані в VI.B.7.

Відповідно до статей 107(3) та 107a(4) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положень Порядку[N] [2]:

- повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою щодо виникнення серйозних побічних реакцій необхідно надати до національного уповноваженого органу протягом 15 днів з дати отримання інформації;
- повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою щодо несерйозних побічних реакцій – протягом 90 днів з дати отримання інформації.

VI.C.4. Умови надання повідомлень про побічні реакції

Крім рекомендацій, викладених у VI.B.8., національні уповноважені органи та власники реєстраційних посвідчень повинні використовувати формати, стандарти і термінологію для передачі в електронній формі даних про підозрювані побічні реакції, викладені у розділі IV ІП 520/2012 [6]. Повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, що повинні використовуватися для звітності до бази даних EudraVigilance про підозрювану побічну реакцію на лікарський засіб, що сталася у одного пацієнта в конкретний момент часу (стаття 27 ІП 520/2012 [6]). Національні уповноважені органи та власники реєстраційних посвідчень повинні також забезпечити, щоб усі надані в електронному вигляді повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою були належним чином були задокументовані і містили якомога більш повну інформацію (стаття 28 ІП 520/2012 [6]).

Строки надання повідомлень про випадки виникнення серйозних і несерйозних побічних реакцій вказані в VI.C.3. При електронному обміні повідомленнями між власниками реєстраційних посвідчень, уповноваженим органом та ЕМА слід дотримуватися рекомендацій, описаних у VI.C.6.

Повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, надані в електронному вигляді до бази даних уповноваженого органу, будуть відкриті для доступу зацікавлених сторін, таких як уповноважені органи, працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою, споживачі, а також власники реєстраційних посвідчень та науково-дослідні організації у відповідності до

статті 24 (2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та політикою доступу Європейської бази даних з фармаконагляду[43]. Дана політика визначає загальні принципи надання доступу до бази даних з безпеки уповноваженого органу відповідно до чинного законодавства та гарантує захист персональних даних. Як зазначено в політиці доступу вказаної вище бази даних, власники реєстраційних посвідчень можуть завантажувати відібрані повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою у форматі ICH E2B [26] і відповідно до специфікації ICH M2 з метою сприяння їх діяльності з фармаконагляду.

VI.C.4.1. Проміжні положення

Відповідно до статті 2 (4), статті 2 (5) і статті 2 (6) Директиви 2010/84/ЄС [3] до тих пір, поки EMA не зможе забезпечити усі функціональні можливості бази даних EudraVigilance, як зазначено у статті 24 (2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], описані нижче вимоги до надання застосовуватимуться до валідних повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, що надходять без запиту та тих, що походять із джерел з організованою системою збору даних, що надаються працівниками з медичною та фармацевтичною освітою та іншими особами. Це не залежить від умов використання підозрюваного лікарського засобу і очікуваності побічної реакції.

a. Серйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою

- Власники реєстраційних посвідчень повинні надавати всі серйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою щодо всіх побічних реакцій, які виникають в ЄС та Україні[N], до уповноваженого органу тієї країни, на території якої вони відбулись.
- Власники реєстраційних посвідчень повинні надавати до бази даних EudraVigilance всі серйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою щодо побічних реакцій, які виникли поза межами ЄС, в тому числі повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, отримані від уповноважених органів. У разі відповідної вимоги країни ЄС, ці звіти надаються також до уповноважених органів у країні ЄС, в якій зареєстровано лікарський засіб.
- Уповноважені органи країни ЄС повинні забезпечити, щоб всі серйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, надані до них, щодо побічних реакцій, які виникли на її території, включаючи повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, що були отримані від власників реєстраційних посвідчень, надавалися до бази даних EudraVigilance. Національні уповноважені органи повинні також надавати власникам реєстраційних посвідчень на підозрювані лікарські засоби усі

[43] http://www.ema.europa.eu

серйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою щодо цих лікарських засобів, надані безпосередньо їм.

б. Несерйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою

У разі відповідної вимоги, власники реєстраційних посвідчень повинні надавати всі несерйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою до уповноваженого органу тієї країни, на території якої виникли підозрювані побічні реакції.

Огляд вимог щодо надання серйозних і несерйозних повідомлень про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою протягом проміжного періоду, що застосовуються до власників реєстраційних посвідчень або уповноважених органів , представлено вVI. Додаток 3.1, разом з детальною схемою робочого процесу.

Вимоги країн ЄС щодо надання серйозних повідомлень про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою з побічними реакціями, які виникли за межами ЄС, а також несерйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою щодо побічних реакцій, які мали місце в ЄС, також включені в цей додаток.

VI.C.4.2. Заключні положення

Після того, як будуть забезпечені усі функціональні можливості EudraVigilance, як зазначено у статті 24 (2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], перелічені нижче вимоги, детально викладені в статтях 107(3) і 107A(4) Директиви 2001/83/ЄС [1], будуть діяти протягом 6 місяців, після оголошення ЕМА, для валідних повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язаних з безпекою, що надходять без запиту та тих, що походять із джерел з організованою системою збору даних, що надаються працівниками з медичною та/або фармацевтичною освітою та іншими особами. Це не залежить від умов застосування підозрюваного лікарського засобу і очікуваності побічної реакції.

а. Серйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою

Власники реєстраційних посвідчень повинні надавати всі повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою щодо побічних реакцій, які виникли в межах чи поза межами ЄС, в тому числі повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою, отримані від уповноважених органів поза межами ЄС, до бази даних EudraVigilance.

Уповноважені органи у країні ЄС повинні надавати до бази даних EudraVigilance всі серйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою, про які безпосередньо було повідомлено, щодо побічних реакцій, які виникли на їх території.

б. Несерйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою

Власники реєстраційних посвідчень повинні надавати всі несерйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою щодо побічних реакцій, які виникли на території ЄС, Україні [N], до бази даних EudraVigilance (АІСФ [N]).

Уповноважені органи країни ЄС повинні надавати всі несерйозні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою щодо побічних реакцій, які виникли на її території, до бази даних EudraVigilance.

Огляд вимог щодо надання серйозних і несерйозних повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, що застосовуються до власників реєстраційних посвідчень або уповноважених органів країн ЄС після впровадження фінальних заходів представлено в VI. Додаток 3.2 разом з детальною схемою робочого процесу.

Відповідно до вимог, які детально викладено у статті 24(4) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] для фінальних заходів, повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, надані до бази даних EudraVigilance[10] власниками реєстраційних посвідчень, повинні автоматично передаватися після отримання до уповноваженого органу країни ЄС, у якій виникла побічна реакція. Детальна схема робочого процесу включена до VI. Додаток 3.3.

VI.C.5. Співпраця з Всесвітньою організацією охорони здоров'я та Європейським центром моніторингу наркотиків і наркозалежності

ЕМА повинні надати в розпорядження ВООЗ (на практиці – Центру співпраці ВООЗ з міжнародного моніторингу лікарських засобів) усі повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли на території ЄС (стаття 28c (1) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], положення Порядку[N] [2]). Це буде на щотижневій основі, після їх передачі в базу даних EudraVigilance уповноваженими органами держав-членів або власниками реєстраційних посвідчень. Це прийде на зміну потреб країн-учасниць програми ВООЗ з міжнародного моніторингу лікарських засобів безпосередньо повідомляти ВООЗ про підозрювані побічні реакції, що відбуваються на їх території. Це буде реалізовано після того, як функції бази даних EudraVigilance, зазначені у статті 24(2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] встановляться.

Детальна Схема робочого процесу для передачі повідомлень з бази даних EudraVigilance до Центру співпраці ВООЗ з міжнародного моніторингу лікарських засобів представлена у VI. Додаток 4.

ЕМА та Європейський центр моніторингу наркотиків і наркозалежності також повинні обмінюватися інформацією щодо зловживання лікарськими засобами, в тому числі інформацією, пов'язаною з розповсюдженням незаконних наркотичних речовин (стаття 28c(2) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]).

VI.C.6. Електронний обмін інформацією з безпеки

Цей розділ висуває на перший план вимоги, зазначені у статтях 24 (1) і 24 (3) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], для встановлення та підтримки бази даних EudraVigilance, за допомогою якої відбувається збір та обмін даними з фармаконагляду в електронному вигляді між національними уповноваженими органами, власниками реєстраційних посвідчень та ЕМА.

Інформація, надана у даному розділі, стосується електронного обміну повідомленнями про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою в ЄС між усіма зацікавленими сторонами та надання до ЕМА інформації про лікарські засоби в електронному вигляді.

VI.C.6.1. Діючі настанови, визначення, міжнародні формати, стандарти і термінології

Для класифікації, пошуку, надання, оцінки та аналізу співвідношення користь/ризик, електронного обміну та передачі даних з фармаконагляду і даних щодо лікарських засобів, уповноважений орган та власники реєстраційних посвідчень повинні дотримуватися нормативно-правових вимог, передбачених у розділі IV ІП 520/2012 [6] та положеннях Порядку[N] [2].

Крім того, повинні застосовуватися наступні настанови:

- Примітки до настанови - EudraVigilance Human – Обробка повідомлень з безпеки та повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (EMA/H/20665/04/Final Rev. 2) (Бізнес-правила EudraVigilance);
- Примітка до керівництва щодо обміну електронними даними (EDI) повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (ICSR) і лікарських засобів (MPRS) у фармаконагляді у дореєстраційних та післяреєстраційних періодах в Європейському економічному просторі (ЄЕП) (EMEA/115735/2004);
- Настанови ICH, описані в VI.B.8;
- Настанова ICH-M5 «Контрольований словник способів застосування».

Завжди необхідно керуватися останньою версією цих документів.

VI.C.6.2. Надання повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою в електронному форматі

Подання валідних повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою у електронному вигляді національними уповноваженими органами та власниками реєстраційних посвідчень є обов'язковим для всіх лікарських засобів (статті 107 (3) та 107a (4) Директиви 2001/83/ЕС [1]. Невиконання цієї вимоги є недотриманням законодавства ЄС. Відповідальність у випадку помилки зв'язку (у тому числі дотримання вимог до форми повідомлень) детально описано в розділі IV Примітки до керівництва щодо обміну

електронними даними (EDI) повідомленнями про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою і звітів щодо лікарських засобів (MPRS) у фармаконагляді у дореєстраційному та післяреєстраційному періоді в ЄЕП (EMEA/115735/2004).

З метою сприяння дотриманню вимог щодо надання звітів про випадки виникнення побічних реакцій в електронному вигляді, уповноважений орган надасть технічні засоби (EVWEB) зацікавленим у електронному обміні даними партнерам, у тому числі малим і середнім підприємствам. Більш детальна інформація буде доступна на веб-сайті бази даних EudraVigilance[44].

VI.C.6.2.1. Модулі Європейської бази даних з фармаконагляду (EudraVigilance)

Два модулі бази даних EudraVigilance призначені для збору повідомлень про виникнення підозрюваних побічних реакцій, що пов'язані з застосуванням лікарського засобу людиною, відповідно до законодавства ЄС:

- Модуль післяреєстраційних даних EudraVigilance (EVPM), впроваджений на основі вимог, описаних у Регламенті (ЄС) № 726/2004 [5] та Директиві 2001/83/ЄС [1]
- Модуль клінічних випробувань EudraVigilance (EVCTM), впроваджений на основі вимог, описаних у Директиві 2001/20/ЄС [15].

VI.C.6.2.1.1. Збір даних щодо побічних реакцій у модулі післяреєстраційних даних Європейської бази даних з фармаконагляду

Повідомлення про виникнення побічних реакцій, що накопичуються у Модулі післяреєстраційних даних EudraVigilance (EVPM) відносяться до звітів що надходять без запиту та тих, що походять із джерел з організованою системою збору даних, що не підпадають під дію Директиви клінічних випробувань 2001/20/ЄС [15] (див. VI.C.1). Повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою необхідно надавати із поміткою «EVHUMAN» в полі даних «Message receiver identifier» (Ідентифікатор отримувача повідомлення) (ICH M2 M.1.6).

В залежності від типу, повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою класифікуються наступним чином, відповідно до правил бази даних[45]:

- Поле даних «Type of report» (Тип звіту) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.4):
  - спонтанне повідомлення;
  - інше;

[44] http://eudravigilance.ema.europa.eu

[45] Note for guidance - EudraVigilance Human - Processing of Safety Messages and Individual Case Safety Reports (ICSRs) (EMA/H/20665/04/Final Rev. 2).

– невідомо;

– звіт з дослідження.

- Крім того, у випадку, коли поле даних ICH-E2B(R2) [26] A.1.4 містить значення «повідомлення з дослідження», поле даних «Тип дослідження, в якому спостерігалася реакція/явище» (ICH- E2B(R2) [26] A.2.3.3) повинен бути заповнений такими даними:

– індивідуальне застосування пацієнтом, наприклад, застосування незареєстрованих лікарських засобів у зв'язку з виключними обставинами (compassionate use), застосування лікарського засобу пацієнтами на поіменній основі (named patient use);

– інші дослідження, наприклад фармакоепідеміологічне, фармакоекономічне дослідження, інтенсивний моніторинг, післяреєстраційне спостереження.

VI.C.6.2.1.2. Збір даних про побічні реакції у модулі клінічних випробувань Європейської бази даних з фармаконагляду

Тільки випадки виникнення підозрюваних непередбачених серйозних побічних реакцій (SUSARs), пов'язані з прийом досліджуваних лікарських засобів, що вивчаються в ході клінічних випробувань, які підпадають під дію Директиви 2001/20/ЄС [15] (див.VI.C.1) слід надавати до Модуля клінічних випробувань EudraVigilance (EVCTM). Вимоги, встановлені в розділі II EudraLex, том 10 Правил регулювання лікарських засобів в Європейському Союзі, повинні бути застосовані. Повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою повинні надаватися зі значенням «EVCTMPROD» в полі даних «Message receiver identifier» (Ідентифікатор одержувача повідомлення) (ICH M2 M.1.6) і повинні бути класифіковані наступним чином, відповідно до правил EudraVigilance[46]:

- Поле даних «Тип звіту» (ICH-E2B(R2) [26]A.1.4):
  - звіт з дослідження;
- поле даних «Тип дослідження, в якому спостерігалася реакція/явище» (ICH-E2B(R2) [26] A.2.3.3):
  - клінічні випробування.

[46] Див. примітку 37

VI.C.6.2.2. Підготовка повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою

VI.C.6.2.2.1. Загальні принципи

Усі валідні повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, якими обмінюються в електронному вигляді усі зацікавлені сторони, повинні відповідати вимогам законодавства та настановам, викладеним в ІП 520/2012 [6] і в VI.C.6.1, зазначеним в VI.C.6.1, і, зокрема:

- вимогам, передбаченим у розділах IV та V ІП 520/2012[6];
- останній версії настанови ICH для користувачів MedDRA;
- бізнес-правилам для електронної передачі повідомлень про побічні реакції, детально описаним в Примітці до настанови – EudraVigilance Human – обробка повідомлень з безпеки та повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою (EMA/H/20665/04/Final Rev. 2).

Слід визнати, що часто буває важко отримати всі подробиці про конкретний випадок. Уся доступна відправнику інформація (медичні та адміністративні дані), що стосується валідних повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, повинна бути представлена у структурованому вигляді у відповідних елементах даних ICH-E2B(R2) [26] (що повинні бути повторені в міру необхідності, коли множинна інформація доступна) і в описовій частині (див.VI.C.6.2.2.4). Це стосується всіх типів повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, як первинних та з подальшого відстеження (follow-up), так і повідомлень, позначених як анульовані[47].

У ситуації, коли очевидно, що відправник повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою передав неповну інформацію про випадок, отримувач повідомлення може звернутися до відправника із запитом на повторну передачу повідомлення протягом 24 годин уже з усією інформацією про випадок в електронному вигляді відповідно до вимог. Необхідність такого запиту слід розглядати у світлі якісного виявлення сигналів та оцінки діяльності, якщо отримувачу повідомлення для проведення медичної оцінки важливо мати усю доступну інформацію про випадок (див. VI.C.6.2.4).

Якщо підозрювані побічні реакції, щодо яких повідомляється в одному повідомленні про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, впливають на співвідношення користь/ризик лікарського засобу, то його слід розглядати як нову проблему з безпеки лікарського засобу (див. VI.C.2.2.6), про яку необхідно негайно повідомити уповноважений орган тієї країни, де зареєстрований лікарський засіб, та ЕМА у письмовій формі. Це додаткова вимога до детально викладених в VI.C.4. вимог щодо надання звітів. В полі даних «Коментар

[47] Стосовно обнулення повідомлення див. VI.C.6.2.2.10

відправника» (ICH-E2B (R2) [26] B.5.4) слід надати стислий опис проблеми з безпеки та пропонованих заходів.

VI.C.6.2.2.2. Інформація щодо підозрюваних, взаємодіючих та супутніх лікарських засобів

Підозрювані, взаємодіючі та/або супутні діючі речовини/торговельні назви лікарських засобів, щодо яких надається інформація, повинні бути описані відповідно до ст.28 (3) (g) до (i) ІП 520/2012 [6], настанови ICH-E2B (R2) [26] і Бізнес-правил бази даних EudraVigilance.

Віднесення лікарських засобів до підозрюваних, взаємодіючих або супутніх базується на інформації, наданій першоджерелом повідомлення.

Для комбінованих лікарських засобів, що містять більше ніж одну діючу речовину, кожна з них повинна бути відображена окремо в полі даних «Діюча(і) речовина(и)» (ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.2.2), і це поле необхідно повторити стільки разів, скільки діючих речовин у комбінованому лікарському засобі.

Якщо першоджерело вказує лише торговельну/запатентовану назву підозрюваного або взаємодіючого лікарського засобу без зазначення діючої речовини (речовин) і якщо такий лікарський засіб може бути одним з генериків, що мають різний склад залежно від країни, де цей лікарський засіб зареєстрований, то поля повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою повинні заповнюватися таким чином:

- поле даних «Торговельна назва лікарського засобу» (ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.2.1) повинно містити торговельну/запатентовану назву лікарського засобу, вказану першоджерелом;
- поле даних «Діюча(і) речовина(и)» (ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.2.2) повиннно містити назви діючих речовин, що відповідають складу зареєстрованого лікарського засобу тієї країні, де виникла/ло побічна дія/явище.

Однак, якщо відома наступна інформація:

- «Країна, в якій застосовувався лікарський засіб» (поле даних ICH E2B(R2) [26] B.4.k.2.3),
- «Номер реєстраційного посвідчення» (поле даних ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.4.1),
- «Країна власника реєстраційного посвідчення/заявника) (поле даних ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.4.2), та/або
- «Номер серії» (поле даних ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.3),

то у полі «Діюча(і) речовина(и)» (ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.2.2) необхідно вказати відповідний склад діючої речовини (речовин) зареєстрованого лікарського засобу.

У випадку, коли першоджерело повідомляє тільки про торговельну назву підозрюваного або взаємодіючого лікарського засобу, не вказуючи форму випуску лікарського засобу, а він представлений на ринку у більше ніж одній формі випуску та має різний склад в країні, повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою необхідно заповнювати таким чином:

- поле даних «Торговельна назва лікарського засобу» (ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.2.1) повинно містити назву лікарського засобу, повідомлену першоджерелом;
- поле даних «Діюча(і) речовина(и)» (ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.2.2) повинно містити назви діючих речовин, що є спільними для всіх зареєстрованих в країні форм випуску.

Якщо лікарський засіб не можна визначити за діючою речовиною або торговельною назвою, наприклад, коли першоджерело зазначило тільки терапевтичний клас або інші відомості про терапію, для яких немає окремого поля, то цю інформацію потрібно відобразити тільки у полі «Опис випадку» (ICH-E2B(R2) [26] B.5.1). Поля даних «Торговельна назва лікарського засобу» (ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.2.1) і «Діюча(і) речовина(и)» (ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.2.2) не повинні заповнюватись. Зазначена умова застосовується також у випадку, якщо повідомляється про підозрювану взаємодію з їжею (наприклад, грейпфрутовий сік).

Якщо повідомляється про випадок виникнення побічної реакції та вказується тільки фармакотерапевтична група, таке повідомлення вважається неповним і не відповідає вимогам надання звітів щодо побічних реакцій (див.VI.B.2). Слід відстежувати такий випадок для отримання відсутньої інформації про підозрюваний лікарський засіб (див.VI.B.3).

Віднесення взаємодії, про яку повідомляється, до взаємодій між лікарськими засобами (взаємодія лікарський засіб/лікарський засіб (у тому числі між біологічними лікарськими засобами), лікарський засіб/їжа, лікарський засіб/виріб медичного призначення і лікарський засіб/алкоголь) необхідно проводити у розділі «Реакції/явища) (ICH-E2B(R2) [26] B.2) згідно з останньою версією затвердженої ICH Інструкції для користувачів MedDRA – MedDRA вибір терміну: основні пункти розгляду документа (ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users - MedDRA Term Selection: Points to Consider Documen). Відомості про діючі речовини/торговельні назви лікарських засобів у повідомленнях про взаємодію лікарський засіб/лікарський засіб, повинні бути надані у розділі «Інформація про лікарський засіб» (ICH-E2B(R2) [26] B.4), зокрема, в полі даних «Характеристика ролі лікарського засобу» (ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.1) повинна бути зазначена взаємодія.

Якщо першоджерело підозрює у виникненні побічної реакції один із компонентів (наприклад, наповнювач чи допоміжну речовину) лікарського засобу, то у розділі «Інформація про лікарський засіб» (ICH-E2B(R2) [26] B.4) крім інформації про підозрюваний лікарський засіб, необхідно окремо

зазначити і підозрюваний компонент. Цей факт також слід зазначити в полі «Опис випадку» (елемент даних ICH-E2B(R2) [26] B.5.1). За наявності результатів досліджень (позитивних або негативних) щодо впливу підозрюваного компоненту, їх потрібно надати у розділі «Результати випробувань та процедур, пов'язані з дослідженням пацієнта» (ICH E2B(R2) [26] B.3).

VI.C.6.2.2.3. Підозрювані побічні реакції

Необхідно надавати усю наявну інформацію для кожного випадку виникнення побічної реакції (ст. 28 (3) (j) ІП 520/2012 [6]). Кодувати діагнози та попередні діагнози з проявами та симптомами в полі даних «Реакція/явище» (ICH-E2B(R2) [26] B.2.i.1) слід з використанням найнижчого ієрархічного рівня (Lowest Level Term) термінології MedDRA та у відповідності до останньої версієї затвердженої ICH Інструкції для користувачів MedDRA – MedDRA вибір терміну: основні пункти розгляду документа.

У випадку, якщо про побічну реакцію повідомляється у вигляді опису діагнозу із зазначенням проявів та симптомів, то в розділі B.2 «Реакції/явища» ICH-E2B(R2) [26] слід зазначати MedDRA термін і код лише для діагнозу. Якщо діагноз не вказаний, то в розділі B.2 «Реакції/явища» ICH-E2B(R2) [26] необхідно перелічити усі повідомлені прояви та симптоми, закодовані за допомогою MedDRA. Якщо ці прояви і симптоми є складовою діагнозу, уповноважений орган чи власник реєстраційного посвідчення може закодувати його за допомогою терміну MedDRA в полі даних B.5.3 «Діагноз/синдром та/або перекласифікація реакції/явища, встановлені відправником» ICH-E2B(R2) [26].

Якщо в описі випадка були зазначені інші явища, що не є типовими проявами чи симптомами діагнозу або попереднього діагнозу, встановленого першоджерелом, і такі явища є підозрюваними побічними реакціями, їх необхідно перелічити і закодувати за допомогою MedDRA у розділі B.2 «Реакції/явища» ICH-E2B(R2) [26].

Якщо уповноважений орган або власник реєстраційного посвідчення не згоден з діагнозом, вказаним першоджерелом, він може крім цього діагнозу, який необхідно зазначити у розділі B.2 «Реакції/явища» ICH-E2B(R2) [26], вказати альтернативний діагноз в полі даних «Діагноз/синдром та/або перекласифікація реакції/явища, встановлені відправником» ICH-E2B(R2) [26]. У цьому випадку, слід надати обґрунтування у полі даних «Коментар відправника» (ICH-E2B (R2) [26] B.5.4) (див.VI.C.6.2.2.4).

У випадку смерті пацієнта необхідно зазначити дату смерті, причину смерті, включно з паталогоанатомічним діагнозом, якщо доступно (стаття 28 (3) (l) ІП 520/2012 [6]). Якщо смерть не пов'язана з вказаними у повідомленні підозрюваними побічними реакціями, а була наслідком, наприклад, прогресування захворювання, у цьому випадку, критерій серйозності

повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою не вважається летальним.

VI.C.6.2.2.4. Опис випадку, оцінка причинно-наслідкового зв’язку та коментарі

Відповідно до статті 28 (3) (m) ІП 520/2012[6], опис випадку (поле даних ICH-E2B(R2) [26] B.5.1 «Case narrative») необхідно надавати, якщо це можливо[48], у всіх випадках, за винятком несерйозних. Інформація повинна бути представлена в логічній послідовності, в хронології зміни стану пацієнта, включаючи клінічний перебіг, терапевтичні заходи, наслідок і отриману додаткову інформацію. Необхідно також надати стислий опис важливих результатів розтину чи результатів посмертного дослідження.

Опис випадку необхідно зробити у відповідності до рекомендацій, наданих в розділі 5.2 настанови ICH-E2D [25]. Він повинен бути всебічним, самостійним «медичним звітом», що містить всю відому важливу клінічну та пов’язану з нею інформацію, включаючи характеристику пацієнтів, дані про лікування, історію хвороби, клінічний перебіг явищ(а), діагноз, побічні реакції і їх наслідки, важливі лабораторні дані (у тому числі показники в межах норми) і будь-яку іншу інформацію, що підтверджує або спростовує виникнення підозрюваних побічних реакцій. Приклад стандартного опису випадку надається у Звіті V Робочої групи CIOMS (Report of the CIOMS Working Group V)[49].

Інформація, надана в описі випадку, повинна відповідати даним у всіх інших відповідних полях даних ICH-E2B (R2) [26] повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою.

Опис випадку наданий власником реєстраційного посвідчення, включений в повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою, до національного уповноваженого органу, не може бути змінений або видалений при передачі цього повідомлення вказаним вище органом до бази даних EudraVigilance.

При наявності коментарів першоджерела стосовно діагнозу, оцінки причинно-наслідкового зв’язку чи іншої відповідної інформації, їх необхідно надати в полі «Коментар повідомника» (ICH-E2B(R2) [26] B.5.2). Уповноважений орган та власники реєстраційних посвідчень можуть провести оцінку випадку і описати незгоду з зазначеним у повідомленні діагнозом та/або вказати інший (див.VI.C.6.2.2.3). Ця оцінка повинна бути представлена в полі «Коментар відправника» (ICH-E2B(R2) [26] B.5.4), у якому також можна описати неточності чи незрозуміле в інформації, наданій першоджерелом. У випадку,

---

[48] Під «якщо це можливо» слід розуміти випадки, коли від першоджерела отримано достатньо інформації для підготовки короткого послідовного опису випадку.

[49] Рада міжнародних організацій медичних наук (CIOMS). Існуючі проблеми фармаконагляду: Прагматичні підходи (CIOMS V). Женева: CIOMS; 2001. http://www.cioms.ch/.

якщо повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою призводить до виникнення нової проблеми з безпеки (див.VI.C.2.2.6), у полі «Коментар відправника» (ICH-E2B(R2) [26] B.5.4) потрібно надати резюме проблем з безпеки та пропонованих заходів. Ступінь підозрюваного зв’язку між прийомом кожного лікарського засобу та виникненням побічної(их) реакції(й) може бути зазначено в полі «Зв’язок лікарського засобу з реакцією(ями)/явищем(ами)» (ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.0.18), що повинен повторюватися, якщо необхідно. У цьому повторюваному полі слід вказати ступінь зв’язку, присвоєного різними джерелами, з можливістю вибору різних методів оцінки.

VI.C.6.2.2.5. Результати аналізів та інструментальних досліджень

Результати аналізів та інструментальних досліджень пацієнта повинні бути надані (ст. 28 (3) (k) ІП 520/2012 [6]).

Як описано в настанові ICH-E2B(R2) [26], в розділ B.3 «Результати аналізів та досліджень пацієнта» потрібно ввести дані результатів аналізів і процедур, що проводилися з метою діагностики чи підтвердження реакції/явища, включаючи аналізи, зроблені для дослідження (виключення) побічних явищ/реакцій, не пов’язаних з прийомом лікарського засобу (наприклад, серологічні тести на інфекційний гепатит при підозрі на гепатит, викликаний лікарським засобом). Слід надавати як позитивні, так і негативні результати досліджень.

Кодування досліджень необхідно проводити у відповідності до останньої версії затвердженої ICH Інструкції для користувачів MedDRA – MedDRA вибір терміну: основні пункти розгляду документа. Якщо неможливо представити інформацію про дослідження і результати досліджень в окремих полях, то її можна надати у текстовому полі «Результати аналізів та процедур під час досліджень» (ICH-E2B(R2) [26] B.3.2.).

VI.C.6.2.2.6. Додаткова інформація

Ключова інформація з медичної документації повинна бути представлена у відповідних полях даних повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою, а наявність доступу до неї зазначена в полі «Перелік документів, наявних у відправника» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.8.2).

Інші відомі ідентифікатори випадку, що необхідні для виявлення дублікатів, слід систематично надавати у полі «Інші ідентифікатори випадку в попередніх передачах повідомлень» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.11).

VI.C.6.2.2.7. Інформація з подальшого відстеження

Повідомлення про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою направляються до багатьох організацій в різні проміжки часу. А тому статус повідомлення (первинне/подальше відстеження) буде залежати від отримувача повідомлення.

Саме тому поле, в якому зазначається цей статус, не включене до переліку полів даних ICH E2B(R2) [26]. Проте, поля «Дата отримання найостаннішої інформації до цього повідомлення» (ICH-E2B(R2) [26] A.1), «Ідентифікатор відправника» (ICH E2B(R2) [26] A.3.1.2) та «Унікальний номер повідомлення, присвоєний відправником» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.0.1) забезпечують механізм, за допомогою якого кожний отримувач зможе визначити статус повідомлення, що передається (первинне чи подальшого відстеження). З цієї причини ці поля дуже важливі, і при передачі в них необхідно завжди вказувати точні дати (день, місяць, рік). Поле «Дата отримання найостаннішої інформації до цього повідомлення» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.7) повинно оновлюватися кожного разу при передачі уповноваженим органом чи власником реєстраційних посвідчень наступних повідомлень, якщо отримано додаткову важливу інформацію про випадок. При цьому поле даних «Дата отримання початкового повідомлення від першоджерела» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.6) повинно залишатися незмінним та містити дату отримання уповноваженим органом чи власником реєстраційного посвідчення первинного повідомлення про виникнення побічної реакції.

Нова інформація повинна бути чітко виділена у описі випадку (елемент даних ICH-E2B(R2) [26] B.5.1) та відображена у відповідних полях даних ICH-E2B(R2) [26].

Національні уповноважені органи або власники реєстраційних посвідчень повинні надавати повідомлення з подальшого відстеження випадку, якщо вони отримали нову клінічно значущу інформацію. Такою інформацією буде, наприклад, отримана інформація про нові підозрювані побічні реакції, зміни ступеня причинно-наслідкового зв’язку, а також будь-які нові або оновлені дані про випадок, що впливають на його медичну інтерпретацію. Тому, важлива нова інформація, про яку необхідно повідомляти, завжди вимагає медичної оцінки.

Якщо змінюється критерій серйозності повідомлення та/або ступінь причинно-наслідкового зв’язку (наприклад, отримана нова інформація призводить до зміни серйозного повідомлення на несерйозне; причинно-наслідковий зв’язок змінюється з пов’язаного на непов’язаний), такі зміни також вважаються важливими і про них необхідно повідомляти (див.VI.B.7.1 щодо терміну надання повідомлень).

Національні уповноважені органи та власники реєстраційних посвідчень повинні також повідомляти про доступну нову адміністративну інформацію, яка може вплинути на обробку даних про випадки, наприклад, якщо відправникові стали відомі нові ідентифікатори випадку, що могли використовуватися при передачі попередніх повідомлень (поле даних «Інші ідентифікатори випадку, присвоєні в раніше переданих повідомленнях» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.11). Ця інформація особливо важлива для виявлення потенційних дублікатів. Іншим прикладом може бути інформація, що зазначається в полі даних «Додаткові документи, доступні для відправника»

(ICH-E2B(R2) [26] A.1.8), якщо додаткова медична документація, важлива для медичної оцінки випадку, стає доступною для відправника.

В той же час, не потрібно надавати повідомлення з подальшого відстеження, що містить незначну інформацію. Таку як, наприклад, незначні зміни у деяких датах, що не впливають на оцінку випадку чи передачу повідомлення, виправлення типографічних помилок в попередній версії повідомлення. В будь-якому випадку, при появі нової інформації необхідно проводити її медичну оцінку, оскільки, наприклад, зміна дати народження може бути новою важливою зміною (наприклад, з наслідками для даних про вік пацієнта). Так само, зміна коду/терміну MedDRA з актуального на неактуальний у зв'язку зі зміною версії MedDRA буде розглядатися як незначна зміна до тих пір, поки вона не впливає на медичні дані випадку. Однак, зміна терміну MedDRA у зв'язку зі зміною в інтерпретації раніше повідомленої підозрюваної побічної реакції може являти собою значну зміну і, отже, повинна бути повідомлена.

Якщо змінена в повідомленні інформація про випадок не впливає на його медичну оцінку і при цьому не отримано нової інформації про випадок (наприклад, виправлення помилки чи орфографічної помилки), дата отримання останньої інформації, вказана в полі даних «Дата отримання найостаннішої інформації до цього повідомлення» (ICH-E2B (R2) [26] A.1.7), не повинна змінюватись. Однак, в будь-якій інший ситуації, це поле повинно оновлюватися на дату, коли отримано нові дані з подальшого відстеження (незалежно від того, істотні, чи ні), або на дату, коли були внесені зміни, що впливають на інтерпретацію даного випадку.

Якщо дані з подальшого відстеження випадку, що спочатку був повідомлений власником реєстраційного посвідчення, були отримані напряму від першоджерела уповноваженим органом, то поле «Міжнародний унікальний номер випадку» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10) первинного повідомлення не повинно змінюватися, відповідно до ICH-E2B(R2) [26]. Такого же принципу необхідно дотримуватися, якщо власника реєстраційного посвідчення повідомили щодо даних з подальшого відстеження випадку, про які першопочатково був проінформований уповноважений орган.

VI.C.6.2.2.8. Що слід враховувати щодо законодавства про захист персональних даних

В процесі діяльності з виявлення, оцінки, розуміння та запобігання розвитку побічних реакцій, ідентифікації ризиків і вжиття заходів для їх мінімізації, збільшення користі від прийому лікарського засобу, а також обробки персональних даних у базі даних EudraVigilance необхідно дотримуватися законодавства ЄС щодо захисту персональних даних (Директива 95/46/ЄС [12], Регламент (ЄС) № 45/2001 [18]).

Якщо згідно чинного національного законодавства, інформація, пов'язана з особистими даними, не може бути передана до бази даних EudraVigilance [10]

власники реєстраційних посвідчень можуть використовувати псевдонімізацію, тобто заміну персональних даних, таких як ім'я і адреса, псевдонімами або кодами, наприклад, відповідно до Технічної спецфікації ISO DD ISO/TS 25237:2008, Медична інформатика – Псевдонімізація (Recital 17 ІП 520/2012 [6]). Застосування псевдонімізації дозволить базі даних EudraVigilance адекватно підтримувати обробку випадків виникнення побічних реакцій та виявляти дублікати. Однак, псевдонімізацію слід робити без порушення інформаційного потоку у вказаній вище базі даних, що погіршило б інтерпретацію та оцінку даних з безпеки; такі поля даних, як вік пацієнта, вікова група та стать необхідно залишити відкритими/видимими.

VI.C.6.2.2.9. Використання різних мов

Концепція ICH-E2B(R2) [26] електронного обміну повідомленнями про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою ґрунтується на тому факті, що структурована і закодована інформація використовується для надання даних з фармаконагляду (наприклад, переліки) і для виявлення сигналу. Однак для наукової оцінки випадків та оцінки сигналу, зазвичай, необхідні узагальнені медичні дані, наведені в полі даних «Опис випадку, включаючи клінічний перебіг, терапевтичні заходи, наслідок та іншу відповідну інформацію» (ICH-E2B(R2) [26] B.5.1) (див.VI.6.2.2.4).

Якщо про підозрювані побічні реакції повідомляється в описовій частині і текстові описання викладено однією з офіційних мов ЄС окрім англійської, власнику реєстраційного посвідчення необхідно надати оригінальний дослівний текст і стисле резюме англійською мовою[50]. Країни ЄС можуть надавати текстові описання випадку своєю офіційною мовою (мовами). Для таких повідомлень, у разі запиту ЕМА або інших країн ЄС, для оцінки потенційних сигналів повинні бути забезпечені переклади на англійську мову (стаття 28 (4) ІП 520/2012 [6]).

Додаткові документи, наявні у відправника повідомлення, доступні лише місцевою мовою, повинні перекладатися тільки на вимогу отримувача.

VI.C.6.2.2.10. Анулювання випадків

Відповідно до настанови ICH-E2B(R2) [26], анулювання випадків побічних реакцій слід використовувати для зазначення того, що раніше надане повідомлення слід розцінювати як недійсне, наприклад, коли виявилося, що випадок помилковий, або якщо це дублікат. Дуже важливо зазначати ті ж самі номери в полях даних «Унікальний ідентифікатор повідомлення, присвоєний відправником) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.0.1) і «Міжнародний унікальний номер випадку» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10), що і в раніше відправлених повідомленнях стосовно цього випадку.

[50] На практиці, оригінальний текст наданий першоджерелом офіційною мовою Союзу, крім англійської, повинен бути включений в ICSR, якщо він на прохання держави-члена, де сталася реакція або ЕМА.

Анульований випадок – це випадок, що більше не повинен враховуватися в процедурах оцінки. Процес анулювання випадку супроводжується інформуванням відправником повідомлення отримувача про те, що випадок більше не дійсний. Однак, випадок має зберігатися у базі даних з фармаконагляду відправника для цілей аудиту.

Принципи, що повинні враховуватися при анулюванні випадку, детально викладені в VI. Додаток 5.

VI.C.6.2.3. Особливі ситуації

VI.C.6.2.3.1. Застосування лікарських засобів під час вагітності або годування груддю

Загальні рекомендації наведено в VI.B.6.1.

Що стосується надання повідомлень в електронній формі про випадки виникнення побічних реакцій типу «батьки-дитина/плід», необхідно дотримуватися наступних вимог:

- у ситуації, коли плід або немовля піддається впливу одного або декількох лікарських засобів через одного з батьків і у нього виникає одна або більше підозрюваних побічних реакцій (за виключенням мимовільного аборту/загибелі плоду), у одному й тому ж повідомленні потрібно надавати інформацію про матір(батька) та дитину/плід. Ці випадки розглядаються як повідомлення «батьки-дитина/плід». Інформація, представлена у розділі B.1 «Характеристики пацієнта» ICH-E2B(R2) [26], стосується тільки дитини/плоду. Характеристики, що стосуються батьків (матері або батька), які застосовували підозрюваний лікарський засіб, повинні бути представлені в полі «Інформація про матір(батька) для повідомлення «батьки-дитина/плід» (ICH-E2B(R2) [26] B.1.10). Якщо обоє батьків приймали підозрюваний лікарський засіб, тоді в полі B.1.10 «Інформація про матір(батька) для повідомлення «батьки-дитина/плід» ICH-E2B(R2) [26] повинні бути зазначені дані матері. В полі даних B.5.1 «Опис випадку, включаючи клінічний перебіг, терапевтичні заходи, наслідок та іншу відповідну інформацію» ICH-E2B (R2) [26] необхідно надати усю інформацію про випадок, у тому числі дані батька.
- Якщо побічні реакції виникли як у матері(батька), так і в дитини/плода, то потрібно створити два різні повідомлення, тобто одне щодо матері(батька) і одне щодо дитини/плоду, але вони повинні бути поєднані за допомогою поля даних A.1.12 «Номер повідомлення, що пов’язане з даним повідомленням» ICH-E2B(R2) [26] у кожному з цих повідомлень.
- Якщо у дитини не виникало побічної реакції, то не потрібно використовувати повідомлення «батьки-дитина/плід», тобто розділ B.1 «Характеристики пацієнта» ICH-E2B(R2) [26] включає тільки дані матері або батька, у кого спостерігалися підозрювані побічні реакції.

- У випадках, що стосуються викидня чи раннього мимовільного аборту, повідомлення заповнюється тільки для матері, тобто у розділі B.1 «Характеристики пацієнта» ICH-E2B (R2) [26] зазначаються дані матері. Проте, якщо підозрюваний лікарський засіб застосовував батько, у полі даних B.4.k.19 «Додаткова інформація про лікарський засіб» (ICH-E2B(R2) [26]) необхідно це вказати.

VI.C.6.2.3.2. Випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій, що були опубліковані в науковій літературі

Вимоги щодо моніторингу випадків виникнення підозрюваних побічних реакцій внаслідок прийому лікарського засобу, описані у науковій та медичній літературі, викладені у VI.C.2.2.3. Що стосується надання повідомлень про вказані вище випадки, що опубліковані в науковій та медичній літературі, в електронному вигляді, то слід дотримуватися наступних вимог:

- Літературні джерела повинні бути зазначені в полі даних A.2.2 «Літературне джерело(а)» (ICH-E2B(R2) [26]) у відповідності з Ванкуверською системою (відомою як «Ванкуверський стиль»), розробленою Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (ст. 28 (3) (b) ІП 520/2012 [6]). Стандартний формат, а також формати для особливих ситуацій можна знайти за наступним посиланням: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med. 1997; 336: 309-15[51].
- У полі даних B.5.1 «Опис випадку, включаючи клінічний перебіг, терапевтичні заходи, наслідок та іншу відповідну інформацію» (ICH-E2B(R2) [26]) необхідно надати вичерпне резюме статті англійською мовою (ст. 28 (3) (b) ІП 520/2012 [6]).
- На запит ЕМА, для специфічного аналізу з безпеки, власник реєстраційного посвідчення, який надав первинне повідомлення, повинен надати копію та переклад відповідної статті англійською мовою, з врахуванням обмежень щодо авторських прав (ст. 28 (3) ІП 520/2012 [6]). Слід дотримуватись рекомендацій, викладених в VI. Додаток 2.10 щодо відправки статті поштою.
- Слід дотримуватись рекомендацій, наданих в VI. Додаток 2.10 щодо повідомлення про декілька випадків, опублікованих в одній статті.

[51] Ванкуверські рекомендації також доступні на веб-сайті Міжнародного комітету редакторів медичних журналів http://www.icmje.org

VI.C.6.2.3.3. Підозрювані побічні реакції, що виникли внаслідок передозування, зловживання, застосування не за показаннями, неправильного застосування, медичної помилки, впливу, пов'язаного з професійною діяльністю

Загальні принципи описані у VI.B.6.3.

Якщо випадок передозування, зловживання, застосування не за показаннями, медичної помилки або впливу, пов’язаного з професійною діяльністю повідомляється з клінічними наслідками, в поле даних B.2.i.1 «Реакція/явище згідно термінології MedDRA (Lowest Level Term)» (ICH-E2B(R2) [26]) необхідно, крім спостережуваних підозрюваних побічних реакцій, надати код терміну найнижчого рівня термінології MedDRA, що найкраще описує повідомлене передозування, зловживання, застосування не за показаннями, медичної помилки або впливу, пов’язаного з професійною діяльністю, відповідно до рекомендацій, включених в останню версію ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users «MedDRA Term Selection: Points to Consider» (MTS:PTC).

VI.C.6.2.3.4. Відсутність терапевтичного ефекту

Загальні принципи описані у VI.B.6.4.

Якщо першоджерело підозрює відсутність терапевтичного ефекту, у полі даних B.2.i.1 «Реакція/явище згідно термінології MedDRA (Lowest Level Term)» (ICH-E2B(R2) [26]) необхідно надати код терміну найнижчого рівня термінології MedDRA, що найкраще описує повідомлену відсутність терапевтичного ефекту, відповідно до рекомендацій, включених в останню версію інструкції ICH для користувачів MedDRA.

За виключенням випадків, коли погіршується перебіг захворювання, у полі даних B.2.i.1 «Реакція/явище згідно термінології MedDRA (Lowest Level Term)» (ICH-E2B(R2) [26]) не потрібно включати показання, за яким призначався підозрюваний лікарський засіб.

Ті ж вимоги формування та надання звітів як для серйозних повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою (див. VI.C.4) повинні застосовуватися у тих випадках, пов’язаних з фармакологічною групою, для яких, як описано в VI.B.6.4, повідомлення про відсутність терапевтичного ефекту повинні бути надані впродовж 15 днів. За відсутності критерію серйозності, допускається надання повідомлення протягом 15 днів як несерйозного.

VI.C.6.2.3.5. Підозрювані побічні реакції, пов'язані з дефектом якості або фальсифікованими лікарськими засобами

Вимоги щодо повідомлень представлені в VI.C.2.2.4. Нижче надаються рекомендації щодо того, як чітко ідентифікувати випадки, пов’язані з

застосування лікарських засобів з дефектами якості чи фальсифікованими лікарськими засобами, при обміні даними між зацікавленими сторонами:

а. Дефекти якості

У полі даних B.2.i.1 «Реакція/явище згідно термінології MedDRA (Lowest Level Term)» (ICH-E2B(R2) [26]) повідомлення про підозрювану побічну реакцію, пов'язану з підозрюваним або підтвердженим дефектом якості лікарського засобу, слід вказати код терміну найнижчого рівня термінології MedDRA, що найкраще описує даний дефект якості.

б. Фальсифіковані лікарські засоби

У полі даних B.2.i.1 «Реакція/явище згідно термінології MedDRA (Lowest Level Term)» (ICH-E2B(R2) [26]) повідомлення про виникнення підозрюваної побічної реакції, пов'язаної з застосуванням підозрюваного або підтвердженого фальсифікованого[52] інгредієнту, діючої речовини чи лікарського засобу слід вказати код терміну найнижчого рівня термінології MedDRA, що найкраще описує повідомлену інформацію. Інформація про підозрюваний лікарський засіб, діючу(і) речовину(и) або допоміжну(і) речовину(и), повідомлена першоджерелом, повинна бути зазначена у полі даних B.4.k.2.2 «Назва лікарського засобу» (ICH-E2B(R2) [26] та/або B.4.k.2.2 «Діюча речовина(и)» ICH-E2B(R2) [26].

VI.C.6.2.3.6. Підозрювана передача збудника інфекції з лікарським засобом

Вимоги щодо надання повідомлень представлені у VI.C.2.2.5.

Кодування підозрюваної передачі збудника інфекції через лікарський засіб в полі даних B.2.i.1 «Реакція/явище згідно термінології MedDRA (Lowest Level Term)» (ICH-E2B(R2) [26]) повинно проводитися у відповідності до останньої версії інструкції ICH для користувачів MedDRA.

Крім того, якщо було зазначено збудник інфекції, то у полі даних B.2.i.1 «Реакція/явище згідно термінології MedDRA (Lowest Level Term)» ICH-E2B(R2) [26] потрібно вказати код терміну MedDRA найнижчого рівня, що відповідає збуднику інфекції.

VI.C.6.2.3.7. Повідомлення, що надходять з організованих систем збору даних та інших систем

Загальні вимоги щодо надання повідомлень про випадки виникнення побічних реакцій у післяреєстраційних дослідженнях вказані у VI.C.1. і VI.C.2.2.2. Повідомлення про побічну реакцію з таких досліджень повинні містити інформацію про вид дослідження, його назву та номер, присвоєний спонсором, або реєстраційний номер дослідження (ст. 28 (3) (c) ІП 520/2012 [6]). Ці дані

[52] Як представлено в законодавстві ЄС (Директива 2011/62/ЄС).

повинні бути вказані в розділі A.2.3 «Ідентифікація дослідження» ICH E2B(R2) [26].

Вимоги щодо надання повідомлень про випадки виникнення побічних реакцій під час програм підтримки пацієнтів або програм маркетингових досліджень надані у VI.C.2.2.11.

В залежності від:

- виду системи збору даних, і
- того, чи належить підозрюваний лікарський засіб до системи збору даних,

застосовуються наступні правила надання повідомлень:

1. Для випадків виникнення підозрюваних побічних реакцій, (а) пов'язаних з виникненням тих побічних явищ, для яких у протоколах неінтервенційних післяреєстраційних досліджень не зазначено інше і вимагається їх систематичний збір (див. VI.C.1.2.1), (б) тих, що походять з програм застосування незареєстрованих лікарських засобів у зв'язку з виключними обставинами (compassionate use), застосування лікарського засобу пацієнтами на поіменній основі (named patient use), що проводяться в ЄС, у яких вимагається активний збір випадків побічних явищ (див. VI.C.1.2.2), чи (в) тих, що походять з програм підтримки пацієнтів або ринкових досліджень (див. VI.C.2.2.11):

   – коли підозрюється, що виникнення побічної реакції пов'язане із застосуванням хоча б одного з досліджуваних лікарських засобів (лікарських засобів, що постачаються):

   - повідомлення про виникнення побічної реакції розцінюються як повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних (solicited);
   - поле даних A.1.4 «Тип повідомлення» ICH E2B(R2) [26] повинно містити значення «звіт з дослідження»;
   - поле даних A.2.3.3 «Вид дослідження, в ході якого спостерігалась реакція(ї)/явище(а)» ICH E2B(R2) [26] повинно містити значення «інші дослідження» або «застосування конкретними пацієнтами».

   – коли підозрюється, що виникнення побічної реакції пов'язане тільки із застосуванням лікарського засобу, що не входить до організованої системи збору даних, і немає взаємодії з досліджуваним лікарським засобом, що постачається:

   - повідомлення вважається спонтанним тому, що передає підозру первинного джерела;
   - поле даних A.1.4 «Тип повідомлення» ICH E2B(R2) [26] повинно містити значення «спонтанне».

2. Для випадків виникнення підозрюваних побічних реакцій, (i) пов’язаних з тими побічними явищами, для яких у протоколах неінтервенційних післяреєстраційних досліджень зазначено інше і не вимагається їх систематичний збір (див. VI.C.1.2.1), або (ii) тих, що походять з програм застосування незареєстрованих лікарських засобів у зв’язку з виключними обставинами (compassionate use), застосування лікарського засобу пацієнтами на поіменній основі (named patient use), що проводяться в ЄС, у яких не вимагається активний збір випадків побічних явищ (див. VI.C.1.2.2):
   - повідомлення вважається спонтанним; тому, що передає підозру первинного джерела;
   - поле даних A.1.4 «Тип повідомлення» ICH E2B(R2) [26] повинен містити значення «спонтанне».
3. Щодо випадків виникнення підозрюваних побічних реакцій під час клінічних випробувань, що підпадають під дію Директиви 2001/20/ЄС [15], у ситуаціях, коли підозрюється, що побічна реакція пов’язана з прийомом не досліджуваного лікарського засобу (або іншого лікарського засобу, що не є предметом клінічного дослідження), і відсутня взаємодія з ним:
   - повідомлення вважається спонтанним; тому, що передає підозру первинного джерела;
   - поле даних A.1.4 «Тип повідомлення» ICH E2B(R2) [26] повинно містити значення «спонтанне».

Усі повідомлення про побічні реакції, що надаються до бази даних EudraVigilance, та що походять з післяреєстраційних досліджень, та не підпадають під дію Директиви 2001/20/ЄС [15] щодо клінічних випробувань, повинні бути представлені в EVPM (див. VI.C.6.2.1). Зазначена умова діє також для випадків виникнення побічних реакцій, що спостерігалися під час клінічних випробувань, не пов’язаних з досліджуваним лікарським засобом.

VI.C.6.2.3.8. Отримання мінімуму інформації, що дозволяє ідентифікувати випадок

Після отримання мінімуму інформації, якої бракувало для того, щоб повідомлення про побічну реакцію вважалося валідним (див.VI.B.2), діють наступні правила:

- у полі даних A.1.6 «Дата отримання початкового повідомлення від першоджерела» (ICH-E2B(R2) [26] потрібно зазначити дату отримання первинного невалідного повідомлення про побічні реакції;
- у полі даних A.1.7 «Дата отримання найостаннішої інформації до цього повідомлення» (ICH-E2B(R2) [26] потрібно зазначити дату, коли стали відомими всі чотири елементи необхідного мінімуму інформації;

- у описі випадку (поле даних B.5.1 ICH-E2B(R2) [26] необхідно пояснити, що деякі з чотирьох елементів були відсутні в первинному повідомленні;
- як і для всіх інших повідомлених випадків, контроль за дотриманням строків надання повідомлень здійснюється за допомогою поля даних «Дата отримання найостаннішої інформації до цього повідомлення» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.7).

VI.C.6.2.4. Якість повідомлень про побічні реакції, що надаються в електронній формі, і вирішення проблеми дублювання

Для здійснення діяльності з фармаконагляду база даних EudraVigilance повинна містити дані про всі випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій, що підлягають повідомленню відповідно до Директиви 2001/83/ЄС [1] та Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]. Це стосується усіх лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в ЄС.

Вказана вище база даних повинна відповідати найвищим міжнародно визнаним стандартам якості даних.

Для досягнення цих цілей, уповноважені органи країн ЄС та власники реєстраційних посвідчень повинні дотримуватися:

- вимог законодавства ЄС до надання повідомлень в електронній формі;
- концепції структурування даних, кодування і надання повідомлень у відповідності до законодавства ЄС, настанов, стандартів і принципів, зазначених в VI.C.6.2.2.1.

Зазначені вище вимоги є необхідною умовою для належного функціонування Європейської бази даних з фармаконагляду.

ЕМА, у співпраці із зацікавленими сторонами, які надають повідомлення про побічні реакції до Європейської бази даних з фармаконагляду (EudraVigilance), несе відповідальність за операційні процедури, що гарантують високу якість і цілісність інформації, зібраної в зазначеній базі (ст. 25 (3) Регламенту (ЄС) № 726/2004) [5]. Це включає також моніторинг використання термінології, зазначеної у розділі IV ІП 520/2012 (стаття 25(3) ІП 520/2012 [6]).

Необхідно створити спеціальні процедури і процеси системи якості для забезпечення:

- надання точних і достовірних (що можливо перевірити) даних про випадки виникнення серйозних і несерйозних підозрюваних побічних реакцій до Європейської бази даних з фармаконагляду в 15-денний або 90- термін (стаття 11 (1) (c) ІП 520/2012 [6]);
- якості, цілісності і повноти наданої інформації про ризики лікарських засобів, у тому числі процесів уникнення надсилання повідомлень-дублікатів (стаття 11 (1) (d) ІП 520/2012 [6]).

У зв'язку з цим, уповноважені органи країн ЄС та власники реєстраційних посвідчень повинні мати систему аудиту, що забезпечує найвищу якість повідомлень про побічні реакції, що надаються в електронному вигляді до EudraVigilance в належний строк, та що дозволяє виявляти дублікати повідомлень в їх системах. Надані повідомлення про побічні реакції повинні містити усю відому інформацію про випадок, нескороченим за форматом та змістом.

Високорівневі блок-схеми робочих процесів і опис процесів контролю якості повідомлень про побічні реакції, виявлення і управління дублікатами надано в VI. Додаток 6 і VI. Додаток 7. Подальші інструкції щодо виявлення дублікатів повідомлень містяться в Настанові з виявлення та видалення дублікатів повідомлень про побічні реакції (ICSRs) EMA/13432/2009.

EMA буде проводити на регулярній основі контроль якості, цілісності та відповідності строків надання повідомлень усіма організаціями, що відправляють їх до Європейської бази даних з фармаконагляду. Зазначеним організаціям будуть надаватися результати цього моніторингу.

VI.C.6.2.5. Повторне надання в електронному вигляді повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою при їх обміні між кількома відправниками та отримувачами

Цей розділ стосується вимог, що повинні виконуватись при електронному обміні повідомленнями між кількома відправниками та отримувачами (наприклад, за наявності договірної угоди, повідомлення про побічні реакції з третіх країн спочатку надаються власником реєстраційного посвідчення за межами ЄС іншому власнику реєстраційного посвідчення в ЄС, а звідти - в EMA). Дана умова також діє під час періоду тимчасових заходів, коли, на основі вимог щодо надання повідомлень, які детально викладені у VI.C.4.1, повідомлення про побічні реакції, що походять з ЄС, надаються власниками реєстраційних посвідчень до уповноваженого органу в країні ЄС, де виникла побічна реакція, а потім повторно надаються до бази даних EudraVigilance.

Під час процесу повторної передачі інформація про випадок побічної реакції не повинна видалятися або змінюватись, крім ситуацій, якщо відправнику, який здійснює передачу даних, доступна нова інформація про випадок.

Винятки поширюються на наступні поля даних та розділи:

- «Унікальний номер повідомлення, присвоєний відправником» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.0.1);
- «Дата цієї передачі повідомлення» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.3);
- «Дата отримання початкового повідомлення від першоджерела» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.6) для первинних повідомлень;

- «Дата отримання найостаннішої інформації до цього повідомлення» (ICH-E2B(R2) [26] A.1.7);
- «Інформація про відправника та отримувача повідомлення» (ICH-E2B(R2) [26] A.3);
- «Зв’язок лікарського засобу з реакцією(ями)/явищем(ами)» (ICH-E2B(R2) [26] B.4.k.18);
- «Діагноз/синдром відправника та/або декласифікація реакції/явища» (ICH-E2B(R2) [26] B.5.3);
- «Коментар відправника» (ICH-E2B (R2) [26] B.5.4).

З метою поліпшення якості даних, у випадку виявлення помилок чи неузгодженості інформації у повідомленні, особа, яка здійснює передачу повідомлення, повинна звернутися до його автора, який повинен внести відповідні виправлення. Однак, якщо це не може бути зроблено в межах відповідних строків надання повідомлень, особа, яка здійснює передачу повідомлення, може виправити інформацію, що була неправильно структурована.

Крім того, будь-який партнер з обміну електронними даними повинен дотримуватися правил ICH-E2B(R2) [26] щодо надання даних з подальшого відстеження, згідно з якими «Міжнародний унікальний номер випадку» (ICH-E2B (R2) [26] A.1.10) повинен підтримуватися відповідно до настанови ICH-E2B(R2) [26]. Недотримання цих вимог ставить під загрозу управління електронними даними про випадки і потенційно призводить до непотрібного дублювання повідомлень в базі даних отримувача.

VI.C.6.2.6. Надання повідомлень в електронній формі через центральний офіс компанії

Якщо фармацевтична компанія вирішила централізувати надання повідомлень про побічні реакції в електронній формі (наприклад, шляхом їх надання через центральний офіс), необхідно враховувати наступне:

- порядок централізованого надання повідомлень про випадки виникнення побічних реакцій повинен бути чітко описаний в мастер-файлі системи фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення і у внутрішніх стандартних операційних процедурах;
- центральний офіс компанії, який буде здійснювати надання повідомлень, повинен бути зареєстрований у базі даних EudraVigilance;
- ті ж принципи можуть застосовуватися до надання повідомлень про побічні реакції уповноваженими органами у країнах ЄС власникам реєстраційних посвідчень протягом періоду тимчасових заходів, тобто уповноважені органи у країнах ЄС надають повідомлення в електронному вигляді до центрального офісу компанії, а не в місцеві філії.

VI.C.6.3. Надання інформації про лікарські засоби в електронному вигляді

Для підтримки цілей Директиви 2001/83/ЕС [1] та Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], положення, передбачені в другому абзаці статті 57(2) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5], що стосуються електронного надання і оновлення інформації про лікарські засоби для людини, що зареєстровані для продажу або зареєстровані в ЄС, повинні виконуватись власниками реєстраційних посвідчень. У цьому аспекті, вони застосовують міжнародно узгоджені формати і терміни, описані в розділі IV ІП 520/2012 [6]. Рекомендації, що стосуються електронного надання інформації про лікарські засоби, розміщені на сайті ЕМА[53] (В Україні – на сайті Центру [N]).

[53] Див. EMA documents for electronic submission of information on medicines: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000336.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580410138&jsenabled=true

VI. Додаток 1. Ідентифікація біологічних лікарських засобів

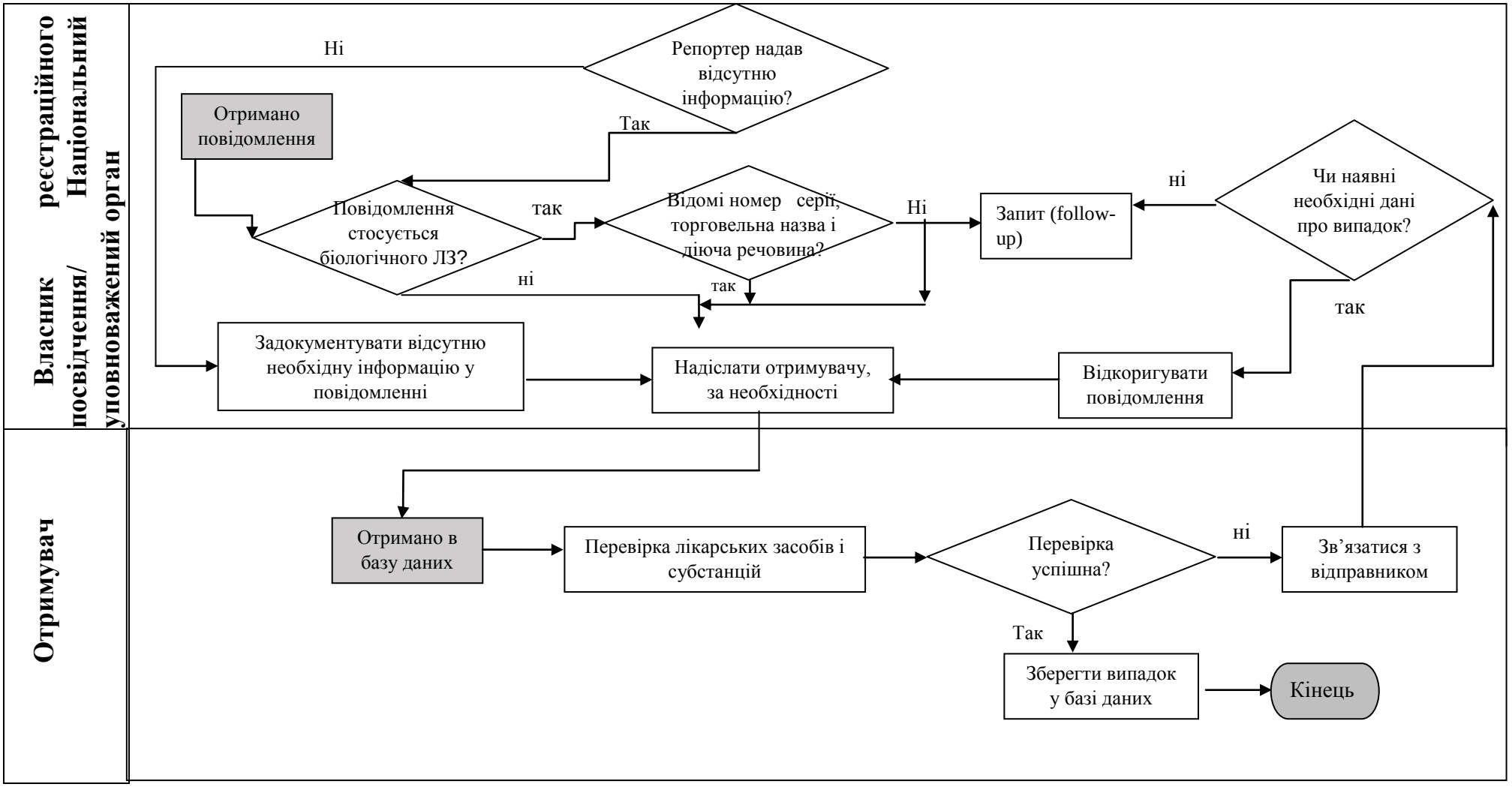


Рисунок 2 - Схема робочого процесу – Ідентифікація біологічних лікарських засобів

Таблиця 2 - Опис процесу – Ідентифікація біологічних лікарських засобів

№	Крок	Опис	Відповідальна організація
1	Початок. Отримано повідомлення.	День 0. Отримана інформація про випадок побічної реакції, у розвитку якої підозрюється лікарський засіб біологічного походження.	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
2	Чи стосується повідомлення біологічного лікарського засобу?	Якщо так, перейдіть до кроку 3. Якщо ні, перейдіть до кроку 4.	
3	Чи відома інформація про номер серії, торговельну назву і діючу речовину і чи можна їх ідентифікувати?	Якщо Так, створіть повідомлення про випадок, надайте його належному отримувачу (крок 3). Якщо наявний більше ніж один номер серії, введіть номер серії, що відповідає побічній реакції в розділі «Лікарський засіб (ICH-E2B(R2) [26] B.4), а інші номери серій зазначте у описі випадку. Якщо Ні, створіть повідомлення про випадок і надайте його належному отримувачу (крок 3) та зверніться до джерела за відсутньою інформацією (крок 3.1).	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
3.1	Зворотній зв’язок (follow-up) з джерелом повідомлення	Зв’яжіться з репортером з метою отримання відсутньої інформації.	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
3.2	Чи змогло джерело повідомлення надати необхідну відсутню інформацію?	Якщо так, то поверніться до кроку 1 – створіть нову версію (follow-up) повідомлення і надайте її належному отримувачу. Якщо ні, задокументуйте це (крок 3.3).	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
3.3	Задокументувати необхідну	Задокументуйте в інформації про випадок, що ви запитували	Власник реєстраційного

	відсутню інформацію про випадок.	необхідну відсутню інформацію, однак джерело повідомлення не змогло або не забажало її надати.	посвідчення/ Національний уповноважений орган
4	Надіслати отримувачу, якщо необхідно.	Якщо вимагається передати інформацію про випадок отримувачу, передайте дані про випадок в електронному вигляді, у форматі ICH-E2B(R2) [26] у відповідний термін (15 або 90 днів) відповідному отримувачу.	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
5	Отримати повідомлення в базі даних з фармаконагляду.	Отримати дані про випадок в електронному вигляді і завантажити їх до бази даних з фармаконагляду.	Отримувач
б	Перевірити лікарські засоби і діючі речовини	Перевірте наявність даних у полях даних, що містять інформацію про назви лікарських засобів і діючих речовин, щоб переконатися, що торговельна назва, діюча речовина і номер серії наявні і можуть бути ідентифіковані. Це додаткова перевірка крім звичайної перевірки.	Отримувач
7	Перевірка пройшла успішно?	Якщо Так, збережіть повідомлення про випадок побічних реакцій у базі даних з фармаконагляду (крок 8). Якщо Ні, зв’яжіться з відправником повідомлення (крок 7.1).	Отримувач
7.1	Зворотній зв’язок з відправником.	Зв’яжіться з відправником щодо відсутніх або неідентифікованих даних.	Отримувач
7.2	Чи наявні усі необхідні дані про випадок?	Після отримання запиту від отримувача перевірте дані про випадок для виявлення того, чи запитувана відсутня або неідентифікована інформація вже міститься у файлі даних про випадок. Якщо вона міститься у файлі, відкоригуйте дані про випадок (крок 7.3). Якщо інформація не міститься у файлі, зв’яжіться з джерелом повідомлення для	Власник реєстраційного посвідчення / Національний уповноважений орган

		одержання необхідної інформації (крок 3.1).	
7.3	Відкоригувати дані про випадок.	Внесіть виправлення до даних про випадок, включивши відсутню інформацію, і відправте оновлену версію повідомлення отримувачу (етап 4).	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
8	Зберегти дані про випадок у базі даних з фармаконагляду.	Збережіть повідомлення про випадок побічної реакції у базі даних з фармаконагляду.	Отримувач
9	Кінець.	Дані про випадок побічної реакції доступні для виявлення сигналів і якісного аналізу даних.	

VI. Додаток 2. Детальна інструкція з моніторингу медичної та наукової літератури.

VI. Додаток 2.1. Коли слід починати і завершувати пошук у науковій і медичній літературі

Специфічні вимоги щодо моніторингу наукової та медичної літератури надані у VI.C.2.2.3.

Крім надання повідомлень про серйозні та несерйозні побічні реакції та представлення їх у регулярно оновлюваних звітах з безпеки лікарських засобів, власник реєстраційного посвідчення зобов'язаний слідкувати за міжнародним досвідом застосування лікарського засобу у період після подання заяви на державну реєстрацію та отриманням реєстраційного посвідчення. Міжнародний досвід включає опубліковану наукову та медичну літературу. Моніторинг літератури у цей період часу повинен проводитись з метою виявлення публікацій, що містять інформацію, яка може вплинути на співвідношення ризик-користь лікарського засобу. З метою підготовки регулярно оновлюваних звітів з безпеки лікарських засобів (див. Модуль VII), та повідомлень про нові питання з безпеки (див. VI.C.2.2.6), вимога щодо моніторингу літератури відноситься до будь-якого лікарського засобу, що знаходиться на ринку. Моніторинг літератури повинен здійснюватися для всіх зареєстрованих лікарських засобів, незалежно від їх комерційного статусу. Цей моніторинг також повинен розпочинатися з моменту подання заяви на державну реєстрацію та здійснюватися протягом періоду дії реєстраційного посвідчення.

VI. Додаток 2.2. Де вести моніторинг

Статті, що стосуються безпеки застосування лікарських засобів, як правило, публікуються у загальновизнаних наукових і медичних журналах, однак, нова та важлива інформація може вперше озвучуватись на міжнародних симпозіумах або в локальних журналах. Хоча найбільш відомі бази даних (наприклад, Medline) й охоплюють більшість наукових та медичних журналів, однак найбільш важливі статті можуть публікуватися в дуже спеціалізованих

медичних виданнях, зокрема, що стосуються окремих видів лікарських засобів (наприклад, лікарських засобів рослинного походження) або коли проблема з безпеки є об'єктом доклінічного дослідження. Власник реєстраційного посвідчення повинен визначити найбільш відповідне літературне джерело для кожного лікарського засобу.

Для виявлення повідомлень про побічні реакції найчастіше використовуються такі бази даних літературних джерел як Medline, EMBASE і Excerpta Medica. Ці бази даних охоплюють широку медичну тематику. Можуть використовуватися й інші загальновизнані відповідні системи. Провайдери баз даних можуть надати поради щодо джерел записів, актуальності даних та особливостей включення джерел до бази даних. Найкращою практикою є обрання однієї або декількох баз даних, що найбільш підходять для конкретного лікарського засобу. Наприклад, оцінка співвідношення ризик-користь, проблеми з безпеки, що виявляються в ході доклінічних досліджень, можуть вимагати регулярного перегляду бази даних, що має менш медичну спрямованість і включає більше публікацій, які базуються на лабораторних дослідженнях.

Для виявлення повідомлень про випадки виникнення побічних реакцій та включення у регулярно оновлювані звіти з безпеки, слід переглядати відповідні опубліковані тези конференцій, зустрічей і чорнові рукописи. Власникам реєстраційних посвідчень необов'язково приймати участь у всіх таких зустрічах, однак, якщо персонал компанії присутній на них або якщо вони проводяться власником реєстраційних посвідчень, то вважається, що відповідні статті будуть наявні в його системі фармаконагляду. Крім того, необхідно переглядати літературні джерела, що публікуються чи спонсоруються власником реєстраційних посвідчень, з тим, щоб усі повідомлення про побічні реакції були надані у належні строки перед публікацією.

Повідомлення про побічні реакції, що власник реєстраційних посвідчень отримав з таких джерел, повинні оброблятися так само, як і повідомлення про побічні реакції, отримані в результаті перегляду баз даних літературних джерел або медичних журналів.

У деяких базах даних індексуються та розміщуються тези важливих наукових конференцій, однак отримати з таких джерел стендові доповіді та контакти доповідачів можна дуже рідко.

VI. Додаток 2.3. Пошук в базах даних

Пошук – це більше, ніж набір ключових слів, що використовуються у запиті бази даних. Рішення про їх вибір, підхід до пошуку інформації, підбір ключових слів і застосування обмежень повинні відповідати меті пошуку. Нижче описані деякі рекомендації для організації пошуку в базах даних.

VI. Додаток 2.3.1. Точність і повнота пошуку

Медичні та наукові бази даних – це набір відомостей щодо публікацій. Усі бази даних структуровані таким чином, що полегшує організацію та пошук записів

за допомогою різних засобів, від простого тексту до складного індексувааня термінів з пов'язаними підзаголовками. Для об'єднання поняття, розширення або зниження специфічності запиту, ключові слова пошуку (текстові або індексовані) можуть бути пов'язані за допомогою логічних операторів і кодів приблизності. Крім того, можна використовувати фільтри результатів пошуку. Застосування ключових слів при здійсненні пошуку означає, що результат пошуку за обсягом буде меншим від всієї бази наявних публікацій. Успішність пошуку можна визначити на основі точності і вибірки (чутливості) пошуку. Вибірка (чутливість) – це кількісне співвідношення отриманих в результаті пошуку записів («попадань») до загальної кількості релевантних записів, наявних в базі даних. Точність – це співвідношення доречних «попадань» до загальної кількості отриманих записів. Загальновідомо, що чим ширша повнота пошуку, тим нижча його точність.

VI. Додаток 2.3.2. Побудова пошуку

Бази даних відрізняються за структурою, часом затримки при індексації та принципом індексації нових термінів (ключових слів). У деяких базах даних зберігається інформація щодо історії індексації термінів (ключових слів) чи застосування синонімів, в інших, більш примітивних, – ні.

При побудові пошукового запиту для фармаконагляду найбільша повнота результатів пошуку досягається при введенні лише назви лікарського засобу і діючої речовини (у всіх варіантах). Однак, на практиці, для збільшення точності і зменшення обсягу результатів пошуку з метою отримання записів, що стосуються саме фармаконагляду, вводяться додаткові терміни (ключові слова) та текстові формулювання. Тобто, при побудові пошукового запиту необхідно досягати певного балансу. Тому, складні пошукові запити повинні супроводжуватися їх початковим тестуванням з тим, щоб перевірити, чи не відсіюються релевантні джерела. Однак, якогось визначеного допустимого показника втрат при пошуку не існує. Набір термінів (ключових слів) повинен відповідати використовуваній базі даних і предметові пошуку.

VI. Додаток 2.3.3. Вибір ключових слів для лікарських засобів

Пошукові запити слід будувати таким чином, щоб відбирати джерела не тільки за торговельними назвами лікарських засобів, а й за діючими речовинами. У пошуковий запит можна також включати назви допоміжних речовин, що можуть мати фармакологічний ефект. Під час вибору пошукових термінів (ключових слів) для лікарських засобів, слід враховувати наступні фактори:

- Назва діючої речовини в базі даних – проіндексований термін чи ні?
- Які варіанти написання могли використовуватися авторами (зокрема, якщо діюча речовина не проіндексована)?

- Які альтернативні назви можуть використовуватися (цифри або коди, використовувані для нещодавно розроблених лікарських засобів, хімічні назви, комерційні назви, активні метаболіти)?
- Чи з медичної точки зору виправдано проводити пошук тільки для окремої солі або компонента діючої речовини?

При пошуку повідомлень про побічні реакції може бути можливо побудувати пошуковий запит, який виключає записи про лікарські форми чи способи введення, що відрізняються від предмету пошуку, однак, обмеження повинні дозволяти включення статей, у яких ці дані не азначені. Побудова пошукового запиту повинна також передбачати можливість отримання даних про передозування лікарськими засобами, медичні помилки, зловживання, неправильне застосування, застосування не за показаннями або вплив, пов’язаний з характером професійної діяльності, які можуть бути погано проіндексовані. Пошукові запити також не повинні регулярно виключати записи про немарочні лікарські засоби або записи про інші бренди компанії.

VI. Додаток 2.3.4. Вибір ключових слів для пошуку

Як описано вище, не існує прийнятного рівня втрат при пошуку літератури з фармаконагляду. Використання пошукових термінів (простий текст або використання індексації) для побудови більш точних пошукових запитів може допомогти в організації результатів. Недоліки, що часто були виявлені у ході перевірок, які проводились уповноваженим органом, включають:

- пропуск термінів, що описують результати, наприклад, "смерть" як результат може виявитися єдиним проіндексованим терміном у разі раптової смерті;
- пропуск термінів щодо вагітності при пошуку побічних реакцій, що виникли під час вагітності, для надання повідомлень про побічні реакції;
- пропуск термінів при включенні у пошук спеціальних типів повідомлень, що необхідно також враховувати в регулярно оновлюваних звітах з безпеки лікарських засобів, наприклад:
  - повідомлення про безсимптомне передозування, застосування не за показаннями, медичну помилку або вплив, пов’язаний з характером професійної діяльності;
  - повідомлення про вагітність, що пройшла без ускладнень.

VI. Додаток 2.3.5. Фільтрація результатів пошуку

Деякі бази даних мають індексацію, що дозволяє застосовувати фільтрацію результатів пошуку, наприклад за віком, статтю, типом публікації. Фільтри результатів пошуку не завжди відображаються в "стратегії пошуку" або пошуковому рядку.

Якщо застосовуються фільтри, вони повинні відповідати меті пошуку. При пошуку у світовій базі даних наукової та медичної літератури назви і тези, як правило, викладено англійською мовою. Використання фільтрів, що обмежують результати пошуку тільки тими, що опубліковані англійською мовою, як правило, не допускається. Фільтри щодо типів пацієнтів або інших аспектів статті, наприклад "люди", повинні бути виправданим у контексті мети пошуку.

Фільтри можуть бути застосовані для отримання результатів за певний часовий проміжок, наприклад, щотижневі моніторинги можуть проводитись шляхом вказання дати початку та закінчення періоду записів. Слід проявляти обережність, щоб гарантувати, що пошук проводиться протягом усього періоду часу, наприклад, записи, які, можливо, були додані пізніше в той же день протягом дня пошуку повинні входити в наступний період пошуку. Пошук повинен також показувати усі записи, внесені протягом окремого періоду, а не тільки первинні, що увійшли або були опубліковані протягом такого періоду (таким чином, що записи, які були оновлені або додані, отримуються ретроспективно). Якщо існують сумніви, це питання має бути узгоджене з провайдером бази даних.

Хоча однією з цілей пошуку є виявлення повідомлень про побічні реакції для їх надання, використання фільтрів за типом публікації не є надійним. Повідомлення про побічні реакції можуть бути представлені у складі публікацій про огляди або дослідження, і, відповідно, такі записи можуть бути не проіндексовані як "звіти про випадки побічних реакцій", в результаті чого вони будуть недоступні для підготовки регулярно оновлюваних звітів з безпеки лікарських засобів на основі результатів пошуку, відфільтрованих за типом публікації.

VI. Додаток 2.4. Ведення записів

Записи про моніторинги літератури повинні вестися відповідно до вимог, описаних в Імплементаційній постанові, Стаття 12. Власники реєстраційних посвідчень повинні проявляти належну обачність при пошуку опублікованої наукової та медичної літератури. Доброю практикою є збереження пошукових запитів, використаних баз даних і дати проведення пошуку. Крім того, може бути корисно зберігати результати пошуку протягом відповідного періоду часу, зокрема, у випадку нульового результату. Якщо прийняття рішень задокументовано в результатах, особливо важливо зберігати цю інформацію.

VI. Додаток 2.5. Результати

Бази даних можуть показувати результати пошуку по-різному, наприклад, тільки заголовки або заголовки статей та анотації з або без термінів індексування. Деякі публікації можуть бути очевидно актуальними на перший же погляд, у той час як інші необхідно детальніше вивчати. Відповідно до вимоги, при наданні повного тексту статті та повного посилання, завжди необхідно вказувати назву, посилання та анотацію (якщо є).

VI. Додаток 2.6. Перегляд та відбір статей

Визнається, що результати пошуку є замінником актуальної статті. Таким чином, очікується, що людина, яка переглядає результати пошуку, навчена визначати актуальні статті. Це може бути професіонал з обробки даних, який має підготовку з фармаконагляду або спеціаліст з фармаконагляду зі знанням бази даних, що використовується. Документальне підтвердження того, що результати пошуку були переглянуті, допоможе продемонструвати існування системного підходу до збору інформації з літературних джерел про підозрювані побічні реакції. Рекомендується, щоб контроль якості проводився на вибірці оглядів літератури/підбірці статей для перевірки того, як первинний рецензент виявляє актуальні статті.

Поширеною проблемою у виборі відповідних статей з результатів пошуку є той факт, що часто цей процес проводиться з метою ідентифікації виключно повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою. Хоча перегляд повинен також використовуватися в якості основи для збору статей для підготовки регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу. Тому відповідні дослідження, що не містять повідомлень про індивідуальний випадок пов’язаний з безпекою також повинні бути ідентифіковані, так само як і повідомлення про явища, які не відповідають вимогам щодо формування та надання повідомлень.

Результати пошуку можуть містити достатньо інформації для того, щоб бути валідним повідомленням про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою , в такому випадку стаття повинна бути замовлена. Терміновість, з якою це відбувається, повинна відповідати змісту переглянутого матеріалу та відповідним необхідним діям з боку власника реєстраційних посвідчень.

Статті можуть бути виключені власником реєстраційних посвідчень зі звітів, якщо підозрюваним лікарським засобом є брендований лікарський засіб іншої компанії. За відсутності даних щодо джерела лікарського засобу та/або його торговельної назви, приналежність лікарського засобу визначається відповідно до статей про діючу речовину. Альтернативні причини для виключення публікацій щодо повідомлень про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою докладно описані в VI.C.2.2.3.

VI. Додаток 2.7. Нульовий день

Як описано в VI.B.7, нульовий день є датою ознайомлення організації з публікацією, що містить необхідний мінімум інформації для того, щоб сформувати повідомлення про побічну реакцію, що відповідає вимогам репортування. Ознайомлення з публікацією також можуть здійснювати будь-який персонал цієї організації або треті сторони, які мають договірні відносини з організацією. Іноді можна визначити дату, на яку запис був доступний у базі даних, хоча при щотижневому пошуку літератури, нульовий день для надання інформації про побічну реакцію, описану в анотації, визначається як дата, коли було проведено моніторинг. Для статей, що були замовлені на основі результатів пошуку літератури, нульовий день є датою, коли було отримано

інформаційний мінімум для формування валідного повідомлення про побічну реакцію. Організації повинні вживати належних заходів для швидкого отримання статей для того, щоб підтвердити випадок.

VI. Додаток 2.8. Дублікати

Відповідно до вимог до формування та надання повідомлень про побічні реакції, випадки, описані в літературі, повинні бути перевірені з метою запобігання надання дублікатів, і раніше повідомлені випадки повинні бути визначені як такі, коли були отримані. Таким чином, очікується, що повідомлення про побічну реакцію перевіряються в базі даних організації для визначення статей, про які вже було повідомлено.

VI. Додаток 2.9. Моніторинг літературних джерел як послуга

Можна використовувати послуги третьої сторони для проведення моніторингу опублікованої наукової та медичної літератури. У цьому випадку, відповідальність за виконання моніторингу та подальше надання повідомлень залишається. Передача завдань або функцій з фармаконагляду повинна бути деталізована в договорі між організацією та постачальником послуг. Характер домовленостей з третьою стороною щодо моніторингу літературних джерел може варіюватися від доступу тільки до інтерфейсу (доступ до технології) конкретної бази даних до повного моніторингу літературних джерел, аналізу і надання звітів (з використанням професійних послуг фармаконагляду, що надаються іншою організацією). Визнано, що більше однієї організації може використовувати послуги третьої сторони для проведення моніторингу щодо генериків. У цьому випадку, кожна організація повинна переконатися в тому, що моніторинг і послуги відповідають її потребам і зобов’язанням.

Якщо організація залежить від конкретного постачальника послуг з моніторингу літературних джерел, оцінка послуги (послуг) повинна проводитись з метою визначення того, чи відповідають вони потребам і зобов’язанням організації. У будь-якому випадку, умови повинні бути чітко задокументовані.

Відлік часу для надання повідомлень про побічні реакції починається з отримання інформаційного мінімуму організацією або партнером за відповідним договором (що відбудеться раніше). Дана умова також діє, коли третя сторона проводить огляд або співставлення звіту опублікованої наукової та медичної літератури з метою переконатися, що опубліковані в літературі випадки повідомляються належним чином в належний час. Таким чином, нульовим днем є день початку моніторингу, якщо мінімальні критерії наявні у анотації, а не день, коли інформація була надана організації.

VI. Додаток 2.10. Надання копій статей, опублікованих в науковій та медичній літературі в електронному форматі

До розроблення стандартів для електронної передачі файлів (наприклад, копії статей) не в рамках ICH, відправник повинен слідувати правилам, зазначеним нижче, для надання копій статей як зазначено в VI.C.6.2.3.2:

Адреса відправлення та формат статей:

1. Статті, що надаються ЕМА, повинні бути представлені у форматі PDF і надіслані електронною поштою на наступну адресу: EVLIT@ema.europa.eu.

   У відношенні копій статей з опублікованої наукової та медичної літератури, власникам реєстраційних посвідчень рекомендується зважати на питання про потенційні проблеми авторського права, особливо щодо питань електронних засобів передачі та обробки електронних копій в рамках нормативної діяльності.

2. Ім’я файлу для статей, що надсилаються в електронному форматі до ЕМА:

   Ім’я файлу для статті, що надсилається в форматі PDF, повинне точно співпадати з Унікальним глобальним ідентифікаційним номером випадку (Worldwide Unique Case Identification Number) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10.1 або A.1.10.2 за наявності), призначеним у кожному окремому випадку, який описаний в статті, і який повідомляється в форматі повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою ICH-E2B(R2) [26].

   Якщо стаття з подальшим відстеженням випадку опублікована в літературних джерелах, ім’я файлу, що містить унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку повинне бути збережене, але повинне включати порядковий номер, відокремлений дефісом.

Приклади:

- Первинне повідомлення про побічну реакцію, опубліковане у літературних джерелах: FR-ORGABC-23232321 (унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10.1));
  - Ім’я файлу статті: FR-ORGABC-23232321.pdf.
- Дані подальшого відстеження, опубліковані у літературних джерелах в окремій статті:
  - повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою під номером: FR-ORGABC-23232321 (унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку залишається незмінним (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10.1));
  - - Ім’я файлу: FR-ORGABC-23232321-1.pdf.

3. Повідомлення про випадки, описані у науковій та медичній літературі з посиланням на більше ніж одного пацієнта:

   Коли стаття описує більш ніж одного пацієнта, копія статті повинна надсилатися тільки один раз.

   Ім’я файлу статті, що надсилається в форматі PDF, повинне точно співпадати з Унікальним глобальним ідентифікаційним номером випадку)

(поле даних ICH-E2B(R2) [26] A.1.10.1 або A.1.10.2 за наявності), призначеним першому окремому випадку, що описаний в статті.

Крім того, всі повідомлення про побічні реакції, що відносяться до однієї статті, повинні містити перехресні посилання у полі даних Identification Number of The Report Which is Linked to This Report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов'язаний з даним повідомленням) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.12). Зазначене поле даних слід повторювати за необхідності, щоб вказати на всі пов'язані випадки (див. таблицю VI.2).

Таблиця 3 - Приклади для надання повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, що описані в науковій та медичній літературі з посиланням на більше ніж одного пацієнта:

	Сценарій	**Дії**
	Стаття описує підозрювані побічні реакції, що виникли менше ніж у 3 окремих пацієнтів. Повинні бути складені і надані 3 повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою для кожного окремого ідентифікованого пацієнта, описаного в статті. Кожне повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою повинне містити всю наявну інформацію про випадок.	Для випадку 1, описаного в статті: • ICH-E2B(R2) [26] A.1.10.1 унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку: UK-ORGABC-0001 • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов'язаний з даним повідомленням): UK-ORGABC-0002 • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов'язаний з даним повідомленням): UK-ORGABC-0003 • ICH-E2B (R2) [26] A.2.2 Literature reference(s) (літературні джерела): Літературні джерела, що відповідають єдиним вимогам до рукописів, які надаються в біомедичні журнали. N Engl J Med. 1997; 336:309-15. • Ім'я файлу копії статті для відправлення електронною поштою на адресу EVLIT@ema.europa.eu: UK-ORGABC-0001.pdf Для випадку 2, описаного в статті:

		• ICH-E2B(R2) [26] A.1.10.1 унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку: UK-ORGABC-0002 • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов'язаний з даним повідомленням): UK -ORGABC-0001 • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов'язаний з даним повідомленням): UK-ORGABC-0003 • ICH-E2B(R2) [26] A.2.2 Literature reference(s) (літературні джерела): Літературні джерела, що відповідають єдиним вимогам до рукописів, які надаються в біомедичні журнали. N Engl J Med. 1997; 336:309-15. • Копія статті не вимагається, оскільки вона вже була надана для випадку 1. Для випадку 3, описаного в статті: • ICH-E2B(R2) [26] A.1.10.1 унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку: UK-ORGABC-0003 • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов'язаний з даним повідомленням): UK -ORGABC-0001 • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов'язаний з даним повідомленням): UK-ORGABC-0002 • ICH-E2B(R2) [26] A.2.2 Literature reference(s) (літературні джерела):

		Літературні джерела, що відповідають єдиним вимогам до рукописів, які надаються в біомедичні журнали. N Engl J Med. 1997; 336:309-15. • Копія статті не вимагається, оскільки вона вже була надана для випадку 1.
	Стаття описує підозрювані побічні реакції, що виникли більше ніж у 3 окремих пацієнтів. Повинні бути складені і надані повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою по одному для кожного окремого ідентифікованого пацієнта, описаного в статті. Кожне повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою повинне містити всю наявну інформацію про випадок. Перехресні посиланнями з усіма пов'язаними повідомленнями про індивідуальний	Для повідомлень про побічні реакції, що стосуються однієї статті, перехресні посилання в полі даних ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification Number of The Report Which is Linked to This Report (ідентифікаційний номер звіту, що пов'язаний з даним звітом) слід надавати наступним чином: • описання першого випадку повинне бути пов'язане з усіма іншими випадками, що мають відношення до тієї ж статті; • всі інші описання випадків повинні бути пов'язані лише з першим як показано в прикладі нижче. *Приклад звіту про випадки, вперше описані у науковій та медичній літературі з посиланням на велику кількість пацієнтів:* Для випадку 1, описаного в статті: • ICH-E2B(R2) [26] A.1.10.1 унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку: UK-0RGABC-0001 • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов'язаний з даним повідомленням): UK-0RGABC-0002 • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов'язаний з даним повідомленням): UK-0RGABC-0003 • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов'язаний з даним повідомленням):

	випадок, пов’язаний з безпекою з цієї статті повинні бути надані тільки в описанні першого випадку, в полі даних ICH-E2B (R2) [26] A.1.12 Identification Number of The Report Which is Linked to This Report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов’язаний з даним повідомленням). Немає необхідності повторювати всі перехресні посилання в інших повідомленнях про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою.	UK-0RGABC-0004 • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов’язаний з даним повідомленням): UK-0RGABC-000N • ICH-E2B(R2) [26] A.2.2 Literature reference(s) (літературні джерела): N Engl J Med. 1997; 336:309-15. • Ім’я файлу копії статті для відправлення електронною поштою на адресу EVLIT@ema.europa.eu: UK-0RGABC-0001.pdf. Для випадку 2, описаного в статті: • ICH-E2B(R2) [26] A.1.10.1 унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку: UK-0RGABC-0002 • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов’язаний з даним повідомленням): UK-0RGABC-0001 • ICH-E2B(R2) [26] A.2.2 Literature reference(s) (літературні джерела): N Engl J Med. 1997; 336:309-15. • Копія статті не вимагається, оскільки вона вже була надана для випадку 1. Для випадку N, описаного в статті: • ICH-E2B(R2) [26] A.1.10.1 унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку: UK-ORGABC-000N • ICH-E2B(R2) [26] A.1.12 Identification number of the report which is linked to this report (ідентифікаційний номер повідомлення, що пов’язаний з даним повідомленням): UK -ORGABC-0001

		• ICH-E2B(R2) [26] A.2.2 Literature reference(s) (літературні джерела): N Engl J Med. 1997; 336:309-15. • Копія статті не вимагається, оскільки вона вже була надана для випадку 1.

VI. Додаток 3 Процедури подання звітності

VI. Додаток 3.1 Тимчасові заходи

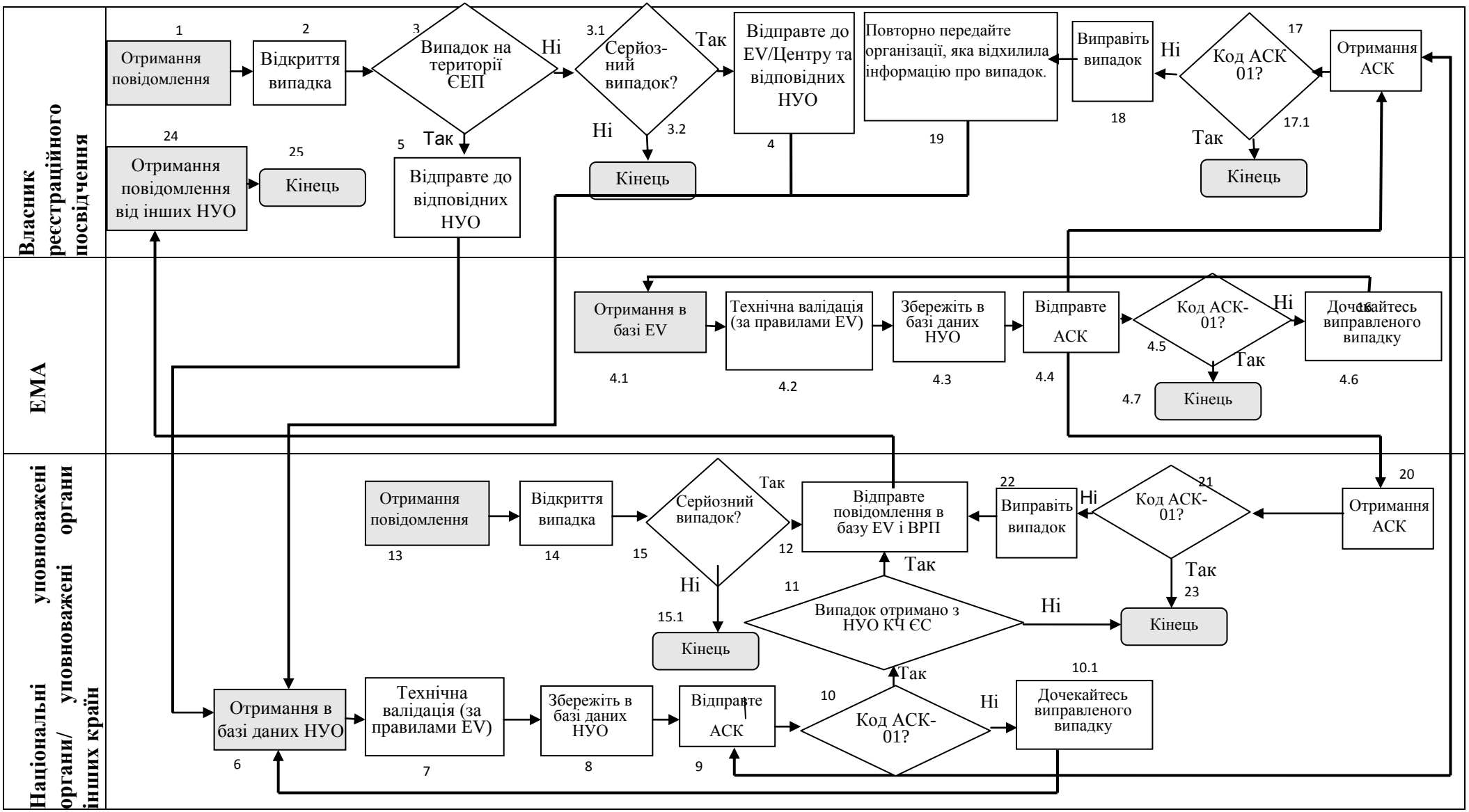


Рисунок 3 - Схема бізнес-процесів - Повідомлення про підозрювані побічні реакції в ЄС - Тимчасові заходи

Таблиця 4 - Описання процесів - Повідомлення про підозрювані побічні реакції в ЄС - Тимчасові заходи

№	Крок	Описання	Відповідальна організація
1	Початок. Отримання повідомлення.	Власник реєстраційних посвідчень отримує інформацію про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій від пацієнта, працівника з медичною та/або фармацевтичною освітою або іншої належної особи, що надає інформацію. Якщо дані про випадок було отримано від національного уповноваженого органу ЄС, не треба надавати їх до EudraVigilance (EV).	Власник реєстраційних посвідчень
2	Відкрийте випадок.	Відкрийте і створіть повідомлення про побічну реакцію.	Власник реєстраційних посвідчень
3	Дані про випадок надійшли з ЄЕП?	Побічна реакція мала місце в ЄС? Якщо Ні, перейдіть до кроку 3.1. Якщо Так, перейдіть до кроку 5.	Власник реєстраційних посвідчень
3.1	Чи є випадок серйозним?	Якщо Ні, перейдіть до кроку 3.2. Якщо Так, перейдіть до кроку 4.	Власник реєстраційних посвідчень
3.2	Кінець.	Тепер дані про випадок збережено в базі даних з фармаконагляду. Слід продовжувати вести нормальне подальше відстеження. У разі	Власник реєстраційних посвідчень

		отримання будь-яких даних з подальшого відстеження, поверніться до кроку 1.	
4	Направте дані до EudraVigilance і до відповідних національних уповноважених органів.	Передайте дані про серйозний випадок в електронному вигляді, у форматі повідомлення ICH-E2B(R2) [26] XML протягом 15-днів до EudraVigilance і відповідного національного уповноваженого органу, у разі необхідності. Обробка даних про випадок переходять до кроку 4.1 і кроку 6.	Власник реєстраційних посвідчень
4.1	Отримайте в EudraVigilance.	Отримайте повідомлення в базі даних EudraVigilance від власника реєстраційних посвідчень або національного уповноваженого органу (НУО).	ЕМА
4.2	Технічна перевірка (Правила EudraVigilance).	Кожне повідомлення, що отримується EudraVigilance, звіряється з правилами EudraVigilance, після чого створюється повідомлення про підтвердження (Acknowledgement message (ACK)), в якому зазначається, чи є валідним повідомлення і випадок(випадки), описані у ньому. Валідне повідомлення буде мати код ACK 01. Невалідне повідомлення	ЕМА

		буде мати код ACK 02 (якщо випадок, описаний в ньому, не є валідним) або 03 (якщо саме повідомлення має неправильний формат).	
4.3	Збережіть в EudraVigilance.	Як тільки дані про випадок перевірено, вони зберігаються в EudraVigilance.	ЕМА
4.4	Відправте повідомлення про підтвердження (ACK).	Повідомлення про підтвердження (ACK), створене у кроці 4.2, передається відправникові даних про випадок не пізніше 2 робочих днів після отримання таких даних. Перейдіть до кроку 16 для власників реєстраційних посвідчень, що отримують повідомлення про підтвердження (ACK). Перейдіть до кроку 20 для національних уповноважених органів, що отримують повідомлення про підтвердження (ACK). Перейдіть до кроку 4.5 для наступного кроку ЕМА.	ЕМА
4.5	Чи код повідомлення про підтвердження (ACK) дорівнює 01?	Якщо Ні, перейдіть до кроку 4.6. Якщо Так, перейдіть до кроку 4.7.	ЕМА
4.6	Дочекайтесь надання виправлених даних про випадок	Відправник повинен виправити дані про кожен випадок повідомлення про	ЕМА

		підтвердження (ACK), що має код помилки, і повторно передати їх дотримуючись встановленого терміну звітування. ЕМА повинне періодично перевіряти всі випадки повідомлення про підтвердження (ACK), що мають код помилки і для яких виправлення не були передані, та зв'язуватися з уповноваженою особою, відповідальною за фармаконагляд (УОВФ)(QPPV) щоб поінформувати її про такі випадки. Якщо відправник не вносить виправлення до даних про випадок, ця інформація повинна бути включена до оцінки якості даних і повинні бути проінформовані відповідні комітети. Поверніться до кроку 4.1 після отримання виправлених даних про випадок.	
4.7	Кінець.	Тепер дані про випадок збережено в системі EudraVigilance, подальше виявлення дублікатів та внесення записів можуть проводитись для виявлення сигналів і якісного аналізу даних.	ЕМА
5	Направте дані до відповідних національних	Передайте дані про випадок (серйозний і, якщо потрібно,	Власник реєстраційних посвідчень

	уповноважених органів.	несерйозний) в електронному вигляді, у форматі повідомлення XML ICH-E2B(R2) [26] у відповідний строк (15 або 90 днів, залежно від обставин) відповідному національному уповноваженому органу тієї країни ЄС, де мала місце побічна реакція. Якщо дана країна ЄС не вказана, тоді країна першоджерела, як правило, вважається країною, де мала місце відповідна побічна реакція.	
6	Отримайте в базі даних з фармаконагляду (PhV DB).	Отримання повідомлення від власника реєстраційних посвідчень в базі даних з фармаконагляду національного уповноваженого органу.	Національний уповноважений орган
7	Технічна перевірка (Правила EudraVigilance).	Кожне повідомлення, що отримується в базі даних з фармаконагляду національного уповноваженого органу, перевіряється на відповідність до вимог EudraVigilance, після чого створюється повідомлення про підтвердження (ACK), в якому зазначається, чи валідним є повідомлення і випадок, описаний у ньому. Валідне повідомлення буде мати код ACK 01. Невалідне повідомлення буде мати код ACK 02	Національний уповноважений орган

		(якщо випадок, описаний в ньому, не є валідним) або 03 (якщо саме повідомлення має неправильний формат).	
8	Збережіть в EudraVigilance.	Як тільки дані про випадок перевірено, вони зберігаються в базі даних фармаконагляду національного уповноваженого органу.	Національний уповноважений орган
9	Відправте повідомлення про підтвердження (ACK).	Повідомлення про підтвердження (ACK), створене у кроці 7, передається відправникові даних про випадок не пізніше 2 робочих днів після отримання таких даних. Перейдіть до кроку 16 для власників реєстраційних посвідчень, що отримують повідомлення про підтвердження (ACK). Перейдіть до кроку 10 для наступного кроку національного уповноваженого органу.	Національний уповноважений орган
10	Чи код повідомлення про підтвердження (ACK) дорівнює 01?	Якщо Ні, перейдіть до кроку 10.1. Якщо Так, перейдіть до кроку 11.	Національний уповноважений орган
10.1	Дочекайтесь надання виправлених даних про випадок	Власник реєстраційних посвідчень повинен виправити дані про кожен випадок, повідомлення про підтвердження (ACK), що містить помилку, і повторно передати їх,	Національний уповноважений орган

		дотримуючись встановленого терміну звітування. Національний уповноважений орган повинен періодично перевіряти всі випадки, повідомлення про підтвердження (АСК),що мають код помилки і для яких виправлення не були передані, і зв’язуватися з з уповноваженою особою, відповідальною за фармаконагляд (УОВФ)(QPPV) для того, щоб поінформувати її про такі випадки відсутності виправлень. Якщо відправник не вносить виправлення до даних про випадок, ця інформація повинна бути включена до усіх оцінок якості даних і повинні бути вжиті належні заходи. Поверніться до кроку 6 після отримання виправлених даних про випадок.	
11	Дані про випадок надійшли з національного уповноваженого органу країни ЄС?	Випадок мав місце на території, за яку відповідає національний уповноважений орган, що отримав інформацію? Якщо Ні, перейдіть до кроку 11.1. Якщо Так, перейдіть до кроку 12.	Національний уповноважений орган
11.1	Кінець.	Тепер дані про випадок	Національний

		збережено в базі даних з фармаконагляду національного уповноваженого органу, подальше виявлення дублікатів та внесення записів може проводитись для виявлення сигналів і якісного аналізу даних.	уповноважений орган
12	Направте дані до EudraVigilance і до власників реєстраційних посвідчень.	Передайте дані про серйозний випадок в електронному вигляді, у форматі повідомлення ICH-E2B(R2) [26] XML протягом 15-днів до EudraVigilance і власників реєстраційних посвідчень. Перейдіть до кроку 4.1 для отримання даних про випадок від EudraVigilance. Перейдіть до кроку 24 для отримання даних про випадок відповідним власником реєстраційних посвідчень.	Національний уповноважений орган
13	Початок. Отримання повідомлення.	Національний уповноважений орган отримує інформацію про випадок виникнення підозрюваної побічної реакції від пацієнта, працівника з медичною та/або фармацевтичною освітою або іншої належної особи, яка надає дану інформацію про випадок, що мав місце на території, за яку відповідає	Національний уповноважений орган

		уповноважений орган, що отримав такі дані.	
14	Відкрийте випадок.	Відкрийте і створіть повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою.	Національний уповноважений орган
15	Чи є випадок серйозним?	Якщо Ні, перейдіть до кроку 15.1 Якщо Так, перейдіть до кроку 12	Національний уповноважений орган
15.1	Кінець.	Тепер дані про випадок збережено в базі даних з фармаконагляду національного уповноваженого органу, подальше виявлення дублікатів та внесення записів можуть проводитись для виявлення сигналів і якісного аналізу даних.	Національний уповноважений орган
16	Отримайте повідомлення про підтвердження (ACK).	Отримайте повідомлення про підтвердження (ACK), зв'яжіть його з відповідним випадком і переконайтеся, що інформація про випадок була помічена як валідна.	Власник реєстраційних посвідчень
17	Чи код повідомлення про підтвердження (ACK) дорівнює 01?	Якщо Так, перейдіть до кроку 17,1. Якщо Ні, то відлік часу продовжується і інформація про випадок повинна бути виправлена і повторно передана до EudraVigilance у відповідні нормативні строки. Днем 0 залишається день, коли інформація була отримана вперше. Повідомлення про	Власник реєстраційних посвідчень

		підтвердження (ACK) з кодом 02 або 03 не є новою інформацією. Перейдіть до кроку 18 (Виправте дані про випадок).	
17.1	Кінець.	Кінець процесу передачі цієї версії даних про випадок до EudraVigilance або національного уповноваженого органу. Слід продовжувати вести нормальне подальше відстеження. У разі отримання будь-яких даних з подальшого відстеження, поверніться до кроку 1.	Власник реєстраційних посвідчень
18	Внесіть виправлення до даних про випадок.	Виправте дані про випадок для видалення помилок, вказаних у повідомленні про підтвердження (ACK).	Власник реєстраційних посвідчень
19	Повторно передайте організації, яка відхилила інформацію про випадок.	Повторно передайте виправлену інформацію про випадок організації, котра відхилила інформацію про випадок, що має код повідомлення про підтвердження (ACK) 02 або 03. Перейдіть до кроку 4.1 та/або кроку 6, у залежності від необхідності.	Власник реєстраційних посвідчень
20	Отримайте повідомлення про підтвердження (ACK).	Отримайте повідомлення про підтвердження (ACK), зв’яжіть його з відповідним випадком і переконайтеся, що інформація про випадок була помічена як валідна.	Національний уповноважений орган

21	Чи код повідомлення про підтвердження (ACK) дорівнює 01?	Якщо Так, перейдіть до кроку 23. Якщо Ні, то відлік часу продовжується і інформація про випадок повинна бути виправлена і повторно передана до EudraVigilance у відповідні нормативні строки. Днем 0 залишається день, коли інформація була отримана вперше. Повідомлення про підтвердження (ACK) з кодом 02 або 03 не є новою інформацією. Перейдіть до кроку 22 (Виправте дані про випадок).	Національний уповноважений орган
22	Внесіть виправлення до даних про випадок.	Виправте дані про випадок для видалення помилок, вказаних у повідомленні про підтвердження (ACK), і повторно передайте дані про випадок до EudraVigilance і до відповідного власника реєстраційних посвідчень (поверніться до кроку 12).	Національний уповноважений орган
23	Кінець.	Кінець процесу передачі цієї версії даних про випадок до EudraVigilance та відповідного власника реєстраційних посвідчень. Слід продовжувати вести нормальне подальше відстеження. У разі отримання будь-яких	Національний уповноважений орган

		даних подальшого відстеження, поверніться до кроку 6 або 13.	
24	Отримайте звіт від національного уповноваженого органу	Власник реєстраційних посвідчень отримує інформацію про випадок виникнення підозрюваної побічної реакції від національного уповноваженого органу. Дані про цей випадок не повинні повторно передаватися до EudraVigilance і національного уповноваженого органу, який передав їх власнику реєстраційних посвідчень	Власник реєстраційних посвідчень
25	Кінець.	Тепер дані про випадок збережено в базі даних фармаконагляду власника реєстраційних посвідчень Подальше виявлення дублікатів та внесення записів можуть проводитись для виявлення сигналів і якісного аналізу даних.	Власник реєстраційних посвідчень

VI. Додаток 3.1.1 Тимчасові заходи, що застосовуються до власників реєстраційних посвідчень

Вимоги щодо надання повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою для власників реєстраційних посвідчень, що мають дію протягом перехідного періоду, детально описані в останній версії документу EMA/321386/2012 на веб-сайті EMA.

VI. Додаток 3.1.2 Тимчасові заходи, що застосовуються до уповноважених органів країн ЄС

Таблиця 5 - Вимоги щодо надання повідомлень, що застосовуються до уповноважених органів країн ЄС - Тимчасові заходи VI. Додаток 3.2 Фінальні заходи

Процедура видачі реєстраційних посвідчень:	**Походження**	**Тип побічної реакції**	**Призначення**	**Термін надання**
Централізована Взаємне визнання, децентралізована або підлягають направленню Виключно на рівні країни	Євросоюз	Всі серйозні	• База даних EudraVigilance • Власник реєстраційних посвідчень на підозрюваний лікарський засіб	15 днів

VI. Додаток 3.2. Фінальні заходи

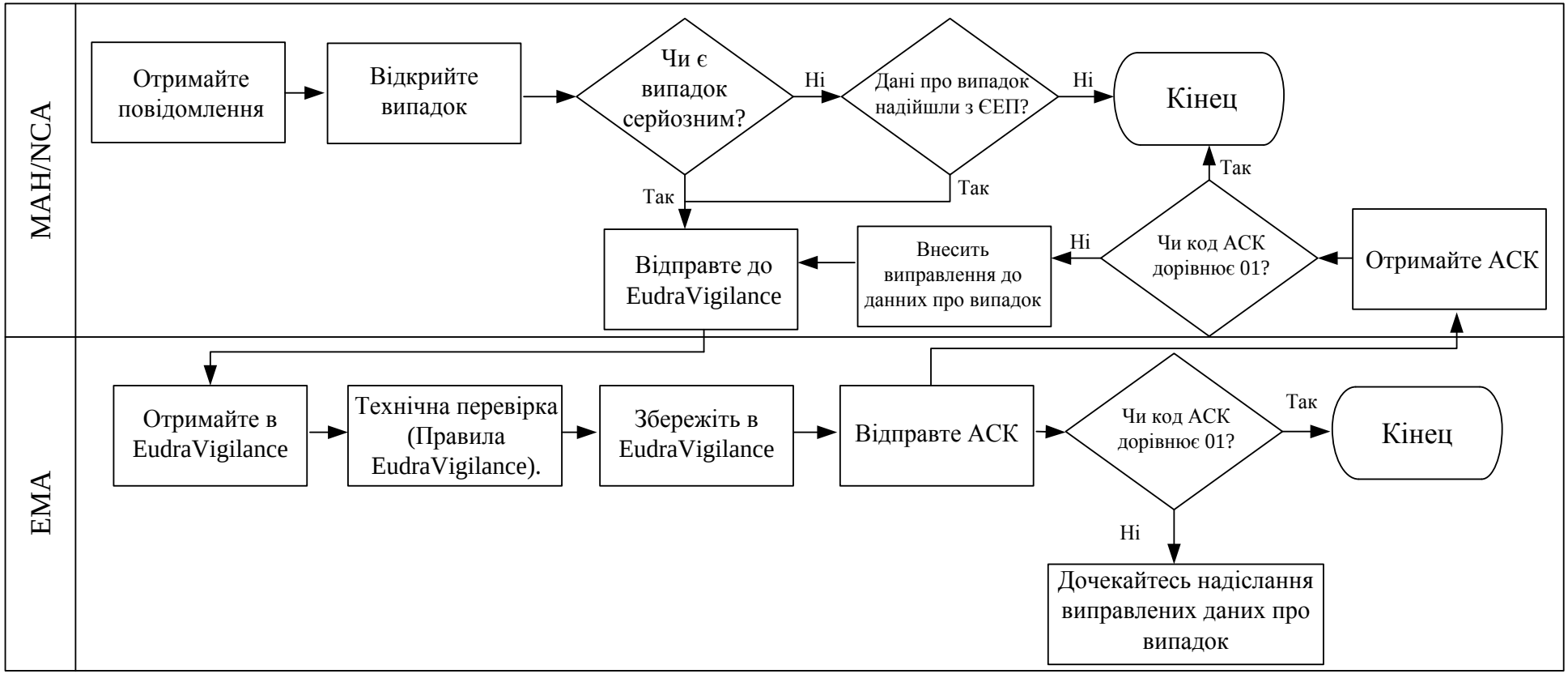


Рисунок 4 – Схема робочого процесу – Повідомлення про підозрювані побічні реакції в ЄС - Фінальні заходи

Таблиця 6. Описання процесів – Повідомлення про підозрювані побічні реакції в ЄС - Фінальні заходи

№	Крок	Описання	Відповідальна організація
1	Початок. Отримання повідомлення.	Національний уповноважений орган або власник реєстраційного посвідчення отримує інформацію про випадок виникнення підозрюваних побічних реакцій від пацієнта, працівника з медичною та/або фармацевтичною освітою або іншої належної особи, що надає інформацію. Якщо дані про випадок було отримано від національного уповноваженого органу ЄС, не надавайте їх до EudraVigilance (EV).	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
2	Відкрийте випадок.	Відкрийте і створіть повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою.	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
3	Чи є випадок серйозним?	Якщо Ні, перейдіть до кроку 3.1. Якщо Так, перейдіть до кроку 4.	
3.1	Дані про випадок надійшли з ЄЕП?	Якщо Ні, перейдіть до кроку 11.1. Якщо Так, перейдіть до кроку 4.	
4	Направте дані до EudraVigilance.	Передайте дані про випадок (несерйозні, що сталися в ЄС, та усі серйозні) в електронному вигляді, у	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний

		форматі повідомлення XML ICH-E2B(R2) [26] у відповідний строк (15 або 90 днів, залежно від обставин) до EudraVigilance.	уповноважений орган
5	Отримайте в EudraVigilance.	Отримайте повідомлення з EudraVigilance.	ЕМА
6	Технічна перевірка (Правила EudraVigilance).	Кожне повідомлення, що отримується EudraVigilance[10], перевіряється на відповідність до правил EudraVigilance, після чого створюється ACK, в якому зазначається, чи належними є повідомлення і випадок, описаний у ньому. Належне повідомлення буде мати код ACK 01. Неналежне повідомлення буде мати код ACK 02 (якщо випадок, описаний в ньому, не є належним) або 03 (якщо саме повідомлення має неправильний формат).	ЕМА
7	Збережіть в EudraVigilance[10].	Як тільки дані про випадок перевірено, вони зберігаються в EudraVigilance[10].	ЕМА
8	Відправте повідомлення про підтвердження (ACK).	Повідомлення про підтвердження (ACK), створене у кроці 6, передається відправникові даних про випадок не пізніше 2 робочих днів після отримання таких даних. Перейдіть до кроку 9 для наступного кроку Європейського агентства з	ЕМА

		лікарських засобів (ЕМА). Перейдіть до кроку 10 для наступного кроку власника реєстраційних посвідчень/ національного уповноваженого органу.	
9	Чи код ACK дорівнює 01?	Якщо Ні, перейдіть до кроку 9.1. Якщо Так, перейдіть до кроку 9.2.	ЕМА
9.1	Дочекайтесь надіслання виправлених даних про випадок	Відправник повинен виправити дані про кожен випадок, ACK якого має код помилки, і повторно передати їх, дотримуючись встановленого терміну. ЕМА повинне періодично перевіряти всі випадки, ACK яких мають код помилки і для яких виправлення не були передані, та зв'язуватися з кваліфікованою особою, яка відповідає за фармаконагляд (QPPV), щоб поінформувати її про це. Якщо відправник не вносить виправлення до даних про випадок, ця інформація повинна бути включена до оцінки якості даних і повинні бути проінформовані відповідні комітети. Поверніться до кроку 5 після отримання виправлених даних про випадок.	ЕМА
9.2	Кінець.	Тепер дані про випадок збережено в системі EudraVigilance, подальше виявлення дублікатів та	ЕМА

		внесення записів можуть проводитись для виявлення сигналів і якісного аналізу даних. Якщо випадок стався в ЄС і був переданий до EudraVigilance власником реєстраційного посвідчення, дані про нього буде перенаправлено до відповідного національного уповноваженого органу (див. VI. Додаток 3.3)	
10	Отримайте ACK.	Отримайте ACK, зв'яжіть його з відповідним випадком і переконайтеся, що інформація про випадок була помічена як належна.	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
11	Чи код ACK дорівнює 01?	Якщо Так, перейдіть до кроку 11,1. Якщо Ні, то відлік часу продовжується і інформація про випадок повинна бути виправлена і повторно передана до EudraVigilance у відповідних нормативних строків. Днем 0 залишається день, коли інформація була отримана вперше. ACK з кодом 02 або 03 не є новою інформацією. Перейдіть до кроку 12 (Виправте дані про випадок).	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
11.1	Кінець.	Кінець процесу для цієї версії даних про випадок. Слід продовжувати вести подальше відстеження. У разі отримання будь-яких даних з подальшого відстеження, поверніться до кроку 1.	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
12	Внесіть виправлення	Виправте дані про випадок	Власник

	до даних про випадок.	для видалення помилок, вказаних в АСК, і повторно передайте дані про випадок до EudraVigilance (поверніться до кроку 4).	реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган

VI. Додаток 3.2.1 Фінальні заходи, що застосовуються до власників реєстраційних посвідчень

Таблиця 7. Вимоги щодо надання повідомлень, що діють для власників реєстраційних посвідчень - Фінальні заходи

Процедура видачі реєстраційних посвідчень:	Походження	Тип побічної реакції	Призначення	Термін надання
Централізована Взаємне визнання, децентралізована або підлягають направленню Виключно на рівні країни	ЄС	Всі серйозні	• База даних EudraVigilance	15 днів
		Всі несерйозні	• База даних EudraVigilance	90 днів
	Не входять до ЄС	Всі серйозні	• База даних EudraVigilance	15 днів

VI. Додаток 3.2.2 Фінальні заходи, що застосовуються до уповноважених органів країн ЄС

Таблиця 8 - Вимоги щодо надання повідомлень, що застосовуються до уповноважених органів країн ЄС - Фінальні заходи

Процедура видачі реєстраційних посвідчень	Походження	Тип побічної реакції	Призначення	Термін надання
Централізована Взаємне визнання, децентралізована або підлягають направленню Виключно на рівні країни	ЄС	Всі серйозні	База даних EudraVigilance	15 днів
		Всі несерйозні	База даних EudraVigilance	90 днів

VI. Додаток 3.3 Передача та перенаправлення повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою до уповноважених органів країн ЄС [54]

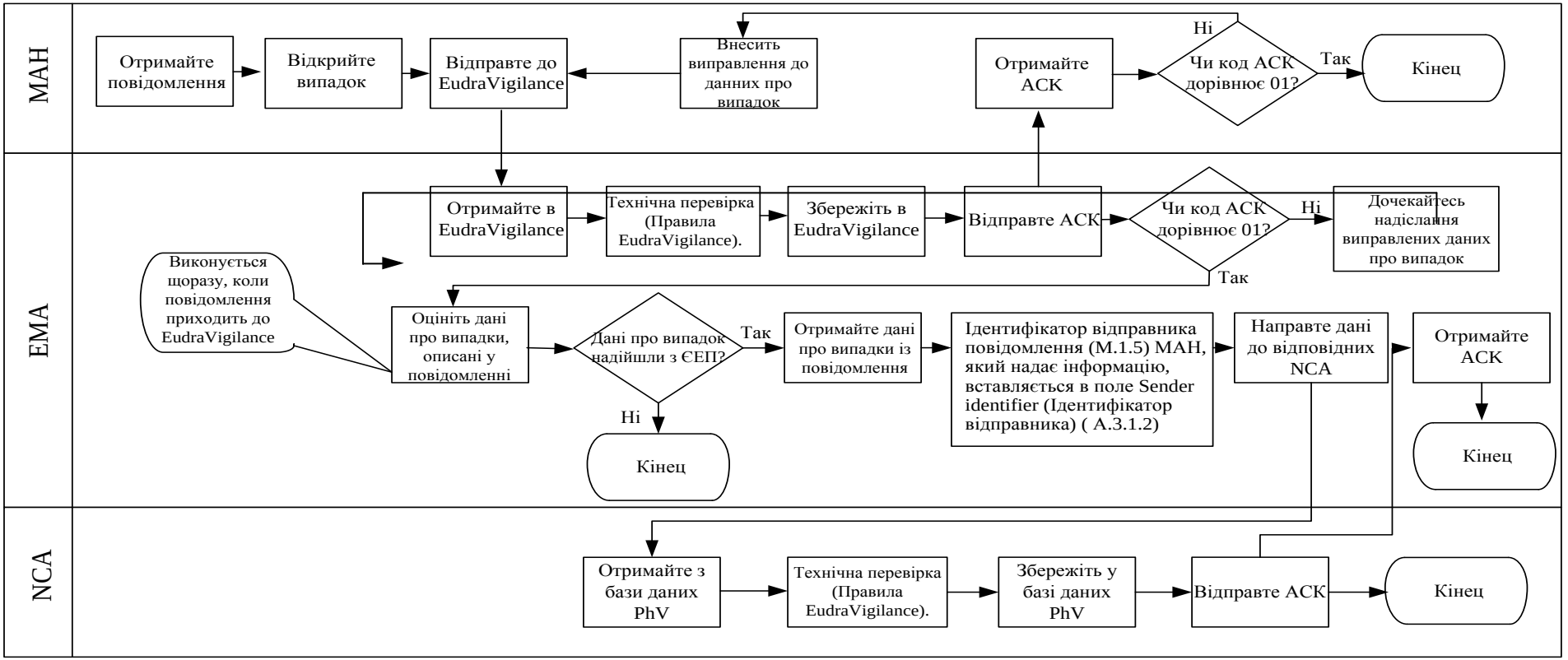


Рисунок 5 - Схема робочого процесу - Передача та перенаправлення ICSR до уповноважених органів країн ЄС

54 Як тільки функції бази даних EudraVigilance, зазначених в ст. 24(2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] встановляться.

Таблиця 9 - Описання процесів - Передача та перенаправлення повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою до уповноважених органів країн ЄС[55]

№	Найменування	Описання	Відповідальна організація
1	Початок. Отримайте повідомлення.	Власник реєстраційного посвідчення отримує інформацію про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій від пацієнта, працівника з медичною та/або фармацевтичною освітою або іншої належної особи, що надає інформацію.	Власник реєстраційного посвідчення
2	Відкрийте випадок.	Відкрийте і створіть повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою.	Власник реєстраційного посвідчення
3	Направте дані до EudraVigilance.	Передайте інформацію про випадок в електронному вигляді у форматі ICH-E2B(R2) [26] як повідомлення XML у відповідний строк (15 або 90 днів, залежно від обставин) до EudraVigilance.	Власник реєстраційного посвідчення
4	Отримайте в EudraVigilance.	Отримайте повідомлення з EudraVigilance.	ЕМА
5	Технічна перевірка (Правила EudraVigilance).	Кожне повідомлення, що отримується EudraVigilance, перевіряється на відповідність до правил EudraVigilance, після чого створюється ACK, в якому зазначається, чи належними є повідомлення і випадок, описаний у ньому. Належне повідомлення буде мати код ACK 01. Неналежне повідомлення буде мати код	ЕМА

55 Як тільки функції бази даних EudraVigilance, зазначених в ст. 24(2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] встановляться

		ACK 02 (якщо випадок, описаний в ньому, не є належним) або 03 (якщо саме повідомлення має неправильний формат).	
6	Збережіть в EudraVigilance.	Як тільки дані про випадок перевірено, вони зберігаються в EudraVigilance.	ЕМА
7	Відправте ACK.	ACK, створене на кроці 5, передається відправникові даних про випадок не пізніше 2 робочих днів після отримання таких даних.	ЕМА
7.1	Отримайте ACK.	Отримайте ACK, зв'яжіть його з відповідним випадком і переконайтеся, що інформація про випадок була помічена як належна.	Власник реєстраційного посвідчення
7.2	Чи код ACK дорівнює 01?	Якщо Так, перейдіть до кроку 7.2.1. Якщо Ні, то відлік часу продовжується і інформація про випадок повинна бути виправлена і повторно передана до EudraVigilance у відповідних нормативних строків. Днем 0 залишається день, коли інформація була отримана вперше. ACK з кодом 02 або 03 не є новою інформацією. Перейдіть до кроку 7.2.2 (Виправте дані про випадок).	Власник реєстраційного посвідчення
7.2.1	Кінець.	Кінець процесу передачі цієї версії даних про випадок до EudraVigilance. Слід продовжувати вести нормальне подальше відстеження. У разі отримання будь-яких даних з подальшого відстеження, поверніться до кроку 1.	Власник реєстраційного посвідчення
7.2.2	Внесіть виправлення	ACK, і повторно передайте	Власник

	до даних про випадок.	дані про випадок до EudraVigilance (поверніться до кроку 3).	реєстраційного посвідчення
8	Чи код ACK дорівнює 01?	Якщо Так, перейдіть до кроку 9. Якщо ні, не проводьте ніякої подальшої обробки цієї версії даних про випадок і перейдіть до кроку 8.1	ЕМА
8.1	Дочекайтесь надіслання виправлених даних про випадок	Відправник повинен виправити дані про кожен випадок, ACK якого має код помилки, і повторно передати їх, дотримуючись встановленого терміну. ЕМА повинне періодично перевіряти всі випадки, ACK яких мають код помилки і для яких виправлення не були передані, і зв'язуватися з кваліфікованою особою, яка відповідає за фармаконагляд (QPPV), щоб поінформувати її про такі випадки. Якщо відправник не вносить виправлення до даних про випадок, ця інформація повинна бути включена до оцінки якості даних і повинні бути проінформовані відповідні комітети.	ЕМА
9	Оцініть дані про випадки, описані у повідомленні.	Коли повідомлення пройшло технічну перевірку, дані про випадки, що містяться в ньому, повинні бути негайно вивчатися для визначення країни, де мала місце реакція, для цілей регуляторної звітності.	ЕМА
10	Дані про випадок надійшли з ЄЕП?	Для даних про кожний випадок оцінити, чи є країна, де мала місце відповідна реакція, країною ЄС.	ЕМА

		Якщо Так, перейдіть до кроку 11. Якщо Ні, перейдіть до кроку 10.1.	
10.1	Кінець.	Тепер дані про випадок збережено в системі EudraVigilance, подальше виявлення дублікатів та внесення записів можуть проводитись для виявлення сигналів і якісного аналізу даних.	ЕМА
11	Отримайте дані про випадки із повідомлення.	Випадки, що сталися в ЄС, отримуються з повідомлення для їх обробки до повторної передачі.	ЕМА
12	Технічна перевірка.	Ідентифікатор відправника повідомлення (ICH M2 M.1.5) власника реєстраційного посвідчення, що надає інформацію, вставляється в поле Sender identifier (Ідентифікатор відправника) (ICH-E2B(R2) [26] A.3.1.2) до повторної передачі. Це надає можливысть національному уповноваженому органу, що отримує інформацію, можливість здійснювати однозначну ідентифікацію власника реєстраційного посвідчення, відповідального за передачу даних про випадок до EudraVigilance.	ЕМА
13	Направте дані до відповідних національних уповноважених органів.	Дані про випадок передаються до відповідного національного уповноваженого органу країни ЄС, де мала місце відповідна побічна реакція, без інших змін. Якщо країна ЄС має більше одного національного уповноваженого органу,	ЕМА

		відповідального за післяреєстраційні звіти, дані про випадки, що відбуваються в цій країні ЄС, направляються до всіх її національних уповноважених органів.	
14	Отримайте з бази даних з фармаконагляду (PhV).	Відповідний національний уповноважений орган отримує повідомлення в свою базу даних з фармаконагляду	Національний уповноважений орган
15	Технічна перевірка (Правила EudraVigilance).	Кожне повідомлення повинне бути перевірене на предмет відповідності правилам EudraVigilance (ті ж правила, що й в кроці 5) ACK створюється з зазначенням того, чи є належними повідомлення і випадок, описаний у ньому. Належне повідомлення буде мати код ACK 01. Неналежне повідомлення буде мати код ACK 02 (якщо випадок, описаний в ньому, не є належним) або 03 (якщо саме повідомлення має неправильний формат).	Національний уповноважений орган
16	Збережіть в базі даних з фармаконагляду (PhV).	Як тільки дані про випадок перевірено, вони зберігаються в базі даних з фармаконагляду.	Національний уповноважений орган
17	Відправте ACK.	ACK, створене у кроці 15, передається до EudraVigilance не пізніше 2 робочих днів після отримання таких даних.	Національний уповноважений орган
17.1	Кінець.	Тепер дані про випадок збережено в базі даних з фармаконагляду національного уповноваженого органу, подальше виявлення дублікатів та внесення записів можуть проводитись для виявлення	Національний уповноважений орган

		сигналів і якісного аналізу даних.	
18	Отримайте ACK.	ACK, відправлене на кроці 17, приймається і зберігається в EudraVigilance.	EMA
19	Кінець.	Тепер матеріали про випадок успішно повторно передані до відповідного національного уповноваженого органу.	EMA

VI. Додаток 4 Передача повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою до Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)

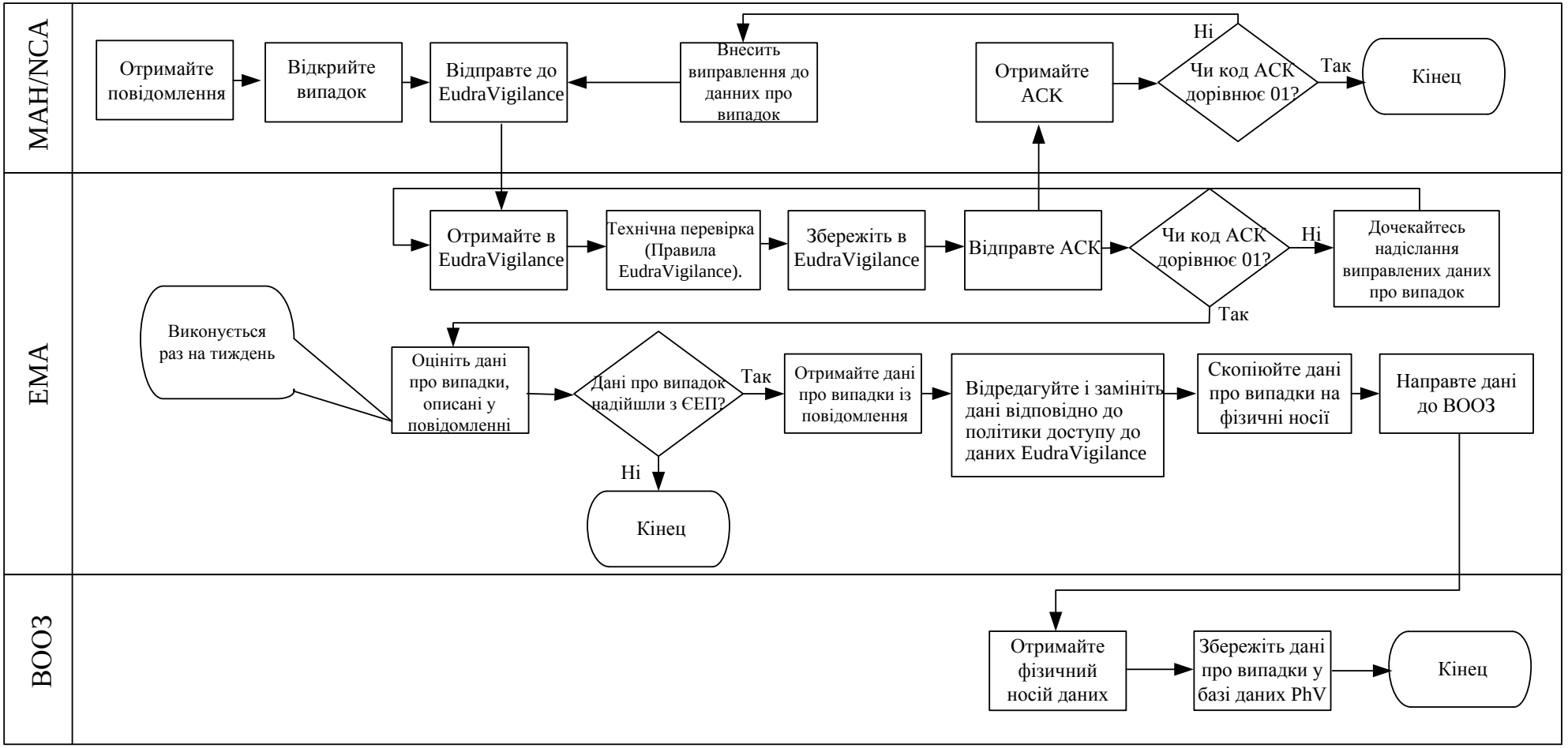


Рисунок 6 - Схема робочого процесу - Передача повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою до центру співпраці Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)

Таблиця 10 - Описання процесів - Передача повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою до Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [56]

№	Крок	Описання	Відповідальна організація
1	Початок. Отримання повідомлення.	Національний уповноважений орган або власник реєстраційного посвідчення отримує інформацію про випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій від пацієнта, працівника з медичною та/або фармацевтичною освітою або іншої належної особи, що надає інформацію.	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
2	Відкрийте випадок.	Відкрийте і створіть повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою.	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
3	Направте дані до EudraVigilance.	Передайте дані про випадок в електронному вигляді, у форматі повідомлення XML ICH-E2B(R2) [26] у відповідний строк (15 або 90 днів, залежно від обставин) до EudraVigilance.	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
4	Отримайте в EudraVigilance.	Отримайте повідомлення з EudraVigilance.	ЕМА
5	Технічна перевірка (Правила EudraVigilance).	Кожне повідомлення, що отримується EudraVigilance, звіряється з правилами EudraVigilance, після чого створюється АСК, в якому зазначається, чи належними є повідомлення і випадок, описаний у ньому.	ЕМА

56 Як тільки функції бази даних EudraVigilance, зазначених в ст. 24(2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] встановляться.

		Належне повідомлення буде мати код ACK 01. Неналежне повідомлення буде мати код ACK 02 (якщо випадок, описаний в ньому, не є належним) або 03 (якщо саме повідомлення має неправильний формат).	
6	Збережіть в EudraVigilance.	Як тільки дані про випадок перевірено, вони зберігаються в EudraVigilance.	ЕМА
7	Відправте ACK.	ACK, створене у кроці 5, передається відправнику даних про випадок не пізніше 2 робочих днів після отримання таких даних.	ЕМА
7.1	Отримайте ACK.	Отримайте ACK, зв’яжіть його з відповідним випадком і переконайтеся, що інформація про випадок була помічена як належна.	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
7.2	Чи код ACK дорівнює 01?	Якщо Так, перейдіть до кроку 7.2.1. Якщо Ні, то відлік часу продовжується і інформація про випадок повинна бути виправлена і повторно передана до EudraVigilance у відповідних нормативних строків. Днем 0 залишається день, коли інформація була отримана вперше. ACK з кодом 02 або 03 не є новою інформацією. Перейдіть до кроку 7.2.2 (Виправте дані про випадок).	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
7.2.1	Кінець.	Кінець процесу передачі цієї версії даних про випадок до EudraVigilance. Слід продовжувати вести	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний

		нормальне подальше відстеження. У разі отримання будь-яких даних з подальшого відстеження, поверніться до кроку 1.	уповноважений орган
7.2.2	Внесіть виправлення до даних про випадок.	Виправте дані про випадок для видалення помилок, вказаних у ACK, і повторно передайте дані про випадок до EudraVigilance (поверніться до кроку 3).	Власник реєстраційного посвідчення/ Національний уповноважений орган
8	Чи код ACK дорівнює 01?	Якщо Так, перейдіть до кроку 9. Якщо ні, не проводьте ніякої подальшої обробки цієї версії даних про випадок і перейдіть до кроку 8.1	ЕМА
8.1	Дочекайтесь надіслання виправлених даних про випадок	Відправник повинен виправити дані про кожен випадок, ACK якого має код помилки, і повторно передати їх, дотримуючись встановленого терміну. ЕМА повинне періодично перевіряти всі випадки, ACK яких мають код помилки і для яких виправлення не були передані, і зв’язуватися з кваліфікованою особою, яка відповідає за фармаконагляд (QPPV), щоб поінформувати її про це. Якщо відправник не вносить виправлення до даних про випадок, ця інформація повинна бути включена до оцінки якості даних і повинні бути проінформовані відповідні комітети.	ЕМА
9	Оцініть дані про випадки, описані у повідомленні.	Один раз на тиждень повідомлення, що пройшло технічну перевірку, дані про	ЕМА

		випадки, що містяться в ньому, повинні вивчатися для визначення країни, де мала місце побічна реакція, з метою надання регулярних звітів.	
10	Дані про випадок надійшли з країни ЄС?	Для даних про кожний випадок оцінити, чи є країна, де мала місце відповідна побічна реакція, країною ЄС. Якщо Так, перейдіть до кроку 11. Якщо Ні, перейдіть до кроку 10.1.	ЕМА
10.1	Кінець.	Тепер дані про випадок збережено в системі EudraVigilance, подальше виявлення дублікатів та внесення записів можуть проводитись для виявлення сигналів і якісного аналізу даних.	ЕМА
11	Отримайте дані про випадки із повідомлення.	Дані про випадки, що сталися в ЄС, отримуються з повідомлення для їх обробки до повторної передачі.	ЕМА
12	Відредагуйте і замініть дані відповідно до політики доступу до даних EudraVigilance.	До передачі даних про випадки до центру співпраці Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) отримані копії даних про випадки мають деякі поля, відредаговані і замінені у відповідності до політики доступу до даних EudraVigilance з метою забезпечення захисту персональних даних.	ЕМА
13	Скопіюйте дані про випадки на фізичні носії.	Дані про випадки скопіюйте на фізичні носії.	ЕМА

14	Направте дані до Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).	Фізичні носії надсилаються до ВООЗ.	ЕМА
15	Отримайте фізичний носій даних	Центр співпраці ВООЗ отримує фізичний носій.	ВООЗ
16	Збережіть дані про випадки в базі даних з фармаконагляду (PhV).	Як тільки дані про випадки буде перевірено, вони зберігаються в базі даних з фармаконагляду.	ВООЗ
17	Кінець.	Тепер дані про випадок збережено в базі даних центру співпраці ВООЗ, подальше виявлення дублікатів та внесення записів можуть проводитись для виявлення сигналів і якісного аналізу даних.	ВООЗ

VI. Додаток 5 Анулювання випадків

Загальні принципи щодо анулювання випадків описано в VI.C.6.2.2.10. Наступні рекомендації повинні також виконуватися:

- Значення в полі даних Report nullification (анулювання звіту) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.13) повинне бути встановлене на "Так", а причина анулюванням повинна бути вказана у полі даних Reason for nullification (Причина анулювання) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.13.1). Тут необхідно чітко і стисло пояснити, чому дана інформація про випадок більше не вважається належним повідомленням. Наприклад причина анулювання "повідомлення більше не відповідає вимогам щодо формування та надання повідомлень" або "повідомлення направлено з помилкою" є недостатньо докладним поясненням.
- Дані про окремий випадок можуть бути анульовані лише організацією, яка відправила інформацію.
- Після анулювання даних про окремий випадок, вони не можуть бути відновлені.
- Якщо виникає необхідність повторно надати дані про випадок, що раніше були анульовані, повинні бути призначені новий Sender's (case) safety report unique identifier (унікальний ідентифікатор звіту з безпеки, призначений відправником) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.0.1) і унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку (ICH- E2B(R2) [26] A.1.10).

- Індивідуальні версії (тобто, звіт з подальшого відстеження) даних про випадок не можуть бути анульовані, це можливо лише для всього окремого випадку, до якого вони належать.

Таблиця 11 - Приклади сценаріїв, за яких повідомлення про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою повинні бути анульовані

	Сценарій	Дії
	Окремий випадок був визначений як дублікат іншого окремого випадку, дані про який раніше були представлені.	Один з окремих випадків повинен бути анульований. Належний випадок необхідно оновити з включенням додаткових даних з анульованого випадку.
	Був випадково використаний неправильний унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10), що не відноситься до існуючого випадку.	Випадок з неправильним унікальним глобальним ідентифікаційним номером випадку) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10) повинен бути анульований. Повинен бути створений новий випадок з правильним унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку.
	Після отримання додаткової інформації було підтверджено, що побічна реакція мала місце до застосування підозрюваного лікарського засобу.	Випадок повинен бути анульований.
	Після отримання додаткової інформації було підтверджено, що пацієнт не застосовував підозрюваний лікарський засіб. Мінімальні критерії для повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою, передбачені в VI.B.2, більше не виконуються.	Випадок повинен бути анульований.
	Після отримання додаткової інформації від тієї ж особи, яка надає інформацію, підтверджується, що побічна реакція у пацієнта, про яку повідомлялось, не мала місця. Мінімальні критерії для	Випадок повинен бути анульований.

	повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою, передбачені в VI.B.2, більше не виконуються.	
	Після отримання додаткової інформації було підтверджено, що для даного окремого випадку не існувало належного пацієнта. Мінімальні критерії для ICSR, передбачені в VI.B.2, більше не виконуються.	Якщо неможливо отримати підтвердження існування пацієнта, то випадок повинен бути анульований.

- Окремі випадки, що були анульовані, не повинні використовуватися для наукової оцінки, однак, вони повинні залишатися в базі даних для цілей аудиту.
- Крім того, у ситуації, коли одне з повідомлень-дублікатів має бути анульовано, оновлення того, що залишився, повинне проводитись у вигляді звіту з подальшого відстеження[57]. Інформація про ідентифікацію анульованого випадку(-ів) повинна бути представлена в полі даних Source(s) of the case identifier (e.g. name of the company, name of regulatory agency) (ідентифікатор джерела даних (наприклад, назва компанії, назва регулюючого органу)) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.11.1), і в елементі даних Case identifier (Ідентифікатор випадку) (ICH-E2B (R2) [26] A.1.11.2).

Таблиця 12 - Приклади сценаріїв, за яких повідомлення про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою НЕ ПОВИННІ бути анульовані

	Сценарій	Дії
	Був випадково використаний неправильний унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку (ICH E2B(R2) [26] A.1.10). Такий неправильний унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку (ICH E2B(R2) [26] A.1.10) належить існуючому випадку.	Повідомлення з неправильним унікальнии глобальнии ідентифікаційнии номером випадку) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10) не повинно бути анульоване. Для виправлення раніше наданої інформації повинен бути представлений звіт з подальшого відстеження. Повинно бути створено та надано нове

57 Обов'язково, якщо вони є предметом повідомлення про підозрювані побічні реакції (стаття 102(e) Директиви 2001/83/ЄС і стаття 28 (3) ІП №520/2012 [6]).

		повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою з правильним унікальним глобальним ідентифікаційним номером випадку).
	Після отримання додаткової інформації було підтверджено, що пацієнт не отримував підозрюваний лікарський засіб власника реєстраційних посвідчень. Однак пацієнт отримав інший підозрюваний лікарський засіб, і мінімальні критерії для ICSR все ще виконуються.	Випадок не повинен бути анульований.
	Після отримання додаткової інформації особа, яка надає інформацію, підтвердила, що повідомлення про побічні реакції більше не вважаються пов’язаними з підозрюваним лікарським засобом.	Випадок не повинен бути анульований. Звіт з подальшого відстеження з оновленою інформацією про випадок повинен бути представлений протягом належного строку.
0	Зміна статусу окремого випадку від серйозного до несерйозного (пониження).	Випадок не повинен бути анульований. Повинен бути наданий звіт з подальшого відстеження з полем даних Seriousness (Серйозність) (IICH-E2B(R2) [26] A.1.5.1), що містить значення No (Hi) без вказання значення поля даних Seriousness criteria (критерії серйозності) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.5.2). Поле даних Does this case fulfil the local criteria for an expedited report? (чи відповідає випадок місцевим критеріям для експрес-звітності?) (ICH-

		E2B(R2) [26] A.1.9) повинен так само містити значення Yes (Так).
1	Змінилась країна першоджерела, що має вплив на умови ICH-E2B(R2) [26] щодо призначення унікального глобального ідентифікаційного номеру випадку) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10).	Випадок не повинен бути анульований. Sender's (case) safety report unique identifier (Унікальний ідентифікатор звіту з безпеки, призначений відправником) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.0.1) може бути замінений на код нової країни першоджерела. Однак, унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10) повинен залишатися незмінним. Якщо з якоїсь технічної причини локальна система відправника не повністю сумісна з ICH-E2B(R2) [26] і не може слідувати цій політиці, відправник повинен анулювати випадок-оригінал. Необхідно створити новий випадок з новим унікальним глобальним ідентифікаційним номером випадку) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10), що відображає змінений код країни першоджерела. Унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку (ICH-E2B (R2) [26] A.1.10) випадку, що був анульований, повинен міститися в полі даних Other case

		identifiers in previous transmissions (Інші ідентифікатори випадку в попередніх повідомленнях) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.11).
2	Підозрюваний лікарський засіб належить іншому власнику реєстраційних посвідчень (наприклад, лікарський засіб з такою ж діючою речовиною, але має іншу торговельну назву).	Випадок не повинен бути анульований. Рекомендується, щоб перший відправник повідомив інших власників реєстраційних посвідчень про цей випадок (включаючи використаний унікальний глобальний ідентифікаційний номер випадку) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10). Перша організація також повинна надати звіт з подальшого відстеження щоб передати цю нову інформацію. Інший зацікавлений власник реєстраційних посвідчень повинен створити новий випадок і вказати індивідуальний номер випадку та ім’я першого власника реєстраційних посвідчень - відправника полі даних Source(s) of the case identifier (e.g. name of the company, name of regulatory agency) (ідентифікатор джерела даних (наприклад, назва компанії, назва регулюючого органу)) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.11.1) і Case identifier

		(Ідентифікатор випадку) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.11.2). Це дозволить здійснювати групування випадків у базі даних EudraVigilance.
3	Підозрюваний лікарський засіб не належить власнику реєстраційних посвідчень (та ж діюча речовина, торгова назва невідома, а повідомлення отримано з країни, де власник реєстраційних посвідчень не має реєстраційних посвідчень на описуваний лікарський засіб).	Випадок не повинен бути анульований. Власник реєстраційних посвідчень повинен надати звіт з подальшого відстеження з цією інформацією в межах відповідного терміну.
4	Випадок помилково повідомлений власником реєстраційних посвідчень А, хоча власник реєстраційних посвідчень В в якості комерційного партнера відповідає за повідомлення щодо даного випадку.	Випадок не повинен бути анульований. Власником реєстраційних посвідчень А повинне бути направлене пояснення комерційному партерну -власнику реєстраційних посвідчень В, про те, що про випадок вже повідомлялося. Власник реєстраційних посвідчень В повинен надати усю додаткову інформацію у цій справі у формі звіту з подальшого відстеження з тим же унікальним глобальним ідентифікаційним номер випадку) (ICH-E2B(R2) [26] A.1.10).

VI. Додаток 6 Моніторинг якості даних повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, що передаються в електронному вигляді

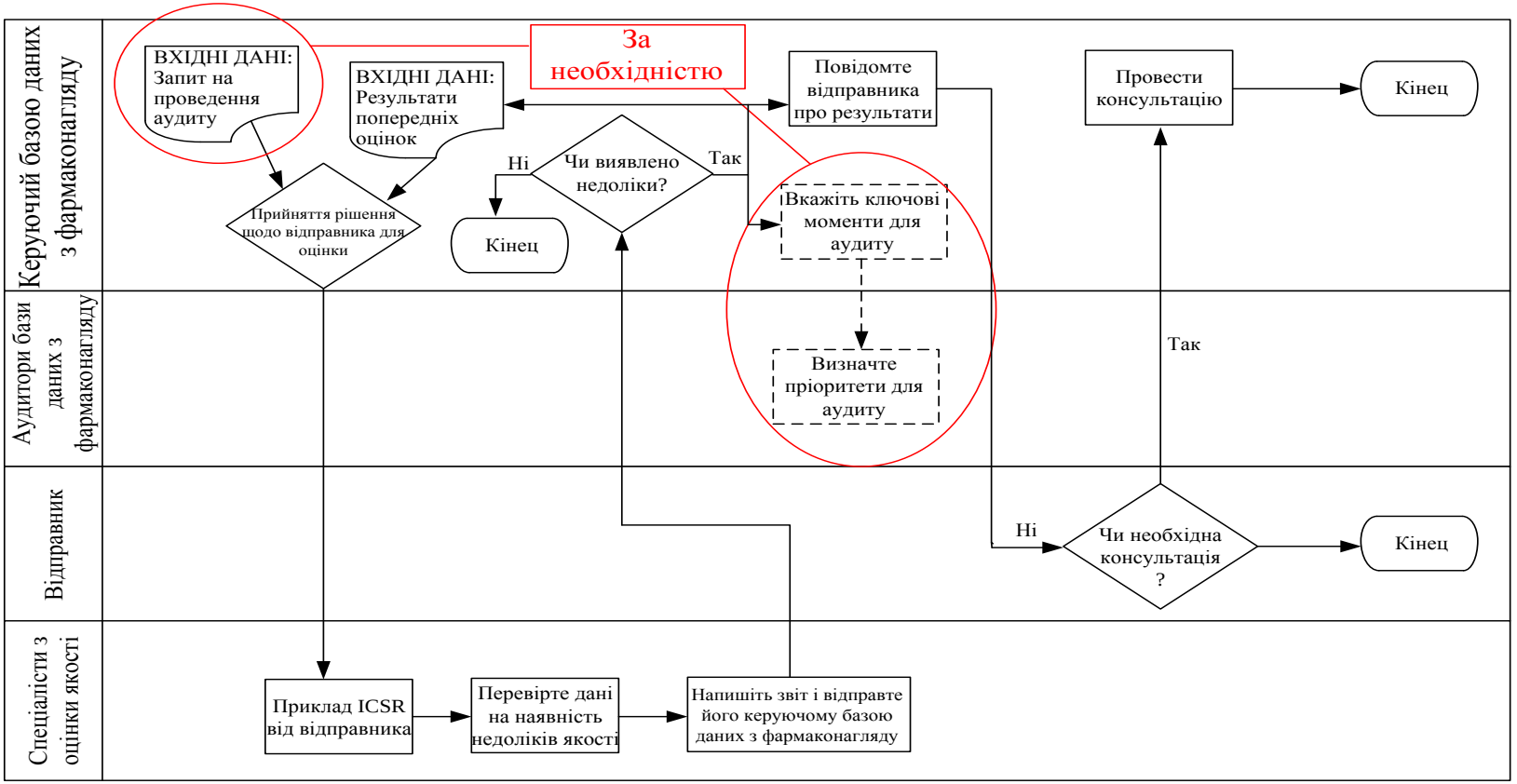


Рисунок 7- Схема робочого процесу - Моніторинг якості даних повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, що надаються в електронному вигляді.

Таблиця 13 - Описання процесу - Моніторинг якості даних повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою, що надаються в електронному вигляді

Схема та описання процесів описують систему, де існує поділ між керуючим базою даних з фармаконагляду, спеціалістами з оцінки якості (QA) даних бази даних з фармаконагляду і аудиторами бази даних з фармаконагляду; проте це не є обов’язковим, і ці функції можуть виконуватись одними і тими же особами або групами.

№	Крок	Описання	Відповідальна організація
1	Початок. Прийняття рішення щодо відправника для оцінки.	Оберіть одну з організацій, яка надавала повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою до вашої бази даних. Підстави для цього рішення можуть включати, але не обмежуватися, результати попередніх оцінок і запити на проведення аудитів.	Керуючий базою даних з фармаконагляду
2	Приклад повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою від відправника.	Відберіть зразок ICSR, що були передані обраним відправником	Спеціалісти з оцінки якості
3	Перевірте дані на наявність недоліків якості.	Перевірте випадки на наявність недоліків якості даних. Випадки повинні оцінюватися за допомогою відповідних опублікованих стандартів і аналогічних документів, наприклад документа MedDRA Term Selection: питання для розгляду.	Спеціалісти з оцінки якості
4	Напишіть звіт і відправте його	Результати оцінки якості даних повинні бути зведені в один звіт. Вони	Спеціалісти з оцінки якості

	керуючому базою даних з фармаконагляду.	можуть включати пов’язані перевірки, такі, наприклад, як дотримання 15-денного звітного періоду, виправлені звітів, що містили помилки, і аналогічна статистична інформація.	
5	Чи виявлено недоліки?	Чи було при аналізі випадків виявлено будь-які недоліки? Якщо Ні, перейдіть до кроку 5.1. Якщо Так, перейдіть до кроку 5.2, 5.3 та 6	Керуючий базою даних з фармаконагляду
5.1	Кінець.	Якщо не було виявлено жодних недоліків, подальші дії не вимагаються. Процес може бути завершений до наступної оцінки даних відправника. Керуючий базою даних з фармаконагляду може прийняти рішення передати дану інформацію відправнику, якого проводилась, та аудиторам бази даних, які, можливо, виявлять бажання врахувати її при обранні відправника для перевірки.	Керуючий базою даних з фармаконагляду
5.2	Вкажіть ключові моменти для аудиту.	Якщо організація бази даних з фармаконагляду має відділ аудиту, будь-які значущі результати завжди повинні надаватися до нього.	Керуючий базою даних з фармаконагляду
5.2.1.	Визначте пріоритети для аудиту.	У відділ аудита або перевірки повинен використовувати надану йому інформацію для рішення про	Аудитори бази даних з фармаконагляду

		пріоритетність аудиту або перевірки для організації.	
5.3	ВХІДНІ ДАНІ: Результати попередніх оцінок.	Будь-які знайдені недоліки (або навіть їх відсутність) повинні бути враховані при прийнятті рішення про те, перевірку якого з відправників проводити, також необхідно проінформувати про проведення перевірки (наприклад, орієнтованість на конкретні типи випадків) і звіти (зазначення того, чи були вирішені раніше виявлені проблеми).	Керуючий базою даних з фармаконагляду
6	Повідомте відправника про результати.	Повідомте відправника про результати, в тому числі щодо необхідних заходів (наприклад, повторна передача даних про окремі випадки) та терміна виконання цих заходів	Керуючий базою даних з фармаконагляду
7	Чи необхідна консультація?	Відправник повинен мати можливість попросити про проведення консультації для обговорення результатів та належних заходів і часових рамок. Якщо консультація не потрібна, перейдіть до кроку 7.1. Якщо консультація потрібна, перейдіть до кроку 8.	Відправник
7.1	Розгляньте висновки і повторно передайте	Розгляньте всі висновки, вживайте необхідних заходів для запобігання	Відправник

	всі необхідні дані про випадки.	повторення таких висновків і повторно надайте усі необхідні дані про випадки.	
7.2	Кінець.	Після того як всі висновки розглянуто, необхідні заходи вжито з метою запобігти повторенню подібних висновків, а усі необхідні дані про випадки повторно надано, процес може закінчитися до наступної оцінки відправника.	Відправник
8	Проведіть збори.	На прохання однієї зі сторін проводяться консультація для обговорення результатів оцінки якості і відповідних коригувальних і профілактичних заходів, які гарантують, що дані про випадки в базі даних є правильними і залишатимуться такими у майбутньому.	Керуючий базою даних з фармаконагляду
9	Кінець.	Якщо не визначено подальші дії (наприклад, майбутні консультації або оцінка), процес може закінчитися до наступної оцінки відправника.	Керуючий базою даних з фармаконагляду

VI. Додаток 7 Виявлення дублікатів та обробка повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою

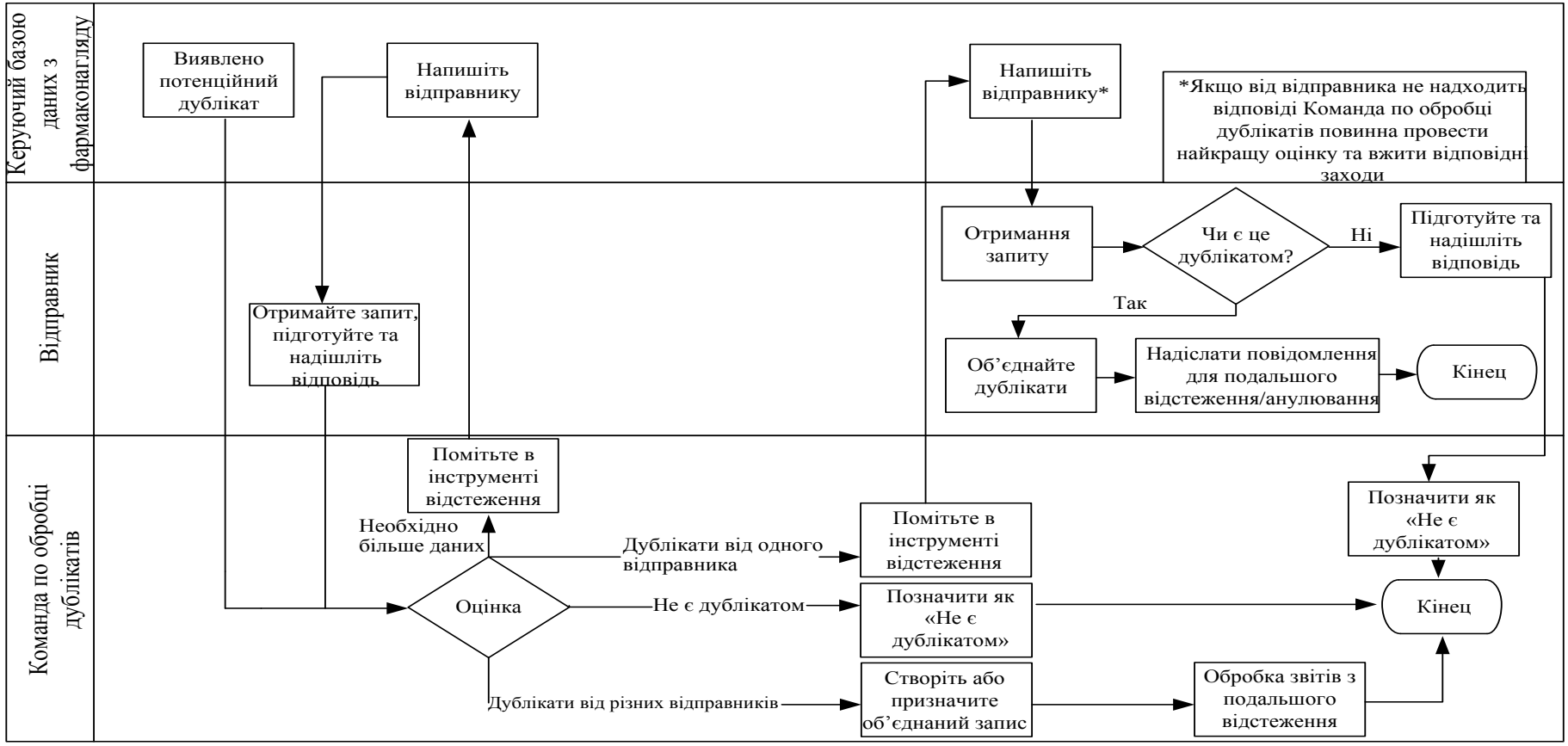


Рисунок 8 - Схема робочого процесу - Виявлення дублікатів та обробка повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою

Таблиця 14 - Описання процесів - Виявлення дублікатів та обробка повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою

№	Крок	Описання	Відповідальна організація
1	Початок. Виявлено потенційний дублікат.	Потенційні дублікати виявлено організацією – керуючим базою даних з фармаконагляду або організація - керуючий базою даних з фармаконагляду була повідомлена про потенційні дублікати отримувачем інформації про випадок.	Керуючий базою даних з фармаконагляду
2	Оцінка.	Всі потенційні дублікати потребують оцінки командою по обробці дублікатів (DMT) організації, щоб підтвердити або спростувати їх статус як дублікатів. Після проведення оцінки існує 4 можливих результати: 1) Не дублікат, перейдіть до кроку 2.1. 2) Необхідно більше даних, перейдіть до кроку 2.2. 3) Дублікати від різних відправників, перейдіть до кроку 2.3. 4) Дублікати від одного відправника, перейдіть до кроку 2.4.	Команда по обробці дублікатів

		Результати проведених оцінок повинні бути збережені, щоб уникнути повторного перегляду тих самих випадків після отримання нових версій. Такі збережені результати також можуть бути використані для оптимізації методів виявлення дублікатів у ході майбутнього розвитку.	
2.1	Не є дублікатом: Позначити як «Не є дублікатом».	Якщо випадки, що були оцінені, не дублюють одне одного, то помітьте обидва як такі, що не є дублікатами. Перейдіть до кроку 3 (Кінець).	Команда по обробці дублікатів
2.2	Необхідно більше даних: Помітьте в інструменті відстеження.	Коли необхідно більше інформації, повинен існувати інструмент для відстеження, в якому помічається, коли кореспонденція була відправлена, чи була отримана відповідь, і, якщо так, коли.	Команда по обробці дублікатів
2.2.1	Напишіть відправнику.	Необхідно більше інформації, щоб мати можливість зробити точну оцінку. Необхідно звернутися до відправника (який надав інформацію про випадок) з запитом на конкретну інформацію, необхідну, щоб підтвердити або	Керуючий базою даних з фармаконагляду

		спростувати факт дублювання. Захист персональних даних має залишатися першочерговим пріоритетом, таким чином, незахищені способи зв'язку не повинні включати дані, достатні для ідентифікації особи.	
2.2.2	Отримайте запит, підготуйте та надішліть відповідь.	Після того, як запит на додаткову інформацію отримано, відправник даних про випадок повинен оперативно відреагувати, сформував звіт з подальшого відстеження випадку або відповідь на запит. Команда по обробці дублікатів повинна знову оцінити випадок на основі нової інформації (поверніться до кроку 2).	Відправник
2.3	Дублікати від різних відправників: Створіть або призначите об'єднаний запис.	Після того, як випадки визначено як дублікати, і, коли вони були передані керуючому базою даних з фармаконагляду різними відправниками, їх необхідно об'єднати в одному записі, відповідно до процедур, описаних в розділі 2.3 "Управління дублікатами випадків" Настанови з виявлення та видалення дублікатів окремих випадків і	Команда по обробці дублікатів

		повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою (EMA/13432/2009).	
2.3.1.	Обробка звітів з подальшого відстеження.	Якщо надаються будь-які звіти з подальшого відстеження для будь-якого випадку, ця інформація може потребувати повторної оцінки об’єднаного запису. Проведіть повторну оцінку і, за необхідності, внесіть зміни до об’єднаного запису відповідно до отриманої інформації. Перейдіть до кроку 3 (Кінець).	Команда по обробці дублікатів
2.4	Дублікати від одного відправника: Помітьте в інструменті відстеження.	Після того, як випадки визначено як дублікати, і у разі, коли вони передані керуючому базою даних з фармаконагляду одним і тим же відправником, це рішення і листування, зазначене у пункті 2.4.1, повинне бути занесене до інструменту відстеження, вказаного в кроці 2.2.	Команда по обробці дублікатів
2.4.1	Напишіть Відправникові.	Організація - відправник, як джерело дублікатів, повинна бути повідомлена у відповідності до розділу 2.3.3 і Настанови з виявлення і видалення дублікатів повідомлень про індивідуальні випадки,	Керуючий базою даних з фармаконагляду

		пов’язані з безпекою (EMA/13432/2009). Запитати відправника про підтвердження або спростування дублювання і вимагати вжиття належних заходів у відповідності до розділу 2.3.1 зазначеної вище настанови.	
2.4.2	Отримайте запит.	Отримайте і збережіть повідомлення, що містять інформацію про підозрювані дублікати у базі даних відправника.	Відправник
2.4.3	Чи є це дублікатом?	Оцініте потенційні дублікати. Чи є випадки дублікатами один одного? Якщо Так, перейдіть до кроку 2.4.3.1. Якщо Ні, перейдіть до кроку 2.4.3.2.	Відправник
2.4.3.1	Об’єднайте дублікати.	Об’єднайте дублікати з врахуванням схеми 1 розділу 2.3.1.3 Настанови з виявлення та видалення дублікатів повідомлень про індивідуальні випадки, пов’язані з безпекою (EMA/13432/2009).	Відправник
2.4.3.1.1	Надіслати повідомлення для подальшого відстеження/анулювання.	Для випадків, дані про які були об’єднані в один запис, відправте повідомлення про анулювання керуючому базою даних з фармаконагляду.	Відправник

		Відправте об’єднаний запис керуючому базою даних з фармаконагляду як дані з подальшого відстеження. Злиття та передача повинні бути завершені вчасно і в будь-якому випадку протягом 15 днів з дати отримання інформації від утримувача бази даних фармаконагляду про те, що випадки є можливими дублікатами. Цією датою слід вважати дату отримання останньої інформації для цілей регулярного надання звітів.	
2.4.3.1.2	Кінець.	Дублікати видалено як з системи відправника, так і з системи керуючого базою даних з фармаконагляду, і лише об’єднаний запис є доступним для виявлення сигналу і аналізу якості даних. Якщо отримано дані з подальшого відстеження, жодні подальші кроки не вимагаються.	Відправник
2.4.3.2	Підготувати та надіслати відповідь.	Надішліть відповідь керуючому базою даних з фармаконагляду, повідомивши його, що випадки не є дублікатами.	Відправник

2.4.3.2.1	Позначте як такий, що не є дублікатом.	Після отримання підтвердження від організації - відправника про те, що випадки не є дублікатами, позначте випадки як Not a duplicate (не є дублікатом) і перейдіть до кроку 3 (Кінець).	Команда по обробці дублікатів
3	Кінець.	Для даної пари подальші дії не вимагаються.	Команда по обробці дублікатів

Частина VII
МОДУЛЬ VII – РЕГУЛЯРНО ОНОВЛЮВАНИЙ ЗВІТ З БЕЗПЕКИ

VII.A. Вступ

Регулярно оновлюваний звіт з безпеки (далі – регулярний звіт з безпеки) – це документ з фармаконагляду, що призначений для надання оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу та подання власниками реєстраційних посвідчень до уповноваженого органу у визначені строки у післяреєстраційному періоді.

Нормативно-правові вимоги для подання регулярного звіту з безпеки визначені у Регламенті (ЄС) №726/2004 [5], Директиві 2001/83/ЄС [1], ІП № 520/2012 [6], положеннях Порядку[N] [2], та з виконання діяльності з фармаконагляду, що передбачена Регламентом (ЄС) №726/2004 [5], Директивою 2001/83/ЄС [1] (ІП 520/2012 [6]), положеннями Порядку[N] [2].

Формат регулярного звіту з безпеки повинен відповідати наведеній структурі, що описана у статті 35 ІП 520/2012 [6] та у додатку 12 до Порядку[N] [2]. Цей модуль надає рекомендації з підготовки, надання та оцінки регулярного звіту з безпеки.

Обсяг, цілі, формат та зміст регулярного звіту з безпеки описані в розділі VII.B. Формат та зміст регулярного звіту з безпеки ґрунтуються на форматі та змісті, що передбачені для регулярного звіту з оцінки користі та ризику (Регулярний звіт з оцінки співвідношення користь/ризик – PBRER) та описані у настанові ICH-E2C(R2) [28] (див. додаток IV ICH-E2C(R2) [28]. Формат PBRER замінює попередній формат PSUR, що був описаний у настанові ICH-E2C(R1). Відповідно до законодавства ЄС у модулях НПФ звіт описується як регулярний звіт з безпеки.

Більш детальна інформація та рекомендації з подання регулярного звіту з безпеки, включаючи перелік референтних дат ЄС (в Україні – Періодичність подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки лікарських засобів, вакцин, туберкуліну за міжнародною непатентованою назвою активного фармацевтичного інгредієнта або комбінацій активних фармацевтичних інгредієнтів (далі – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N]), що наведена у додатку 10 до Порядку[N] [2]) та частоту подання звітів, надаються в розділі VII.C., який також містить дані про єдиний підхід до оцінки регулярних звітів з безпеки у розділі VII.C.4. Детальна інформація стосовно системи якості та публікації документів, що стосуються регулярного звіту з безпеки в рамках прозорості надаються у розділі VII.C.6. та у розділі VII.C.7, відповідно.

Власники реєстраційних посвідчень несуть відповідальність за подання регулярного звіту з безпеки на свої власні лікарські засоби (стаття 107b Директиви 2001/83/ЄС [1], стаття 28(2) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5],

положення Порядку[N] [2], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7]) та дотримання строків подання таких звітів в ЄС до ЕМА (див. VII.C.9. щодо перехідного періоду), в Україні до Центру [N] відповідно до наступних строків:

а) протягом 70 календарних днів з дати закриття бази даних (день 0) – для регулярних звітів з безпеки, що охоплюють звітний період 12 місяців включно;

б) протягом 90 календарних днів з дати закриття бази даних (день 0) – для регулярних звітів з безпеки, що охоплюють інтервали понад 12 місяців;

в) строки для подання спеціальних регулярних звітів з безпеки на запит від уповноваженого органу, як правило, будуть вказані в запитах; в інших випадках спеціальні регулярні звіти з безпеки слід подавати протягом 90 календарних днів з дати закриття бази даних.

Слід зазначити, що детальні переліки індивідуальних випадків не повинні включатися до регулярного звіту з безпеки систематично (стаття 34(4) ІП 520/2012 [6] та додаток 12 до Порядку[N] [2]). У регулярному звіті з безпеки слід акцентувати увагу на узагальненій інформації, науковій оцінці безпеки та інтегрованій оцінці співвідношення користь/ризик.

Пункт 23 декларативної частини Директиви 2010/84/ЄС [3] визначає, що зобов'язання, висунуті до регулярного звіту з безпеки, повинні бути пропорційними ризикам, пов'язаним із застосуванням лікарських засобів. Тому необхідно, щоб подання регулярного звіту з безпеки було пов'язане з системами управління ризиками лікарського засобу (див. модуль V). Модульний підхід до формування регулярного звіту з безпеки, що описаний у розділі VII.B.5., має на меті мінімізацію дублювання та підвищення ефективності при підготовці та перегляді регулярного звіту з безпеки та інших регуляторних документів, таких як оновлюваний звіт з безпеки препарату, що знаходиться в стадії розробки (DSUR)[58], або специфікація з безпеки у плані управління ризиками, з тим, щоб, за необхідності, використовувати спільну інформацію певних розділів як взаємозамінну у регулярному звітів з безпеки, оновлюваному звіті з безпеки препарату, що знаходиться в стадії розробки та плані управління ризиками.

Директива 2001/83/ЄС [1] із змінами та положення Порядку[N] [2] також відміняють регулярну подачу регулярного звіту з безпеки для генеричних лікарських засобів (зареєстрованих відповідно до статті 10(1) Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку проведення екпертизи[N] [7]), лікарських засобів, що мають добре вивчене медичне застосування (зареєстрованих відповідно до статті 10a Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку[N] [2]), гомеопатичних лікарських засобів (зареєстрованих відповідно

[58] Див. детальну настанову щодо збору, перевірки та презентації звітів побічних явищ/реакцій, що виникають у ході клінічних випробувань лікарських засобів для людини; доступно на http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/

до статті 14 Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку проведення експертизи[N] [7]) та традиційних рослинних лікарських засобів (зареєстрованих відповідно до статті 16a Директиви 2001/83/ЄС [1]), (ст. 107b(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку проведення експертизи[N] [7]). Для цих лікарських засобів регулярний звіт з безпеки повинен надаватися, якщо це є умовою реєстраційного посвідчення, або якщо цього вимагає уповноважений орган на підставі проблем, пов'язаних з даними з фармаконагляду, або внаслідок відсутності регулярного звіту з безпеки для діючої речовини після її реєстрації (статті 107b(3)(a) та (3)(b) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку проведення експертизи[N] [2]).

Уповноважені органи у державах ЄС та Україні[N] повинні проводити експертну оцінку регулярного звіту з безпеки з метою встановлення, чи з'явилися нові ризики, чи змінилися ризики, чи є зміни у співвідношенні користь/ризик лікарських засобів (стаття 107d Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку[N] [2]).

З метою ефективного сумісного застосування ресурсів уповноваженими органами у країнах ЄС, Україні[N] слід проводити в ЄС, Україні[N] єдину експертну оцінку регулярних звітів з безпеки для різних лікарських засобів, що містять однакову діючу речовину або однакову комбінацію діючих речовин, дозволених у більш, ніж одній країні ЄС, Україні[N], для яких була встановлена референтна дата ЄС (в Україні – згідно встановленої періодичності подання регулярних звітів з безпеки[N]) та частота подання регулярних звітів з безпеки. Єдина оцінка у ЄС може включати сумісну оцінку лікарських засобів, що отримали дозвіл за національною або централізованою процедурами видачі реєстраційного посвідчення. ЕМА повинно створити перелік референтних дат ЄС та встановити періодичність подання регулярних звітів з безпеки (стаття 26(g) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]), що будуть мати обов'язкову юридичну силу. В Україні періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N] складається і переглядається Центром (додаток 10 до Порядку[N] [2]).

В рамках експертної оцінки слід розглянути доцільність проведення подальших досліджень та необхідність вживання будь-яких заходів до реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, що містять однакову діючу речовину (активний фармацевтичний інгредієнт (далі – АФІ [N])) або однакову комбінацію діючих речовин, та до інформації на ці лікарські засоби.

ЕМА повинно зробити регулярні звіти з безпеки доступними для уповноважених органів у державах ЄС, членів Комітету з оцінки ризику у фармаконагляді (PRAC), Комітету лікарських засобів для людини (CHMP) та Координаційної групи з процедури взаємного визнання та децентралізованої процедури (для людини) (CMDh), а також Європейської Комісії за допомогою архіву регулярних звітів з безпеки (стаття 107d Директиви 2001/83/ЄС [1]).

VII.B. Структури та процеси

VII.B.1. Цілі регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Головною метою регулярного звіту з безпеки є надання стислого всебічного та критичного аналізу співвідношення користь/ризик лікарського засобу з урахуванням нової інформації в контексті сукупної інформації з ризиків та користі. Отже, регулярний звіт з безпеки є інструментом післяреєстраційної оцінки у визначені моменти часу впродовж життєвого циклу лікарського засобу.

З метою управління співвідношенням користь/ризик протягом усього життєвого циклу необхідно продовжувати оцінку ризиків та користі лікарського засобу у повсякденній медичній практиці і тривалому застосуванні у післяреєстраційному періоді. Дана діяльність може поширюватися на оцінку популяцій та кінцевих точок, що не могли досліджуватися у дореєстраційних клінічних випробуваннях.

Співвідношення користь/ризик може змінюватися по мірі виявлення у межах фармаконагляду нової інформації з безпеки. Тому власник реєстраційного посвідчення повинен повторно оцінювати співвідношення користь/ризик своїх лікарських засобів в експонованих популяціях. Така структурована оцінка повинна проводитись в контексті безперервного здійснення фармаконагляду та управління ризиками (див. модуль V) з метою сприяння оптимізації співвідношення користь/ризик шляхом ефективної мінімізації ризиків.

Термінову інформацію, що стосується безпеки лікарського засобу, слід повідомляти за допомогою відповідного механізму. Не слід використовувати регулярний звіт з безпеки у якості першочергового засобу для повідомлення нової важливої інформації з безпеки та ефективності або джерела виявлення нових проблем безпеки (див. модуль IX). Відомо, що аналіз даних регулярного звіту з безпеки може призвести до виявлення нових проблем безпеки.

VII.B.2. Принципи оцінки співвідношення ризик/користь у регулярно оновлюваному звіті з безпеки та обсяг інформації, що повинна бути включена до звіту

Для забезпечення захисту громадського здоров’я та підвищення безпеки пацієнтів шляхом ефективної мінімізації ризиків оцінку співвідношення користь/ризик слід проводити протягом усього життєвого циклу лікарського засобу.

Після видачі реєстраційного посвідчення необхідно продовжувати оцінку користі та ризиків лікарських засобів при їх фактичному застосуванні та/або тривалому застосуванні для підтвердження того, що співвідношення користь/ризик залишається позитивним.

Аналіз співвідношення користь/ризик повинен містити обґрунтовану та відповідну оцінку інформації з безпеки, ефектів та ефективності лікарського засобу, що стає доступною[59] у звітний період, в контексті того, що було відомо раніше.

Оцінка ризику повинна базуватися на всіх аспектах застосування лікарського засобу. Вона охоплює оцінку безпеки у повсякденній медичній практиці, включаючи застосування не за показаннями та не відповідно до інструкції для медичного застосування. Якщо існують дані про застосування лікарського засобу у пацієнтів чи в популяціях, щодо яких існують значні прогалини в знаннях з певних питань безпеки, про це слід надати інформацію у регулярному звіті з безпеки (наприклад, застосування в педіатричній популяції або вагітними жінками). Джерелами інформації про випадки застосування не відповідно до інструкції для медичного застосування можуть бути дані щодо споживання лікарського засобу, спонтанні повідомлення та публікації у літературі.

Інформація про користь лікарського засобу повинна включати дані як клінічних випробувань, так і реального споживання лікарського засобу згідно із затвердженими показаннями для застосування.

Інтегрована оцінка співвідношення користь/ризик повинна проводитись для усіх затверджених показань, однак вона повинна також включати і оцінку ризиків при будь-якому застосуванні лікарського засобу (включаючи застосування за незатвердженими показаннями).

Оцінка повинна включати:

1. Критичну оцінку зібраної за звітний період інформації для визначення, чи вона вказує на генерацію нових сигналів, призводить до виявлення нових потенційних чи ідентифікованих ризиків або доповнює дані щодо раніше виявлених ризиків.
2. Критичне узагальнення нової інформації з безпеки, ефектів та ефективності, що може мати вплив на співвідношення користь/ризик лікарського засобу.
3. Проведення інтегрованого аналізу співвідношення користь/ризик для всіх затверджених показань на підставі сукупної інформації, починаючи від міжнародної дати народження лікарського засобу, що знаходиться в стадії розробки (DIBD), дати першого дозволу на проведення інтервенційних клінічних випробувань у будь-якій країні. У випадках, коли міжнародна дата народження лікарського засобу, що знаходиться в стадії розробки, невідома, або власник реєстраційного посвідчення не має доступу до даних періоду клінічних випробувань, слід використовувати найранішу дату в якості початкового відліку для включення та оцінки зведеної інформації.
4. Резюме будь-яких заходів з мінімізації ризиків, що застосовувалися чи запроваджувалися у звітний період, а також заходи з мінімізації ризиків, що плануються до запровадження.

[59] Настанова ICH-E2C(R2) [28] не повинна обмежувати обсяг інформації, що надається при оцінці співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Будь-ласка, ознайомтесь з діючими нормативно-правовими актами у відповідних країнах та регіонах. Щодо вимог ЄС див. VII. C.5.

5. Складання планів щодо оцінки сигналів чи ризиків, включаючи строки та/або пропозиції щодо додаткових заходів з фармаконагляду.

VII.B.3. Принципи підготовки регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Якщо уповноважений орган не вимагає іншого, власник реєстраційного посвідчення повинен підготувати єдиний регулярний звіт з безпеки для всіх своїх лікарських засобів, що містять однакову діючу речовину, на основі інформації, що охоплює всі затверджені показання, способи застосування, лікарські форми та схеми застосування, незалежно від того чи зареєстровані ці лікарські засоби під різними торговельними назвами або за різними процедурами. Якщо доцільно, дані стосовно певного показання, лікарської форми, способу застосування або дозування повинні бути представлені в окремому розділі регулярного звіту з безпеки, та будь-які питання безпеки, що їх стосуються, повинні бути відповідно розглянуті (стаття 34(6) ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2]). У деяких виключних випадках може бути доцільним підготувати окремий регулярний звіт з безпеки; наприклад, для лікарських засобів з різними лікарськими формами для цілком різних показань. У цьому випадку необхідно отримати згоду відповідних уповноважених органів (бажано під час реєстрації).

У розділі з оцінки ризиків регулярного звіту з безпеки описи випадків побічних реакцій повинні надаватися у якості невід'ємної частини наукового аналізу сигналу чи питання безпеки (стаття 34(4) ІП 520/2012 [6], додаток 12 до Порядку[N] [2]). У цьому контексті термін «опис випадку» стосується скоріше клінічної оцінки окремих випадків побічних реакцій, а не опису випадку відповідно до CIOMS (карти-повідомлення про випадок побічної реакції[N]). Тобто, не потрібно надавати дослівний опис випадків відповідно до CIOMS (карти-повідомлення про випадок побічної реакції[N]), що включений до повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (ICSR), а представити клінічну оцінку важливих чи наглядних випадків в контексті оцінки питань безпеки/сигналу.

У випадках коли дані, отримані власником реєстраційного посвідчення від партнерів можуть значно вплинути на аналіз безпеки, користі чи співвідношення користь/ризик, а також можуть вплинути на інформацію про лікарський засіб власника реєстраційного посвідчення, який звітує, такі дані також повинні бути включені та прокоментовані у регулярному звіті з безпеки.

Формат та зміст регулярного звіту з безпеки повинен відповідати структурі, що описана у статті 35 ІП 520/2012 [6], додатку 12 до Порядку[N] [2]. Кожний регулярний звіт з безпеки повинен включати дані як за звітний період, так і кумулятивні дані. Оскільки регулярний звіт з безпеки повинен бути окремим документом за звітний період, що ґрунтується на кумулятивних даних, то узагальнені зведені звіти та звіти у вигляді доповнень, запроваджені у настанові ICH-E2C(R1) [28], не будуть прийматися до розгляду.

За необхідності при підготовці регулярного звіту з безпеки слід користуватись даними модулів НПФ стосовно особливих питань, пов'язаних із лікарськими засобами або популяцією[60].

VII.B.4. Довідкова інформація

Заходи з мінімізації ризиків, що оцінюються у регулярному звіті з безпеки, включають оновлення інформації про лікарський засіб.

Довідкова інформація про лікарський засіб при складанні регулярного звіту з безпеки повинна включати компоненти «основної інформації з безпеки» та «затверджені показання до застосування». Для сприяння оцінки користі і співвідношення користь/ризик по кожному показанню у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки, в яких проводиться оцінка, довідкова інформація про лікарський засіб повинна містити перелік затверджених показань у ІСН країнах[61] чи регіонах ІСН. Якщо регулярний звіт з безпеки також надається до інших країн, у яких локально затверджені додаткові показання для застосування, ці показання, на розсуд власника реєстраційного посвідчення, можуть бути додані до довідкової інформації про лікарський засіб або представлятися у вигляді окремого локального додатку. Основою для оцінки користі від застосування лікарського засобу повинна бути базова важлива інформація з його ефекту та ефективності, узагальнена у розділі 17.1 «Важлива базова інформація з ефективності» регулярного звіту з безпеки.

Інформація, пов'язана з специфічним показами, формою випуску чи способом застосування, повинна бути чітко визначеною у довідковій інформації про лікарський засіб.

Власник реєстраційного посвідчення може розглядати наступні опції при виборі найбільш відповідної довідкової інформації про лікарський засіб при складанні регулярного звіту з безпеки:

- перелік основних даних заявника (далі - ПОДЗ):

– загальною практикою для власників реєстраційних посвідчень є підготовка їхніх власних ПОДЗ, що включають інформацію з безпеки, показань, дозування та іншу інформацію про лікарський засіб. Основна інформація з безпеки, яка є складовою ПОДЗ, називається основною інформацією з безпеки власника реєстраційного посвідчення (далі - ОІБЗ). Для складання регулярного звіту з безпеки практичним варіантом вибору для кожного власника реєстраційного посвідчення є використання ПОДЗ, дійсного на момент завершення звітного періоду, у якості довідкової інформації як при створенні розділу ризиків регулярного звіту з безпеки, так і для основних затверджених показань, для яких оцінюється користь;

– якщо ПОДЗ не містить інформацію про затверджені показання, власник

[60] http://www.ema.europa.eu
[61] http://www.ich.org/

реєстраційного посвідчення повинен чітко зазначити, який саме документ використовувався у регулярному звіті з безпеки у якості довідкової інформації для затверджених показань;

- інші опції для вибору довідкової інформації про лікарський засіб:

– якщо для лікарського засобу не існує ні ПОДЗ ні ОІБЗ (наприклад, якщо лікарський засіб зареєстрований тільки в одній країні чи регіоні, або для лікарських засобів, що мають добре вивчене медичне застосування/генеричних лікарських засобів, що перебувають на ринку вже багато років), власник реєстраційного посвідчення повинен чітко зазначити, яку довідкову інформацію при генерації регулярного звіту з безпеки він використовував. Така інформація може включати національну чи регіональну інформацію про лікарський засіб, наприклад, коротка характеристика лікарського засобу у ЄС;

– якщо довідкова інформація для затверджених показань є окремим документом у довідковій інформації з безпеки (ОІБЗ є складовою довідкової інформації про лікарський засіб), її версія, дійсна на завершення звітного періоду, повинна бути включена у якості додатка до регулярного звіту з безпеки (див. розділ VII.B.5.20).

Власник реєстраційного посвідчення повинен постійно оцінювати, чи існує необхідність будь-якого перегляду довідкової інформації про лікарський засіб/довідкової інформації з безпеки лікарського засобу, якщо під час звітного періоду отримується нова інформація, та забезпечувати, щоб усі значні зміни, внесені у звітний період, були описані у розділі 4 «Зміни у довідковій інформації з безпеки» регулярного звіту з безпеки і, якщо доцільно, розглянуті у розділі 16 «Оцінка сигналів та ризиків» регулярного звіту з безпеки. Такі зміни можуть включати:

- зміни до розділів «Протипоказання», «Особливі заходи з безпеки»/«Особливості застосування»;
- доповнення у розділи «Побічні реакції» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»;
- доповнення значущої нової інформації про передозування лікарським засобом;
- видалення показань чи інші обмеження з причини безпеки чи відсутності ефективності.

Власник реєстраційного посвідчення має надати примірники всіх версій довідкової інформації, дійсних на завершення звітного періоду (наприклад, стосовно різних лікарських форм лікарського засобу, що увійшли до одного й того ж регулярного звіту з безпеки), у вигляді додатку до регулярного звіту з безпеки (див. розділ VII.B.5.20). Довідкова інформація повинна бути датованою, а її версії повинні контролюватися.

Якщо протягом періоду від дати закриття бази даних до подання регулярного звіту з безпеки до довідкової інформації про безпеку лікарського засобу була внесена нова інформація з безпеки, що може зумовити зміни до затвердженої

інформації про лікарський засіб (наприклад, нові побічні реакції, застереження чи протипоказання), якщо доречно, її потрібно включити до розділу 14 «Інформація, отримана в останній момент» регулярного звіту з безпеки.

Якщо регіональне законодавство вимагає, власник реєстраційного посвідчення повинен надати в локальному додатку інформацію про будь-які внесені зміни, зміни, що вносяться, чи пропонуються до внесення у національну або локальну інструкцію для медичного застосування (див. розділ VII.C.5).

VII.B.5. Формат та зміст регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Регулярний звіт з безпеки повинен базуватися на всіх доступних даних та акцентувати увагу на новій інформації, що стала відомою з моменту закриття бази даних останнього регулярного звіту з безпеки (стаття 34(1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2]). При проведенні загальної оцінки з безпеки та інтегрованої оцінки співвідношення користь/ризик необхідно враховувати кумулятивну інформацію.

Оскільки клінічна розробка лікарського засобу часто продовжується у післяреєстраційному періоді, до регулярного звіту з безпеки необхідно також включати відповідну інформацію з післяреєстраційних досліджень чи клінічних випробувань при застосуванні лікарського засобу за незатвердженими показаннями чи у несхвалених популяціях. Подібним чином, оскільки інформацію про безпеку лікарського засобу можна отримувати при оцінці інших даних, пов’язаних із застосуванням лікарського засобу не за затвердженими показаннями, її також слід використовувати при оцінці ризиків, якщо це доцільно та можливо.

Регулярний звіт з безпеки повинен надавати узагальнені дані щодо користі та ризиків лікарського засобу, включаючи результати всіх досліджень з врахуванням їх потенційного впливу на реєстраційне посвідчення (стаття 107b(1)(a) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку[N] [2]).

Нижче наведені приклади джерел інформації про ефекти, ефективність та безпеку лікарських засобів, що можуть використовуватися при підготовці регулярного звіту з безпеки:

- доклінічні дослідження;
- спонтанні повідомлення (наприклад, база даних з безпеки власника реєстраційного посвідчення);
- системи активного фармаконагляду (наприклад, «контрольні» ділянки);
- дослідження якості лікарського засобу;
- дані про застосування лікарського засобу (usage data) та інформація про його споживання (utilisation information);
- клінічні випробування, включаючи дослідження за незареєстрованими показаннями або у несхвалених популяціях;
- обсерваційні дослідження, включаючи реєстри;
- програми підтримки пацієнтів;

- систематичні огляди та мета-аналіз;
- веб-сайти, що спонсоруються власниками реєстраційних посвідчень[62];
- опублікована наукова література чи повідомлення з оглядів, включаючи інформацію, що представлена на наукових заходах;
- неопубліковані рукописи;
- договірні партнери, інші спонсори або наукові установи та дослідницькі центри;
- уповноважені органи (на глобальному рівні).

Наведений вище перелік не є вичерпним. Якщо доцільно, власник реєстраційного посвідчення може використовувати додаткові джерела інформації для відображення інформації з безпеки, ефектів та ефективності у регулярному звіті з безпеки та для оцінки співвідношення користь/ризик з урахуванням відомої та нової інформації про важливі переваги та ризики. Якщо власник реєстраційного посвідчення вважає за потрібне, він може надати перелік джерел інформації, що використовувались при складанні регулярного звіту з безпеки, у додатку до регулярного звіту з безпеки.

При оформленні регулярного звіту з безпеки необхідно дотримуватись повної модульної структури, що представлена у додатку II ІП 520/2012 (стаття 35 ІП 520/2012 [6]), додатку 12 до Порядку[N] [2].

В рамках цього модуля джерела інформації включають дані стосовно діючої речовини (АФІ [N]), що міститься в складі підзвітного лікарського засобу, або будь-якого іншого лікарського засобу, до якого власник реєстраційного посвідчення може мати доступ, та який є важливим для оцінки безпеки та/або співвідношення користь/ризик. Тому, що хоч і необхідно дотримуватися однакового формату регулярного звіту з безпеки для всіх лікарських засобів, однак обсяг наданої інформації може відрізнятися, якщо це виправдано залежно від того, що є доступним власнику реєстраційного посвідчення. Наприклад, при спонсорованому власником реєстраційного посвідчення клінічному випробуванні він матиме доступ до даних на рівні пацієнта, а у випадку, неспонсорованого ним клінічного випробування – лише до опублікованого звіту про проведене клінічне випробування.

Рівень деталізації інформації, представленої у певних розділах регулярного звіту з безпеки, залежить від відомої або нової значущої інформації про користь та ризики лікарського засобу. Такий підхід застосовується до тих розділів регулярного звіту з безпеки, в яких оцінюється інформація з безпеки та ефективності, сигналів безпеки та співвідношення користь/ризик.

При підготовці регулярного звіту з безпеки слід також використовувати настанову ICH-E2C(R2) [28] (див. додаток IV настанови ICH-E2C(R2) [28]) з підготовки регулярного звіту з оцінки користі та ризику (PBRER). Рекомендації щодо назв, послідовності та змісту розділів регулярного звіту з безпеки

[62] ICH-E2D Управління даними безпеки у післяреєстраційний період: визначення та стандарти для термінового повідомлення [25].

надаються у розділах VII.B.5.1. - VII.B.5.21. Якщо для будь-якого з розділів відсутня відповідна інформація, про це слід зазначити.

Частина I: Титульна сторінка, включаючи підпис[63]

Частина II: Загальні положення

Частина III: Зміст

1. Вступ

2. Міжнародний реєстраційний статус

3. Заходи з безпеки, вжиті протягом звітного періоду

4. Зміни у довідковій інформації з безпеки

5. Оцінка експозиції та схем застосування

5.1. Кумулятивна експозиція учасників клінічних випробувань

5.2. Кумулятивна та інтервальна експозиція пацієнтів у післяреєстраційному періоді

6. Дані зведених таблиць

6.1. Довідкова інформація

6.2. Кумулятивні зведені таблиці про серйозні побічні явища, що виявлені під час клінічних випробувань

6.3. Кумулятивні та інтервальні зведені таблиці згідно з даними щодо безпеки, отриманими у післяреєстраційному періоді

7. Резюме значущих результатів клінічних випробувань протягом звітного періоду

7.1. Завершені клінічні випробування

7.2. Поточні клінічні випробування

7.3. Тривале спостереження

7.4. Інше терапевтичне застосування лікарського засобу

7.5. Нові дані з безпеки, пов’язані з фіксованим комбінованим лікуванням

8. Результати неінтервенційних досліджень

9. Інформація з інших клінічних випробувань та джерел

9.1. Інші клінічні випробування

9.2. Помилки, пов’язані лікарським засобом

10. Неклінічні дані

[63] Для подання регулярного звіту з безпеки в ЄС уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд, на власний розсуд визначає найбільш відповідну особу для підпису даного документу згідно із структурою та зобов’язаннями власника реєстраційного посвідчення. Слід включити заяву, що підтверджує призначення уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд. Не слід надавати листи про делегування повноважень.

11. Дані з літератури

12. Інші регулярно оновлювані звіти з безпеки

13. Відсутність ефективності у контрольованих клінічних випробуваннях

14 Інформація, отримана в останній момент

15. Огляд сигналів (нові, поточні та закриті)

16. Оцінка сигналів та ризиків

16.1. Резюме проблем безпеки

16.2. Оцінка сигналів

16.3. Оцінка ризиків та нової інформації

16.4. Характеристика ризиків

16.5. Ефективність заходів з мінімізації ризиків (якщо застосовано)

17. Оцінка користі

17.1. Важлива базова інформація з ефектів та ефективності

17.2. Нова виявлена інформація з ефектів та ефективності

17.3. Характеристика користі

18. Комплексний/інтегрований аналіз співвідношення користь/ризик для зареєстрованих показань

18.1. Контекст співвідношення користь/ризик (медична необхідність і важливі альтернативи)

18.2. Оцінка аналізу співвідношення користь/ризик

19. Висновки та заходи

20. Додатки до регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Титульна сторінка регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Титульна сторінка має містити назву(и) лікарського(их) засобу(ів)[64] та діючої речовини (активного фармацевтичного інгредієнту [N]), міжнародну дату народження лікарського засобу (дата першої реєстрації будь-якого лікарського засобу, що містить таку саму діючу речовину (АФІ [N]), що видана будь-якій компанії у будь-якій країні світу (дата видачі заявнику першого дозволу на продаж лікарського засобу у будь-якій країні світу[N])), звітний період, дату складання звіту, детальні дані про власника реєстраційного посвідчення та твердження про конфіденційність інформації, що надана у регулярному звіті з безпеки.

На титульній сторінці повинен стояти підпис.

[64] Для регулярних звітів з безпеки, що включають декілька лікарських засобів, з практичних причин цю інформацію можна надавати на титульній сторінці регулярного звіту з безпеки

Основні положення регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Основні положення регулярного звіту з безпеки повинні бути розміщені відразу за титульною сторінкою перед змістом. Мета основних положень полягає у наданні стислого викладу змісту та найбільш важливої інформації, що надана у регулярному звіті з безпеки. Вони повинні містити таку інформацію:

- вступ і звітний період;
- лікарський(і) засіб (засоби), хіміко-терапевтична або фармакологічна група(и), механізм(и) дії, показання, форми випуску, доза(и) та спосіб (способи) застосування;
- узагальнена оцінка кумулятивного впливу лікарського засобу на учасників клінічних випробувань;
- узагальнена оцінка кумулятивного та інтервального впливу лікарського засобу на пацієнтів у післяреєстраційному періоді;
- кількість країн, в яких лікарський засіб зареєстровано;
- резюме загальної оцінки аналізу співвідношення користь/ризик (на основі даних, представлених у підрозділі 18.2 «Оцінка аналізу співвідношення користь/ризик» регулярного звіту з безпеки);
- вжиті та пропоновані заходи з питань безпеки (наприклад, важливі зміни до довідкової інформації про лікарський засіб чи інші заходи з мінімізації ризиків);
- висновки.

Зміст регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Після основних положень повинен надаватися зміст регулярного звіту з безпеки.

VII.B.5.1. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Вступ»

Власник реєстраційного посвідчення повинен коротко описати лікарський(і) засіб (засоби) з тим, щоб регулярний звіт з безпеки був «автономним» документом, однак також відображав зв’язок з попередніми регулярними звітами з безпеки та обставинами. Вступ повинен містити таку інформацію:

- міжнародна дата народження лікарського засобу та звітний період;
- лікарський(і) засіб (засоби), хіміко-терапевтична або фармакологічна(і) група(и), механізм(и) дії, показання, форма(и) випуску, доза(и) та спосіб (способи) застосування;
- стислий опис пролікованих та досліджуваних популяцій.

VII.B.5.2. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Міжнародний реєстраційний статус»

Цей розділ регулярного звіту з безпеки повинен містити стислий опис із зазначенням наступної інформації: дати першої реєстрації у світі, показання, зареєстрованої(их) дози(доз), країни реєстрації лікарського засобу.

VII.B.5.3. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Заходи з безпеки, вжиті протягом звітного періоду»

Цей розділ регулярного звіту з безпеки повинен містити опис важливих заходів з безпеки, що були вжиті у світі протягом звітного періоду власником реєстраційного посвідчення, спонсорами клінічних випробувань, комітетами з моніторингу даних, етичними комітетами чи уповноваженими органами (незалежно від того, стосувалися вони застосування лікарського засобу, чи ні) при проведенні випробувань чи у післяреєстраційний період, та мали:

- значний вплив на співвідношення користь/ризик зареєстрованого лікарського засобу; та/або
- вплив на проведення окремого(их) клінічного(их) випробування(ь) або на загальну програму клінічних випробувань.

Якщо відомо, слід надати обґрунтування кожного заходу та за необхідності включити до регулярного звіту з безпеки будь-яку додаткову важливу інформацію. У цьому розділі слід також надати в узагальненому вигляді відповідні оновлення до попередніх заходів з питань безпеки.

Нижче наведені приклади важливих заходів, вжитих з причин безпеки:

1) заходи, пов’язані із застосуванням лікарського засобу з дослідницькою метою:

- відмова у реєстрації клінічного випробування з етичних причин або з міркувань безпеки;
- часткове (може включати декілька заходів (наприклад, припинення досліджень повторних доз, але продовження досліджень однієї дози; припинення досліджень за одним показанням, але продовження за іншим та/або припинення застосування певної схеми прийому у дослідженні) (Настанова ICH-E2C(R2) [28] (див. додаток IV)) або повне припинення клінічного випробування або дострокове припинення поточного клінічного випробування з причин безпеки або відсутності ефективності;
- відкликання досліджуваного лікарського засобу або препарату порівняння;
- відмова у реєстрації для досліджуваних показань, включаючи добровільне відкликання заяви на реєстрацію;
- заходи з управління ризиками, включаючи:

– зміни до протоколу, що пов’язані з проблемами безпеки та ефективності (наприклад, зміни у дозуванні, зміни критеріїв включення/виключення з дослідження, посилення моніторингу суб’єктів дослідження, обмеження тривалості дослідження);

– обмеження досліджуваних популяцій або показань;

– зміни з проблем безпеки, внесені до інформованої згоди пацієнта;

– зміни у складі лікарського засобу;

– введення регуляторними органами особливих додаткових вимог щодо надання повідомлень, пов’язаних з безпекою;

– надання повідомлень дослідникам або працівникам з медичною чи фармацевтичною освітою;

– плани нових досліджень для вивчення проблем з безпеки;

2) заходи, пов’язані з досвідом перебування на ринку:

- відмова у перереєстрації або неподання заяви на перереєстрацію;
- відкликання або призупинення дії реєстраційного посвідчення;
- заходи, вжиті через проблеми, пов’язані з якістю;
- призупинення постачання лікарського засобу власником реєстраційного посвідчення;
- заходи з управління ризиками, включаючи:

– значні обмеження дистрибуції лікарського засобу чи вживання інших заходів з мінімізації ризиків;

– значні зміни з безпеки, що вносяться до інструкції для медичного застосування, включаючи обмеження застосування чи обмеження популяцій, які отримають лікування;

– надання повідомлень працівникам з медичною та фармацевтичною освітою;

– нова(і) вимога(и) регуляторних/уповноважених органів щодо проведення післяреєстраційного дослідження.

VII.B.5.4. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Зміни у довідковій інформації з безпеки»

В даному розділі регулярного звіту з безпеки мають бути перераховані будь-які значні зміни до довідкової інформації з безпеки у звітний період. Такі зміни можуть стосуватися протипоказань, особливостей застосування, застережень, серйозних побічних реакцій, взаємодій, важливих результатів поточних чи завершених клінічних випробувань або важливих результатів неклінічних досліджень (наприклад, дослідження канцерогенності). Специфічна інформація стосовно таких змін повинна надаватися у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки.

VII.B.5.5. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Оцінка експозиції та схем застосування»

Регулярний звіт з безпеки повинен надати точну оцінку популяцій, які піддавалися впливу лікарського засобу, включаючи обсяги продажів та кількість призначень. Така оцінка має супроводжуватися якісним та кількісним

аналізом фактичного застосування лікарського засобу. Такий аналіз повинен, якщо доцільно, показувати наскільки фактичне застосування відрізняється від показаного застосування на підставі всіх даних, доступних власнику реєстраційного посвідчення, включаючи результати обсерваційних досліджень або досліджень застосування (стаття 34 ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2]).

У даному розділі регулярного звіту з безпеки потрібно надати оцінку численності та типу популяції, яка піддавалася впливу лікарського засобу, включно з коротким описом методу(ів), що використовувались для оцінки впливу на суб'єктів/пацієнтів та із зазначенням обмежень такого методу.

Необхідно використовувати порівняльні методи для оцінки впливу на суб'єктів/пацієнтів у всіх регулярних звітах з безпеки для одного й того самого лікарського засобу. Якщо з об'єктивних причин метод був змінений, обидва методи та розрахунки слід надавати у регулярному звіті з безпеки, із зазначенням зміни та будь-якої важливої відмінності між результатами при використанні обох методів.

VII.B.5.5.1. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Кумулятивна експозиція учасників клінічних випробувань»

Цей підрозділ регулярного звіту з безпеки повинен містити наступну інформацію про учасників клінічних випробувань, спонсорованих власником реєстраційного посвідчення, подану (за можливості) у вигляді таблиці:

- кумулятивна кількість учасників поточних та завершених клінічних випробувань, які піддавалися впливу досліджуваного лікарського засобу, плацебо та/або препарату(ів) порівняння, починаючи з міжнародної дати народження лікарського засобу, що знаходиться в стадії розробки. Загальновизнано, що для «старих лікарських засобів» детальні дані можуть бути недоступними;
- за можливості, слід надати більш детальні дані про вплив на учасників клінічних випробувань (наприклад, дані, згруповані за віком, статтю та расовою приналежністю, для всієї програми випробування);
- якщо можливо, в таблицях має бути зазначено суттєві розбіжності у випробуваннях у дозах, способах застосування чи популяціях пацієнтів; можна також використовувати окремі таблиці;
- якщо клінічні випробування проводилися або проводяться у спеціальних популяціях (наприклад, вагітні жінки, пацієнти з нирковою, печінковою або серцевою недостатністю; або пацієнти з відповідним генетичним поліморфізмом), необхідно надати дані про їх експозицію;
- якщо існують значні розбіжності у тривалості впливу між суб'єктами, рандомізованими до досліджуваного лікарського засобу чи компаратора, або у випадку невідповідності щодо тривалості експозиції у різних клінічних випробуваннях потрібно надати інформацію про експозицію лікарського засобу у суб'єкто-часі (суб'єкто-днях, суб'єкто-місяцях або

суб’єкто-роках);

- експозиція досліджуваного лікарського засобу у здорових добровольців може бути менш важливою для оцінки загального профілю безпеки (залежно від типу побічної реакції, зокрема, у разі застосування суб’єктами однієї дози). Такі дані можуть бути надані окремо з відповідним поясненням;
- якщо серйозні побічні явища, виявлені під час клінічних випробувань, надані у зведених таблицях за показаннями, експозиція пацієнтів має бути також наведена за показаннями (за можливості);
- для окремих особливо важливих досліджень демографічні характеристики повинні надаватися окремо.

Приклади табличного формату для оцінки експозиції у клінічних випробуваннях представлені у таблицях VII.2, VII.3 та VII.4 додатку 1 розділу VII.

VII.B.5.5.2. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Кумулятивна та інтервальна експозиція пацієнтів у післяреєстраційному періоді»

Якщо можливо, потрібно надати кумулятивну експозицію (починаючи з міжнародної дати народження) та інтервальну експозицію (з моменту закриття бази даних для складання попереднього регулярного звіту з безпеки). Відомо, що часто дуже складно отримати та оцінити експозицію пацієнтів, проте, якщо можливо, слід зазначити кількість пацієнтів, які піддавалися впливу лікарського засобу, а також метод(и), що використовується для оцінки. У випадку неможливості оцінити експозицію пацієнтів, необхідно надати пояснення причин цього. У такому випадку, якщо можливо, слід надати альтернативні розрахунки експозиції, а також методику(и) їх отримання. Прикладами альтернативних розрахунків експозицій є пацієнто-дні та кількість призначень. Лише у випадках, коли такі показники є недоступними, можуть використовуватися розрахунки за обсягами продажу лікарського засобу, таких як, тоннаж або одиниці дозування. Для обчислення впливу лікарського засобу можна також використовувати встановлену добову дозу (DDD).

Дані мають бути подані відповідно до таких категорій:

- післяреєстраційна (клінічні дослідження) експозиція:

слід надати загальну експозицію пацієнтів. За можливості дані повинні бути розподілені за статтю, віком, показаннями, дозами, формою випуску та регіонами. Залежно від лікарського засобу, може бути важливим розподіл за іншими параметрами, такими як, кількість курсів вакцинації, спосіб (способи) застосування та тривалість лікування.

Якщо існують повідомлення про побічні реакції, що вказують на сигнал безпеки, за можливості, потрібно надати дані експозиції лікарського засобу в межах відповідних підгруп.

- застосування у спеціальних популяціях у післяреєстраційному періоді:

якщо у післяреєстраційному періоді лікарський засіб застосовувався у спеціальних популяціях, необхідно надати інформацію про загальну кількість пацієнтів, які його застосовували, та метод підрахунку. Джерела таких даних можуть, наприклад, включати неінтервенційні дослідження, що проводилися з метою отримання такої інформації, в тому числі реєстри. Такими джерелами можуть бути також дані, зібрані не в умовах дослідження, включаючи інформацію, що зібрана методом спонтанних повідомлень (наприклад, у цьому пункті може бути узагальнена інформація з повідомлень про вплив лікарського засобу в період вагітності без зв'язку з побічними реакціями). Популяції, які необхідно розглянути, включають, але не обмежуються наступними:

– педіатрична популяція;
– пацієнти похилого віку;
– вагітні або жінки, які годують груддю;
– пацієнти з печінковою та/або нирковою недостатністю;
– пацієнти з іншими відповідними супутніми захворюваннями;
– пацієнти з тяжкістю захворювання, що відрізняється від тієї, що досліджувалась у клінічних випробуваннях;
– субпопуляції з відповідним генетичним поліморфізмом(ами);
– пацієнти певного расового та/або етнічного походження.

- інше застосування лікарського засобу у післяреєстраційному періоді:

якщо власник реєстраційного посвідчення має інформацію про схеми застосування лікарського засобу, що можуть бути регіональними та вважаються важливими для інтерпретації даних з безпеки, необхідно надати їх стислий опис. Прикладами таких схем застосування можуть бути випадки передозування, зловживання, неправильного застосування, а також застосування не за показаннями згідно довідкової інформації про лікарський засіб (наприклад, протиепілептичний лікарський засіб використовувався для зняття невропатичного болю і/або для профілактики мігреневого болю). Якщо ці дані впливають на оцінку безпеки та/або співвідношення користь/ризик, отримана інформація про схеми застосування без зареєстрованих побічних реакцій повинна бути узагальнено подана у цьому підрозділі. Така інформація може бути отримана за допомогою системи спонтанних повідомлень, запитів на надання медичної інформації, скарг пацієнтів чи за допомогою аналізу електронних видань інших інформаційних джерел, що доступні власнику реєстраційного посвідчення. Якщо відомі кількісні показники таких даних, необхідно їх викласти у цьому підрозділі.

Якщо відомо, власник реєстраційного посвідчення може стисло прокоментувати, чи може бути пов'язане застосування лікарського засобу не у відповідності до довідкової інформації про лікарський засіб з клінічними настановами, результатами клінічних випробувань, або ж воно зумовлене відсутністю зареєстрованого альтернативного лікування. З метою виявлення

схем застосування, що не відповідають довідковій інформації про лікарський засіб, власник реєстраційного посвідчення має використовувати відповідні розділи довідкової інформації про лікарський засіб, що була дійсною на момент завершення звітного періоду регулярного звіту з безпеки (наприклад, зареєстровані показання, спосіб застосування, протипоказання).

Виявлені з таких даних чи джерел інформації сигнали і ризики повинні розглядатися у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки.

Приклади формату таблиць для представлення даних експозиції надані у таблиці VII.5 та VII.6 Додатку VII.1.

VII.B.5.6. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Дані зведених таблиць»

Метою цього розділу регулярного звіту з безпеки є надання даних з безпеки у вигляді зведених таблиць щодо серйозних побічних явищ з клінічних випробувань, спонтанних повідомлень про серйозні та несерйозні реакції на підставі післяреєстраційного досвіду застосування лікарського засобу (включаючи повідомлення працівників з медичною та фармацевтичною освітою, споживачів, дані з медичної наукової літератури, повідомлення від уповноважених органів (на міжнародному рівні) та дані про серйозні реакції з неінтервенційних досліджень та інших неінтервенційних джерел інформації про побічні реакції). На розсуд власника реєстраційного посвідчення та для більш наочного представлення інформації, для ілюстрування специфічних аспектів даних може використовуватися їх графічне відображення.

При кодуванні термінів побічних явищ/реакцій з використанням термінології медичного словника для регуляторної діяльності (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) у зведених таблицях необхідно надавати дані на рівні термінів переважного застосування (preferred term (PT)) та класів систем і органів (system organ class (SOC)).

Серйозність побічних явищ/реакцій у зведених таблицях повинна відповідати серйозності явищ/реакцій у повідомленнях про індивідуальні випадки побічних реакцій, що визначається із застосуванням критеріїв, наведених в настанові ICH-E2A [29] (відповідно до положень Порядку^{N} [2]). Якщо серйозні та несерйозні явища/реакції належать до одного й того ж випадку, у зведених таблицях необхідно надати інформацію про серйозність кожної реакції. Не можна змінювати серйозність побічного явища/реакції спеціально для підготовки регулярного звіту з безпеки.

VII.B.5.6.1. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Довідкова інформація»

У цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки необхідно вказати версію(ї) довідкової інформації (словника), що використовувалася(ися) для кодування побічних явищ/реакцій.

VII.B.5.6.2. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Кумулятивні зведені таблиці про серйозні побічні явища, що виявлені під час клінічних випробувань»

У цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки потрібно надати основні дані для додатка, у якому надаються зведені таблиці серйозних побічних реакцій з клінічних випробувань власника реєстраційного посвідчення, починаючи з міжнародної дати народження лікарського засобу, що знаходиться в стадії розробки до дати закриття бази даних для складання наступного регулярного звіту з безпеки. Власник реєстраційного посвідчення повинен надавати пояснення з приводу будь-якого не включення даних до таблиць (наприклад, дані клінічного випробування можуть бути недоступними для лікарських засобів, що присутні на ринку впродовж багатьох років). Таблиці мають бути структуровані за MedDRA на рівні SOC (впорядкованими згідно з міжнародними правилами) як для досліджуваного лікарського засобу, так і для груп(и) компаратора (препарати порівняння, плацебо), що використовувалися у програмі клінічних випробувань. Дані можуть бути зібрані з усієї програми. Якщо доцільно та можливо, дані можуть бути розподілені за дослідженнями, показаннями, способами застосування або іншими параметрами.

Цей підрозділ не повинен використовуватися для надання аналізу чи висновків на підставі серйозних побічних явищ.

При підготовці цього підрозділу потрібно враховувати наступне:

- оцінка причинно-наслідкового зв’язку зазвичай корисна для оцінки індивідуальних випадків рідкісних побічних реакцій. Ця оцінка має меншу цінність для аналізу узагальнених даних, коли стає можливим групове порівняння частоти випадків. Тому до зведених таблиць потрібно включати усі серйозні побічні явища, а не лише серйозні побічні реакції на досліджуваний препарат, компаратори та плацебо. Може бути доцільним надавати частоту відповідно до доз;
- загалом, таблиці серйозних побічних явищ з клінічних випробувань повинні містити лише терміни, що використовувалися для визначення випадку як серйозного, а несерйозні побічні явища повинні бути включені у звіти про випробування;
- таблиці повинні містити дані сліпих та відкритих клінічних випробувань. Відкриті дані про серйозні побічні явища можуть походити із завершених випрбувань та бути отриманими на підставі індивідуальних випадків, що були розкриті з міркувань безпеки (наприклад, термінове повідомлення), якщо необхідно. Спонсори клінічних випробувань та власники реєстраційних посвідчень не повинні розкривати дані сліпих досліджень з метою підготовки регулярного звіту з безпеки;
- деякі побічні явища можуть бути виключені зі зведених таблиць клінічних випробувань, однак у звіті такі виключення необхідно обґрунтувати. Наприклад, можна виключити побічні явища, які були визначені у

протоколі як такі, що не підлягають спеціальному збору та внесенню до бази даних з безпеки, оскільки їх розвиток передбачався у популяції пацієнтів, а також ті, що представляють кінцеві точки клінічного випробування (наприклад, повідомлення про смерть при дослідженні лікарського засобу для лікування застійної серцевої недостатності, коли смерть незалежно від її причини є первинною кінцевою точкою, чи прогресування захворювання у дослідженнях лікування онкології).

Приклад зведеної таблиці серйозних побічних явищ з клінічних випробувань можна знайти у таблиці VII.7 Додатку 1 розділу VII.

VII.B.5.6.3. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Кумулятивні та інтервальні зведені таблиці згідно з даними щодо безпеки, отриманим у післяреєстраційному періоді»

У цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки потрібно надати основні дані для додатка, у якому надаються кумулятивні та інтервальні зведені таблиці побічних реакцій, зібраних за період від міжнародної дати народження лікарського засобу до дати закриття бази даних для складання наступного регулярного звіту з безпеки. Ці побічні реакції, отримані зі спонтанних повідомлень, що включають повідомлення працівників з медичною та фармацевтичною освітою, споживачів, дані з наукової літератури, повідомлення від уповноважених органів (на глобальному рівні), а також обов'язкові повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою в межах неінтервенційного організованого збору даних, включаючи неінтревенційні дослідження (настанова ICH-E2D [25]). Управління даними з безпеки у післяреєстраційному періоді: визначення та стандарти для термінового повідомлення). Дані щодо серйозних та несерйозних реакцій зі спонтанних джерел, а також серйозних побічних реакцій з неінтервенційних досліджень та інших неінтервенційних джерел слід надавати в одній таблиці, представляючи поряд кумулятивні дані та інтервальні. Таблицю слід структурувати згідно з MedDRA на рівні SOC (впорядкувати згідно з міжнародними правилами). Дані зі специфічних проблем безпеки можуть бути представлені у додаткових таблицях з розподілом за показаннями, способом застосування лікарського засобу чи іншими параметрами.

Як описано в настанові ICH-E2D [25], для зареєстрованих лікарських засобів, спонтанно повідомлені побічні явища, як правило, означають, що джерело повідомлення принаймні підозрює причинно-наслідковий зв'язок, тому вони повинні вважатися підозрюваними побічними реакціями у контексті надання повідомлень до регуляторних органів.

У цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки не потрібно надавати аналіз чи висновки на підставі даних зведених таблиць.

Приклад зведених таблиць побічних реакцій на лікарські засоби з післяреєстраційних джерел даних можна знайти у таблиці VII.8 Додатку VII.1.

VII.B.5.7. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Резюме значущих результатів клінічних випробувань протягом звітного періоду»

У цьому розділі регулярного звіту з безпеки потрібно надати стислий опис клінічно важливих результатів з ефективності та безпеки лікарського засобу, отриманих за звітний період із спонсорованих власником реєстраційного посвідчення клінічних випробувань, із джерел, що зазначені у підрозділах, що перераховані нижче. Якщо можливо і доцільно, дані слід розподілити за статтю та віком (особливо діти у порівнянні з дорослими), показанням, дозою та регіоном.

Сигнали, що походять з джерел клінічних випробувань, слід звести у таблиці в розділі 15 регулярного звіту з безпеки «Огляд сигналів (нові, поточні та закриті)». Оцінка сигналів незалежно від того, чи це спростований сигнал, чи потенційний, чи виявлений ризик, що були закриті за звітний період, слід надати у підрозділі 16.2 «Оцінка сигналів» регулярного звіту з безпеки. Нова інформація стосовно уже відомих потенційних чи виявлених ризиків, що не підпадає під поняття нового виявленого сигналу, повинна оцінюватися і характеризуватися у підрозділах 16.3 «Оцінка ризиків та нової інформації» та 16.4 «Характеристика ризиків» відповідно.

Результати клінічних випробувань, що не спонсорувалися власником реєстраційного посвідчення, мають описуватися у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки.

Якщо інформація про відсутність ефективності з клінічних випробувань лікарських засобів для лікування захворювань, що не загрожують життю, відповідно до зареєстрованих показань має значення для оцінки співвідношення користь/ризик, її необхідно стисло описати у цьому розділі. Інформація про відсутність ефективності лікарського засобу, що отримана з клінічних випробувань, у яких лікарський засіб використовувався для лікування та профілактики серйозних або загрозливих для життя захворювань, повинна узагальнюватися у розділі 13 «Відсутність ефективності у контрольованих клінічних випробуваннях» регулярного звіту з безпеки (VII. B.5.13).

Інформація з інших клінічних випробувань/досліджуваних джерел повинна бути включена до підрозділу 9.1 «Інші клінічні випробування» регулярного звіту з безпеки (VII.B.5.9.1).

Крім того, власник реєстраційного посвідчення повинен надати у вигляді додатку перелік спонсорованих ним за звітний період завершених та поточних післяреєстраційних інтервенційних досліджень, основною метою яких було виявити, характеризувати чи кількісно визначити загрозу безпеці або підтвердити профіль безпеки лікарського засобу. Перелік повинен містити наступну інформацію по кожному дослідженню:

- ідентифікатор випробування (наприклад, номер протоколу чи інший ідентифікатор);

- назва випробування (абревіатурна назва дослідження, якщо застосовується);
- вид випробування (наприклад, рандомізоване клінічне випробування, когортне випробування, дослідження випадок-контроль);
- досліджувана популяція, включаючи країну та інші відповідні характеристики популяції (наприклад, педіатрична популяція або дослідження пацієнтів з нирковою недостатністю);
- дата початку (визначена власником реєстраційного посвідчення) і планована дата завершення випробування;
- етап клінічного випробування (триває (клінічне випробування почалося) чи завершене (завершено написання звіту про клінічне випробування)).

VII.B.5.7.1. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Завершені клінічні випробування»

У цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки потрібно надати стислий опис клінічно важливих результатів з ефективності та безпеки, що отримані з клінічних випробувань, завершених у звітний період. Ця інформація може бути подана у вигляді опису чи синопсису[65]. Підрозділ може включати інформацію, яка підтверджує або спростовує попередні виявлені проблеми безпеки, а також докази нових сигналів з безпеки.

VII.B.5.7.2. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Поточні клінічні випробування»

Якщо власнику реєстраційного посвідчення відомі клінічно важливі результати щодо ефективності та безпеки, виявлені у поточних клінічних випробуваннях (наприклад, при проміжному аналізі даних з безпеки або внаслідок декодування даних щодо пацієнтів з побічними явищами), їх необхідно стисло узагальнити у цьому підрозділі. Це може бути інформація, що підтверджує чи спростовує попередні ідентифіковані проблеми безпеки, а також підтверджує нові сигнали з безпеки.

VII.B.5.7.3. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Тривале спостереження»

Якщо власник реєстраційного посвідчення володіє інформацію про тривале спостереження за суб'єктами клінічних випробувань, зокрема, високотехнологічних лікарських засобів (наприклад, продуктів генної інженерії, клітинної терапії та тканинного інжинірингу), її слід надати у цьому підрозділі.

---

[65] Приклади загальних описів можна знайти в ICH-E3: Структура та зміст звітів про клінічне випробування та CIOMS VII (Рада міжнародних організацій медичних наук). Оновлюваний звіт з безпеки досліджуваного лікарського засобу, що перебуває у стадії розробки (DSUR): гармонізація формату та змісту регулярних звітів з безпеки під час клінічних випробувань – Звіт Робочої групи CIOMS VII). Женева: CIOMS; 2006. http://www.cioms.ch/.

VII.B.5.7.4. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Інше терапевтичне застосування лікарського засобу»

У даному підрозділі регулярного звіту з безпеки має міститися клінічно важлива інформація з безпеки, виявлена в інших програмах, що проводилися власником реєстраційного посвідчення за спеціальним протоколом з обов'язковим поданням повідомлень про побічні реакції згідно з настановою ICH-E2D [25]. Управління післяреєстраційними даними з безпеки: визначення та стандарти для термінового повідомлення) (наприклад, програми розширеного доступу, програми застосування незареєстрованого лікарського засобу при тяжких патологіях, програми застосування певними пацієнтами та інший організований збір даних).

VII.B.5.7.5. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Нові дані з безпеки, пов'язані з фіксованим комбінованим лікуванням»

Якщо інше не передбачено нормативно-правовими актами на національному або регіональному рівні, при поданні даних щодо комбінованого лікування у цьому підрозділі слід враховувати таке:

- якщо діюча речовина, що є предметом регулярного звіту з безпеки, також зареєстрована чи розробляється як компонент фіксованого комбінованого лікарського засобу чи схеми комбінованої терапії, у цьому підрозділі необхідно резюмувати важливі результати з безпеки комбінованої терапії;
- якщо сам лікарський засіб, що є предметом регулярного звіту з безпеки, є фіксованою комбінацією, у цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки необхідно узагальнити важливу інформацію з безпеки окремих його компонентів, як вже зареєстрованих, так і тих, що знаходяться у розробці.

Дані, специфічні для комбінації, можуть надаватися в окремому(их) розділі(ах) регулярного звіту з безпеки по одному чи по всім його компонентам.

VII.B.5.8. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Результати неінтервенційних досліджень»

У цьому розділі слід також узагальнити відповідну інформацію з безпеки чи інформацію, що має потенційний вплив на оцінку співвідношення користь/ризик, отриману за звітний період із спонсорованих власником реєстраційного посвідчення неінтервенційних досліджень (наприклад, обсерваційні дослідження, епідеміологічні дослідження, реєстри та програми активного фармаконагляду). До даного розділу також слід включати відповідну інформацію з досліджень щодо використання лікарських засобів, якщо вона стосується декількох регіонів.

Власник реєстраційного посвідчення має надати додаток з переліком спонсорованих ним неінтервенційних досліджень, головною метою яких було ідентифікувати, характеризувати або кількісно визначити загрозу безпеці, підтвердити профіль безпеки лікарського засобу або оцінити ефективність

заходів з управління ризиками, що були завершені або продовжувалися протягом звітного періоду. (Див. розділ VII. B.5.7 щодо інформації, яку слід включити до переліку).

Заключні звіти про дослідження, що були завершені у звітний період, слід також включити до локального додатку регулярного звіту з безпеки (див. розділ VII.B.5.20. та розділ VII.C.5.4.).

У цьому розділі можна також надавати підсумкову інформацію, що ґрунтується на комплексній оцінці даних, що отримані з програм підтримки пацієнтів, якщо вони не надавалися в інших розділах регулярного звіту з безпеки. Що стосується інших інформаційних джерел, то власник реєстраційного посвідчення повинен надавати інформацію про сигнали і ризики, виявлені з таких джерел, у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки.

VII.B.5.9. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Інформація з інших клінічних випробувань та джерел»

VII.B.5.9.1. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Інші клінічні випробування»

У цьому пункті регулярного звіту з безпеки слід узагальнити інформацію про оцінку співвідношення користь/ризик лікарського засобу з інших клінічних випробувань/ джерел дослідження, які доступні власнику реєстраційного посвідчення під час звітного періоду (наприклад, результати узагальненого або мета-аналізу рандомізованих клінічних випробувань, інформація з безпеки, надана партнерами по сумісній розробці або отримана з досліджень, що ініційовані дослідником).

VII.B.5.9.2. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Лікопов'язані помилки»

У цьому підрозділі необхідно узагальнити інформацію про лікопов'язані помилки, і потенційні помилки, навіть якщо вони не пов'язані з розвитком небажаних ефектів. Потенційні лікопов'язані помилки, – розпізнавання обставин, що можуть призводити до помилок, що пов'язані із застосуванням лікарського засобу, і можуть як включати пацієнта, так і не включати. Ця інформація може стосуватися інтерпретації даних з безпеки чи загальної оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Лікопов'язані помилки, можуть виникати на будь-якому етапі процесу медичного застосування і можуть включати пацієнтів, споживачів, працівників з медичною чи фармацевтичною освітою.

VII.B.5.10. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Неклінічні дані»

У цьому розділі регулярного звіту з безпеки слід узагальнити основні результати з безпеки з неклінічних *in vivo* та *in vitro* досліджень (наприклад,

дослідження канцерогенності, репродуктивності та імунотоксичності), поточних чи завершених у звітний період досліджень. Результати з досліджень, що проводилися з метою вивчення специфічних проблем безпеки, повинні включатися до регулярного звіту з безпеки незалежно від наслідків. Наслідки цих результатів повинні обумовлюватися у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки.

VII.B.5.11. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки розділ «Дані з літератури»

Цей розділ регулярного звіту з безпеки повинен містити резюме нових та важливих даних з безпеки стосовно лікарського засобу, що опубліковані в спеціальній науковій медичній літературі або доступні у вигляді неопублікованих рукописів, про які стало відомо власнику реєстраційного посвідчення у звітний період.

Літературний пошук для регулярного звіту з безпеки має бути більш розширеним, ніж при пошуку окремих випадків побічних реакцій, оскільки він має також включати дані з безпеки з досліджень для груп пацієнтів та для інших препаратів, що містять однакову діючу речовину.

Нижче наведені особливі види інформації з безпеки, що повинні бути включені до регулярного звіту з безпеки, але яку можна не знайти шляхом літературного пошуку випадків побічних реакцій:

- результати вагітності (включаючи її завершення) без несприятливих наслідків;
- застосування у педіатричних популяціях;
- застосування під контролем незареєстрованого лікарського засобу тяжко хворими пацієнтами чи поіменованими пацієнтами ;
- відсутність ефективності;
- безсимптомне передозування, зловживання або неправильне застосування;
- лікопов’язана помилка без виникнення побічних явищ;
- важливі неклінічні результати з безпеки.

Якщо доцільно, слід розглянути інформацію про інші діючі речовини того самого класу.

Посилання на публікації слід надавати у стилі Ванкуверської конвенції [66,67].

[66] Стандартні вимоги для рукописів, що подаються до біомедичних журналів. Міжнародний комітет редакторів медичних журналів. Медичний журнал Нової Англії 1997, січень 23; 336(4):309-15. Доступні онлайн: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199701233360422

[67] Стандартні вимоги для рукописів, що подаються до біомедичних журналів: написання та редагування біомедичних публікацій (оновлено у квітні 2010 р.) Етичні принципи публікацій: спонсорство, авторство та звітність, Міжнародний комітет редакторів медичних журналів. http://www.icmje.org/urm_full.pdf

VII.B.5.12. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Інші регулярно оновлювані звіти з безпеки»

Цей розділ регулярного звіту з безпеки застосовується тільки у певних обставинах відносно фіксованих комбінованих лікарських засобів чи лікарських засобів з багатьма показаннями та/або формами випуску у випадках, коли за погодженням з уповноваженим органом готується декілька регулярних звітів з безпеки. Зазвичай, власник реєстраційного посвідчення повинен написати один регулярний звіт з безпеки на одну діючу речовину (якщо уповноважений орган не вимагає інакше). Однак, якщо для лікарського засобу з однією діючою речовиною готуються різні регулярні звіти з безпеки, тоді у цьому розділі також необхідно зазначити важливі результати з інших регулярних звітів з безпеки, якщо вони не представлені в інших розділах звіту.

Керуючись контрактними домовленостями, власник реєстраційного посвідчення повинен узагальнити важливі дані з регулярних звітів з безпеки, що надані у звітний період іншими сторонами (наприклад, спонсорами, іншими власниками реєстраційного посвідчення або іншими контрактними партнерами), якщо такі є доступними.

VII.B.5.13. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Відсутність ефективності у контрольованих клінічних випробуваннях»

У цьому розділі слід резюмувати дані з клінічних випробувань, що вказують на відсутність ефективності або відсутність ефективності лікарських засобів із встановленим/вивченим застосуванням, для лікарських засобів, призначених для лікування і профілактики серйозних чи таких, що загрожують життю, захворювань (наприклад, зростання рівня серцево-судинних побічних явищ у дослідженні нового антиагрегантного лікарського засобу для лікування гострих коронарних синдромів), що можуть відображати значний ризик для популяції, що отримає лікування.

VII.B.5.14. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Інформація, отримана в останній момент»

В даному розділі регулярного звіту з безпеки власник реєстраційного посвідчення повинен узагальнити потенційно важливі дані з безпеки, ефекту та ефективності лікарського засобу, про які йому стало відомо після дати закриття бази даних, але під час підготовки регулярного звіту з безпеки. Прикладами можуть бути нові клінічно значущі публікації, важливі дані спостережень, клінічні токсикологічні дані та будь-які заходи, вжиті власником реєстраційного посвідчення, комітетом з моніторингу даних або уповноваженим органом (на міжнародному рівні) з міркувань безпеки. Нові повідомлення про випадки побічних реакцій не слід рутинно включати до регулярного звіту з безпеки, за винятком ситуацій, коли вони вважаються важливим репрезентативним випадком (тобто, перший приклад важливого

явища) або важливим сигналом з безпеки, або коли вони можуть надати додаткову інформацію до оцінки проблем безпеки, що вже представлені у регулярному звіті з безпеки (наприклад, документально підтверджений випадок апластичної анемії, пов'язаний із застосуванням лікарського засобу з відомими побічними ефектами на кістковий мозок, за відсутності можливих альтернативних причин).

До цього розділу регулярного звіту з безпеки потрібно також включати усі значні зміни, що запропоновані до внесення до довідкової інформації лікарського засобу (наприклад, нова побічна реакція, застереження або протипоказання), внесені у цей період (див. розділ VII.B.4).

Наведені у цьому розділі дані потрібно також враховувати при оцінці ризиків та нової інформації (див. розділ VII.B.5.16.3).

VII.B.5.15. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Огляд сигналів (нові, поточні та закриті)

Загальне розміщення інформації про сигнали і ризики у регулярному звіті з безпеки представлено на рисунку VII.1 (див. VII.B.5.21.). Метою цього розділу є надання високорівневого огляду сигналів[68], що були закриті (тобто, їх оцінка завершена) протягом звітного періоду, а також поточних сигналів, оцінка яких ще продовжувалася на момент завершення звітного періоду. До регулярного звіту з безпеки сигнал має включатися одразу, як тільки він пройшов початковий скринінг чи був класифікований, і було вирішено, що власник реєстраційного посвідчення[69] проводитиме його подальшу оцінку. Необхідно зауважити, що сигнал з безпеки не є синонімом статистичної характеристики диспропорційного подання повідомлень про побічні реакції для комбінації лікарський засіб/явище, оскільки вимагає валідації. Сигнали можуть бути якісними (наприклад, важливий випадок побічної реакції, серія випадків) чи кількісним (наприклад, показник диспропорційності, результати клінічних випробувань чи епідеміологічних досліджень). Сигнали можуть сформуватися як результат інформаційних запитів від уповноваженого органу щодо питання безпеки (на глобальному рівні) (див. модуль IX).

Рішення стосовно класифікації цих сигналів і висновки з їх оцінки вимагають медичного аналізу і наукової інтерпретації доступних даних, що надається у розділі 16 регулярного звіту з безпеки «Оцінка сигналів та ризиків».

Новим сигналом вважається сигнал, виявлений у звітному періоді. Якщо у звітному періоді регулярного звіту з безпеки стає відомою нова клінічно важлива інформація стосовно раніше закритого сигналу, вона буде новим

[68] Сигнал – це інформація, отримана з одного чи декількох джерел, включаючи спостереження та експерименти, що вказує на новий потенційний причинно-наслідковий зв'язок або новий аспект відомого зв'язку між втручанням та явищем або низкою пов'язаних явищ, побічних або сприятливих, та яка вважається достатньою для обґрунтування контролюючих заходів (ст. 19(1) ІП 520/2012 [6]).

[69] В регуляторній мережі ЄС та в рамках регулярного звіту з безпеки термін «сигнал» у цьому розділі відповідає терміну «валідований сигнал», що описаний у модулі IX НПФ.

сигналом на підставі того, що новий аспект попередньо спростованого сигналу або визнаного ризику потребує подальших кроків для його верифікації. В залежності від стадії оцінки сигналу на момент завершення звітного періоду та подання регулярного звіту з безпеки новий сигнал може бути класифікований як закритий чи поточний.

Приклади нових сигналів будуть включати нову інформацію щодо раніше:

- закритого і спростованого сигналу, наслідком якої є повторне відкриття сигналу;
- виявленого ризику, коли нова інформація передбачає клінічно важливу різницю у серйозності чи частоті ризику (наприклад, отримана нова інформація щодо раніше ідентифікованого ризику «транзиторне підвищення рівня печінкових ензимів», що вказує на більш серйозні наслідки, такі як печінкова недостатність, або отримано документально підтверджений випадок агранулоцитозу без будь-яких альтернативних причин розвитку при відомому ризику «нейтропенія»);
- виявленого ризику, для якого виявлена вища частота чи серйозність (наприклад, у вказаній субпопуляції);
- потенційного ризику, який у разі його підтвердження, вимагатиме нового застереження, нових особливостей застосування, нового протипоказання або обмеження показань чи популяції або інших заходів з мінімізації ризиків.

Власник реєстраційного посвідчення повинен у цьому розділі або у додатку надати у вигляді таблиці усі сигнали, поточні чи закриті на момент завершення звітного періоду. Ця таблиця повинна включати таку інформацію:

- стислий опис сигналу;
- дата, коли власнику реєстраційного посвідчення стало відомо про сигнал;
- статус сигналу на момент завершення звітного періоду (закритий чи поточний);
- дата закриття сигналу, якщо сигнал закритий;
- джерело сигналу;
- стислий опис ключових даних;
- плани щодо подальшої оцінки;
- вжиті чи заплановані заходи.

Приклад таблиці сигналів наведено у додатку VII.2.

У цьому розділі не потрібно надавати детальну оцінку закритих сигналів, а слід включити її у підрозділ 16.2 «Оцінка сигналу» регулярного звіту з безпеки.

Оцінку нової інформації, пов’язаної з будь-якими раніше відомими виявленими і потенційними ризиками, яка не вважається новим сигналом, слід надавати у підрозділі 16.3 «Оцінка ризиків та нової інформації» регулярного звіту з безпеки.

Якщо уповноважений орган (на міжнародному рівні) вимагає проведення моніторингу особливого питання, що не вважається сигналом, та звітування про нього у регулярному звіті з безпеки, власник реєстраційного посвідчення повинен узагальнити результати аналізу у цьому розділі, якщо вони негативні. У випадку, якщо особливе питання стає сигналом, воно повинно бути включене у таблицю сигналів і бути проаналізованим у підрозділі 16.2 «Оцінка сигналів» регулярного звіту з безпеки.

VII.B.5.16. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Оцінка сигналів та ризиків»

Мета цього розділу регулярного звіту з безпеки надати:

- Короткий опис того, що було відомо про важливі виявлені і потенційні ризики і відсутню інформацію на початок звітного інтервалу, що охоплює РОЗБ (VII. B.5.16.1).
- Оцінку усіх сигналів закритих протягом звітного періоду (VII. B.5.16.2).
- Оцінку нової інформації стосовно раніше ідентифікованих і потенційних ризиків (VII. B.5.16.3).
- Оновлену характеристику важливих потенційних і ідентифікованих ризиків, якщо застосовується (VII. B.5.16.4).
- Резюме ефективності заходів з мінімізації ризику в будь-якій країні чи регіоні, що можуть бути корисними в інших країнах чи регіонах (VII. B.5.16.5).

Блок-схема процесу визначення, у яких розділах/підрозділах регулярного звіту з безпеки повинна міститися відповідна інформація про сигнали та ризики, представлена у розділі VII.B.5.21.

У наведених нижче підрозділах не слід дублювати інформацію, надану у попередніх розділах регулярного звіту з безпеки, а надавати інтерпретацію та критичну оцінку інформації з метою характеристики профілю ризиків, що були оцінені як важливі. Крім того, як правило, немає необхідності включати описи випадків у розділи регулярного звіту з безпеки для оцінки ризиків. Проте, якщо вони є частиною наукового аналізу сигналу або ризику, необхідно надати клінічну оцінку важливих або ілюстративних випадків (наприклад, перший випадок підозрюваного агранулоцитозу, пов’язаний із застосуванням діючої речовини, що належить до класу з відомим зв’язком з цією побічною реакцією) (див. VII.B.3).

VII.B.5.16.1. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Резюме проблем безпеки»

Метою цього підрозділу є надання резюме важливих питань з безпеки, відомих на початку звітного періоду, відносно яких можна зробити оцінку нової інформації. Для лікарських засобів з існуючою специфікацією з безпеки цей підрозділ буде або таким як резюме специфікації з безпеки, що дійсна на

початок звітного періоду регулярного звіту з безпеки, або походитиме з нього. Тут слід надати таку інформацію з безпеки:

- важливі виявлені ризики;
- важливі потенційні ризики;
- важлива відсутня інформація.

При визначені важливості кожного ризику слід враховувати наступні чинники:

- медична серйозність ризику, включаючи вплив на окремих пацієнтів;
- його частота, передбачуваність, можливість запобігання та зворотність;
- потенційний вплив на здоров'я населення (частота; чисельність популяції, яка отримає лікування);
- потенціал для уникнення застосування лікарського засобу, призначеного для профілактики захворювання, у зв'язку із непропорційним усвідомленням населенням ризику (наприклад, вакцини).

Для лікарських засобів, що не мають специфікації з безпеки у цьому підрозділі необхідно надати інформацію про важливі виявлені та потенційні ризики і важливу відсутню інформацію, що пов'язані з їх застосуванням, на підставі дореєстраційного та післяреєстраційного досвіду. Важливі виявлені та потенційні ризики можуть включати, наприклад:

- важливі побічні реакції;
- взаємодії з іншими лікарськими засобами;
- взаємодії з продуктами харчуванням та іншими речовинами;
- помилки, пов'язані із застосуванням лікарського засобу;
- наслідки впливу, пов'язаного з професійною діяльністю;
- ефекти, що властиві фармакотерапевтичному класу.

Щодо відсутньої інформації в резюме слід врахувати, чи критичні прогалини в знаннях стосуються специфічних питань з безпеки або популяцій, які використовують лікарський засіб.

VII.B.5.16.2. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Оцінка сигналів»

У цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки необхідно узагальнити результати оцінки усіх сигналів з безпеки, закритих у звітний період, незалежно від того, чи були вони класифіковані як важливі чи ні. Сигнал з безпеки після його оцінки може бути закритий або тому, що він спростований, або тому, що визначений як потенційний чи ідентифікований ризик. До цього підрозділу необхідно включити наступні дві основні категорії сигналів:

- сигнали, які після їх оцінки були спростовані як помилкові на підставі наукової оцінки наявної на даний момент інформації;
- сигнали, які після оцінки були класифіковані як потенційні або виявлені ризики, включаючи відсутність ефективності.

З метою чіткого опису підстав для спростування чи визначення ризику як потенційного або виявленого, власник реєстраційного посвідчення у даному підрозділі повинен надати достатньо детальний опис оцінки кожного сигналу з обох категорій закритих сигналів.

Рекомендується, щоб рівень деталізації при описі оцінки сигналу відображав його медичну значущість (наприклад, тяжкий, незворотний, призводить до підвищення захворюваності або смертності) та потенційну важливість для охорони здоров'я (наприклад, широке застосування, частота, значне застосування не у відповідності до рекомендацій інформації про лікарський засіб) та обсяг доступної доказової бази. Якщо для закритих сигналів обох категорій використовуються різні оцінки, вони можуть бути представлені у такому порядку:

- закриті та спростовані сигнали;
- закриті сигнали, класифіковані як важливі потенційні ризики;
- закриті сигнали, класифіковані як важливі виявлені ризики;
- закриті сигнали, що є потенційними ризиками, що не класифіковані як важливі;
- закриті сигнали, що є виявленими ризиками, що не класифіковані як важливі.

Коли доцільно, оцінку закритих сигналів можна надавати за показанням або популяцією.

Описи оцінки сигналів можуть бути включені до цього підрозділу регулярного звіту з безпеки або до додатка. Кожна оцінка має містити залежно від ситуації таку інформацію:

- джерело або інформація, що стала підставою для формування сигналу;
- основні дані, важливі для оцінки;
- метод(и) оцінки, включаючи джерела даних, критерії пошуку (якщо можливо, із застосуванням спеціальних MedDRA-термінів (наприклад, на рівні термінів переважного застосування (PT) терміну групи високого рівню (HLT), та класів систем і органів (SOC) тощо), або перегляд стандартизованих запитів до MedDRA (SMQs) та аналітичні підходи;
- результати – резюме та критичний аналіз даних, що враховувалися при оцінці сигналу; можуть містити опис серії випадків або окремого випадку (наприклад, перший випадок детально документованого агранулоцитозу або синдрому Стівенса-Джонсона), якщо вони є частиною оцінки;
- обговорення;
- висновок.

Оцінка та висновки власника реєстраційного посвідчення щодо спростованих сигналів повинні бути підкріплені даними та представлені у зрозумілому вигляді.

VII.B.5.16.3. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Оцінка ризиків та нової інформації»

У цьому підрозділі слід надати критичну оцінку новій інформації, пов'язаній з раніше визнаними ризиками, що не була включена у підрозділ 16.2 «Оцінка сигналів» регулярного звіту з безпеки.

Нову інформацію, що є сигналом для раніше визнаного ризику або для раніше спростованого сигналу, слід надати у таблиці сигналів (див. VII.B.5.15.) і оцінити у підрозділі 16.2 «Оцінка сигналів» регулярного звіту з безпеки, якщо сигнал був також закритий протягом звітного інтервалу регулярного звіту з безпеки.

У цей підрозділ слід включити оновлену інформацію, що стосується раніше визнаного ризику, який не становить сигнал. Приклади включають інформацію, що підтверджує потенційний ризик як виявлений, або інформацію, що уможливлює подальшу характеристику раніше визнаного ризику.

Нову інформацію можна представити у такому вигляді:
- нова інформація щодо важливих потенційних ризиків;
- нова інформація щодо важливих виявлених ризиків;
- нова інформація щодо інших потенційних ризиків, що не класифіковані як важливі;
- нова інформація щодо інших виявлених ризиків, що не класифіковані як важливі;
- оновлені дані щодо відсутньої інформації.

При оцінці нової інформації основна увага повинна приділятися інформації, що стала відомою у звітний період регулярного звіту з безпеки. Така оцінка повинна була чіткою та пояснювати вплив, якщо він є, на розуміння та характеристику ризику. Відповідно, така оцінка складатиме основу для оновленої характеристики важливих потенційних та виявлених ризиків у підрозділі 16.4 «Характеристика ризиків» регулярного звіту з безпеки. Рекомендується, щоб рівень деталізації оцінки, включеної у цей підрозділ, був пропорційним наявним доказам ризику і його медичної важливості та впливу на громадське здоров'я.

Оцінка нової інформації та оновленої відсутньої інформації може входити до цього підрозділу регулярного звіту з безпеки або надаватися у додатку. Кожна оцінка повинна включати таку відповідну інформацію:
- джерело нової інформації;
- основні дані, важливі для оцінки;
- метод(и) оцінки, включаючи джерела даних, критерії пошуку та аналітичні підходи;
- результати – резюме та критичний аналіз даних, що розглядаються при оцінці ризику;
- обговорення;

- висновок, в тому числі й про те, чи підтверджує дана оцінка необхідність оновлення характеристик будь-яких важливих та виявлених ризиків, зазначених у підрозділі 16.4 «Характеристика ризиків» регулярного звіту з безпеки.

В даному підрозділі слід критично оцінити будь-яку нову інформацію щодо популяцій, які застосовують лікарський засіб, або даних, отриманих для аналізу раніше відсутньої інформації. Слід також описати наявні невирішені проблеми та сумнівні питання.

VII.B.5.16.4. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Характеристика ризиків»

У цьому підрозділі слід охарактеризувати на основі узагальнених даних (тобто, не обмежених звітним періодом) важливі ідентифіковані та потенційні ризики та описати важливу відсутню інформацію.

В залежності від типу джерела даних, характеристика ризику може включати, якщо можливо:

- частоту;
- кількість випадків (чисельник) та точність оцінки, враховуючи джерело даних;
- обсяг застосування лікарських засобів (знаменник), виражений як кількість пацієнтів, пацієнто-час та ін. та точність оцінки;
- оцінку відносного ризику та точність оцінки;
- оцінку абсолютного ризику та точність оцінки;
- вплив на окремого пацієнта (вплив на симптоми, якість та тривалість життя);
- вплив на громадське здоров’я;
- характеристики пацієнтів, пов’язані з ризиком (наприклад, вік, вагітність/лактація, порушення функції печінки/нирок, відповідні супутні захворювання, серйозність захворювання, генетичний поліморфізм);
- дозу, спосіб застосування;
- тривалість лікування, період ризику;
- можливість запобігання (тобто, передбачуваність, здатність контролювати «сигнальну» побічну реакцію або лабораторний маркер);
- о) зворотність;
- потенційний механізм
- сила доказу та ступінь його достовірності, включаючи аналіз суперечливого доказу, якщо це є доцільним.

Якщо відсутня інформація становить важливий ризик, то вона повинна розглядатися як проблема безпеки. Необхідно також проаналізувати обмеження баз даних з безпеки (стосовно кількості досліджуваних пацієнтів, кумулятивного впливу, тривалого застосування тощо).

У регулярних звітах з безпеки, що складаються для лікарських засобів з кількома показаннями, формами випуску, способами застосування, коли можуть мати місце значні розбіжності у виявлених та потенційних ризиках, може бути доцільним навести ризики за показаннями, формами випуску або способами застосування. Заголовки можуть бути такими:

- ризики, пов'язані з діючою речовиною;
- ризики, пов'язані з особливою формою випуску або способом застосування (включаючи ризики, пов'язані з впливом, пов'язаним з професійною діяльністю);
- ризики, пов'язані з особливими популяціями;
- ризики, пов'язані із застосуванням безрецептурних лікарських засобів (для сполук, що входять до складу як рецептурних, та і безрецептурних лікарських засобів).

VII.B.5.16.5. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Ефективність заходів з мінімізації ризиків (якщо необхідно)»

Заходи з мінімізації ризиків – це заходи, що вживаються в системі охорони здоров'я з метою запобігання виникненню побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу або для зниження їх тяжкості у разі виникнення. Метою заходів з мінімізації ризиків є зниження ймовірності або тяжкості побічної реакції. Заходи з мінімізації ризиків можуть складатися з рутинних заходів (наприклад, інструкція для медичного застосування) або додаткових заходів з мінімізації ризиків (наприклад, лист-звернення до працівників з медичною та фармацевтичною освітою/навчальні матеріали).

Регулярний звіт з безпеки повинен містити результати оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків, що стосуються оцінки співвідношення користь/ризик (стаття 34(3) ІП 520/2012 [6], положення Порядку^{N} [2]).

В даному підрозділі регулярного звіту з безпеки слід узагальнити відповідну інформацію щодо ефективності та/або обмежень специфічних заходів з мінімізації важливих виявлених ризиків, що стала доступною у звітний період.

Особливу увагу слід приділити ефективності тих заходів з мінімізації ризиків у будь-якій країні чи регіоні, які можуть застосовуватися в інших регіонах чи країнах. Якщо доречно і можливо, інформацію можна узагальнити по регіонах.

Якщо вимагається надання результатів оцінок ефективності заходів з мінімізації ризиків у звітний період, що стосуються окремого регіону, вони повинні надатися у локальному додатку до регулярного звіту з безпеки (див. розділ VII.B.5.20. та розділ VII.C.5.5.).

VII.B.5.17. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Оцінка користі»

У підрозділах регулярного звіту з безпеки 17.1 («Важлива базова інформація з ефекту й ефективності») і 17.2 («Нова інформація з ефекту та ефективності») надається базова та нова виявлена інформація щодо користі, яка підтверджує характеристику користі, що описується у підрозділі 17.3 («Характеристика користі»), яка, в свою чергу, враховується при оцінці співвідношення користь/ризик у розділі 18 («Інтегрований аналіз співвідношення користь/ризик для зареєстрованих показань»).

VII.B.5.17.1. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Важлива базова інформація з ефекту та ефективності»

У цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки узагальнюється відома на початку звітного періоду інформація щодо ефекту та ефективності лікарського засобу, що є основою для оцінки користі. Ця інформація має відповідати зареєстрованими показанням лікарського засобу, що містяться у довідковій інформації про лікарський засіб (див. VII.B.4.).

Для лікарських засобів з різними показаннями, популяціями та/або способами застосування, якщо доцільно, користь лікарського засобу слід характеризувати окремо за цими факторами.

Рівень деталізації інформації, що надається у цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки, повинен бути достатнім для підтвердження характеристики користі у підрозділі регулярного звіту з безпеки 17.3 «Характеристика користі» і оцінки співвідношення користь/ризик у розділі 18 «Комплексний/інтегрований аналіз співвідношення користь/ризик для зареєстрованих показань».

VII.B.5.17.2 Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Нова виявлена інформація з ефекту та ефективності»

Для деяких лікарських засобів протягом звітного періоду може з’явитися додаткова інформація щодо ефекту та ефективності для зареєстрованих показань. Таку інформацію слід надати у цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки. У цьому підрозділі слід також надати нову інформацію щодо ефекту та ефективності для зареєстрованих показань в умовах фактичного застосування, якщо вона доступна. У цьому підрозділі не слід надавати нову інформацію щодо ефекту та ефективності при застосуванні за незареєстрованими показаннями, крім випадків, коли вона є важливою для оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу за зареєстрованими показаннями.

У цьому підрозділі слід також представити інформацію про показання, що були зареєстровані у звітний період. Рівень деталізації інформації, що надається у цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки, повинен бути достатнім для

підтвердження характеристики користі у підрозділі 17.3 «Характеристика користі» регулярного звіту з безпеки і оцінки співвідношення користь/ризик у розділі 18 «Комплексний/інтегрований аналіз співвідношення користь/ризик для зареєстрованих показань» регулярного звіту з безпеки.

У цьому підрозділі особливу увагу слід приділити вакцинам, антиінфекційним та іншим лікарським засобам, для яких зміна терапевтичних умов може з часом вплинути на їх ефект/ефективність.

VII.B.5.17.3. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Характеристика користі»

У цьому підрозділі надається сукупна базова та нова інформація щодо користі для зареєстрованих показань, що стала доступною у звітний період.

Рівень деталізації інформації, що надається у цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки, повинен бути достатнім для забезпечення оцінки співвідношення користь/ризик у розділі 18 «Комплексний/інтегрований аналіз співвідношення користь/ризик для зареєстрованих показань» регулярного звіту з безпеки.

Якщо немає нових важливих даних щодо користі, у цьому підрозділі слід надати характеристику інформації, наданої у підрозділі 17.1 «Важлива базова інформація щодо ефекту та ефективності» регулярного звіту з безпеки.

Якщо є нова позитивна інформація щодо користі, але немає значних змін у профілі ризику лікарського засобу у цей звітний період, сукупна базова та нова інформація повинна надаватися у цьому підрозділі у стислому вигляді.

У цьому підрозділі слід надати стислу, але критичну оцінку переваг та недостатності доказів щодо ефекту та ефективності лікарського засобу, враховуючи за можливості наступне:

- стислий опис сили доказів користі, зважаючи на компаратора(ів), обсяг впливу, статистичну достовірність, сильні та слабкі сторони методології, а також узгодженість результатів низки випробувань/досліджень;
- нова інформація, що ставить під сумнів обґрунтованість сурогатного маркера, якщо такий використовується;
- клінічна значущість обсягу впливу;
- узагальнення відповіді на лікування для популяції пацієнтів, яким показаний лікарський засіб (наприклад, інформація, що демонструє відсутність лікувального ефекту у субпопуляції);
- відповідність характеристики доза-реакція;
- тривалість ефекту;
- порівняльна ефективність;
- визначення ступеню, до якого дані з ефективності з клінічних випробувань можуть розповсюджуватися на популяції пацієнтів у медичній практиці.

VII.B.5.18. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Комплексний/інтегрований аналіз співвідношення користь/ризик для зареєстрованих показань»

У цьому розділі регулярного звіту з безпеки власник реєстраційного посвідчення повинен надати загальну оцінку користі та ризику лікарського засобу при його застосуванні у клінічній практиці. Тоді як у підрозділах 16.4 «Характеристика ризиків» та 17.3 «Характеристика користі» регулярного звіту з безпеки представлені дані про ризик та користь, у даному розділі слід критично проаналізувати та узагальнити ключову інформацію з попередніх розділів, а не дублювати характеристику користі та ризику, надану у вищезгаданих підрозділах.

VII.B.5.18.1. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Контекст співвідношення користь/ризик (медична необхідність та важливі альтернативи)»

У цьому підрозділі регулярного звіту з безпеки слід надати стислий опис медичної потреби в лікарському засобі за зареєстрованими показаннями та резюме альтернатив (медичних, хірургічних або інших, включаючи відсутність лікування).

VII.B.5.18.2. Підрозділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Оцінка аналізу співвідношення користь/ризик»

Співвідношення користь/ризик, як правило, специфічне для показань та популяції. Тому для лікарських засобів, зареєстрованих більше, ніж за одним показанням, профіль користь/ризик слід оцінювати та представляти за кожним показанням окремо. У випадку наявності важливих розбіжностей у співвідношенні користь/ризик серед різних популяцій в межах одного показання, оцінку співвідношення користь/ризик слід надавати для кожної популяції, якщо це можливо.

Оцінку співвідношення користь/ризик слід представити і проаналізувати таким чином, щоб забезпечити порівняння користі і ризиків, при цьому слід враховувати таке:

- хоча у попередніх розділах/підрозділах повинна міститися інформація про усі важливі переваги та ризики, однак не усі переваги і ризики значно впливають на загальну оцінку користь/ризик, а тому при оцінці необхідно зазначити ключові переваги та ризики. Для оцінки співвідношення користь/ризик необхідно узагальнити ключову інформацію щодо користі та ризиків, представлену у попередніх розділах/підрозділах;
- обставини застосування лікарського засобу: захворювання, для лікування, профілактики чи діагностування якого призначений лікарський засіб, його тяжкість та серйозність; та популяція, для якої призначений лікарський засіб (відносно здорові пацієнти; хронічні захворювання; рідкісні захворювання);

- що стосується ключової користі, то слід враховувати її характер, клінічну значимість, тривалість та узагальненість, а також доказ ефективності у пацієнтів з негативною відповіддю на інші види терапії та альтернативне лікування. Розглянути величину ефекту. Слід розглянути усі елементи користі (наприклад, при лікуванні ревматоїдного артриту: зменшення симптомів та пригнічення прогресії ушкодження суглобу, що було підтверджено рентгенографічно);
- стосовно ризику, то слід розглянути його клінічну значимість (наприклад, характер токсичності, серйозність, частоту, передбачуваність, превентивність, зворотність, вплив на пацієнтів) та, чи він був виявлений при застосуванні лікарського засобу за незареєстрованими показаннями чи у нецільових популяцій у клінічних випробуваннях, при застосуванні не за показаннями або при неправильному застосуванні;
- при формулюванні оцінки співвідношення користь/ризик слід розглядати сильні, слабкі сторони та неоднозначність доказів. Слід описати, яким чином невизначеності у користі та ризику впливають на оцінку. Слід також розглянути недоліки оцінки.

Необхідно надати чітке пояснення методології* (методи визначення співвідношення користь/ризик представлені у додатку до цього модуля) та обґрунтуванню, що використовувались для оцінки співвідношення користь/ризик:

- припущення, міркування, твердження чи оцінка, що обґрунтовують висновки щодо оцінки співвідношення користі/ризику, повинні бути чіткими;
- якщо надається формальна кількісна чи напівкількісна оцінка співвідношення користь/ризику, необхідно надати короткий опис методів;
- при проведенні оцінки співвідношення користь/ризику не повинні братися до уваги економічні міркування (наприклад, економічна ефективність).

У випадку, якщо існує важлива нова інформація або вимагається надання спеціального (ad hoc) регулярного звіту з безпеки, детальний аналіз співвідношення користь/ризик має ґрунтуватися на кумулятивних даних. І навпаки, якщо протягом звітного періоду отримано небагато нової інформації, першочергова увага при оцінці співвідношення користь/ризик може приділятися оцінці оновлених даних з безпеки за звітний період.

VII.B.5.19. Розділ регулярно оновлюваного звіту з безпеки «Висновки та заходи»

У регулярному звіті з безпеки слід зробити висновки щодо будь-якої нової інформації, отриманої протягом звітного періоду, відносно загальної оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу для кожного зареєстрованого показання, а також відповідних підгруп пацієнтів.

На основі оцінки сукупних даних з безпеки та аналізу співвідношення користь/ризик власник реєстраційного посвідчення повинен оцінити

необхідність внесення змін до довідкової інформації і запропонувати зміни, якщо вони необхідні.

Крім того та у разі доцільності, у висновки слід включити попередні рекомендації щодо оптимізації чи подальшої оцінки співвідношення користь/ризик для подальшого їх обговорення з відповідним(и) уповноваженим(и) органом(и). У висновки також можуть бути включені пропозиції щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Для лікарських засобів, для яких розроблені плани з фармаконагляду чи плани управління ризиками, необхідно також обміркувати пропозиції, що повинні бути враховані у плані з фармаконагляду чи у плані мінімізації ризиків (див. модуль V НПФ).

Власник реєстраційного посвідчення, ґрунтуючись на оцінці сукупних даних з безпеки та аналізі співвідношення користь/ризик, повинен надати у регулярному звіті з безпеки висновки щодо необхідності змін та/або заходів, включаючи зміни до затвердженої короткої характеристики лікарського засобу, на який подається регулярний звіт з безпеки (стаття 34(5) ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2]).

У цьому розділі регулярного звіту з безпеки необхідно описати запропоновані зміни до довідкової інформації лікарського засобу. У локальному додатку слід надати пропозиції щодо інформації про лікарський засіб (короткої характеристики лікарського засобу та листка-вкладки), також інформації про поточні зміни, якщо такі є.

VII.B.5.20. Додатки до регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Регулярний звіт з безпеки повинен містити наступні додатки, з такою нумерацією:

- довідкова інформація (див. VII.B.4.).
- зведені таблиці серйозних побічних явищ з клінічних випробувань; зведені та інтервальні таблиці серйозних і несерйозних побічних реакцій за даними післяреєстраційного нагляду.
- зведена таблиця сигналів з безпеки (якщо зведену таблицю сигналів з безпеки не включено до змісту відповідного розділу регулярного звіту з безпеки, рекомендується включати її до змісту відповідного розділу регулярного звіту з безпеки)
- перелік всіх інтервенційних і неінтервенційних досліджень, спонсорованих власником реєстраційного посвідчення, головною метою яких є ідентифікація, характеристика чи кількісне визначення загрози безпеці або підтвердження профілю безпеки лікарського засобу, або у випадку неінтервенційних досліджень оцінка ефективності заходів управління ризиком.
- перелік джерел інформації, що використовувалися для підготовки регулярного звіту з безпеки (за бажанням власника реєстраційного посвідчення).

- локальний додаток: вимоги до складання локального додатку описані у розділі VII.C.5.

VII.B.5.21. Схема відображення у регулярно оновлюваному звіті з безпеки інформації про сигнали і ризики

Представлена нижче блок-схема (див. рис. VII.1) відображає розміщення у регулярному звіті з безпеки інформації про сигнали та ризики.

Рисунок VII.1 – Розділи і підрозділи регулярного звіту з безпеки – сигнали та ризики

VII.B.6. Системи якості для регулярно оновлюваних звітів з безпеки на рівні власників реєстраційних посвідчень

Власники реєстраційних посвідчень повинні мати структури та процеси для підготовки, контролю якості, перегляду та подання регулярного звіту з безпеки, включаючи подальше спостереження під час та після їх оцінки. Ці структури та процеси повинні бути задокументовані у вигляді службових інструкцій та процедур в системі якості власника реєстраційного посвідчення (див. модуль I НПФ).

У фармаконаглядовому процесі існують сфери діяльності, які можуть безпосередньо вплинути на якість регулярного звіту з безпеки. Прикладами можуть бути управління випадками спонтанних повідомлень та звітами з досліджень, скринінг літератури, управління сигналами, додаткові заходи з фармаконагляду та післяреєстраційна дослідницька діяльність, процедури об'єднання інформації щодо користі та ризиків з усіх наявних джерел даних та супровід інформації про лікарський засіб. Система якості повинна описувати зв'язки між процесами, канали передачі інформації та обов'язки з метою збору усієї відповідної інформації для підготовки регулярного звіту з безпеки. Повинні бути документовані процедури, включаючи перевірки з контролю якості на місцях для контролю достовірності та повноти даних, представлених у регулярному звіті з безпеки. Для забезпечення повноти даних може бути розроблений шаблон документу або план для отримання даних з різних джерел даних. Важливість інтегрованого підходу до оцінки користь/ризик повинна лягти в основу процесів та внеску різних департаментів у підготовку регулярного звіту з безпеки.

Регулярний звіт з безпеки повинен також містити оцінку особливих питань безпеки згідно з запитом уповноважених органів у відповідності з узгодженими строками та процедурами. Власник реєстраційного посвідчення повинен мати у своєму розпорядженні механізми для забезпечення належного реагування на запити уповноваженого органу під час його оцінки регулярного звіту з безпеки.

З метою забезпечення достовірності даних про кількість явищ/реакцій, необхідно перевірити джерела надходження даних, що включені у зведені таблиці (див. розділ VII.B.5.6.), та співставити ці дані з базою даних з безпеки власника реєстраційного посвідчення. Процес запитів інформації з бази даних з безпеки, параметри, що використовувалися для пошуку даних, та контроль якості, повинні бути належним чином задокументовані.

Власник реєстраційного посвідчення повинен мати у своєму розпорядженні відповідну систему якості з метою уникнення таких невідповідностей вимогам регулярного звіту з безпеки, як:

- неподання: неподання регулярного звіту з безпеки, подання не у відповідності до затвердженого поточного графіка подачі або не у затверджені строки (без попереднього погодження з уповноваженим органом);
- необґрунтоване упущення інформації, що вимагається у розділі VII.B.5.;
- неякісні звіти: незадовільна документація чи недостатня інформація або оцінка, що надані для ретельного аналізу нової інформації з безпеки, сигналів, оцінки ризику, оцінки користі та інтегрованого аналізу співвідношення користь/ризик, незазначення неправильного застосування лікарського засобу, не використання стандартизованої медичної термінології (наприклад, MedDRA) та необґрунтоване неврахування випадків з неповідомленими факторами ризику у загальних оглядах;
- подання регулярного звіту з безпеки, в яких не надано відповідей на

попередні запити уповноважених органів;

- неспроможність надати чітку оцінку співвідношення користь/ризик лікарського засобу;
- неспроможність надати відповідні пропозиції щодо локальної інформації про лікарський засіб.

Будь-яке значне відхилення від процедур підготовки чи подання регулярного звіту з безпеки слід документувати та вживати відповідні коригуючі та профілактичні заходи. Ця документація повинна бути доступною у будь-який час.

Якщо власники реєстраційних посвідчень мають договірні угоди (наприклад, ліцензіар-ліцензіат), у письмовій угоді необхідно чітко прописати відповідні обов'язки щодо підготовки та подачі регулярного звіту з безпеки до уповноважених органів.

Якщо підготовка регулярного звіту з безпеки делегується третім особам, власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати, що вони використовують систему якості, що відповідає поточним вимогам законодавства. Повинні бути прописані чіткі процедури взаємодії та детальні домовленості між власником реєстраційного посвідчення та третіми сторонами. Домовленості можуть детально описувати предмети аудиту процесу підготовки регулярного звіту з безпеки.

VII.B.7. Навчання персоналу, пов'язане з процесом регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Обов'язок осіб, відповідальних за систему фармаконагляду, в усіх організаціях – забезпечення того, щоб персонал, включаючи персонал з фармаконагляду, медичний персонал і персонал з якості, залучений до підготовки, перегляду, контролю якості, подання та оцінки регулярного звіту з безпеки, мав відповідну кваліфікацію, досвід та підготовку згідно з діючими настановами (наприклад, настанова ICH E2C(R2) [28] та цим модулем НПФ(VII). За необхідності потрібно проводити спеціальні тренінги з різних процесів, завдань та обов'язків, які пов'язані з регулярним звітом з безпеки.

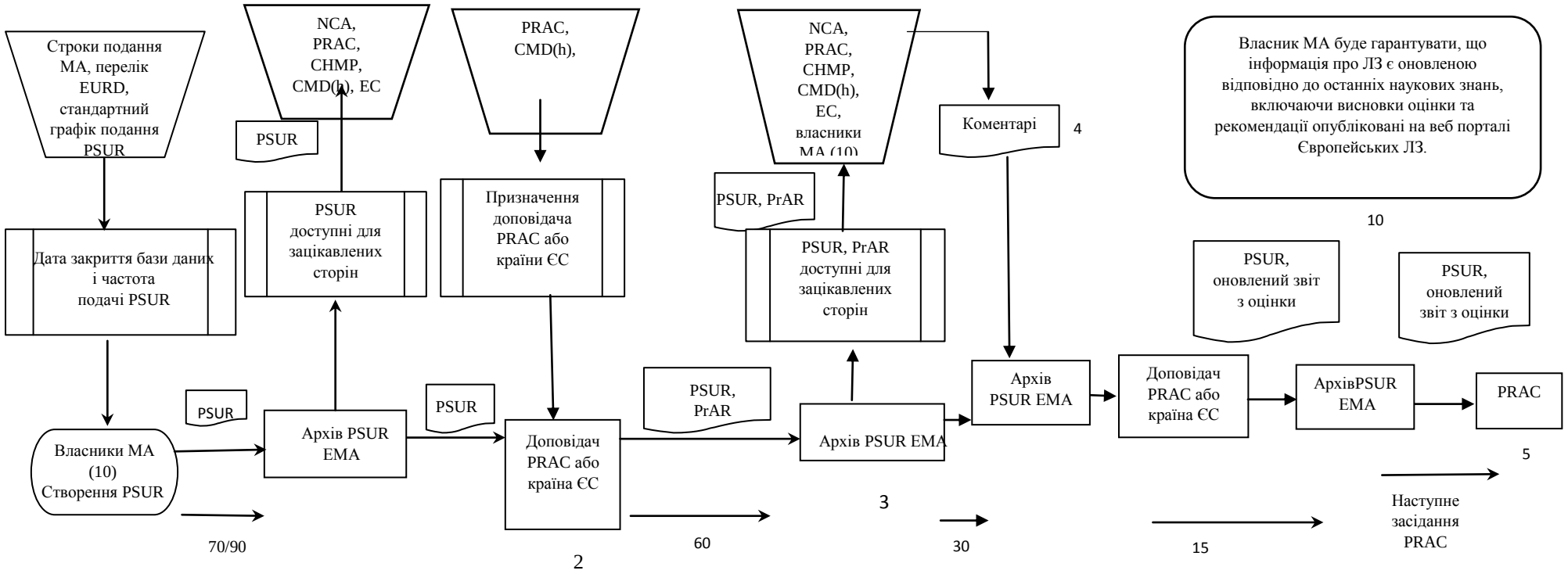
Слід також проводити тренінги для оновлення знань та навичок, якщо необхідно.

Навчання повинно охоплювати пов'язане з регулярним звітом з безпеки законодавство, настанови, наукову оцінку та письмові процедури. Документація щодо проведення тренінгів повинна демонструвати, що відповідне навчання було проведене до виконання діяльності, пов'язаної з регулярним звітом з безпеки.

VII.C. Процеси, пов’язані з регулярним звітом з безпеки.

VII.C.1. Загальний процес, пов’язаний з регулярним звітом з безпеки

Представлена блок-схема (див. рис. VII.2) описує загальний цикл процесу для процедури регулярного звіту з безпеки на рівні ЄС, коли були видані рекомендації PRAC. Вона представляє цикл починаючи з опису загального процесу від підготовки регулярного звіту з безпеки до впровадження рішення регуляторного органу, якщо необхідно. Відповідні окремі етапи цієї процедури складаються з проміжних етапів, які далі пояснюються та розглядаються у розділах цього модуля.



Познаки та скорочення:

MA – торгова ліцензія;

EURD –референтні дати Європейського Союзу;

NCA – національні уповноважені органи;

EC – Європейська Комісія;

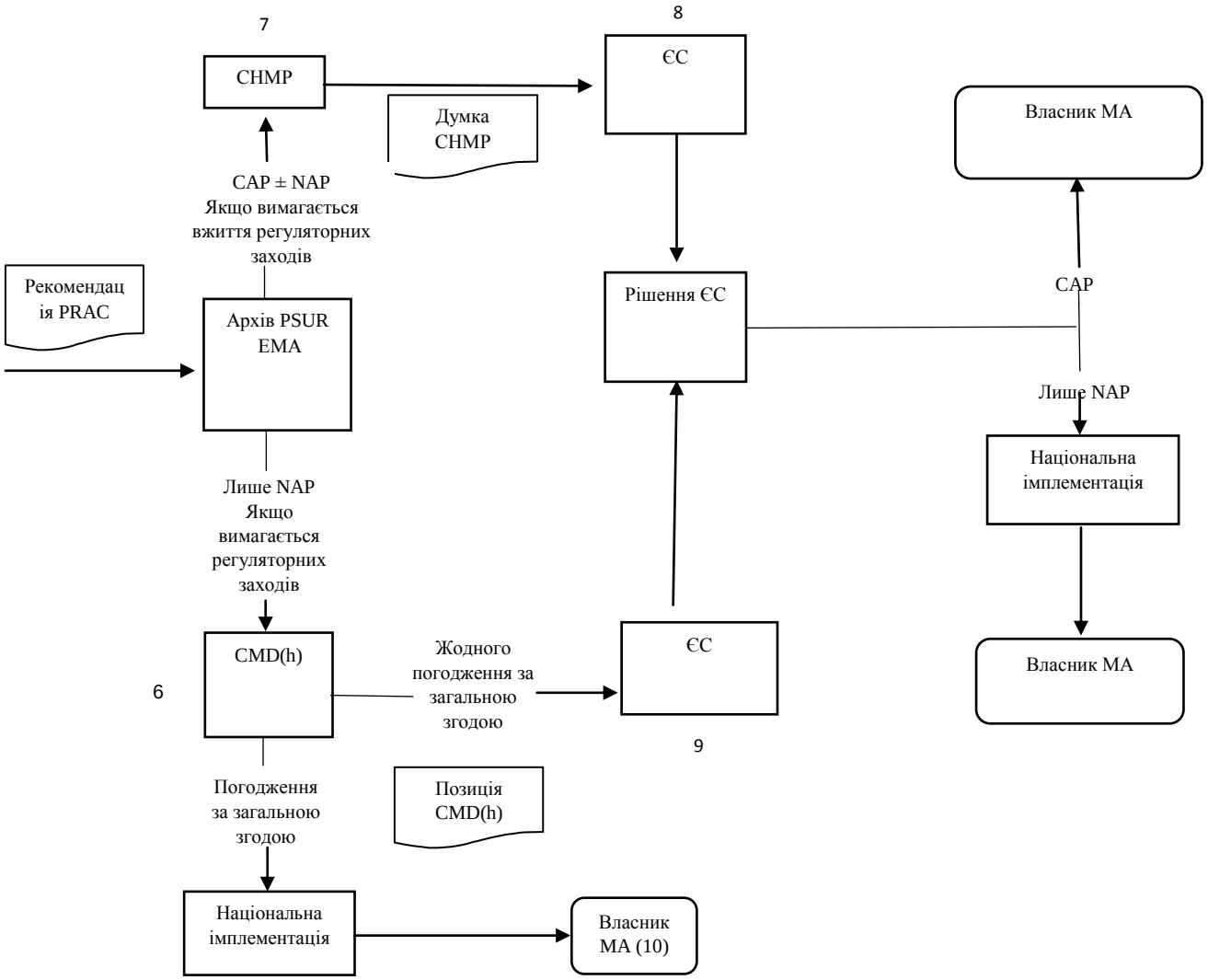
PrAR: попередній звіт з оцінки;

CAP – централізовано зареєстрований лікарський засіб, зареєстрований за централізованою процедурою;

NAP – національно зареєстрований лікарський засіб (включаючи взаємне визнання та децентралізовану процедуру), зареєстрований за національною процедурою.

*Стандартний графік подання регулярного звіту з безпеки стосується 6 місяців, 1 року або 3 років, як встановлено у 2-гому параграфі статті 107c(2) Директиви 2001/83/ЄС [1].влено у 2-гому параграфі статті 107c(2) Директиви 2001/ [2].

Рисунок VII.2 –Загальний цикл процесу для процедури регулярного звіту з безпеки – аркуш 1



Умовні познаки (правові посилання):

1 – стаття 28(2) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5];

2 – стаття 107e(1) Директиви 2001/83/ЄС [1], 1-ий параграф статті 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5];

3 – 1-ий параграф статті 107e(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], 2-ий параграф статті 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5];

4 – 2-ий параграф статті 107e(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], 3-ій параграф статті 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5];

5 – стаття 107e(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], 4-ий параграф статті 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5];

6 – статті 107g (1) та (2), 1-ий параграф Директиви 2001/83/ЄС [1];

7 – стаття 107g (3) Директиви 2001/83/ЄС [1], стаття 28(4) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5];

8 – стаття 107g (4) Директиви 2001/83/ЄС [1], 2-ий параграф статті 28(4) та (5) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5];

9 – 3-ій параграф статті 107g (2) Директиви 2001/83/ЄС [1];

10 – стаття 23(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], стаття 16(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5].

Архів

1– стаття 25a Регламенту (ЄС) №726/2004 [5];

5 –стаття 107e(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], 4-ий параграф статті 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5].

Рисунок VII.2 – аркуш 2

VII.C.2. Стандартний графік подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Власники реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, які зареєстровані до 02 липня 2012 р. (лікарські засоби зареєстровані за централізованою процедурою) та 21 липня 2012 р. (лікарські засоби зареєстровані на національному рівні), для яких частота та дати подання регулярного звіту з безпеки не зазначені в умовах видачі реєстраційного посвідчення чи визначені інакше у переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки^{N}), повинні подавати регулярний звіт з безпеки з такою періодичністю (стаття 28(2) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], стаття 107c(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку^{N} [2]):

- кожні 6 місяців, якщо лікарський засіб зареєстровано, навіть, якщо він не продається;
- якщо лікарський засіб продається, регулярний звіт з безпеки слід подавати кожні 6 місяців після початкового розміщення на ринку протягом перших 2-х років, потім один раз на рік після 2-х років, а потім кожні 3 роки.

VII.C.3. Перелік референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки^{N}) та частота подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки [70]

VII.C.3.1. Мета переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичності подання регулярних звітів з безпеки^{N})

ЕМА опубліковує перелік референтних дат Європейського Союзу (далі – перелік референтних дат ЄС) та частоту подання регулярного звіту з безпеки шляхом веб-порталу Європейських лікарських засобів (стаття 107c (7) Директиви 2001/83/ЄС [1], стаття 26(1) (g) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]). В Україні періодичність подання регулярних звітів з безпеки визначена у положеннях Порядку^{N} [2], додаток 10 до Порядку^{N} [2]).

Метою переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки^{N}) та частоти подання регулярного звіту з безпеки є:

- гармонізація дати закриття бази даних для складання наступного звіту (data lock point) та частоти подання регулярних звітів з безпеки для однієї й тієї ж діючої речовини (активного фармацевтичного інгредієнту^{N}) та комбінації діючих речовин (АФІ^{N}).

Для лікарських засобів, що містять одну й ту ж саму діючу речовину (АФІ^{N}) або комбінацію діючих речовин (АФІ^{N}), що підлягають реєстрації за різними

[70] Початковий перелік референтних дат ЄС був прийнятий CHMP/CMDh після консультації PRAC у вересні 2012 р. та був опублікований 01 жовтня 2012 р.

процедурами, слід встановити референтну дату ЄС та гармонізовану частоту та дату подання регулярних звітів з безпеки з метою підготовки єдиної оцінки, що встановлена відповідно до статті 107e(1) Директиви 2001/83/ЄС [1], положеннях Порядку[N] [2]. Така інформація повинна включатися до переліку, що опублікований ЕМА/ наведений у додатку 10 Порядку[N] [2];

- оптимізація роботи з регулярним звітом з безпеки та оцінки регулярного звіту з безпеки в рамках ЄС та України [N].

Перелік відміняє графік подання регулярних звітів з безпеки описаний в статті 107c(2)(b) Директиви 2001/83/ЄС [1].

Для діючих речовин(АФІ[N]) або комбінацій діючих речовин (АФІ[N]), що входять до переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N]), власники реєстраційних посвідчень повинні змінювати, якщо необхідно, умову, яка викладена у їх реєстраційних посвідченнях з метою подання регулярних звітів з безпеки відповідно до частоти та дати подання, що зазначена у переліку референтних дат ЄС (стаття 107c(4)-(7) Директиви 2001/83/ЄС [1]) (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N](додаток 10 до Порядку[N] [2])).

Періодичність подачі регулярних звітів з безпеки визначається за допомогою ризик-орієнтованого підходу з метою визначення пріоритетності періодичної переоцінки співвідношення користь/ризик діючих речовин (АФІ[N]) шляхом, який найкраще захищає здоров'я населення (пункт 23 у преамбулі Директиви 2010/84/ЄС [3], додаток 10 до Порядку[N][2]);

- єдина оцінка ЄС, України [N] та переоцінка співвідношення користь/ризик діючої речовини, що базується на всіх доступних даних з безпеки.

Перелік дозволяє гармонізувати подання регулярних звітів з безпеки на лікарські засоби, що містять однакову діючу речовину (АФІ[N]) або однакову комбінацію діючих речовин (АФІ[N]).

Єдина оцінка регулярних звітів з безпеки забезпечує механізм для оцінки усіх наявних даних з користі та ризиків діючої речовини (АФІ[N]) чи комбінації діючих речовин (АФІ[N]). Ефективне застосування принципів розподілу праці важливе для уникнення дублювання зусиль та визначення пріоритету для використання обмежених трудових ресурсів з метою якнайкращого захисту інтересів громадян Європи та України[N].

VII.C.3.2. Опис переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N])

Референтною датою ЄС для лікарських засобів, що містять однакову діючу речовину (АФІ [N]) або однакову комбінацію діючих речовин (АФІ [N]) повинна бути (стаття 107c(5) Директиви 2001/83/ЄС [1]):

- дата першої реєстрації на лікарський засіб в ЄС, що містить таку діючу речовину або таку комбінацію діючих речовин; або
- якщо дату першої реєстрації неможливо встановити, – то найраніша з відомих дат реєстрації на лікарський засіб, що містить таку діючу речовину чи таку комбінацію діючих речовин.

Перелік референтних дат ЄС та частота подання регулярних звітів з безпеки (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N]) складається із повного переліку діючих речовин (АФІ [N]) та комбінацій діючих речовин (АФІ [N]) у алфавітному порядку, для яких вимагається подача регулярних звітів з безпеки у відповідності з референтною датою та з частотою, визначеною CHMP та CMDh після консультації з PRAC (стаття 107c(4) та (6) Директиви 2001/83/ЄС [1]) в ЄС, в Україні згідно положень, викладених у додатку 10 до Порядку[N] [2]). Цей перелік повинен оновлюватися у відповідності з «переліком усіх лікарських засобів для людини, що зареєстровані у ЄС», як вказано у статті 57(1)(b) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], у разі реєстрації нової АФІ/комбінації АФІ згідно положень, викладених у додатку 10 до Порядку[N] [2]) Перелік референтних дат ЄС повинен містити наступну інформацію:

- референтні дати ЄС;
- частоту подання регулярних звітів з безпеки;
- дату закриття бази даних для наступного регулярного звіту з безпеки;
- дату публікації (на Європейському веб-порталі лікарських засобів) частоти подання регулярних звітів з безпеки та дати закриття бази даних для кожної діючої речовини і комбінації діючих речовин. Будь-які зміни дат подання та частоти подання регулярних звітів з безпеки, які зазначені в умовах реєстраційного посвідчення, повинні набрати чинності через 6 місяців після дати такої публікації (стаття 107c(7) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

В Україні періодичність подання регулярних звітів з безпеки містить інформацію про:

- частоту подання регулярних звітів з безпеки;
- кінцеву дату для включення даних до звіту за певний період;
- дату подання[N].

У разі необхідності до переліку слід включити сферу дії регулярного звіту з безпеки та відповідну процедуру єдиної оцінки (див. розділ VII.C.3.3.), зокрема:

- чи повинен регулярний звіт з безпеки охоплювати всі показання діючої речовини (АФІ [N]) або комбінації діючих речовин (АФІ [N]);
- чи повинен регулярний звіт з безпеки включати усі форми випуску/шляхи введення лікарських засобів, що містять діючу речовину (АФІ [N]) або комбінацію діючих речовин (АФІ [N]);
- чи повинні у післяреєстраційному періоді подаватися регулярні звіти з

безпеки для генеричних лікарських засобів, лікарських засобів з добре вивченим застосуванням, традиційних рослинних та гомеопатичних лікарських засобів на запит уповноваженого органу чи у зв'язку з проблемами, пов'язаними з даними з фармаконагляду, або через відсутність регулярного звіту з безпеки відносно діючої речовини (АФІ [N]) (другий підпараграф статті 107c(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку[N] [2]) (див. розділ VII.C.3.3.2.).

VII.C.3.3. Застосування переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N]) для подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки

VII.C.3.3.1. Подання регулярних звітів з безпеки для лікарських засобів: загальні вимоги

На рисунку VII.3 представлені загальні вимоги при різних потенційних сценаріях подання регулярних звітів з безпеки.

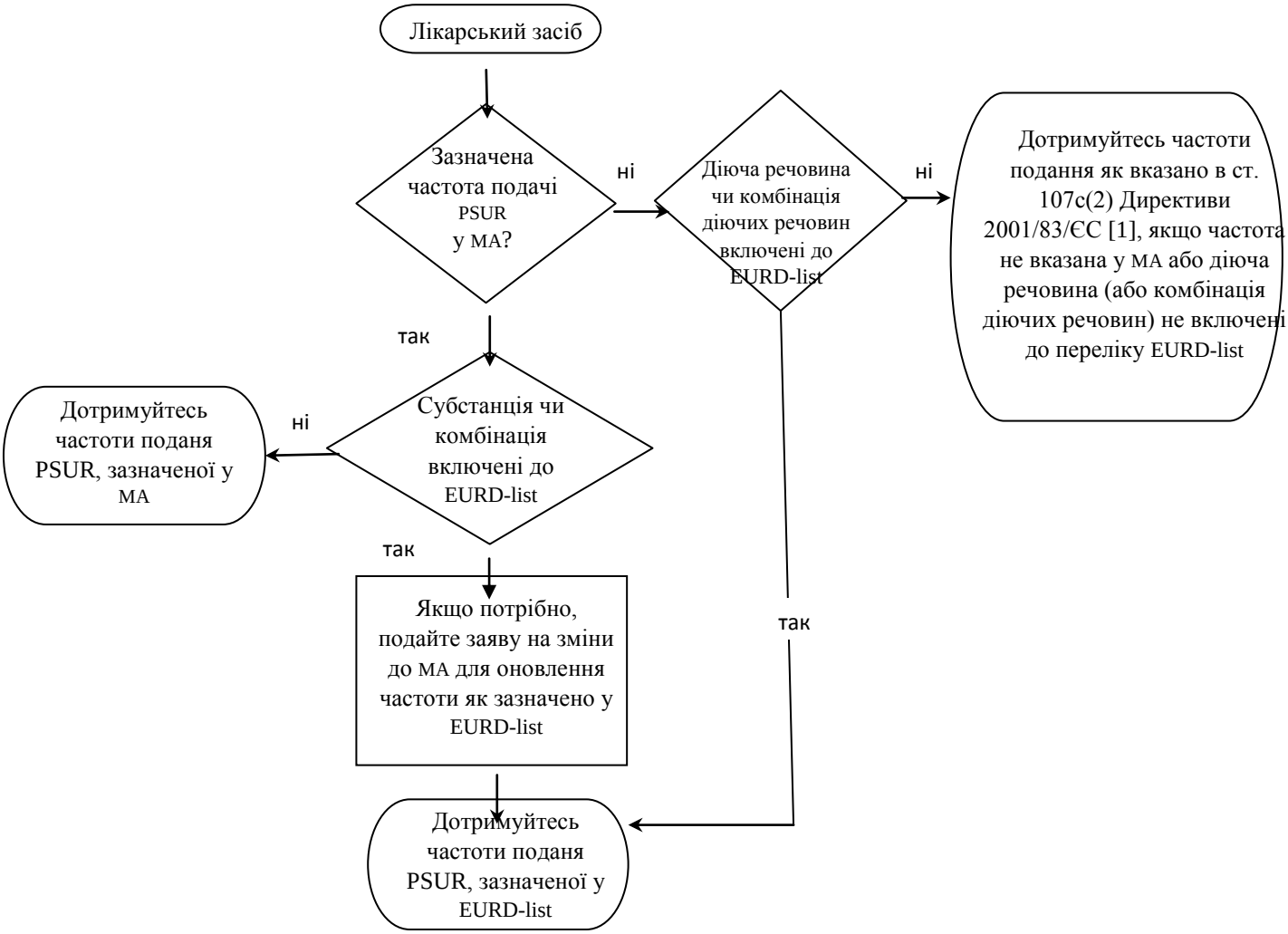


Рисунок VII.3 – Загальні вимоги: умови подання регулярного звіту з безпеки

Зазначена у переліку референтних дат дата закриття бази даних дає можливість синхронізувати подання регулярного звіту з безпеки лікарських засобів за різними реєстраційними посвідченнями та здійснювати єдину оцінку в ЄС, Україні [N]. Дата закриття бази даних – це фіксована конкретна дата місяця, що використовується для визначення дати надання регулярного звіту з безпеки (яка має правовий статус). Власники реєстраційних посвідчень можуть пропонувати внести зміни до цих дат у відповідності з розділом VII.C.3.5.2.

Крім випадків, коли у переліку референтних дат ЄС та частоті подання (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N]) зазначено інакше, або є погодження з уповноваженими органами в країнах ЄС, або ЕМА, або Україні[N], повинен готуватися єдиний регулярний звіт з безпеки для усіх лікарських засобів, що містять однакову діючу речовину (АФІ[N]), та зареєстровані одним власником реєстраційних посвідчень. Регулярний звіт з безпеки повинен охоплювати усі показання, способи

уведення, лікарські форми та схеми прийому незалежно від того, чи зареєстровані лікарські засоби під різними торговельними назвами або за різними процедурами. Якщо доцільно, дані стосовно певних показань, лікарських форм, шляхів уведення чи схем застосування слід надавати в окремих розділах регулярного звіту з безпеки, і будь-які питання безпеки повинні розглядатися відповідно (стаття 34(6) ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2]).

Для лікарських засобів, що містять діючу речовину або комбінацію діючих речовин, які не увійшли до переліку референтних дат ЄС, регулярний звіт з безпеки повинен подаватися відповідно до частоти, зазначеної в умовах видачі реєстраційного посвідчення, якщо ж така відсутня, то відповідно до графіка подання регулярних звітів з безпеки вказаного в статті 107c(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], статті 28(2) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5].

VII.C.3.3.2. Подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки для генеричних лікарських засобів, лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням, традиційних рослинних та гомеопатичних лікарських засобів

Шляхом часткової відміни подання регулярних звітів з безпеки для генериків (зареєстрованих за статтею 10(1) Директиви 2001/83/ЄС [1], згідно положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7]), лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням (зареєстрованих за статтею 10a Директиви 2001/83/ЄС [1], згідно положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7]), гомеопатичних лікарських засобів (зареєстрованих за статтею 14 Директиви 2001/83/ЄС [1], згідно положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7]) та традиційних рослинних лікарських засобів (зареєстрованих за статтею 16a Директиви 2001/83/ЄС [1], згідно положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7]) не вимагається, крім випадків, коли надання регулярного звіту з безпеки (стаття 107b(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку[N] [2]):

- є умовою видачі реєстраційного посвідчення;
- вимагається уповноваженими органом у зв'язку з питаннями, пов'язаними з даними фармаконагляду, або через відсутність регулярного звіту з безпеки для діючої речовини після видачі реєстраційного посвідчення (наприклад, коли «референтний» лікарський засіб більше не продається). Звіти з оцінки регулярного звіту з безпеки, що запитуються, повинні надаватись в PRAC, який повинен розглянути, чи існує необхідність у єдиному звіті з оцінки для всіх реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, що містять одну й ту ж саму діючу речовину, та інформувати CMDh та CHMP відповідно, з метою застосування процедур, що викладені у статті 107c(4) та стаття 107e Директиви 2001/83/ЄС [1].

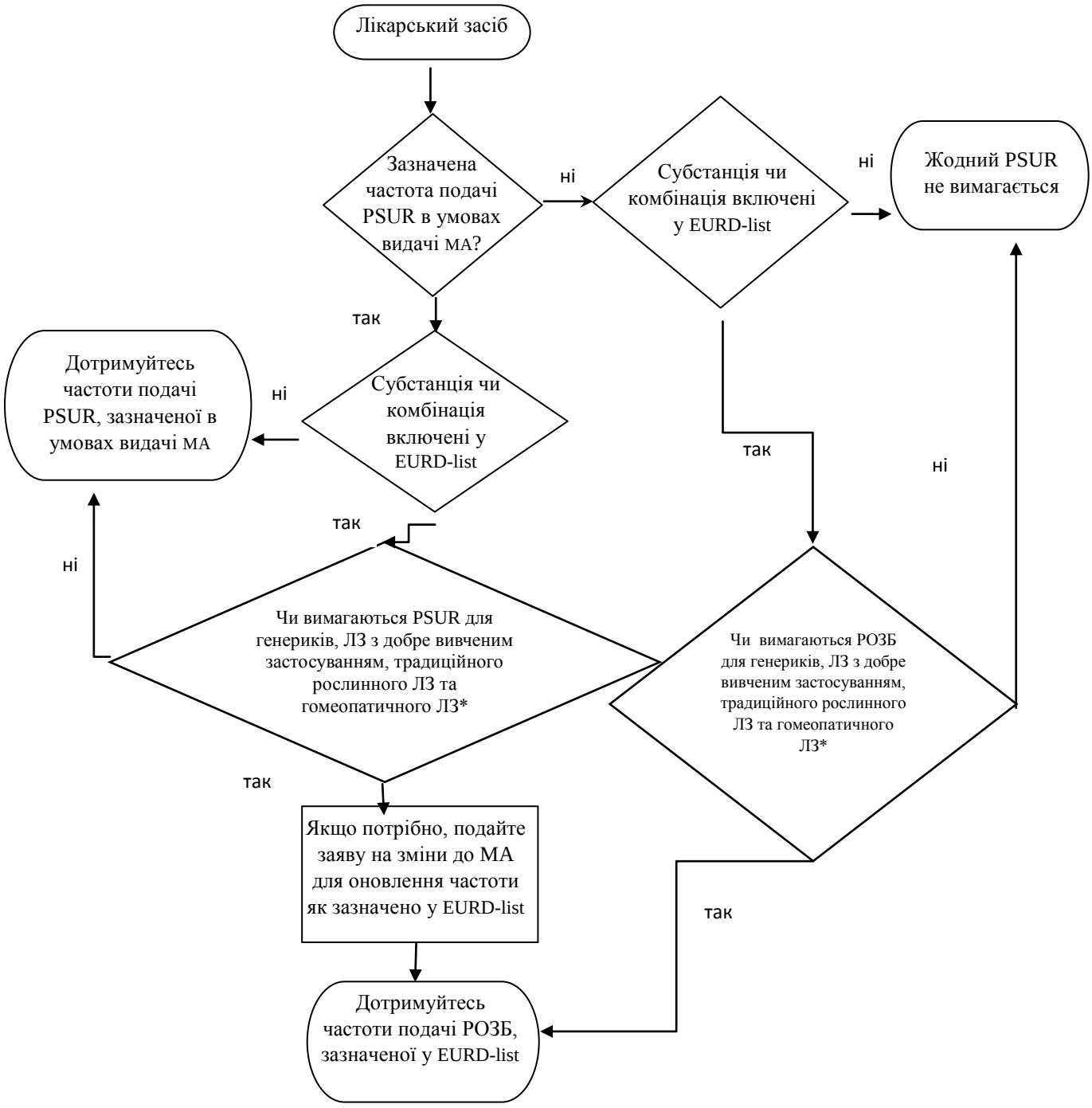
З метою сприяння та оптимізації процесу єдиної оцінки регулярних звітів з безпеки, для уникнення дублювань запитів на надання регулярних звітів з безпеки та забезпечення прозорості й прогнозованості для власників реєстраційних посвідчень, застосовуються законодавчі положення, що викладені в статті 107b(3)(b) Директиви 2001/83/ЄС [1], положеннях Порядку[N] [2], вказуючи у переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N]) діючі речовини (АФІ [N]), для яких вимагається надання регулярних звітів з безпеки для генериків, лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням, традиційних рослинних та гомеопатичних лікарських засобів. Ця специфікація ґрунтується на запиті, який зроблений уповноваженим органом у країні ЄС під час створення або підтримки переліку референтних дат ЄС, та на основі питань, що пов'язані з даними фармаконагляду, або внаслідок відсутності регулярних звітів з безпеки стосовно діючої речовини.

Гармонізована частота подання звітів та референтні дати ЄС визначаються CHMP та/або CMDh після консультації з PRAC. В Україні періодичність подання регулярних звітів з безпеки складається і переглядається відповідно до положень, викладених у додатку 10 до Порядку[N] [2].

Застосування переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N]) для подання регулярних звітів з безпеки для генериків, лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням, традиційних рослинних та гомеопатичних лікарських засобів не позбавляє уповноважений орган права вимагати надання регулярного звіту з безпеки в будь-який момент згідно до положень викладеним в другому підпараграфі статті 107c(2) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положеннях Порядку[N] [2].

Що стосується лікарських засобів, для яких більше не вимагається регулярне надання регулярного звіту з безпеки, передбачається, що власники реєстраційних посвідчень будуть продовжувати регулярну оцінку безпеки своїх лікарських засобів та повідомляти будь-яку нову інформацію з безпеки, що впливає на профіль користь/ризик чи інформацію про лікарський засіб (див. модуль VI та IX НПФ).

Рис. VII.4 представляє різні потенційні сценарії відносно подання регулярних звітів з безпеки для генерика, лікарського засобу з добре вивченим застосуванням, традиційного рослинного лікарського засобу та гомеопатичного лікарського засобу:



* чи повинні Власники реєстраційних посвідчень на генерик, лікарський засіб з добре вивченим використанням, традиційний рослинний лікарський засіб та гомеопатичний лікарський засіб подавати регулярний звіт з безпеки після запиту уповноваженого органу, внаслідок питань, що стосуються даних з фармаконагляду, або неподання регулярного звіту з безпеки.

Рисунок VII.4 – Умови подання регулярного звіту з безпеки для генерика, лікарського засобу з добре вивченим застосуванням, традиційного рослинного лікарського засобу та гомеопатичного лікарського засобу

VII.C.3.3.3. Подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки на лікарські засоби з фіксованою комбінацією

Якщо не зазначено інше у переліку референтних дат ЄС та частоти подання (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N]), якщо діюча речовина (АФІ [N]), що є предметом регулярного звіту з безпеки, також зареєстрована як компонент лікарського засобу з фіксованою комбінацією, власник реєстраційного посвідчення повинен подавати або окремий регулярний звіт з безпеки для комбінації діючих речовин (АФІ [N]), що зареєстровані тим самим власником реєстраційного посвідчення, з перехресним посиланням на регулярні звіти з безпеки для окремих діючих речовин (АФІ[N]), або надати дані щодо комбінації в одному з регулярних звітів з безпеки для однокомпонентного лікарського засобу (стаття 34(7) ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2]).

VII.C.3.3.4. Подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки на вимогу уповноваженого органу в країні ЄС та Україні [N]

Власники реєстраційних посвідчень повинні надавати регулярний звіт з безпеки негайно на вимогу уповноваженого органу в країні ЄС (стаття 107c(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]), та Україні[N] (положення Порядку[N] [2]). Для сприяння оцінки та уникнення дублювання запитів уповноважені органи в країнах ЄС та Україні[N], як правило, будуть використовувати перелік референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N]) для запиту надання регулярного звіту з безпеки, однак в особливих умовах уповноважені органи у країнах ЄС та Україні[N] можуть безпосередньо вимагати подання регулярного звіту з безпеки. Якщо у запиті уповноваженого органу не обумовлений строк подання, власники реєстраційних посвідчень повинні подати регулярний звіт з безпеки протягом 90 календарних днів з моменту закриття бази даних.

VII.C.3.4. Критерії, що використовуються для визначення частоти подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки

При відхиленні від графіку подання регулярних звітів з безпеки, що визначений у статті 107c(2)(b) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положеннях Порядку[N] [2], слід, щоб частоту подання регулярного звіту з безпеки та відповідні дати закриття бази даних визначив CHMP, в Україні – Центр[N], за допомогою підходу з урахуванням ризиків, якщо принаймні одне відповідне реєстраційне посвідчення було видано за централізованою процедурою, або CMDh після консультації з PRAC.

Наступні критерії за пріоритетністю слід врахувати при визначенні частоти подання регулярних звітів з безпеки для даної діючої речовини або комбінації діючих речовин :

- інформація щодо ризиків чи користі, що може вплинути на громадське

здоров’я;

- новий лікарський засіб, для якого на даний момент існує обмежена інформація з безпеки (включаючи дореєстраційний та післяреєстраційний досвід);
- значні зміни лікарського засобу (наприклад, зареєстровані нове показання, нова лікарська форма чи спосіб введення, що розширюють популяцію експонованих пацієнтів);
- вразливі/недостатньо вивчені популяції пацієнтів, відсутня інформація (наприклад, діти, вагітні жінки), коли такі популяції пацієнтів ймовірно будуть експонуватися у післяреєстраційний період;
- сигнал про/потенційна загроза неправильного застосування, медичної помилки, ризику передозування або залежності;
- об’єм бази даних з безпеки та експозиції лікарського засобу;
- лікарські засоби, що підлягають додатковому моніторингу.

Будь-яка зміна у критеріях, що перераховані вище, для даної діючої речовини або комбінації діючих речовин може призвести до зміни у переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичності подання регулярних звітів з безпеки^{N}) (наприклад, підвищення частоти подання регулярних звітів з безпеки).

VII.C.3.5. Підтримка переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки^{N})

VII.C.3.5.1. Загальні принципи

Підтримка переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки^{N}) повинна сприяти регуляторному реагуванню на питання охорони здоров’я, що виявлені в рамках ЄС та України^{N}, а отже перелік буде змінюватися для відображення прийнятих рішень (наприклад, комітетами ЕМА, Центром^{N} після виявлення сигналу).

Інформація, що входить до переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки^{N}), така як, діючі речовини (АФІ^{N}) та комбінації діючих речовин (АФІ^{N}), частота подання регулярного звіту з безпеки та дата закриття бази даних можуть змінюватися, якщо це вважає необхідним CHMP або CMDh після консультації з PRAC (в Україні – Центр^{N}). Зміни до переліку можуть вноситися за однієї з наступних причин:

- поява нової інформації, що може вплинути на співвідношення користь/ризик діючих речовин (АФІ^{N}) чи комбінації діючих речовин (АФІ^{N}) та потенційно на громадське здоров’я;
- будь-яка зміна критеріїв, що використовуються для визначення частоти подання регулярних звітів з безпеки, та описаних у розділі VII.C.3.4.;
- на вимогу власників реєстраційних посвідчень за визначенням статті

107c(6) Директиви 2001/83/ЄС [1], положень додатку 10 до Порядку[N][2];

- нова зареєстрована діюча речовина (АФІ[N]).

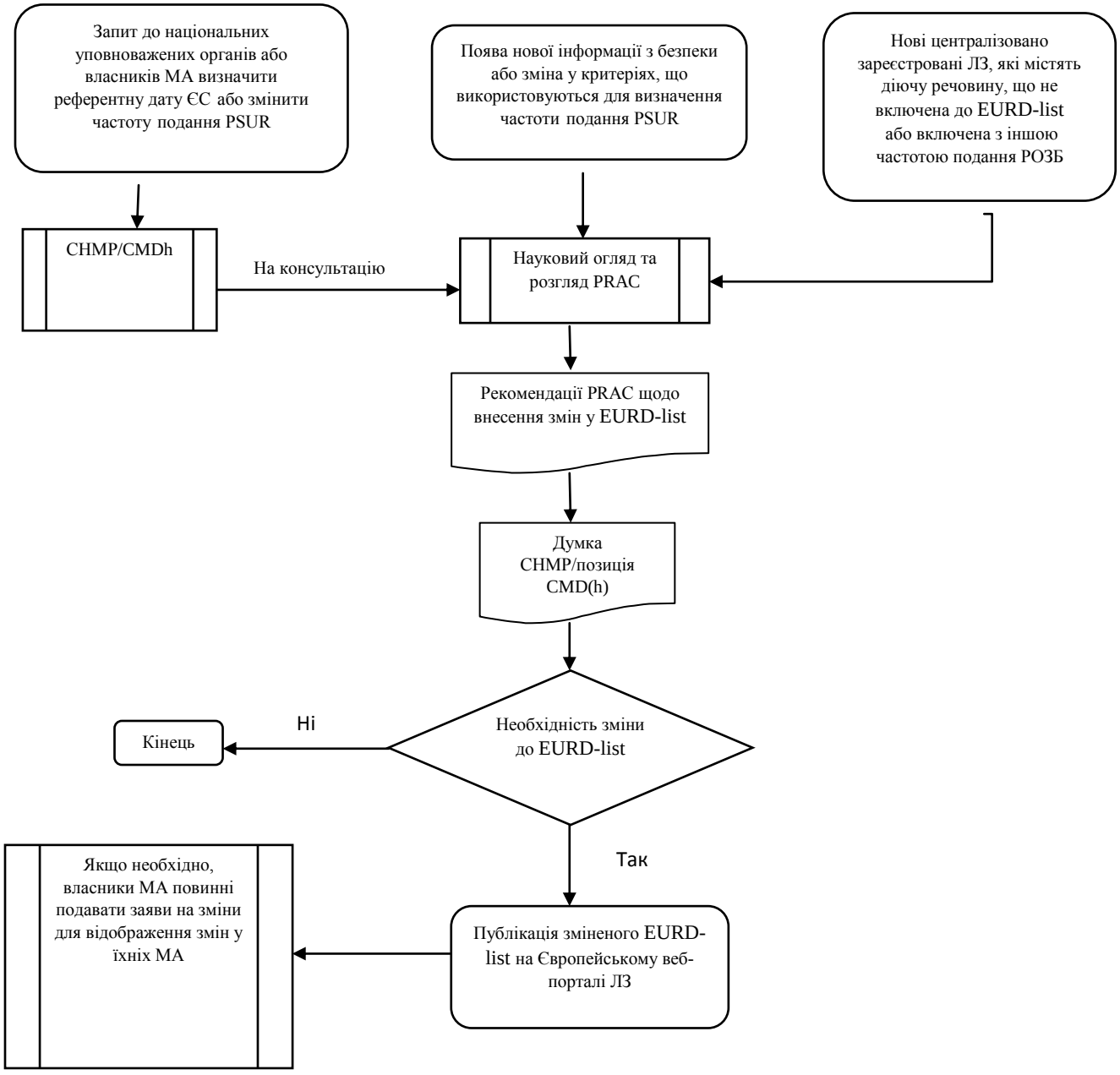


Рисунок VII.5 – Підтримка переліку референтних дат ЄС та частоти подання регулярних звітів з безпеки (в Україні –періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N])

VII.C.3.5.2. Запити власників реєстраційних посвідчень на внесення змін до переліку референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N])

Власники реєстраційних посвідчень можуть подати запит до CHMP або CMDh (в Україні до Центру[N]) для визначення референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N]) чи зміни частоти подання регулярних звітів з безпеки на підставі однієї з наступних причин (стаття 107в(6) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення додатку 10 до Порядку[N] [2]):

- з причин, що стосуються громадського здоров'я;
- з метою уникнення дублювання оцінки;
- з метою досягнення міжнародної гармонізації.

Запит та його причини слід розглянути PRAC та CHMP (в Україні Центру[N]), якщо він стосується принаймні одного реєстраційного посвідчення, що видане відповідно до централізованої процедури, або CMDh в іншому випадку, які (який[N]) або схвалять або відмовлять у запиті.

Після внесення до переліку відповідних змін, він повинен бути опублікованим на Європейському веб-порталі лікарських засобів (див. розділ VII.C.3.6.). Зміни в Україні до Періодичності подання регулярних звітів з безпеки затверджуються відповідним наказом МОЗ[N].

Щодо детальних даних про те, як подавати запити на внесення змін до переліку треба звернутися до супровідного коментаря до референтних дат ЄС та відповідної форми опублікованої на Європейському веб-порталі лікарських засобів[71]

VII.C.3.6. Публікація переліку

Перелік референтних дат ЄС та частота подання регулярних звітів з безпеки, після його створення та затвердження CHMP та CMDh після консультації з PRAC, оприлюднюється на Європейському веб-порталі лікарських засобів. Періодичність подання регулярних звітів з безпеки оприлюднюється на веб-сайті Центру[N] (положення додатку 10 до Порядку[N] [2]).

У випадку внесення змін, оновлений перелік слід публікувати після його затвердження CHMP або CMDh. Передбачається, що оновлення переліку відбуватиметься щомісяця.

[71] http://www.emea.europa.eu

VII.C.3.7. Внесення змін до умов реєстраційних посвідчень згідно з переліком референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N])

Будь-які зміни до дат та частоти подання регулярних звітів з безпеки у переліку, набувають чинності через шість місяців з дати його публікації на Європейському веб-порталі лікарських засобів. Якщо необхідно, власники реєстраційних посвідчень повинні подавати заяви на відповідні зміни з метою відображення змін у своїх реєстраційних посвідченнях (стаття 107c(6) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення додатку 10 до Порядку[N] [2]) крім випадків, коли реєстраційне посвідчення містить пряме перехресне посилання на перелік референтних дат ЄС (в Україні – періодичність подання регулярних звітів з безпеки[N]).

VII.C.4. Процеси оцінки регулярно оновлюваного звіту з безпеки в системі ЄС та Україні[N]

Уповноважені органи в країнах ЄС та Україні[N] повинні здійснювати оцінку регулярного звіту з безпеки для того, щоб встановити чи існують нові ризики, чи змінилися ризики, чи змінилося співвідношення користь/ризик лікарського засобу (стаття 107d Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку[N] [2]).

Для лікарських засобів, що зареєстровані виключно за національною процедурою у одній країні ЄС, оцінка регулярного звіту з безпеки проводиться уповноваженим органом у країні ЄС, де лікарський засіб зареєстровано (див. розділ VII.C.4.1.).

Для лікарських засобів, які зареєстровані більше, ніж в одній країні ЄС, що містять однакову діючу речовину (АФІ[N]) або однакову комбінацію діючих речовин (АФІ[N]), незалежно від того чи володіють ними однакові власники реєстраційних посвідчень, та для яких частота та дати подання регулярних звітів з безпеки були гармонізовані в переліку референтних дат ЄС, єдина оцінка ЄС всіх регулярних звітів з безпеки проводиться за рекомендацією PRAC відповідно до процедури, що описана у розділах VII.C.4.2.1. та VII.C.4.2.2.

Додатково до оцінки регулярного звіту з безпеки та думки CHMP або позиції CMDh, якщо необхідно, після рекомендації PRAC уповноважені органи у країнах ЄС або Європейська Комісія для лікарських засобів, що зареєстровані за централізованою процедурою повинні вжити необхідних заходів для внесення змін, призупинення або відкликання реєстраційного(их) посвідчення(ь) відповідно до результату оцінки (стаття 107g(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]) (статті 28(4) та (5) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]) (див. розділи VII.C.4.2.3. та VII.C.4.2.4.).

Результат оцінки регулярного звіту з безпеки призводить до юридично обов’язкового рішення або позиції у випадку будь-якої дії щодо внесення зміни,

призупинення або відкликання реєстраційного посвідчення на лікарські засоби, що містять дану діючу речовину (АФІ[N]) або комбінацію діючих речовин (АФІ[N]) на підставі позиції CMDh або думки CHMP після отримання рекомендації від PRAC(в Україні – Центру [N]). Більш того власникам реєстраційних посвідчень нагадують про їхнє зобов'язання оновлювати свої реєстраційні посвідчення відповідно до статті 16(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], статті 23(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку[N] [2], положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7]. Тому рекомендації застосовуються гармонізовано та вчасно для всіх лікарських засобів в рамках процедури на території ЄС та України[N].

Зміни до короткої характеристики лікарського засобу, листка-вкладки та етикетки в результаті оцінки регулярного звіту з безпеки слід застосовувати без послідовного подання заяви на внесення змін для централізовано зареєстрованих лікарських засобів та шляхом внесення відповідної зміни до національно зареєстрованих лікарських засобів, включаючи такі, що зареєстровані шляхом процедури взаємного визнання та децентралізованої процедури.

Якщо пропонується внести до інформації про лікарський засіб нові побічні реакції у розділ 4.8 («Небажані ефекти») короткої характеристики лікарського засобу чи змінити опис, частоту і серйозність уже існуючих побічних реакцій, власники реєстраційних посвідчень повинні у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки надати необхідну інформацію для належного опису і класифікації частоти побічних реакцій. Якщо необхідно оновити інші розділи короткої характеристики лікарського засобу (наприклад, розділ короткої характеристики лікарського засобу 4.4 «Спеціальні застереження і попередження щодо застосування»), уповноваженим органам в країнах ЄС потрібно надати чіткі пропозиції для розгляду під час оцінки регулярного звіту з безпеки [72]. Пропозиції слід включити в локальний додаток регулярного звіту з безпеки.

Гармонізація повної інформації про лікарський засіб у всіх країнах ЄС , в яких лікарський засіб зареєстровано, та України[N] є однією з цілей процедури оцінки регулярних звітів з безпеки. Результатом оцінки повинно бути включення нових застережень з безпеки і ключових рекомендацій для мінімізації ризику, що були виявлені у процесі оцінки даних в регулярному звіті з безпеки, у відповідні розділи інформації про лікарські засоби.

VII.C.4.1. Регулярно оновлюваний звіт з безпеки тільки для національно зареєстрованих лікарських засобів

Обов'язком уповноваженого органу у країні, в якій лікарський засіб зареєстровано, є проведення оцінки регулярних звітів з безпеки для таких

[72] Див. "Настанова щодо короткої характеристики лікарського засобу", що опублікована на веб-сайті Європейської Комісії в Пам'ятці для заявників, том 2С: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex

лікарських засобів, та оцінка проводиться відповідно до національного законодавства.

Переліки окремих випадків можуть вимагатися в контексті процедури оцінки регулярного звіту з безпеки для побічних реакцій, що представляють особливий інтерес, та повинні надаватися власником реєстраційного посвідчення у межах визначеного періоду часу, який включений у запит. Якщо необхідно для наукової оцінки, запит може супроводжуватися вимогою аналізу окремих випадків побічних реакцій (включаючи інформацію про кількість випадків, детальну інформацію про летальні випадки і, якщо необхідно, аналіз несерйозних випадків). Зазвичай слід надати інформацію щодо контексту або обґрунтування запиту.

Після оцінки регулярного звіту з безпеки уповноважений орган країни ЄС та України[N] має розглянути необхідність будь-яких дій стосовно реєстраційного посвідчення на лікарський засіб, що розглядався. Це може бути внесення змін, призупинення або відкликання реєстраційного посвідчення, якщо необхідно, згідно з відповідною процедурою на національному рівні.

Звіт з оцінки регулярного звіту з безпеки та висновки уповноваженого органу країни ЄС мають надаватися власнику реєстраційного посвідчення.

VII.C.4.2. Лікарські засоби, зареєстровані більше ніж в одній країні ЄС

VII.C.4.2.1. Оцінка регулярно оновлюваного звіту з безпеки для одного лікарського засобу зареєстрованого централізовано

У цьому розділі описується процес оцінки регулярного звіту з безпеки лише для одного централізовано зареєстрованого лікарського засобу згідно з процедурою, зазначеною у статті 28 Регламенту (ЄС) №726/2004 [5] (див. рис.VII.6).

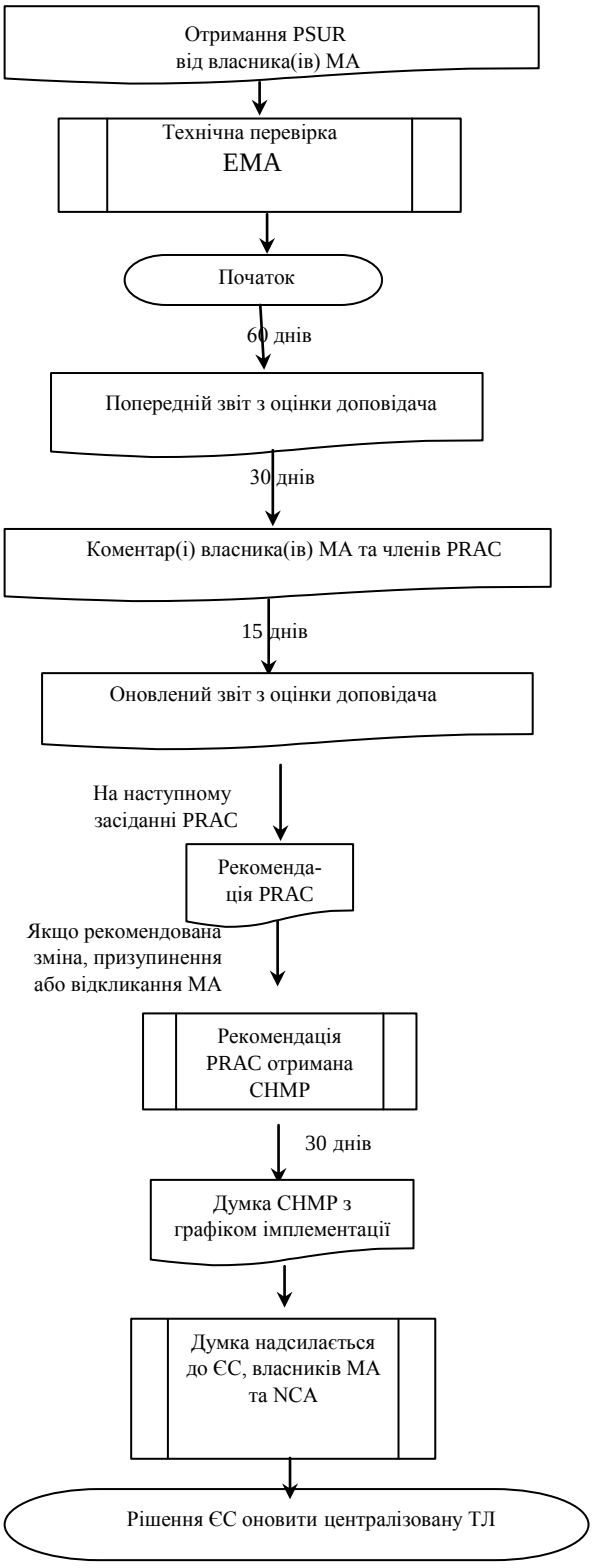


Рисунок VII.6 – Процедура оцінки регулярного звіту з безпеки для одного централізовано зареєстрованого лікарського засобу

Оцінка регулярного звіту з безпеки для одного централізовано зареєстрованого лікарського засобу координується ЕМА та має проводитись призначеним PRAC

доповідачем (стаття 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]) (далі вказується як «доповідач PRAC»).

ЕМА після отримання повинно провести технічну перевірку звіту для того, щоб впевнитись, що заява на регулярний звіт з безпеки (*PSUR application*) у відповідному форматі.

При оцінці регулярного звіту з безпеки можуть використовуватись дані про окремі випадки побічних реакцій бази даних EudraVigilance.

Після вищезгаданих перевірок процедура оцінки відбувається у відповідності з офіційними датами початку, опублікованими на веб-сайті ЕМА. Детальний графік процедури опублікований у вигляді узагальненого календаря на веб-сайті ЕМА.

Опублікований графік визначає дати подання звіту, початку та закінчення процедур, а також проміжні дати/основні етапи процедури.

Під час оцінки додаткові переліки окремих випадків можуть вимагатися доповідачем PRAC через ЕМА щодо побічних реакцій, які представлять особливий інтерес, та слід, щоб вони подавалися власником(ами) реєстраційного(их) посвідчення(ь) протягом встановленого строку для їх включення у запит.

Власники реєстраційних посвідчень повинні надати такі переліки протягом визначеного у запиті строку. Якщо необхідно для наукової оцінки, запит може також містити вимогу аналізу окремих випадків побічних реакцій (включаючи, інформацію про кількість випадків, інформацію про летальні випадки, та, якщо необхідно, аналіз випадків несерйозних побічних реакцій). Зазвичай слід надати інформацію щодо контексту та обґрунтування запиту.

Під час складання звіту з оцінки доповідач PRAC повинен тісно співпрацювати з доповідачем CHMP (стаття 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]).

Доповідач PRAC повинен підготувати звіт з оцінки та надіслати його до ЕМА та членам PRAC (стаття 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]) протягом 60 днів з моменту початку процедури.

ЕМА повинно надіслати попередній звіт з оцінки доповідача PRAC власнику реєстраційного посвідчення (стаття 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]).

На 90 день власник реєстраційного посвідчення та члени PRAC можуть надіслати коментарі щодо попереднього звіту з оцінки доповідача PRAC ЕМА та доповідачу PRAC. Ці коментарі повинні також включати відповіді на невирішені проблеми або питання, які підняті доповідачем PRAC в попередньому звіті з оцінки, та які можуть розглядатися в межах часових рамок фази коментарів.

Після отримання коментарів доповідач PRAC повинен підготувати оновлений звіт з оцінки (стаття 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]) протягом 15 днів (тобто, до 105 дня). Оновлений звіт з оцінки надається членам PRAC та повинен направлятися ЕМА власнику реєстраційного посвідчення.

Усне пояснення для PRAC може проводитися на вимогу PRAC або власника реєстраційного посвідчення у випадку рекомендації з відкликання або призупинення реєстраційного посвідчення, нового протипоказання, обмеження показання або зменшення рекомендованої дози.

PRAC повинен затвердити оновлений звіт з оцінки з або без подальших змін на своєму наступному засіданні (стаття 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]) разом з рекомендацією щодо збереження реєстраційного посвідчення або необхідності внести зміни, призупинити або відкликати реєстраційне посвідчення. Рекомендація PRAC може також вимагати проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки, оновлення плану управління ризиками, перегляду питань з безпеки та/або детального моніторингу випадків, що представляють інтерес

Суперечливі позиції членів PRAC та причини, на яких вони ґрунтуються, повинні відображатися у рекомендаціях, що видаються PRAC (стаття 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]).

ЕМА повинно включати рекомендацію PRAC та затверджений звіт з оцінки в архів та направляти обидва документа власнику реєстраційного посвідчення (стаття 28(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]).

Після затвердження на засіданні PRAC та у випадку, якщо рекомендована будь-яка регуляторна дія, звіт з оцінки та рекомендація PRAC надсилаються до CHMP для схвалення думки щодо даного централізовано зареєстрованого лікарського засобу, як описано у розділі VII.C.4.2.3.

VII.C.4.2.2. Оцінка регулярно оновлюваного звіту з безпеки для лікарських засобів, на які видані різні реєстраційні посвідчення, що місять однакову діючу речовину (єдина оцінка ЄС)

Цей розділ описує оцінку регулярного звіту з безпеки для лікарських засобів, на які видані різні реєстраційні посвідчення, які зареєстровані більш ніж в одній країні ЄС, та які містять однакову діючу речовину або однакову комбінацію діючих речовин, незалежно від того чи володіє ними один і той самий власник реєстраційного посвідчення, та для яких частота та дати подання регулярних звітів з безпеки були гармонізовані у переліку референтних дат ЄС. Це може бути комбінація з лікарських засобів централізовано зареєстрованих, лікарських засобів зареєстрованих за процедурою взаємного визнання, за децентралізованою процедурою та лікарських засобів зареєстрованих на національному рівні (статті 107e - 107g Директиви 2001/83/ЄС [1]) (так звана процедура «єдиної оцінки ЄС» для регулярних звітів з безпеки).

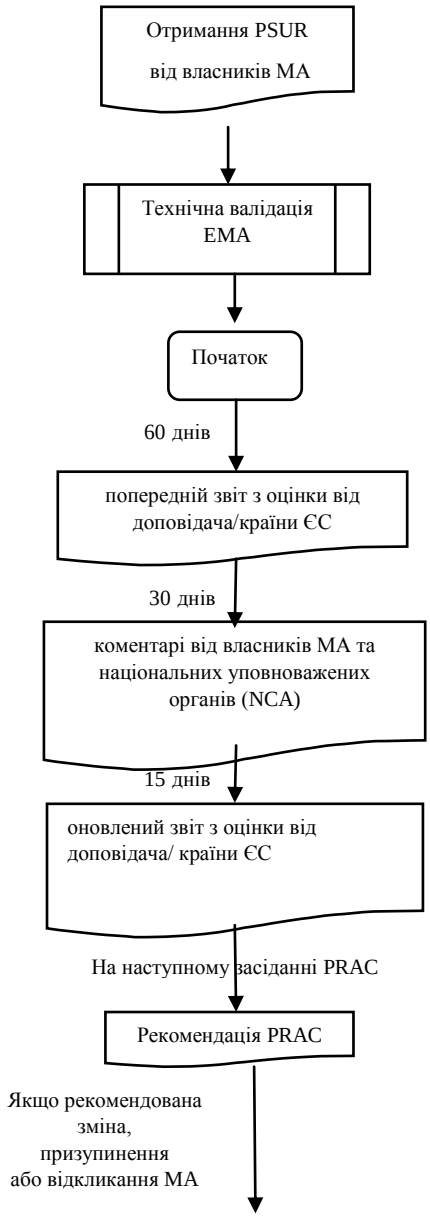


Рисунок VII.7 – Процедура оцінки регулярного звіту з безпеки за єдиною оцінкою ЄС – аркуш 1

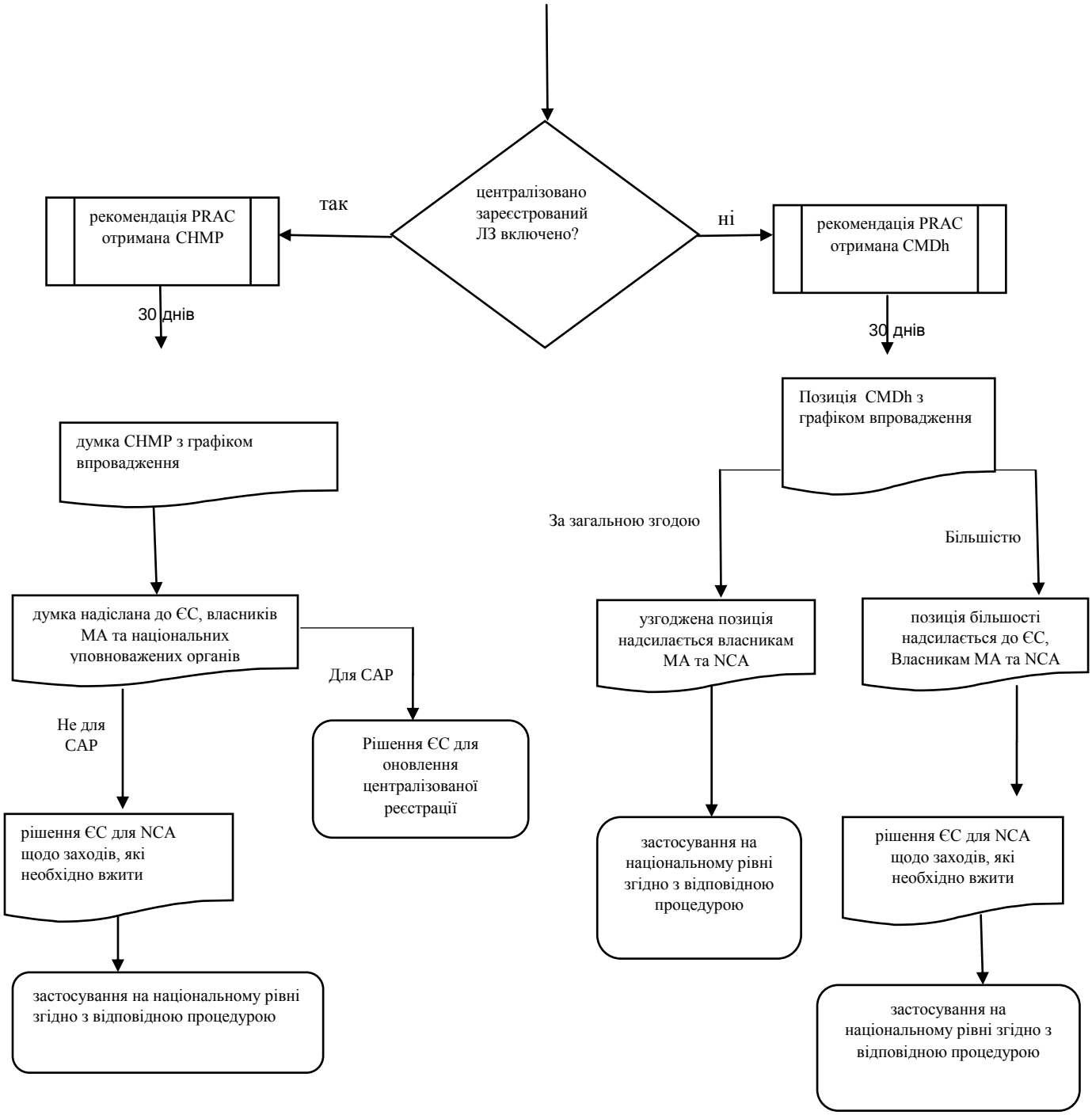


Рисунок VII.7 – аркуш 2

Оцінка регулярних звітів з безпеки для лікарських засобів також називається «єдина оцінка ЄС» та має проводитись (стаття 107e (1) Директиви 2001/83/ЄС [1]):

- країною ЄС, призначеною CMDh, якщо жодне з реєстраційних посвідчень не було видане відповідно до централізованої процедури;
- доповідачем, призначеним PRAC, якщо принаймні одне з даних реєстраційних посвідчень було видане відповідно до централізованої процедури (далі вказується як «доповідач PRAC»).

Процедура єдиної оцінки ЄС регулярних звітів з безпеки координується ЕМА. Після отримання ЕМА має провести технічну валідацію звітів для забезпечення застосування регулярного звіту з безпеки у відповідному форматі.

Після створення переліку всіх лікарських засобів для людини, що зареєстровані у ЄС, який вказано у статті 57 Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], ЕМА слід гарантувати, що всі власники реєстраційних посвідчень на дану речовину надали регулярні звіти з безпеки, згідно з вимогою. У випадку, якщо регулярний звіт з безпеки не був наданий, ЕМА слід зв'язатися з відповідним власником(ами) реєстраційного(их) посвідчення(ь). Однак це не перешкоджає початку процедури з єдиної оцінки іншого(их) регулярних звітів з безпеки для такої ж діючої речовини ($АФІ^{N}$).

Для підтримки оцінки регулярного звіту з безпеки можна робити витяг переліків окремих випадків з бази даних EudraVigilance.

Після вищезгаданих перевірок, процедури починаються відповідно до офіційних дат початку, опублікованих на веб-сайті ЕМА. Детальні графіки процедур опубліковані у вигляді узагальненого календаря на веб-сайті ЕМА.

Опубліковані графіки визначають дати подання, початку та закінчення процедур, а також інші проміжні дати/основні етапи, що відбуваються під час процедури.

Після початку процедури доповідач від PRAC або країна ЄС проводить єдину оцінку всіх регулярних звітів з безпеки, що подаються на дану діючу речовину ($АФІ^{N}$).

Під час оцінки доповідач від PRAC або країна ЄС може надати запит через ЕМА на додаткові переліки окремих випадків побічних реакцій на лікарські засоби, які представляють особливий інтерес; відповідь на запит має надаватися власником(ами) реєстраційного(их) посвідчення(ь) в межах зазначеного у запиті часу. Останній може супроводжуватися запитом на аналіз окремих випадків (включаючи інформацію щодо кількості випадків, детальних даних щодо летальних випадків та, якщо необхідно, аналіз несерйозних випадків), якщо необхідно, для наукової оцінки. Як правило, повинна надаватися інформація щодо контексту або обґрунтування запиту.

Доповідач від PRAC або країна ЄС має підготувати звіт з оцінки та надіслати його ЕМА та відповідним країнам ЄС (стаття 107e(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]) протягом 60 днів з моменту початку процедури. Цей попередній звіт з оцінки слід надсилати членам PRAC.

ЕМА має надіслати попередній звіт доповідача від PRAC/країни ЄС відповідному власнику (ам) реєстраційного (их) посвідчення (ь) (стаття 107e (2) Директиви 2001/83/ЄС [1]). Цей звіт з оцінки повинен розповсюджуватися серед усіх власників реєстраційних посвідчень, чиї лікарські засоби є частиною єдиної оцінки ЄС.

На 90-ий день власник(и) реєстраційного(их) посвідчення(ь), країни ЄС та члени PRAC, якщо є доцільним, можуть надсилати коментарі щодо попереднього звіту з оцінки доповідача PRAC/країни ЄС до ЕМА та доповідачу від PRAC/країни ЄС, якщо необхідно. Ці коментарі повинні також включати відповіді на невирішені проблеми або питання, які підняті доповідачем PRAC/країною ЄС в попередньому звіті з оцінки, та які можуть бути розглянуті в рамках фази коментарів.

Після отримання коментарів доповідач від PRAC/країна ЄС має підготувати оновлений звіт з оцінки (стаття 107e(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]) протягом 15 днів (тобто, на 105 день). Оновлений звіт з оцінки направляється членам PRAC та повинен розповсюджуватися ЕМА серед усіх власників реєстраційних посвідчень, чиї лікарські засоби є частиною єдиної оцінки ЄС.

Усне пояснення для PRAC може проводитись на вимогу PRAC або власника реєстраційних посвідчень у випадку рекомендації відкликати або припинити дію реєстраційного посвідчення, нового протипоказання, обмеження показання або зменшення рекомендованої дози.

PRAC має схвалити оновлений звіт з оцінки з або без подальших змін на своєму наступному засіданні (стаття 107e(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]) разом з рекомендацією про підтримку реєстраційного посвідчення або необхідність внесення до нього змін, призупинення або відкликання реєстраційного посвідчення. Рекомендація PRAC може також вимагати необхідності проведення післяреєстраційного дослідження з безпеки (див. модуль VIII), оновлення плану управління ризиками (див. модуль V), огляду питання з безпеки та/або детального моніторингу випадків, що представляють інтерес.

Суперечливі позиції членів PRAC та причини, на яких вони ґрунтуються, повинні відображатися у рекомендаціях, що видаються PRAC (стаття 107e(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

ЕМА має включити рекомендацію PRAC та затверджений звіт з оцінки до архіву та направити обидва документа власнику (ам) реєстраційного (их) посвідчення (ь) (стаття 107e (3) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Після затвердження на засіданні PRAC у випадку, якщо рекомендується будь-яка регуляторна дія, звіт з оцінки та рекомендація PRAC надсилаються до:

- CHMP, якщо до єдиної оцінки увійшов принаймні один централізовано зареєстрований лікарський засіб, для схвалення думки, викладеної у розділі VII.C.4.2.3.;
- CMDh, якщо до єдиної оцінки не увійшов жоден централізовано зареєстрований лікарський засіб, для схвалення позиції, викладеної у розділі VII.C.4.2.4.

VII.C.4.2.3. Єдина оцінка, яка включає принаймні один централізовано зареєстрований лікарський засіб, що призводить до винесення думки CHMP

CHMP підтверджує отримання рекомендації та звіту з оцінки PRAC, у випадку будь-якої регуляторної дії, на своєму наступному засіданні після затвердження PRAC. Протягом 30 днів після отримання CHMP має розглянути звіт з оцінки та рекомендації PRAC та ухвалити думку щодо підтримки, внесення змін, призупинення або відкликання даного(их) реєстраційного(их) посвідчення(ь) (стаття 107g(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Усне пояснення для CHMP може проводитись на вимогу CHMP або власника(ів) реєстраційного(их) посвідчення(ь) лише у випадку розбіжностей з рекомендацією PRAC, якщо CHMP розглядає можливість ухвалити думку про припинення дії або відкликання реєстраційного(их) посвідчення(ь), нове протипоказання, обмеження показань або зменшення рекомендованої дози.

Думка повинна містити наступне:

- заключний звіт з оцінки та рекомендацію, схвалену PRAC;
- детальне пояснення наукових причин розбіжностей з рекомендацією PRAC, якщо можливо (стаття 107g(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]);
- у випадку думки CHMP щодо внесення змін до реєстраційного посвідчення:

– наукові висновки і обґрунтування рекомендації внесення змін до умов видачі реєстраційного посвідчення;

– для централізовано зареєстрованих лікарських засобів, переглянуту інформацію про лікарський засіб та, якщо можливо, умови, що встановлюються для власника реєстраційного посвідчення та, якщо можливо, умови або обмеження, що встановлюються для країн ЄС для безпечного та ефективного використання лікарського засобу відповідно до положення, що надане у статті 127a Директиви 2001/83/ЄС [1];

– для національно зареєстрованих лікарських засобів, включаючи ті, що зареєстровані за процедурою взаємного визнання та децентралізованою процедурою, додаток, в якому вказані нові попередження з безпеки та основні рекомендації з мінімізації ризиків, що мають бути включені у відповідні розділи інформації про лікарський засіб, якщо необхідно.

- у випадку думки CHMP призупинити дію реєстраційного(их) посвідчення(ь): наукові висновки та причини для призупинення дії реєстраційного(их) посвідчення(ь) та умови поновлення їх дії;
- у випадку думки CHMP відкликати реєстраційне(і) посвідчення, науково обґрунтовані висновки та причини відкликання;
- суперечливі позиції, якщо такі є.

Після затвердження ЕМА повинно надіслати думку CHMP разом з її додатками та доповненнями Європейській Комісії, власнику(ам) реєстраційного(их) посвідчення(ь) та уповноваженим органам у країнах ЄС.

Висновки та рекомендації кінцевої оцінки публікуються на Європейському веб-порталі лікарських засобів (розділ VII.C.7.).

Заходи після думки CHMP – централізовано зареєстровані лікарські засоби

Якщо думка CHMP передбачає необхідність змін до реєстраційного(их) посвідчення(ь), власник(и) реєстраційного(их) посвідчення(ь) на централізовано зареєстровані лікарські засоби мають надати переклади інформації про лікарський засіб та наукові висновки і обґрунтування щодо рекомендування зміни до умов видачі реєстраційного посвідчення усіма офіційними мовами ЄС відповідно до графіку підготовки перекладів, ухваленого CHMP.

Після отримання думки CHMP, в якій вказано, що необхідна регуляторна дія щодо відповідного реєстраційного посвідчення, Європейська Комісія повинна прийняти рішення, яке адресоване власникам реєстраційних посвідчень, внести зміни, призупинити або відкликати реєстраційне(і) посвідчення на централізовано зареєстрований(і) лікарський(і) засіб (засоби) (стаття 107g(4b) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Після прийняття, слід, щоб Європейська Комісія повідомила власнику(ам) реєстраційного(их) посвідчення(ь) про рішення щодо внесення змін до умов реєстраційного посвідчення на централізовано зареєстровані лікарські засоби.

Заходи після думки CHMP – національно зареєстровані лікарські засоби, включаючи зареєстровані за процедурою взаємного визнання та децентралізованою процедурою

Після отримання думки CHMP, в якій зазначена необхідність регуляторної дії щодо відповідних реєстраційних посвідчень, Європейська Комісія має ухвалити рішення, адресоване уповноваженим органам в країнах ЄС щодо заходів, які необхідно вжити (стаття 107g(a) Директиви 2001/83/ЄС [1]) стосовно національно зареєстрованих лікарських засобів, включаючи зареєстровані за процедурою взаємного визнання та децентралізованою процедурою.

Після отримання рішення від Європейської Комісії уповноважені органи у країнах ЄС мають вжити необхідних заходів для внесення зміни, призупинення або відкликання реєстраційного(их) посвідчення(ь) протягом 30 днів (стаття 107g(4) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

VII.C.4.2.4. Єдина оцінка, що не включає централізовано зареєстрований лікарський засіб, що призводить до позиції CMDh

CMDh підтверджує отримання рекомендації та звіту з оцінки PRAC, у випадку необхідності будь-якої регуляторної дії, на своєму наступному засіданні після затвердження PRAC.

Протягом 30 днів після отримання CMDh має розглянути звіт з оцінки та рекомендацію PRAC та досягти позиції щодо збереження, внесення змін, призупинення, відкликання відповідного(их) реєстраційного(их) посвідчення(ь) (стаття 107g(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Усне пояснення для CMDh може проводитись на вимогу CMDh або власника(ів) реєстраційного(их) посвідчення(ь) лише у випадку розбіжностей з рекомендацією PRAC, якщо CMDh розглядає можливість досягти позиції щодо призупинення або відкликання реєстраційного(их) посвідчення(ь), нового протипоказання, обмеження показання або зменшення рекомендованої дози.

Позиція має містити наступне:

- кінцевий звіт з оцінки та рекомендацію, які затверджені PRAC;
- детальне пояснення наукових причин розбіжностей з рекомендацією PRAC, якщо можливо (стаття 107g(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]);
- у випадку позиції CMDh внести зміни до реєстраційного(их) посвідчення(ь) наукові висновки та причини рекомендування зміни до умов видачі реєстраційного посвідчення та додаток, в якому вказані нові попередження з безпеки та основні рекомендації з мінімізації ризиків, що мають бути включені у відповідні розділи інформації про лікарський засіб, якщо необхідно;
- у випадку позиції CMDh призупинити реєстраційне(і) посвідчення мають бути надані наукові висновки разом з причинами призупинення та умовами відміни призупинення;
- у випадку позиції CMDh відкликати реєстраційне(і) посвідчення мають бути надані наукові висновки разом з причинами відкликання;
- суперечливі позиції членів CMDh, якщо такі є.

Остаточні висновки та рекомендації щодо оцінки мають бути опубліковані ЕМА на Європейському веб-порталі лікарських засобів (стаття 107l Директиви 2001/83/ЄС [1]) (розділ VII.C.7.).

Якщо позиція CMDh досягнута за взаємною згодою:

Узгоджена позиція, включаючи заходи, які необхідно вжити, записується головуючим у протоколі засідання CMDh після її узгодження.

Головуючий має надіслати узгоджену позицію CMDh (стаття 107g(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]) та додатки до неї власнику(ам) реєстраційного(их) посвідчення(ь) та уповноваженим органам у країнах ЄС.

Після отримання позиції CMDh, в якій зазначається необхідність регуляторної дії щодо конкретного реєстраційного посвідчення, уповноважені органи країни ЄС мають ухвалити необхідні заходи для внесення зміни, призупинення або відкликання реєстраційного(их) посвідчення(ь) відповідно до графіку впровадження, визначеного в узгодженій позиції (стаття 107g(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

У випадку ухвалення позиції CMDh, що вимагає зміни до умов реєстраційного(их) посвідчення(ь), власник(и) реєстраційного(их) посвідчення(ь) мають надати відповідну зміну згідно з графіком впровадження (стаття 107g(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]), що додається до ухваленої позиції.

Якщо позиція CMDh досягнута більшістю голосів:

Позиція більшості щодо дії, яку слід вжити, записується головуючим у протоколі засідання CMDh, на якому вона ухвалена.

Позиція більшості CMDh, разом з додатками та доповненнями до неї, включаючи переклади всіма офіційними мовами ЄС, якщо це є необхідним, мають направлятися до Європейської Комісії (стаття 107g(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]). Позиція CMDh також має направлятися до уповноважених органів країн ЄС.

Після отримання позиції CMDh, в якій зазначена необхідність в регуляторній дії стосовно відповідного реєстраційного посвідчення, Європейська Комісія має ухвалити рішення (стаття 107g(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]), адресоване уповноваженим органам країн ЄС з метою внесення ними змін, призупинення або відкликання реєстраційного(их) посвідчення(ь) на національно зареєстрований(і) лікарський(і) засіб (засоби), які належать власникам реєстраційних посвідчень.

Після отримання рішення від Європейської Комісії уповноважені органи країн ЄС мають вжити необхідних заходів для підтримки, внесення зміни, призупинення або відкликання реєстраційного(их) посвідчення(ь) протягом 30 днів (стаття 107g(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

VII.C.4.3. Взаємозв'язок між регулярно оновлюваним звітом з безпеки та планом управління ризиками

Взаємозв'язок між планом управління ризиками та регулярним звітом з безпеки описується у модулі V, а у розділі VII.C.4.3.1 надається опис спільних модулів для плану управління ризиками та регулярного звіту з безпеки.

Під час підготовки регулярного звіту з безпеки власник реєстраційного посвідчення повинен оцінювати, чи важливі виявлені або потенційні ризики, що розглядаються в регулярному звіті з безпеки, та чи необхідно оновлювати план управління ризиками. У таких випадках в оновлений план управління ризиками включається нова важлива інформація з безпеки, і він подається одночасно з регулярним звітом з безпеки та оцінюється разом з ним відповідно до графіку оцінки регулярних звітів з безпеки, як описано вище.

Якщо під час оцінки регулярного звіту з безпеки національними уповноваженими органами в країнах ЄС виявлені важливі питання безпеки і при цьому не подавався план управління ризиками чи його оновлена версія, необхідно рекомендувати протягом вказаного періоду часу подати оновлений або новий план управління ризиками.

VII.C.4.3.1. Регулярно оновлюваний звіт з безпеки та план управління ризиками – спільні модулі

Запропоновані модульні формати для регулярного звіту з безпеки та плану управління ризиками мають на меті запобігти дублюванню та сприяти гнучкості шляхом використання загальних розділів регулярного звіту з безпеки/плану управління ризиками взаємозаміно у обох звітах.

Загальні розділи вищезазначених звітів визначені у таблиці VII.1.

Таблиця VII.1 – Спільні розділи для регулярного звіту з безпеки та плану управління ризиками

Розділ РОЗБ	**Розділ ПУР**
Розділ 3 – «Заходи з безпеки, вжиті протягом звітного періоду»	Частина II, модуль SV CV^{N} – «Післяреєстраційний досвід», розділ «Заходи з безпеки, вжиті регуляторними органами та/або власниками реєстраційних посвідчень з міркувань безпеки»
Підрозділ 5.2 – «Кумулятивна та інтервальна експозиція пацієнтів у післяреєстраційному періоді»	Частина II, модуль SV CV^{N} – «Після реєстраційний досвід», розділ «Експозиція у післяреєстраційному періоді (за виключенням досліджень)»
Підрозділ 16.1 – «Резюме проблем безпеки»	Частина II, модуль SVIII CVIII^{N} – «Резюме проблем безпеки» (включене у версію ПУР, яка була чинною на початок звітного періоду регулярного звіту з безпеки)
Підрозділ 16.4 – «Характеристика ризиків»	Частина II, модуль SVII CVII^{N} – «Ідентифіковані та потенційні ризики»
Підрозділ 16.5 – «Ефективність заходів з мінімізації ризиків (якщо застосовано)»	Частина V – «Заходи з мінімізації ризиків», розділ «Оцінка ефективності заходів з мінімізації ризиків»

VII.C.5. Особливі вимоги ЄС та України^{N} до регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Наукова оцінка співвідношення користь/ризик лікарського засобу, включена до регулярного звіту з безпеки та детально описана у розділі VII.B.5., повинна базуватися на всіх доступних даних, включаючи дані клінічних випробувань для не зареєстрованих показань та популяцій відповідно до положень у статті 107b Директиви 2001/83/ЄС [1] та статті 34(1) ІП 520/2012 [6], Порядку^{N} [2].

Особливі вимоги ЄС (Україні [N]) слід включити у локальний додаток регулярного звіту з безпеки.

VII.C.5.1. Локальний додаток регулярно оновлюваного звіту з безпеки, підрозділ «Запропонована інформація про лікарський засіб»

Оцінка необхідності внесення змін в інформацію про лікарський засіб включена у процедуру оцінки регулярного звіту з безпеки в ЄС та Україні[N]. Слід, щоб регуляторна думка/позиція включала рекомендації щодо оновлення інформації про лікарський засіб, якщо необхідно. Власникам реєстраційних посвідчень слід надати необхідну підтримуючу документацію та посилання в рамках регулярного звіту з безпеки або в цьому додатку для сприяння цьому.

Власник реєстраційного посвідчення повинен розглянути у регулярному звіті з безпеки вплив на реєстраційне посвідчення представлених у звіті даних та оцінок. На підставі оцінки узагальнених даних з безпеки та аналізу співвідношення користь/ризик, власник реєстраційного посвідчення повинен у регулярному звіті з безпеки зробити висновки щодо необхідності змін та/або дій, включаючи наслідки для затвердженої короткої характеристики лікарського засобу, на який подається регулярний звіт з безпеки (стаття 34(5) ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2]).

У цьому підрозділі власник реєстраційного посвідчення повинен на основі вищезазначеної оцінки надати пропозиції до інформації про лікарський засіб (коротка характеристика лікарського засобу та листок-вкладка). Пропозиції повинні базуватися на всіх зареєстрованих в ЄС (Україні[N]) показаннях.

Необхідно надати версію запропонованої короткої характеристики лікарського засобу та листка-вкладки, з відслідковуванням змін, що ґрунтуються на оцінці і висновках регулярного звіту з безпеки. Для централізовано зареєстрованих лікарських засобів запропоновану інформацію про лікарський засіб слід представити у модулі 1.3.1 Електронного Загального технічного документу (e CTD).

Усі діючі на момент закриття бази даних короткі характеристики лікарських засобів та листки-вкладки, які включені у регулярний звіт з безпеки, необхідно переглянути з тим, щоб гарантувати, що в них відображена відповідна інформація, що ґрунтується на кумулятивних даних, включених та проаналізованих у регулярному звіті з безпеки.

Зміни до інформації про лікарські засоби не повинні відкладатися або затримуватися до подання регулярного звіту з безпеки, а зміни, не пов’язані з представленою у регулярному звіті з безпеки інформацією, не повинні пропонуватися в рамках процедури регулярного звіту з безпеки. Власники реєстраційних посвідчень зобов’язані подавати заяви на зміни відповідно до Регламенту (ЄС) №1234/2008 [8], положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7], положень Порядку[N] [2] щодо змін до реєстраційного посвідчення.

У цьому розділі потрібно надати короткий опис поточних процедур (наприклад, зміни) щодо оновлення інформації про лікарські засоби.

VII.C.5.2. Локальний додаток регулярно оновлюваного звіту з безпеки, підрозділ «Запропоновані додаткові заходи з фармаконагляду та мінімізації ризиків»

Зважаючи на положення встановлені в статті 34(5) ІП 520/2012 [6] у цьому підрозділі слід надати пропозиції щодо додаткових дій з фармаконагляду та мінімізації ризиків на підставі висновків та дій, описаних в регулярному звіті з безпеки, включно із зазначенням наміру надати план управління ризиками чи оновлений план управління ризиками, якщо необхідно.

VII.C.5.3. Локальний додаток регулярно оновлюваного звіту з безпеки, підрозділ «Резюме поточних проблем з безпеки»

З метою підтвердження інформації, наданої у розділі 16.1 «Резюме проблем безпеки» регулярного звіту з безпеки (див. розділ VII.B.5.16.1), у цей підрозділ регулярного звіту з безпеки потрібно включити таблицю 1.10 (відповідно до поточної форми плану управління ризиками) «Резюме – Поточні проблеми з безпеки» із версії плану управління ризиками, дійсної на початок звітного періоду регулярного звіту з безпеки (див. модуль V).

VII.C.5.4. Локальний додаток регулярно оновлюваного звіту з безпеки, підрозділ «Повідомлення про результати післяреєстраційних досліджень з безпеки»

У регулярному звіті з безпеки необхідно надати результати як інтервенційних, так і неінтервенційних післяреєстраційних досліджень з безпеки (PASS) (для подальших інструкцій див. модуль VIII НПФ). Оскільки власнику реєстраційного посвідчення необхідно негайно повідомляти уповноважені органи в країнах ЄС та Україні[N] про будь-яку нову інформацію, що може вплинути на співвідношення ризик/користь, у розділах 7 та 8 регулярного звіту з безпеки він повинен надати повну інформацію про результати усіх післяреєстраційних досліджень з безпеки, як інтервенційних, так і неінтервенційних.

Заключні звіти досліджень, завершених у звітний період, основною метою яких було виявлення, характеристика чи кількісне визначення загрози безпеці, підтвердження профілю безпеки лікарського засобу чи визначення ефективності заходів управління ризиками, необхідно надати у вигляді додатку до регулярного звіту з безпеки. Якщо впродовж звітного періоду проведення таких досліджень призупинялося, то слід пояснити причини їх припинення.

Якщо у дослідженні було виявлено важливу проблему з безпеки, незалежно від того, чи вона була виявлена шляхом попередньо вказаних методів, і чи це післяреєстраційне дослідження з безпеки, власник реєстраційного посвідчення

і, зокрема, кваліфікована особа, відповідальна за фармаконагляд, повинні негайно повідомити про це відповідний уповноважений орган в країнах ЄС та Україні[N].

Регулярні звіти з безпеки не повинні використовуватися як засіб первинної комунікації для подання заключних звітів дослідження уповноваженим органам в країнах ЄС та Україні[N] або для повідомлення будь-якої нової інформації, що може вплинути на оцінку співвідношення ризик/користь.

VII.C.5.5. Локальний додаток регулярно оновлюваного звіту з безпеки, підрозділ «Ефективність мінімізації ризиків»

Заходи з мінімізації ризиків – це втручання в охорону здоров'я з метою запобігання виникненню побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу, або для зниження їх тяжкості у випадку виникнення. Результативність дій з мінімізації ризиків у досягненні цих цілей необхідно оцінювати протягом усього життєвого циклу лікарського засобу з метою забезпечення зведення до мінімуму тяжкості побічних реакцій, а, отже, – оптимізації загального профілю ризик/користь. Відповідно до розділу VII.B.5.16.5., у звіті необхідно відобразити оцінку досвіду застосування лікарського засобу у світі. Що ж стосується ефективності заходів з мінімізації ризиків у будь-якій країні чи регіоні, то особливий інтерес представляють ті з них, які можуть бути застосовані у інших країнах.

У цьому підрозділі необхідно надати оцінку ефективності рутинних та/або додаткових заходів з мінімізації ризиків. При цьому потрібно врахувати й зобов'язання щодо імплементації заходів з мінімізації ризиків, які запроваджені на вимогу регуляторних органів, додатково до загальних вимог моніторингу безпеки та співвідношення користь/ризик. Слід надати результати усіх досліджень, що проводились з метою оцінки впливу чи інших формальних оцінок заходів з мінімізації ризиків в ЄС та Україні[N]. В рамках цієї важливої оцінки власник реєстраційного посвідчення повинен відмітити фактори, що впливають на результативність чи недостатність заходів з мінімізації ризиків. Якщо якась стратегія мінімізації ризиків виявляється неефективною, то необхідно вживати альтернативних заходів. У деяких випадках можна дійти висновку, що за допомогою заходів з мінімізації не вдасться контролювати ризики до ступеню, коли можливо забезпечити позитивне співвідношення користь/ризик, і лікарський засіб або необхідно відкликати з ринку або обмежити його застосування тільки тими пацієнтами, у яких користь переважає над ризиками. Більш детальна настанова з моніторингу ефективності заходів з мінімізації ризиків міститься у модулі XVI. В принципі власник реєстраційного посвідчення у своїй оцінці повинен розрізняти успішність запровадження заходів та досягнення запланованого результату.

VII.C.6. Системи якості та системи управління записами для регулярно оновлюваного звіту з безпеки в мережі ЄС

VII.C.6.1. Системи якості та системи управління записами на рівні власника реєстраційного посвідчення

Власник реєстраційного посвідчення повинен мати у системі якості певні процедури та процеси для забезпечення оновлення інформації про лікарський засіб відповідно до наукових знань, враховуючи оцінки та рекомендації, опубліковані на Європейському веб-порталі лікарських засобів, та на основі власного безперервного моніторингу інформації опублікованої на Європейському веб-порталі лікарських засобів (стаття 11(1)(f) ІП 520/2012 [6]).

З метою забезпечення відповідності вимогам подання регулярного звіту з безпеки щодо своїх лікарських засобів, власники реєстраційних посвідчень зобов'язані регулярно перевіряти перелік референтних дат ЄС та частоту подання, які опубліковані на Європейському веб-порталі лікарських засобів (див. розділ VII.C.3.).

Слід створити системи планування підготовки регулярного звіту з безпеки відповідно до:

- переліку референтних дат ЄС та частоти подання регулярних звітів з безпеки; або
- умов викладених у реєстраційному посвідченні; або
- стандартного графіку подачі регулярних звітів з безпеки, який встановлено відповідно до статті 107c(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку[N] [2] для лікарських засобів, що зареєстровані до 2 липня 2012р. (для централізовано зареєстрованих лікарських засобів) та 21 липня 2012р. (для національно зареєстрованих лікарських засобів), якщо необхідно, (без будь-яких умов у їхньому реєстраційному посвідченні або які не включені у перелік референтних дат ЄС та частоту подання регулярного звіту з безпеки, та на які не впливає часткова відміна, яка встановлена в статті 107b(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]); або
- спеціальних запитів щодо регулярного звіту з безпеки уповноваженого органу в країні ЄС або ЕМА.

Для лікарських засобів, для яких не вимагається подання плану управління ризиками, з метою підготовки регулярного звіту з безпеки власник реєстраційних посвідчень повинен вести файл із специфікацією важливих виявлених ризиків, важливих потенційних ризиків та відсутньою інформацію.

Власник реєстраційного посвідчення повинен мати процедури для дотримання вимог, встановлених ЕМА для подання регулярного звіту з безпеки.

Уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд (УОВФ) відповідає за встановлення і підтримку системи фармаконагляду (стаття 104(e) Директиви 2001/83/ЄС [1]), а тому повинна гарантувати, що наявна система фармаконагляду відповідає вимогам, встановленим для підготовки та подання

регулярних звітів з безпеки. Стосовно лікарських засобів, охоплених системою фармаконагляду, специфічні додаткові обов'язки УОВФ у зв'язку з регулярним звітом з безпеки включають:

- забезпечення необхідної якості, включаючи правильність та повноту даних, що подаються у регулярному звіті з безпеки;
- забезпечення повної відповіді у відповідні строки та в рамках узгодженої процедури (наприклад, наступний регулярний звіт з безпеки) на будь-який запит уповноваженого органу в країні ЄС та ЕМА стосовно регулярного звіту з безпеки;
- інформованість щодо регулярного звіту з безпеки і висновків звіту з оцінки, рекомендацій PRAC, думки CHMP та позиції CMDh та рішень Європейської Комісії з метою гарантування вжиття відповідних заходів.

Зазначені у модулі I строки зберігання, пов'язаної з лікарськими засобами, документації застосовуються і до регулярних звітів з безпеки та документів, що використовуються при створенні регулярного звіту з безпеки, включаючи документи, пов'язані із вжитими заходами з міркувань безпеки, клінічними випробуваннями та післяреєстраційними дослідженнями, відповідною інформацією щодо користі лікарського засобу, та документи, що використовуються для розрахунку експозиції пацієнтів.

VII.C.6.2. Системи якості та системи управління записами на рівні ЕМА

Слід, щоб застосування системи якості ЕМА (див. модуль I НПФ) підтримувало дотримання вимог ЕМА при виконанні своїх завдань та обов'язків для управління процедурами регулярного звіту з безпеки та єдиною оцінкою ЄС.

ЕМА слід мати розроблений процес для технічної валідації повноти подання регулярного звіту з безпеки.

Переліки та зведені таблиці з бази даних EudraVigilance, що використовуються на підтримку оцінки регулярного звіту з безпеки будуть створені з застосуванням звітів, отриманих за допомогою системи аналізу даних EudraVigilance.

Ефективна комунікація і документообіг регулярних звітів з безпеки та пов'язані з ними документи є критичними для успішного завершення процедури; отже, повинні існувати процеси, що забезпечують документообіг між ЕМА, власниками реєстраційних посвідчень, Комісією та уповноваженими органами в країнах ЄС. Де доцільно, потрібно запровадити процедури необхідні для перевірки якості з метою видалення будь-якої персональної чи комерційної інформації конфіденційного характеру.

Створені письмові процедури повинні відображати послідовність дій, які потрібно виконувати для підтримки переліку референтних дат ЄС та частоти подання регулярних звітів з безпеки, які опубліковані ЕМА на Європейському веб-порталі лікарських засобів (див. розділ VII.C.3.).

До публікації резюме звітів з оцінки регулярних звітів з безпеки на Європейському веб-порталі лікарських засобів (див. розділ VII.C.7.) відповідний персонал ЕМА повинен дотримуватися процедур, які встановлені для веб-публікації документів, що створені ЕМА або уповноваженими органами в країнах ЄС.

Усі записи, пов'язані з регулярним звітом з безпеки, що створені персоналом, експертами або консультантами ЕМА, є власністю ЕМА, а всі отримані регулярні звіти з безпеки та відповідні документи зберігаються в ЕМА. Обидва типи записів, що стосуються регулярних звітів з безпеки (створені або отримані ЕМА), підлягають загальному контролю ЕМА шляхом їх зберігання у архіві регулярних звітів з безпеки створеному відповідно до положень, які викладені у статті 25а Регламенту (ЄС) №726/2004 [5].

Політика ЕМА щодо управління записами (EMEA/590678/2007)[73] надає основу для узгодженої, сталої та ефективної програми управління записами; вона була розроблена відповідно до загальновизнаних міжнародних стандартів ведення записів, «ISO 15489-1:2001 Інформація та документація – управління записами[74]». Відповідно до класифікації записів, встановленої політикою ЕМА, регулярний звіт з безпеки буде вважатися записами, що мають ділове, правове, доказове, дослідницьке/історичне значення.

Тривалість зберігання документації щодо лікарських засобів, яка вказана у модулі I, стосується документів, пов'язаних з системою регулярних звітів з безпеки (наприклад, стандартні операційні процедури), та документів, що стосуються регулярного звіту з безпеки (наприклад, регулярні звіти з безпеки, звіти з оцінки, дані, отримані з бази даних EudraVigilance або інші дані, що використовуються при проведенні оцінки регулярних звітів з безпеки).

VII.C.6.3. Системи якості та системи управління записами на рівні уповноважених органів в країнах ЄС

Кожний уповноважений орган у країнах ЄС повинен мати систему фармаконагляду (стаття 101 Директиви 2001/83/ЄС [1]) для контролю лікарських засобів та для отримання та оцінки всіх даних з фармаконагляду, включаючи регулярних звітів з безпеки. В рамках виконання цих завдань стосовно регулярного звіту з безпеки додатково до системи фармаконагляду національним уповноваженим органам у країнах ЄС слід застосовувати систему якості (див. модуль I).

Уповноваженим органам у країнах ЄС слід проводити моніторинг власників реєстраційних посвідчень на дотримання регуляторних зобов'язань щодо регулярного звіту з безпеки. Додатково уповноваженим органам слід обмінюватися інформацією у випадках недотримання вимог та вживати відповідні регуляторні дії, якщо необхідно.

[73] www.ema.europa.eu
[74] www.ISO.org

Оцінка регулярних звітів з безпеки на рівні ЄС не передбачена для виключно національно зареєстрованих лікарських засобів, що зареєстровані лише в одній країні ЄС; тому національному уповноваженому органу у країні ЄС, де зареєстровано лікарський засіб, слід мати процедури для оцінки регулярних звітів з безпеки стосовно таких лікарських засобів.

Слід, щоб процедури, які встановлені національними уповноваженими органами у країнах ЄС для виконання єдиної оцінки ЄС регулярних звітів з безпеки, відповідали процедурам, що встановлені ЕМА для координації оцінки регулярних звітів з безпеки в регуляторній системі ЄС (див. розділ VII.C.4.). Цими процедурами слід встановити ефективний обмін інформацією в регуляторній системі ЄС та дії, які повинні вживатися відносно внесення зміни, припинення або відкликання реєстраційного посвідчення після рекомендації PRAC, думки CHMP, позиції CMDh та рішення Європейської Комісії, якщо необхідно.

Національні уповноважені органи у країнах ЄС повинні дотримуватися процедур, що встановлені ЕМА для використання архіву регулярних звітів з безпеки для підтримки єдиної оцінки.

Якщо завдання стосовно процедур регулярного звіту з безпеки делеговані третій стороні, національним уповноваженими органам у країнах ЄС слід гарантувати, що вони підлягають системі якості відповідно до обов'язків, які передбачені Європейським законодавством.

Час зберігання документації, що стосується лікарського засобу у модулі I, також застосовується до відповідних документів системи регулярних звітів з безпеки (наприклад, стандартні операційні процедури) та документів, що стосуються регулярних звітів з безпеки (наприклад, регулярні звіти з безпеки, звіти з оцінки, дані, які отримані з бази даних EudarVigilance, або інші дані, що використовуються для підтримки оцінки регулярних звітів з безпеки).

VII.C.7. Прозорість

VII.C.7.1. Публікація документів, що стосуються регулярних звітів з безпеки, на Європейському та національному веб-порталі лікарських засобів

На Європейському веб-порталі лікарських засобів повинні публікуватися наступні документи (стаття 107l Директиви 2001/83/ЄС [1], стаття 26(g) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]):

- перелік референтних дат ЄС та частота подання регулярного звіту з безпеки (див. розділ VII.C.3);
- заключні висновки оцінки схвалених звітів з оцінки;
- рекомендації PRAC, включаючи відповідні додатки;
- позиція CMDh, включаючи відповідні додатки та, якщо необхідно, детальне пояснення наукових причин будь-яких розбіжностей з рекомендаціями PRAC;

- думка CHMP, включаючи відповідні додатки та, якщо необхідно, детальне пояснення наукових причин будь-яких розбіжностей з рекомендаціями PRAC;
- рішення Європейської Комісії.

Версія та дата публікації відображаються у кожному документі оскільки вони визначають випуск рекомендації PRAC, думки CHMP, позиції CMDh та рішення Європейської Комісії в певний момент часу.

Зв'язок між Європейським веб-порталом лікарських засобів та національними веб-порталами лікарських засобів слід зробити можливим та відповідним.

Будь-які персональні або конфіденційні дані, що зроблені загально доступними EMA або уповноваженими органами у країнах ЄС та Україні[N], як вказано у параграфах 2 та 3 статті 106a Директиви 2001/83/ЄС [1], повинні бути видалені, якщо не вважаються необхідними для захисту здоров'я населення (стаття 106a (4) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

VII.C.8. Перереєстрація лікарських засобів

Перереєстрація лікарських засобів повинна відбуватись через 5 років на основі повторної оцінки співвідношення користь/ризик з метою подовження строку розміщення лікарського засобу на ринку. Перереєстрація не залежить від того, чи призупинено реєстраційне посвідчення. Подальші детальні дані щодо процедури та вимог до документації можна знайти у поточних версіях «Настанови з обробки заяв на поновлення ліцензії за централізованою процедурою» (EMEA/CHMP/2990/00) для централізованих лікарських засобів та «Керівництва щодо найкращих практик CMDh щодо обробки заяв на поновлення ліцензії за процедурою взаємного визнання (MRP)/децентралізованою процедурою (DCP)» (CMDh/004/2005) для інших лікарських засобів.

В рамках заяви на перереєстрацію не надаються регулярні звіти з безпеки, додаткові звіти та короткі зведені звіти. У клінічний огляд необхідно включити додаток, що містить відповідні розділи повторної оцінки співвідношення ризик/користь лікарського засобу. Ці розділи визначені у вищезгаданих керівництвах щодо перереєстрації. Власникам реєстраційних посвідчень рекомендується використовувати цей модуль VII НПФ у якості посібника при підготовці додатка до клінічного огляду.

Після подання заяви на перереєстрацію, можна проконсультуватися з PRAC стосовно лікарських засобів, що зареєстровані шляхом централізованої процедури, відносно питань безпеки. Для національно зареєстрованих лікарських засобів, включаючи ті, що зареєстровані шляхом процедури взаємного визнання або децентралізованої процедури, можна також проконсультуватися з PRAC після запиту уповноваженого органу у країні ЄС з приводу питань безпеки.

Умовні реєстраційні посвідчення слід поновлювати щорічно (стаття 14(7) Регламенту (ЄС) №726/2004) [5]. Подальші дані щодо процедур та документації, яка повинна подаватися, можна знайти у «Настанові з наукового застосування та практичних заходів, які необхідні для виконання Постанови Комісії (ЄС) №507/2006 щодо умовного реєстраційного посвідчення для лікарських засобів для людини, що є в рамках Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]» (EMEA/509951/2006).

VII.C.9. Перехідні та тимчасові положення

VII.C.9.1. Подання та доступність документів до створення архіву ЕМА

ЕМА повинно разом з уповноваженими органами у країнах ЄС та Європейською Комісією створити та підтримувати архів для регулярних звітів з безпеки та відповідних звітів з оцінки так, щоб вони були повністю та постійно доступними Європейській Комісії, уповноваженим органам у країнах ЄС, PRAC, CHMP та CMDh (стаття 25a Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]).

Архів повинен підлягати незалежному аудиту до оголошення функціональних можливостей радою директорів ЕМА (стаття 25a Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]).

Як зазначено в перехідних положеннях, представлених у статті 2(7) Директиви 2010/84/ЄС [3], до того, як ЕМА зможе гарантувати функціональні можливості архіву, власники реєстраційних посвідчень, до кола обов'язків яких входить подання регулярних звітів з безпеки (незалежно від того, чи лікарський засіб зареєстровано в одній або більше країнах ЄС та незалежно від того, чи є діюча речовина або комбінація діючих речовин у переліку референтних дат ЄС), мають подавати регулярні звіти з безпеки до всіх уповноважених органів країн ЄС, в яких дані лікарські засоби є зареєстрованими. Для речовин або комбінацій діючих речовин, що підлягають єдиній оцінці ЄС, або для яких була встановлена референтна дата ЄС, регулярний звіт з безпеки слід також надсилати до ЕМА.

Вимоги уповноважених органів країн ЄС до подання регулярного звіту з безпеки під час даного перехідного періоду опубліковані на веб-сайті ЕМА [75].

Через 12 місяців після встановлення функціональних можливостей архіву та оголошення про це ЕМА власники реєстраційних посвідчень мають подавати регулярний звіт з безпеки до ЕМА в електронному вигляді , незалежно від процедури реєстрації лікарського засобу (стаття 107b(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]). Уповноважені органи країн ЄС повинні гарантувати, що це зобов'язання виконується відповідно до вимоги (стаття 2(7) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Коли структурований електронний формат «еРОЗБ» на основі узгодженого в настанові ICH-E2C(R2) [28] змісту стає доступним, власники реєстраційних

[75] www.ema.europa.eu

посвідчень матимуть можливість подавати регулярний звіт з безпеки та відповідні документи автоматично електронним шляхом.

До тих пір поки архів не створено, наступні документи слід розповсюджувати наступним чином:

- попередній звіт з оцінки, підготовлений доповідачем PRAC/країною ЄС протягом 60 днів з моменту початку процедури буде направлятися ЕМА та членам PRAC за допомогою відповідної поштової скриньки. ЕМА буде надсилати звіт відповідному(им) власнику(ам) реєстраційного(их) посвідчення(ь);
- члени PRAC повинні розповсюджувати свої коментарі щодо попереднього звіту з оцінки від доповідача PRAC/країни ЄС за допомогою відповідної поштової скриньки до 90 дня;
- коментарі, що подані власником(ами) реєстраційного(их) посвідчення(ь) на 90 день після попереднього звіту з оцінки доповідача PRAC/країни ЄС, повинні подаватися до ЕМА, доповідачу PRAC та всім членами PRAC відповідно до інструкцій щодо подання, які опубліковані ЕМА;
- оновлений звіт з оцінки від доповідача PRAC/країни ЄС, створений протягом 15 днів (тобто на 105 день), буде направлений ЕМА та членам PRAC за допомогою відповідної поштової скриньки. ЕМА повинно направляти оновлені звіти з оцінки доповідача PRAC/країни ЄС відповідним власникам реєстраційних посвідчень.

Після схвалення звіту ЕМА має надсилати думку CHMP разом з додатками та доповненнями до Європейської Комісії, власнику(ам) реєстраційного(их) посвідчення(ь) та уповноваженим органам в країнах ЄС через захищені канали електронної пошти, поки не буде запроваджений архів.

VII.C.9.2. Системи якості та системи управління записами на рівні уповноважених органів країн ЄС

Особливу увагу слід приділити управлінню регулярними звітами з безпеки, що подаються відповідним уповноваженим органам країн ЄС, поки ЕМА не зможе забезпечити функціональні можливості архіву регулярних звітів з безпеки та протягом 12 місяців після запровадження архіву відповідно до перехідних положень.

VII.C.9.3. Публікація переліку референтних дат ЄС та початок єдиної процедури оцінки регулярно оновлюваних звітів з безпеки ЄС

Як зазначено в розділі VII.C.3.6, перелік референтних дат ЄС та частота подання будуть публікуватися на Європейському веб-порталі лікарських засобів; проте процедура єдиної оцінки ЄС для речовин, що включені лише до національно зареєстрованих лікарських засобів, яка детально представлена в розділах VII.C.4.2.2, та VII.C.4.2.4, буде відкладена до появи фінансування.

VII. Додатки

VII. Додаток 1. Приклади таблиць для оцінки впливу та даних про побічні явища/реакції

Власники реєстраційних посвідчень при необхідності можуть змінювати ці приклади таблиць для відповідності певним ситуаціям.

Таблиця VII.2 – Оцінка кумулятивного впливу у суб'єктів клінічних випробувань

Лікування	Кількість суб'єктів
Лікарський засіб	
Компаратор	
Плацебо	

Оцінка кумулятивного впливу у суб'єктів ґрунтується на даних експозиції завершених клінічних випробувань та схемах залучення/рандомізації поточних досліджень.

Таблиця VII.3 – Оцінка кумулятивного впливу досліджуваного лікарського засобу у суб'єктів завершених клінічних випробувань, розподілених за віком та статтю

	Кількість суб'єктів		
Віковий діапазон	Чоловіків	Жінок	Загалом

Дані завершених досліджень станом на (дата).

Таблиця VII.4 – Оцінка кумулятивного впливу досліджуваного лікарського засобу у суб'єктів завершених клінічних випробувань, розподілених за расовою/етнічною групою

Расова/етнічна група	Кількість суб'єктів
Азійська	
Негроїдна	
Європейська	
Інші	
Невідомо	
Усього	

Дані завершених досліджень станом на (дата)

Таблиця VII.5 – Кумулятивна експозиція у післяреєстраційному періоді

Пока-зання	Стать		Вік (Роки)				Доза			Форма випу-ску		Регіон				
	Чоловіки	Жінки	2 - ≤16	>16 - 65	>65	Невідомо	<40	≥40	Невідомо	Внутрішньовенна	Пероральна	ЄС	Японія	Колумбія	США/Канада	Інший
Усього																
Депре-сія																
Мі-грень																

Таблиця VII.5. містить кумулятивні дані, отримані за день/місяць/рік впродовж дня/місяця/року, якщо такі дані є доступними.

Таблиця VII.6 – Інтервальна експозиція (за звітний період)

Показання	Стать		Вік (Років)				Доза			Форма випуску		Регіон				
	Чоловіки	Жінки	2-≤16	>16 - 65	>65	Невідомо	<40	≥40	Невідомо	Внутрішньовенна	Пероральна	ЄС	Японія	Колумбія	США/Канада	Інший
Депресія																
Мігрень																

Таблиця VII.6. Включає дані за певний період, отримані за день/місяць/рік впродовж дня/місяця/року.

Таблиця VII.7 – Зведена таблиця серйозних побічних явищ з клінічних випробувань

Клас систем органів Вибраний термін	Досліджуваний лікарський засіб	Сліпе	Активний компаратор	Плацебо
Порушення функції кровоносної та лімфатичної системи				
Анемія				
Некроз кісткового мозку				
Кардіальні розлади				
Тахікардія				
Ішемічна кардіоміопатія				

Таблиця VII.8 – Кількість побічних реакцій з післяреєстраційних джерел*

Клас систем органів (SOC) MedDRA Вибраний термін (PT)	Спонтанні повідомлення, в тому числі від уповноважених органів (різних країн) та з літератури					Неінтервенційне післяреєстраційне дослідження та повідомлення з інших необхідних джерел**	
	Серйозні		Несерйозні		Загалом спонтанних	Серйозні	
	Інтервальні	Кумулятивні	Інтервальні	Кумулятивні	Кумулятивні	Інтервальні	Кумулятивні
(SOC 1)							
(PT)							
(PT)							
(PT)							
(SOC 2)							
(PT)							
(PT)							

***** Неінтервенційні післяреєстраційні дослідження, повідомлення з інших необхідних джерел та спонтанні повідомлення про окремі випадки (тобто, повідомлення від працівників з медичною та фармацевтичною освітою, споживачів, уповноважених органів (різних країн) та наукової літератури)

** Не включають даних інтервенційних клінічних випробувань.

VII. Додаток 2. Приклад зведеної таблиці поточних та закритих у звітний період сигналів з безпеки

Таблиця VII.9 – Зведена таблиця, що представлена нижче, є уявним прикладом зведеної таблиці сигналів безпеки – поточних та закритих у звітний період

Звітний період: дд/ммм/рррр - дд/ммм/рррр

Назва сигналу	Дата виявлення	Статус (поточний чи закритий)	Дата закриття (для закритих)	Джерело сигналу	Мета оцінки та резюме ключових даних	Метод оцінки сигналу	Вжиті чи заплановані заходи
Інсульт	ммм/рррр	Поточний	ммм/рррр	Мета-аналіз (опубліковані дослідження)	Статистично значиме підвищення частоти	Огляд даних мета-аналізу і доступних даних	Розглядаються
Синдром Стівенса–Джонсона (ССД)	ммм/рррр	Закритий	ммм/рррр	Спонтанні повідомлення	Висип вже ідентифікований ризик; ССД не виявлявся у дореєстраційних КД; 4 повідомлення впродовж 6 місяців після реєстрації; правдопо-	Цільове відстеження повідомлень з відвіданням однієї лікарні. Повний огляд випадків дерматологом власником реєстра-	У довідкову інформацію з безпеки внесено попередження і застереження. Надіслано пряме повідомлення для спеціаліста-медика

					дібний проміжок часу до початку розвитку і відсутні можливі альтерна-тивні причини.	ційного посвідче-ння та літературний пошук	(DHPC). Аналіз ефекти-вності заплано-ваний через 6 місяців після DHPC. Оновле-ння ПУР.

Пояснювальні примітки:

Назва сигналу:

– коротка описова назва медичної концепції сигналу. Вона може видозмінюватися та уточнюватися в ході оцінки сигналу. Концепція та контекст можуть обмежуватись або не обмежуватися спеціальним(ними) терміном(ами) MedDRA, в залежності від джерела сигналу.

Дата виявлення:

– місяць та рік, коли власнику реєстраційного посвідчення стало відомо про сигнал.

Статус:

– поточний: сигнал, оцінка якого не завершилася на момент закриття бази даних регулярного звіту з безпеки. Слід зазначити очікувану дату завершення, якщо вона відома;

– закритий: сигнал, оцінка якого була завершена до закриття бази даних регулярного звіту з безпеки.

Примітка: новий сигнал, виявлений власником реєстраційного посвідчення впродовж звітного періоду, може бути класифікований як закритий чи поточний в залежності від статусу оцінки сигналу на завершення звітного періоду регулярного звіту з безпеки.

Дата закриття:

– місяць та рік, коли оцінка сигналу була завершена.

Джерело сигналу:

– джерело даних або інформації, з яких походить сигнал. Приклади включають, але не обмежуються, спонтанними повідомленнями про побічні реакції, даними клінічних випробувань, науковою літературою, результатами неклінічних досліджень та інформаційними запитами чи розслідуваннями уповноважених органів (у всьому світі).

Причина оцінки та резюме основних даних:

– коротке резюме основних даних та обґрунтування подальшої оцінки.

Заходи, що вжиті або плануються:

– вкажіть, чи були вжиті або заплановані спеціальні заходи для всіх закритих сигналів, класифікованих як потенційні або виявлені ризики. Якщо стосовно нових або раніше виявлених сигналів, які оцінюються на момент закриття бази даних, були заплановані будь-які подальші заходи, слід надати їх перелік або залишити незаповнене місце для поточних сигналів.

VII. Додаток 3. Підходи до оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу та добре відомі моделі оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу[N]

Концепція оцінки співвідношення користь/ризик щодо лікарського засобу не є унікальною. Подібна практика вже існує в галузі екології, виробництва харчових добавок, хімічних речовин і навіть у хірургії.

Станом на сьогодні, на підставі вже наявного досвіду, експертами декількох робочих груп були зроблені рекомендації стосовно моделей, якими можуть користуватися виробники/заявники лікарських засобів, експерти регуляторних/експертних органів, лікарі та пацієнти з метою проведення аналізу співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Найбільш відомими та дієвими були ініціативи IV CIOMS групи «Користь-ризик для маркетуємих лікарських засобів» (Benefit-Risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals), Женева, 1998р.; CHMP (EMA) «Звіт робочої групи щодо моделей та методів оцінки користі-ризику», 19 січня 2007р. (EMEA/CHMP/15404/2007); Переглянута версія 1, 31 серпня 2010 року (EMA/549682/2010); спільного європейського проекту PROTECT (Європейський консорціум з фармакоепідеміологічних досліджень застосування лікарських засобів (The Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium), координатором якого є EMA, спрямованого на усунення недоліків існуючих методик, що застосовуються в фармакоепідеміології і фармаконагляді, а також ініціативної групи Асоціації дослідницьких організацій і фармацевтичних виробників США PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America).

У цьому додатку представлені узагальнені результати роботи зазначених вище ініціатив та ті добре відомі моделі, що можуть бути використані для оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Слід зауважити, що жоден з представлених методів оцінки не може вважатися повністю об’єктивним, проте, Європейський Союз (ЄС) вимагає від виробників здійснювати «адекватний і постійний моніторинг і оцінку співвідношення користь/ризик у післяреєстраційному періоді з метою забезпечення мінімізації ризиків і максимізації користі лікарського засобу». Україна ж тільки починає переймати подібну практику.

Відповідно до наявних рекомендацій, необхідно зібрати, оцінити і зіставити всі доступні наукові дані, включаючи результати експериментальних, клінічних і фармакоепідеміологічних досліджень, врахувати альтернативні методи терапії, а також думку фахівців практичної охорони здоров'я і пацієнтів. При цьому важливо оцінити повноту і якість наданої для аналізу інформації, оскільки неповна, недостовірна або суперечлива інформація може вводити в оману і приводити до неправильних висновків.

Проведення оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу за допомогою комплексного/інтегрованого аналізу описано у розділах VII.B.5.13 – VII.B.5.18 даного модулю.

Незалежно від того, яким методом буде здійснений аналіз співвідношення користь/ризик, експерти групи IV CIOMS рекомендують використовувати представлену нижче обгрунтовану стандартну схему оцінки, що включає такі розділи:

1) вступ:

- коротка специфікація/опис препарату, де потрібно описати:

– показання до застосування. У разі, якщо існують відмінності щодо показань до застосування у різних країнах, де маркетується лікарський засіб, це потрібно описати;

– ідентифікація одного або кількох альтернативних видів або методів лікування, включаючи хірургічні;

– дуже стислий опис підозрюваної або встановленої важливої/значної проблеми з безпеки.

2) оцінка користі:

- епідеміологія та опис перебігу цільової хвороби (хвороб);
- мета застосування лікарського засобу (лікування, профілактика, тощо);
- резюме ефективності та загальні дані про переносимість у порівнянні з:

– іншими методами лікування;

– хірургічним лікуванням або іншими видами втручань;

– відсутністю лікування.

3) оцінка ризику:

- фоновий рівень ризику;
- вага доказів щодо підозрюваного ризику (сфера тощо);
- докладні дані про новий підозрюваний ризик та результати їх аналізу;
- ймовірні (правдоподібні) та можливі роз'яснення;
- запобіжність, передбачуваність і зворотність нового ризику;
- надання пояснень, наскільки ризик пов'язаний з альтернативними методами лікування чи відсутністю терапії;
- повний огляд профілю безпеки препарату, за застосування, якщо можливо, візуалізації ризиків у вигляді схем, діаграм тощо. При необхідності сфокусуватися, наприклад, на трьох найбільш поширених або на трьох найбільш серйозних з медичної точки зору побічних реакціях;
- описати профілі безпеки для альтернативних лікарських засобів або видів/методів лікування;
- коли це можливо, оцінити надмірну/незвичайну частоту відомих побічних реакцій, які є спільними для альтернативних видів лікування;
- у разі наявності значущих побічних реакцій, що невластиві препаратам порівняння, слід описати важливі відмінності між препаратами.

4) оцінка користь/ризик:

- представити підсумок переваг від застосування оцінюваного лікарського засобу у порівнянні з серйозністю цільової хвороби, метою і ефективністю лікування;
- представити підсумок домінуючих ризиків за використання таких оціночних критеріїв, як: серйозність/тяжкість, тривалість, частота ризику тощо;
- представити підсумок співвідношення користь/ризик лікарського засобу, кількісно або схематично, якщо це можливо, з урахуванням альтернативних методів лікування або відсутності лікування;
- представити резюме оцінки і висновок.

5) аналіз варіантів вирішення/мінімізації/усунення проблеми з безпеки:

- представити усі відповідні варіанти заходів щодо вирішення/мінімізації/усунення проблеми з безпеки;
- описати доводи «за» та «проти», можливі наслідки (аналіз впливу) кожного із запропонованих заходів, у порівнянні з альтернативними методами лікування;
- якщо необхідно, описати плани, стосовно вивчення проблеми з безпеки, включаючи проведення досліджень, за допомогою яких можливо було би отримати своєчасну і важливу додаткову інформацію;
- якщо доцільно, слід зазначити кількісні або якісні критерії будь-якого майбутнього доказу, що може сигналізувати про необхідність переоцінки співвідношення користь/ризик;
- представити пропозиції, у який спосіб можна проводити моніторинг та оцінку наслідків запропонованих заходів з вирішення/мінімізації/усунення проблеми з безпеки.

«Принцип трьох» в оцінці співвідношення користь/ризик

При застосуванні цієї моделі користь і ризики можна описувати у контексті інтенсивності (серйозності або тяжкості) хвороби, яка лікується оцінюваним лікарським засобом, або побічної реакції (ПР) з урахуванням її тривалості, хронічності перебігу, частоти виникнення у популяції, яка лікується.

Модель «Принцип трьох» використовується для оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу навіть, якщо показань більше одного.

Цією методикою передбачена оцінка трьох елементів:

- захворювання;
- впливу лікарського засобу на захворювання;
- побічна реакція (слід вибрати найсерйознішу побічну реакцію (домінуючу) для кожного показання).

Серйозність, тривалість і частота - ті характеристики, за допомогою яких у даній методиці оцінюється захворювання, ПР і вплив лікарського засобу на захворювання.

У свою чергу, перераховані вище характеристики можуть бути високого, середнього і низького ступеню вираженості, що є оціночними критеріями характеристик захворювання, побічної реакції і впливу лікарського засобу на захворювання.

Користь лікарського засобу можна оцінювати та описувати для хвороби-мішені, враховуючии її серйозність,

хронічність перебігу (наприклад, гостра форма, хронічна форма або тривалість хвороби), ступінь контролю або лікування.

При оцінці характеристики «частота» ризиків слід орієнтуватися на рекомендації, надані в доповіді CIOMS III про ризики, де зазначена така градація: ≥ 1% (поширені або часті); ≥1 на 1000 але <1 процента (непоширені або нечасті); ≥1на 10.000 але менше 1 на 1000 (поодинокі); <1 на 10.000 (рідкісні).

Згідно рекомендацій ВООЗ у разі, якщо ПР зустрічаються у понад 10% випадків, то ПР вважаються дуже частими, від 1-10% - частими, від 0,1 - 1% - нечастими, від 0,01 - 0,1% - поодинокими/рідкісними, менше 0,01% - рідкісними.

З метою вербального опису властивостей користі та ризику представлене вище можна узагальнити у вигляді таблиці.

Таблиця VII.10 – Оцінка характеристик користі та ризиків

	Висока	**Средня**	**Низька**
Серйозність	Летальний наслідок	Призводить до непрацездатності / інвалідизації	Незручності
Тривалість	Постійно	Персистуючий характер/ тривало	Тимчасово/ Короткотри-вало
Частота	Часто/ поширена	Нечасто/ випадково	Рідкісна

Для оцінки серйозності, тривалості та частоти захворювання, впливу лікарського засобу на захворювання і побічну реакцію використовується бальна шкала:

- низька = 1;
- середня = 2;
- висока = 3;
- не впливає = 0.

По кожному з оцінюваних елементів, слід спочатку надати описову частину, з посиланнями на джерела інформації, з якої логічно повинна випливати оцінка у балах у вигляді таблиці.

Таким чином, спочатку слід описати і заповнити три таблиці з оцінки захворювання/стану, впливу лікарського засобу на захворювання/стан та ПРЛЗ. Після цього, надаються результати оцінки у зведеній таблиці, а також – її описова частина.

Описуючи та оцінюючи елементи даної моделі потрібно вказувати джерела інформації на які здійснюються посилання.

«Метод трьох» передбачає, що може бути оцінена не одна домінуюча побічна реакція, а 3 найбільш серйозні та/або 3 найбільш часті побічні реакції, характерні для оцінюваного лікарського засобу. При такому підході до оцінки побічної реакції, кожну побічну реакцію слід оцінити за допомогою характеристик і оціночних критеріїв цієї методики і визначити середнє арифметичне для всіх цих побічних реакцій.

Наприклад, фуросемід при лікуванні гіпертонічної хвороби (ГХ) може спричинити виникнення туговухості (т), аритмії (а) і рабдоміолізу (р), як наслідок гіпокаліємії. Відповідно:

– серйозність туговухості може буде оцінена в 2 бали, тривалість - 3 бали і частота - 1 бал;

– серйозність аритмії може буде оцінена в 3 бали, тривалість - 2 бали і частота - 1 бал;

– серйозність рабдоміолиза може буде оцінена в 2 бали, тривалість - 3 бали і частота - 1 бал.

Склавши бали, за оцінкою кожної побічної реакції при оцінці їх серйозності, тривалості та частоти, і розділивши отриманий результат на 3, оскільки мова йде про три побічні реакції, в результаті отримуємо 6 балів:

$$(2(т)+3(а)+2(р) + 3(т)+2(а)+3(р) + 1(т)+1(а)+1(р)) = 18 : 3 = 6$$

серйозність тривалість частота

При цьому підсумкова таблиця може виглядати таким чином:

Таблиця VII.11 – Зведені дані з оцінки характеристик фуросеміду при лікуванні гіпертонічної хвороби

	Захіворювання - ГХ	Вплив ЛЗ (фуросемід) на захворювання	ПР (т), (а), (р)
Серьозність	2	2	2 (т), 3(а), 2(р)
Тривалість	3	3	3 (т), 2(а), 3(р)
Частота	2	1	1 (т), 1(а), 1(р)
Усього	8	6	6

«Принцип трьох» – це модель, яка ґрунтується на концепції серйозності, тривалості та частотності стосовно показання до застосування при захворюванні, поліпшення протікання захворювання за допомогою лікарського засобу та побічних реакцій, властивих лікарському засобу. Кожний параметр оцінюється як високий, середній або низький. Методологія ґрунтується на очевидному оцінюванні показників «рівня покращення, який досягається лікарським засобом» у порівнянні з показниками критеріїв «побічні реакції». Третій вимір, тобто серйозність, тривалість та частота захворювання, використовується для визначення наскільки користь оцінюваного лікарського засобу повинна переважати ризики.

Кількісний підхід в оцінці співвідношення користь/ризик

Коли доступно достатньо даних про користь та ризики, кориснішою буде більш кількісно виражена версія описового методу, що був представлений попередньо («Принцип

трьох»). Приклад представлений нижче ілюструє запропонований метод.

Лікарський засіб:	антибіотик
Ефективність:	40% - показник одужання (ефективності лікування) (хвороба, що призводить до інвалідності)
Побічні реакції:	Шкірний висип (виникав у 20% лікованих пацієнтів; тривав близько трьох днів після припинення застосування лікарського засобу); розлад шлунку (виникав у 10% лікованих пацієнтів; тривав до одного дня після припинення застосування лікарського засобу); діарея (виникала у 5% лікованих пацієнтів; у деяких пацієнтів тривала до трьох тижнів після припинення застосування лікарського засобу, у 05% випадків спричинювала виснаження пацієнтів); агранулоцитоз (виникав у 0,005% лікованих пацієнтів, з показником смертності 10%).

Для ранжування властивостей користі та ризику можна вибрати зручну, але довільну градацію, подібну до градації, що застосовується у «Методі трьох», а саме: низький =10, середній =20, високий =30.

Оцінка користі здійснюється по такій формулі:

користь = показник/коефіцієнт одужання х серйозність хвороби х хронічність/тривалість хвороби. Отже,

користь = 0.4 х 30 (хвороба, що призводить до інвалідності) х 20 (перехід з гострої форми у хронічну) = 240.

Загальні побічні реакції (середній баз 13,3).

Бал шкірного висипу	=0.2 х 10 («низька» серйозність) х 10 («низька» тривалість) = 20
Бал розладу шлунку	= 0.1 х 10 х 10 = 10
Бал діареї	= 0,05 х 10 х 20 = 10

Поодинокі побічні реакції (середній бал 0,078)

Бал виснажуючої діареї	= 0,0005 х 20 х 20 = 0,2
Бал агранулоцитозу	= 0,00005 х 30 х 20 = 0,03

Бал смертельного агранулоцитозу	= 0,000005 x 30 x 30 = 0,0045

Сукупне «співвідношення користі/ризику» можна обчислити із застосуванням середньої величини усіх балів побічних реакцій [(13,3 + 0,078)/2 = 6,69]: К/Р = 240/6,69 = 35,9.

Цей метод дозволяє порівнювати побічні реакції між різними лікарськими засобами. Він є особливо ілюстративним для порівняння цього співвідношення для двох або більше лікарських засобів. За допомогою цієї моделі можна обчислити та порівняти окремі величини співвідношення користь/ризик для частих та рідких побічних реакцій (відповідно, 240/13,3 або 18 та 240/0.078 або 3077).

Модель TURBO

Модель TURBO («Прозорий уніфікований огляд ризику-користі») є кількісним та графічним підходом до аналізу користі ризику. За допомогою цього методу підраховується користь та ризики лікарського засобу за певним показанням і обидва фактори потім відображаються на діаграмі TURBO.

Коефіцієнт ризику «R» визначається як сума двох ризиків: основного та додаткового.

Коефіцієнт користі «B» визначається подібним чином, як сума основної користі та додаткової користі.

Коефіцієнт R та коефіцієнт B розміщуються на діаграмі TURBO та визначається показник T, який виражає внутрішній аналіз користі ризику.

R-фактор - визначено як сума Ro + Rc, де Ro - це найсерйозніша побічна реакція при застосуванні лікарського засобу (наприклад, гепатит, а не підвищення трансіміназ), а Rc - це наступна найбільш серйозна або найчастіша ПР. Ro розраховується шляхом кількісного визначення частоти ПР і характеристики тяжкості прояву найбільш серйозної ПР з подальшим вибором відповідного числа.

Значення Ro - береться з більш точних і доступних джерел, наприклад, з клінічних досліджень, епідеміологічні дані (CIOMS IV). У разі, коли йдеться про генеричний лікарський засіб, джерелом таких даних може бути, наприклад, SmPC оригінального препарату, оскільки частота виникнення ПР береться з клінічних досліджень.

Ro може варіюватися від 1 до 5 і залежить від:

- тяжкості проявів побічної реакції;
- частоти виникнення найбільш серйозної побічної реакції.

Тяжкість проявів Ro може бути:

– незначною = 1 бал – коли в результаті побічної реакції виникає деяка незручність, що не впливає на працездатність (вона зберігається);

– легкою = 2 бали - тимчасова/періодична непрацездатність;

– середньою = 3 бали - непрацездатність, що не загрожує життю та не впливає на її тривалість;

– важкою = 4 бали - зменшення тривалості життя, але без загрози для життя;

– дуже важкою = 5 балів – загрожує життю.

Визначаючи Ro, необхідно враховувати можливість управління ризиком:

1) значення Ro можна зменшити, наприклад, якщо:

   –виникнення побічної реакції можна запобігти шляхом моніторування (кровотеча при застосуванні антикоагулянтів);

   –відновити порушену функцію, якщо правильно управляти побічною реакцією (гепатотоксичність);

   –існує можливість вчасно діагностувати побічну реакцію (за умови наявності наочної симптоматики);

2) значення Ro можна збільшити або зменшити, якщо врахувати частоту, з якою зустрічається побічна реакція.

Таблиця VII.12 – Розрахунок Ro

Частота*, з якою виникає найбільш серйозна ПР	Дуже часто	3	3,5	4	4,5	5
	Часто	2,5	3	3,5	4	4,5
	Не часто	2	2,5	3	3,5	4
	Рідко	1,5	2	2,5	3	3,5
	Дуже рідко	1	1,5	2	2,5	3
Тяжкість прояву		Незначна	Легкої тяжкості	Середньої тяжкості	Тяжка	Дуже тяжка

* Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу відповідно до рекомендацій ВООЗ:

- понад 10% - дуже часті;
- 1-10% - часті;
- 0,1 - 1% - нечасті;
- 0,01 - 0,1% - поодинокі/рідкісні;
- менше 0,01% - рідкісні.

Наприклад, побічна реакція має дуже тяжкий прояв і тому має бути оцінена в «5» балів. Однак ця побічна реакція виникає дуже рідко, тому в кінцевому результаті вона може бути оцінена в «3» бали.

І навпаки, побічна реакція має незначну тяжкість прояву, тому спочатку оцінюється в «1» бал. Однак вона виникає дуже часто, тому, у кінцевому результаті, вона може бути оцінена в «3» бали.

Розрахунок Rc здійснюється після оцінки Ro. При цьому, Rc може бути оцінений в балах від 0 до 2 залежно від оцінки Ro:

- якщо Ro = 5, то Rc = 2
- якщо Ro = 4, то Rc = 1
- якщо Ro ≤ 3, то Rc = 0

Розрахунок R-фактора здійснюється за формулою: R-фактор = Ro + Rc.

Тому значення R-фактор може коливатися у межах від 1 (Ro = 1 і Rc = 0) і до 7 (Ro = 5 і Rc = 2) балів.

B-фактор розраховується аналогічно.

B-фактор = Bo + Bc, де Bo - основна користь, і Bc - додаткова користь.

Bo - варіюється від 1 до 5. Розраховується шляхом кількісного визначення ймовірності отримання користі і характеристики ступеню користі з подальшим вибором відповідного числа.

Користь лікарського засобу залежить від інтенсивності його впливу на захворювання.

Користь лікарського засобу може бути:

- незначною = 1 бал - захворювання/стан під впливом лікарського засобу менше турбує, але непрацездатність залишається;
- легкою = 2 бали - захворювання/стан під впливом лікарського засобу стає менш вираженим, непрацездатність триває коротше або потреба в ній виникає рідше, менш часта тимчасова непрацездатність;
- середнього ступеню = 3 - непрацездатність виникає набагато рідше, але немає жодних змін щодо очікуваної тривалості життя;
- вираженою = 4 - лікарський засіб позитивно впливає на тривалість життя (виживання) у пацієнтів з певним захворюванням/станом;
- значною = 5 - під впливом лікарських засобів захворювання/стан миттєво стає небезпечним для життя.

При оцінці Bo, необхідно враховувати можливість управління користю. Значення Bo можна збільшити або зменшити, якщо врахувати ймовірність виникнення користі, яка може зустрічатися:

- рідко;
- нечасто;
- часто;
- дуже часто;
- майже завжди.

Таблиця V.13 – Розрахунок Bo

Ймовірність користі	Майже завжди	3	3,5	4	4,5	5
	Дуже часто	2,5	3	3,5	4	4,5
	Часто	2	2,5	3	3,5	4
	Нечасто	1,5	2	2,5	3	3,5
	Рідко	1	1,5	2	2,5	3
Ступінь користі		Незначна	Легкого ступеню	Середнього ступеню	Виражена	Значна

Bc може бути оцінена в 1 або 2 бали.

Bc = 2, якщо існує додаткова терапевтична дія, яка могла би бути використана при певному показанні, наприклад, ефект зниження рівня холестерину для протидіабетичних препаратів.

Bc = 1, якщо існує додаткова корисна (або практична) властивість, наприклад, однократний прийом лікарського засобу на день або швидкий початок дії препарату.

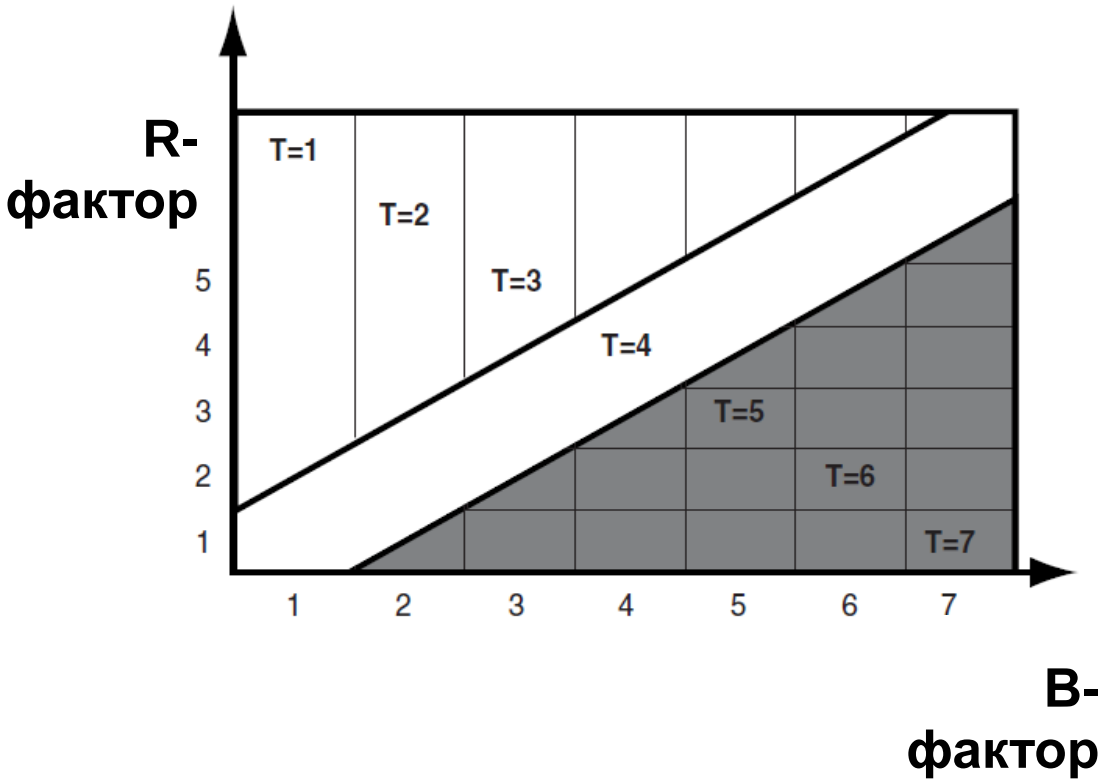
Після того, як розраховані показники R-фактора і B-фактора, вони розміщуються в діаграмі, де вісь X - це користь, а вісь Y - це ризик. Далі розраховується T-показник - характерне співвідношення користі і ризику, що варіюється від 1 до 7. Для його визначення потрібно зпівставити результати чисел B-фактора і R-фактора.

В залежності від того, де буде розташований T-фактор, залежатиме оцінка профілю безпеки лікарського засобу.

Таблиця VII.14 – Розрахунок Т-показника

R-фактор	Т =							
7	1	1	2	2	3	3	4	
6	1	2	2	3	3	4	5	
5	2	2	3	3	4	5	5	
4	2	3	3	4	5	5	6	
3	3	3	4	5	5	6	6	
2	3	4	5	5	6	6	7	
1	4	5	5	6	6	7	7	
	1	2	3	4	5	6	7	B-фактор

Виходячи з особливостей моделі, якщо при розрахунку Во та/або Ro отримуємо не ціле число, то його необхідно округлити до цілого, для можливості визначення Т-показника, який вкаже на співвідношення користь/ризик.



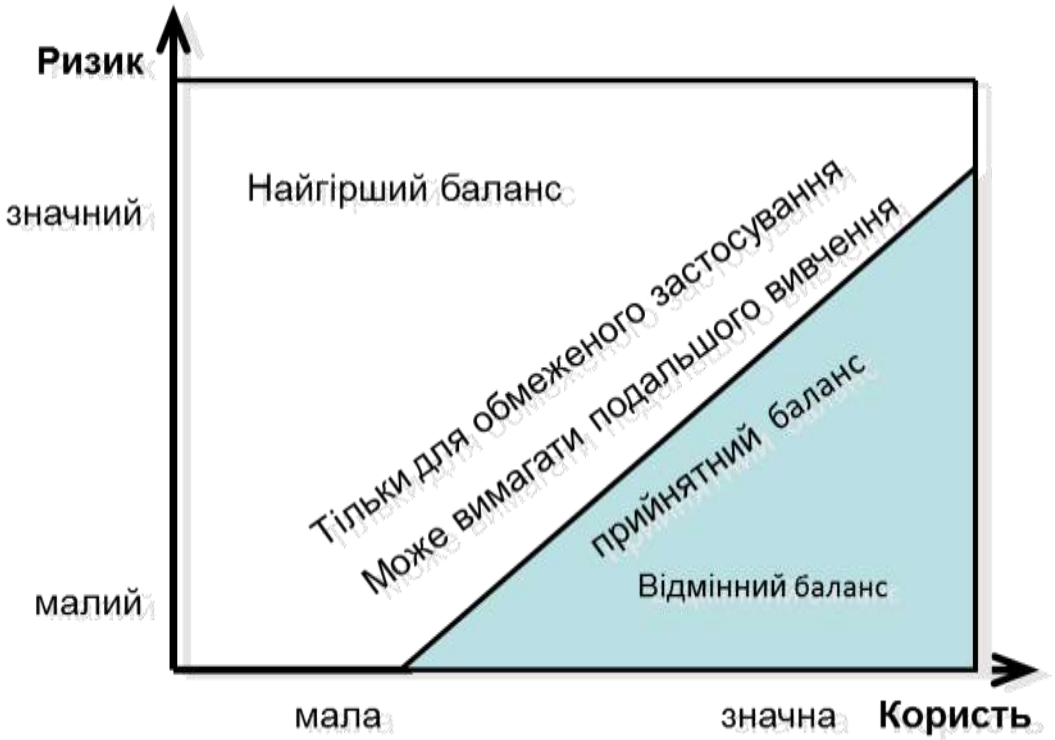


Рисунок VII.9 – Оцінка співвідношення користь/ризик за результатами місцезнаходження Т показника

Мультикритеріальний аналіз рішень (*Multiple criteria decision analysis, MCDA*): підхід оцінки співвідношення користь/ризик

Методологія MCDA грунтується на теорії прийняття рішення за результатами аналізу із використанням декількох критеріїв. ЕМА започаткувало використання методології MCDA при оцінці співвідношення користь/ризик. Основною метою MCDA є математичне зведення оцінок варіантів за різними критеріями в одну загальну оцінку. Це можливо здійснити із проведенням двох основних етапів: оцінювання та зважування. Оцінювання – це процес встановлення числових значень критеріїв. Зважування забезпечує відмінність між критеріями із призначенням вагових коефіцієнтів і надання їм певної значимості.

Дерево рішення для оцінки співвідношення користь/ризик

Дерево рішення для оцінки користі-ризику у вигляді таблиці наведено нижче (змінено за Mussen F.: Оцінка

методів для оцінки користі-ризику лікарських засобів та розробка нової моделі із застосуванням багатокритеріального аналізу прийняття рішень, докторська дисертація, Уельський університет).

Співвідношення користь/ризик лікарського засобу	Критерій	Субкритерії	Субкритерії
	Первинна кінцева точка 1		
	Первинна кінцева точка n		
	Користь	Опорне випробування від 1 до n	Ефективність порівняно з препаратом порівняння
			Доказ ефективності у відповідних підгрупах
			Ефективність за результатами значимих непервинних кінцевих точок
		Інші критерії користі	Ефективність за результатами відповідних неопорних випробувань та подовжених фаз випробувань
			Передбачуване дотримання схеми лікування пацієнтом у клінічній практиці
	Ризик	Побічні реакції	Загальна частота (показник захворюваності) побічних реакцій
			Загальна частота (показник захворюваності) серйозних побічних реакцій
			Коефіцієнт припинення лікування через побічні реакції
			Частота, тяжкість, тривалість та зворотний характер певних побічних реакцій
		Інші критерії ризику	Безпека у підгрупах
			Взаємодії з іншими лікарськими засобами та харчовими продуктами
			Можливість застосування поза затвердженими показаннями, що призводить до загрози безпеці
		Ймовірність непродемонстрованого додаткового ризику	В результаті обмежень клінічних випробувань та/або експозиції пацієнтів: обмежені дані щодо безпеки ЛЗ при його тривалому застосуванні, у пацієнтів з супутнім захворюванням, що виключені з випробування, додаткові види взаємодії
			Питання безпеки (включаючи якість та неклінічні сигнали)
			Питання безпеки, що спостерігаються відносно інших лікарських засобів тієї самої фармакологічної групи

Або дивись рисунок, що наведено нижче.

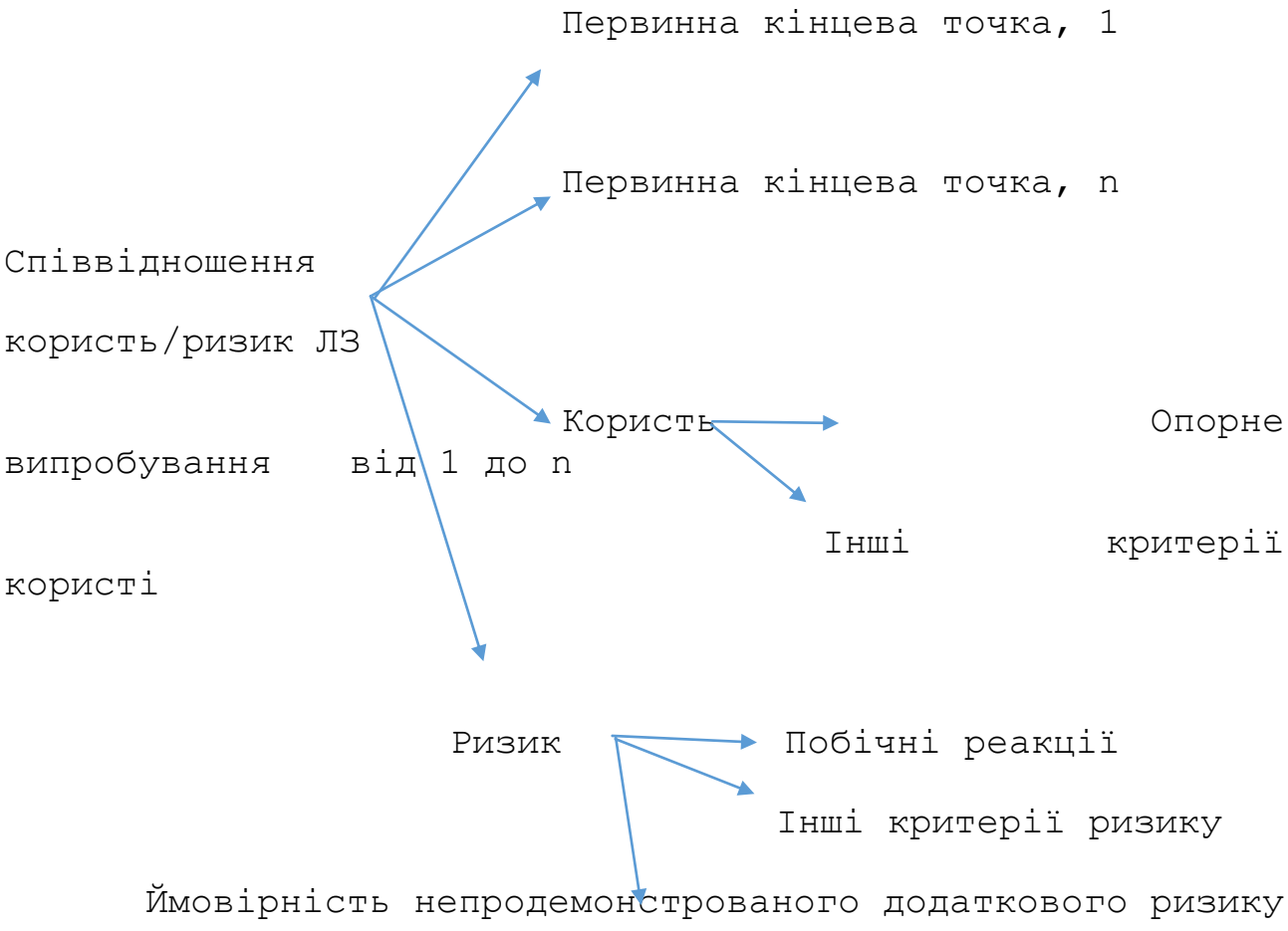


Рисунок – Блок-схема «дерево рішень» для оцінки співвідношення користь/ризик

MCDA моделювання для визначення співвідношення користь/ризик з метою забезпечення проведення аналізу чутливості високого рівня і якісного графічного відображення результатів оцінки, потребує використання спеціалізованого програмного забезпечення, такого як:

V·I·S·A (http://www.visadecisions.com/),

Logical Decisions (http://www.logicaldecisions.com/home.htm) або

Hiview3 (http://www.catalyze.co.uk/).

Якісна методика PROACT-URL для визначення співвідношення користь/ризик лікарського засобу

Якісна методика PrOACT-URL передбачає восьмиетапну модель оцінки співвідношення користь/ризик, що представлена нижче у вигляді таблиці.

Етап
Етап I – ПРОБЛЕМА (Problem) 1. Визначити характер проблеми і її контекст, а саме: 1a) лікарський засіб: наприклад, новий, біологічного походження, генерик, тощо). 1б) Показання до застосування. 1c) Терапевтична область і епідеміологія захворювання 1d) Незадоволена медична потреба, тяжкість захворювання, популяція ризику, побоювання лікарів і пацієнтів, тимчасовий клінічний результат. 1e) Рішення проблеми (що має бути зроблено і ким, наприклад, фармкомпанією, регуляторним органом, лікарем, пацієнтом) 2. Окреслити проблему, а саме: 2a. Проблема в основному стосується того, що невідомо, чи декількох суперечливих проблем, або комбінації перерахованих, або щось інше (наприклад, швидкість прогресування захворювання). 2b. Фактори, які необхідно враховувати при вирішенні проблеми (наприклад, дизайн дослідження, джерела та адекватність даних, епідеміологія захворювання, наявність альтернативних методів лікування).
Етап II – ЦІЛІ (Objective)

3. Визначити цілі, досягнення яких буде свідчити, що основна мета досягнута, а саме:

Мета (наприклад, визначити співвідношення користь/ризик, визначити яка додаткова інформація необхідна, оцінити зміну співвідношення користь/ризик, рекомендувати внести обмеження).

4. Визначити критерії для:

a) сприятливих ефектів

b) несприятливих ефектів, а саме:

Всі критерії, що охоплюють сприятливі і несприятливі ефекти (наприклад, кінцеві точки, відповідні стадії захворювання, клінічні результати). Робочі дефініції для кожного критерію поряд з вимірювальною шкалою з двома точками, визначеними таким чином, щоб охопити діапазон характеристик альтернатив (включаючи довірчі інтервали). Міркування щодо клінічної значущості критеріїв: одні мають більшу значущість для вирішення, ніж інші.

Етап III – АЛЬТЕРНАТИВИ (Alternatives)

5. Визначити опції, які будуть оцінені відповідно до критеріїв, а саме:

5a. Передреєстраційний період: дозування, строки лікування, лікарський засіб у порівнянні з плацебо і/або препаратом порівняння; необхідне рішення і рекомендації (наприклад, реєстрація/відмова в реєстрації, обмеження).

5b. Післяреєстраційний період: нічого не робити, обмежити тривалість лікування, обмежити показання, призупинити дію реєстраційного посвідчення.

Етап IV – НАСЛІДКИ (Consequences)

6. На підставі наявних даних порівняти значення критеріїв зі значеннями альтернатив (тобто значення всіх ефектів, і їх бажаність або тяжкість, і їх частота), а саме:

Результати окремо для кожної альтернативи по кожному критерію (наприклад, клінічно значущі ефекти ефективності і безпеки, позитивні і негативні результатів лікування) узагальнити в «таблицю ефектів» з альтернативами. У

кожному осередку уявити якісні і кількісні значення ефектів, включаючи статистичні дані та довірчі інтервали, і посилання на вихідні дані і графіки. При цьому слід врахувати, як і для кроків 3 і 4, дуже рідко всі дані наявні в одному джерелі. Як правило, необхідний пошук інформації. Якщо є дані з більш, ніж одного дослідження, для прийняття рішення краще грунтуватися на даних одного «якісного» дослідження або на об'єднаних даних. Чи є мета-аналіз? Чи можна наповнити «таблицю ефектів» результатами декількох досліджень? Оцінити відсутні дані. Кількісна модель зажадає значень функції, які виражають клінічну значущість даних.

Етап V - ОЦІНКА СПІВВІДНОШЕННЯ СПРИЯТЛИВИХ І НЕСПРИЯТЛИВИХ ЕФЕКТІВ (Trade-off)

7. Оцінка співвідношення сприятливі/несприятливі ефекти.

Висновок про співвідношення користь/ризик, і його обгрунтування (PrOACT- на цьому етапі оцінки лікарського засобу, проаналізовані тільки сприятливі і несприятливі ефекти, і їх співвідношення. На наступних трьох етапах (-URL) оцінюється, як впливають на співвідношення користь/ризик невраховані фактори)

Етап VI - НЕВИЗНАЧЕНОСТІ (Uncertainty)

8. Відомості про невизначеності, пов'язані зі сприятливими і несприятливими ефектами, а саме:

Ступінь впливу невизначеностей на вірогідність статистичних даних (наприклад, можливі відхилення в даних, надійність і нерепрезентативність клінічних випробувань, потенціал для невиявлення побічних ефектів).

9. Оцінити як співвідношення сприятливі/несприятливі ефекти залежить від неврахованих факторів (невизначеностей), а саме:

Оцінити ступінь зменшення визначеного співвідношення користь/ризик, з урахуванням усіх невизначеностей, надати співвідношення користь/ризик і причини його зменшення.

Етап VII - ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО РИЗИКУ (Risk tolerance)

10. Оцінити відносну важливість ставлення до ризику особи, яка приймає рішення щодо даного лікарського

засобу, а саме:

Прийняти до уваги будь-які міркування, які можуть вплинути, або вплинуть на ставлення особи, яка приймає рішення щодо ризику даного лікарського засобу (наприклад, препарат-сирота, лікарський засіб застосовується у спеціальній популяції, незадоволена медична потреба, тощо).

11. Оцінити, як це вплине на співвідношення користь/ризик.

Оцінка може включати зміни значень нелінійної функції, або зважування критеріїв. Ці зміни можуть імітувати різні рівні толерантності до ризику осіб, які приймають рішення щодо лікарського засобу.

Етап VIII - ПОВ'ЯЗАНІ РІШЕННЯ (Linred decisions)

12. Розглянути послідовність цього рішення з аналогічними рішеннями в минулому, і оцінити, наскільки прийняття цього рішення може вплинути на майбутні рішення.

Мається на увазі, як це рішення, оціночні судження і дані, на яких воно грунтується, можуть створити прецедент або зробити подібні рішення в майбутньому легше чи складніше.

Таблиця VII.15 – Зведена таблиця оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу

Ефекти		**Назва критерію**	**Опис Критерію**	**Добре**	**Погано**	**Одиниці виміру (місяці, роки, оціночні параметри, %)**	**Опція (альтернатива)**	**Опція (оцінюваний ЛЗ)**
Сприятливі ефекти	**Вторинні кінцеві та/або первинні**	**Критерій**						
		Критерій						
		Критерій						
Несприятливі ефекти		**Критерій**						
		Критерій						
		Критерій						

*Первинні – тверді точки (смерть, ампутація, видалення, видужання, стійка ремісія, тощо).

Вторинні – проміжні точки (покращення лабораторних показників, зниження температури тіла, покращання ЕКГ, тощо).

Модель BRAT *(Benefit Risk Action Team)*

Ініціативна група Асоціації дослідницьких організацій і фармацевтичних виробників США PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) розробила модель BRAT (Benefit Risk Action Team), що являє собою шестиетапний процес оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу, що представлений нижче у таблиці.

Етап	Опис
1) визначити контекст рішення, що прийматиметься	– препарат, доза, хімічний склад, показання, популяція, препарати порівняння, результати лікування, перспектива зацікавлених сторін (регулятора, фармкомпанії, пацієнта або лікаря)
2) визначити ефекти, пов'язані з лікарським засобом	– відібрати всі важливі ефекти (позитивні та негативні) і створити початкове дерево рішень; – визначити попередній набір критеріїв оцінки/кінцевих точок; – описати причини для їх включення/виключення для подальшого аналізу;
3) виявлення і включення даних	– визначити і задокументувати всі джерела даних (наприклад, клінічні випробування, обсерваційні дослідження) – внести усі відповідні дані в таблицю даних, включаючи докладні посилання і будь-які інструкції з тим, щоб допомогти в подальшій інтерпретації даних
4) удосконалення моделі	– змінити дерево рішень, грунтуючись на подальшому розгляді даних і клінічної експертизи – уточнити критерії оцінки/кінцеві точки
5) оцінка важливості критеріїв (ефектів)	– застосувати або оцінити будь-який рейтинг і зважування ефектів, важливих для осіб, котрі приймають рішення і інших зацікавлених сторін

6) відображення та інтерпретація ключових показників користь-ризик	– узагальнити вихідні дані в табличному і графічному вигляді для інтерпретації – врахувати вплив систематичних помилок, наприклад, при об'єднанні даних тощо – інтерпретувати узагальнену інформацію [N]

VII. Додаток 4. Пояснювальна записка до модуля VII НПФ

Від моменту впровадження єдиної оцінки регулярно оновлюваних звітів з безпеки (PSUSA) процедура ставить ряд завдань, які є специфічними для оцінки лікарських засобів, зареєстрованих за національною процедурою.

Дана пояснювальна записка до модуля VII НПФ має на меті розгляд проблем, що існують протягом двох років від моменту ведення процесу єдиної оцінки регулярно оновлюваних звітів з безпеки. Зрештою, ця пояснювальна записка слугуватиме як основа для оновлення модуля VII НПФ, що з часом його замінить. Слід зазначити, що положення висвітлені у цій записці, можуть також застосовуватися для оцінки лікарських засобів, зареєстрованих за централізованою процедурою. Цю записку слід розглядати разом з модулем VII НПФ; якщо необхідно, посилаючись на настанову ICH E2C (R2) [28]; її слід використовувати для підготовки регулярних звітів з безпеки, що підлягають єдиній оцінці.

З метою збереження змісту, який погоджений міжнародним консенсусом, вся спеціальна інформація Європейського Союзу (ЄС) повинна надаватися в локальному додатку ЄС до регулярного звіту з безпеки (розділ VII C.5. модуля VII).

Документ розподілений на розділи, що визначають ключові питання для розробки наступної настанови.

У пояснювальній записці інформація про лікарський засіб вказується як інформація про лікарський засіб ЄС.

Рекомендації, що надані у цьому документі, мають на меті обмежити кількість питань та запитів для роз'яснення, що піднімаються під час періоду оцінки, враховуючи терміни процедури.

Власники реєстраційних посвідчень можуть розглянути необхідність навчання за настановою ICH E2C (R2) [28] та ICH настановою E2C (R2) - Питання та відповіді (ICH guideline E2C (R2) – questions and answers), що розроблені імплементаційною робочою групою ICH E2C (R2).

1. Принципи оцінки співвідношення користь/ризик в рамках регулярного звіту з безпеки та масштаби інформації, яку необхідно включити

1.1. Загальні принципи

Як детально описано в модулі VII НПФ, метою регулярного звіту з безпеки є представити всебічний, стислий та критичний аналіз співвідношення користь/ризик лікарського засобу, враховуючи нову інформацію або ту, що з'являється, в контексті кумулятивної інформації щодо ризиків та користі.

Уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд, повинна гарантувати, що регулярні звіти з безпеки готуються та генеруються таким чином, щоб полегшити розуміння представлених у них даних, висновків та послідовних дій,

шляхом логічного, чіткого та зрозумілого викладення інформації.

Надання інформації відповідного рівня та якості в рамках регулярного звіту з безпеки та протягом процедури оцінки є ключовим для обґрунтування висновків власників реєстраційних посвідчень та будь-яких дій, що вживаються або пропонуються. Рівень деталізації інформації, представленої власником реєстраційного посвідчення, повинен бути достатнім, як для представлення результатів (розділ 6 - 14), так і для послідовної оцінки (розділ 15 та 16), що ґрунтуються на клінічній значущості представлених даних. Важливо розуміти, що ця оцінка включає медичні та наукові судження, які повинні бути чітко представлені власником реєстраційного посвідчення. Це дозволить провести повну повторну оцінку співвідношення користь/ризик лікарського засобу та відповідну характеристику й управління профілем безпеки, зосередившись на реальних діях, спрямованих на покращення для пацієнта шляхом мінімізації ризика. Див. також рекомендації надані ICH настановою E2C (R2) - Питання та відповіді.

Регулярний звіт з безпеки загалом не призначений для повідомлення термінової нової інформації з безпеки та ефективності, яка може мати важливий вплив на громадське здоров'я. Таку інформацію з безпеки слід надавати шляхом відповідного механізму. Натомість, слід розглядати інші процеси, які входять до сфери дії модуля IX НПФ (управління сигналом).

1.2. Зміни до терапевтичного показання

Основним є те, що на початку звітного періоду регулярного звіту з безпеки співвідношення користь/ризик лікарського засобу є позитивним на основі даних, отриманих на момент реєстрації лікарського засобу та подальшої оцінки співвідношення користь/ризик, в рамках процедури перереєстрації, подання регулярного звіту з безпеки тощо.

Оскільки регулярні звіти з безпеки сфокусовані на оцінці безпеки та можливому впливі нових питань з безпеки на загальне співвідношення користь/ризик лікарського засобу, тільки зміни до показання, які обґрунтовані на основі питань безпеки та ефективності (тобто видалення або обмеження існуючого показання), можуть імплементуватися, як результат процедури оцінки регулярного звіту з безпеки.

Якщо існує нова позитивна інформація щодо користі та відсутні значні зміни в профілі ризику у звітний період, викладення основної та нової інформації повинно бути стислим (модуль VII НПФ, розділ VII.B.5.17.3).

Важливо зазначити, що рекомендація PRAC, в якій вказано, що співвідношення користь/ризик для певних показань, що затверджені лише в деяких країнах ЄС, є незмінним, не може бути використане як підґрунтя для розширення показань в інших країнах ЄС, де ці показання не затверджені. Заявки стосовно затвердження нових показань необхідно подавати шляхом відповідної регуляторної процедури до відповідного національного уповноваженого органу, у супроводі відповідного повного пакету даних.

1.3. Регулярний звіт з безпеки для генеричних лікарських засобів

Регулярний звіт з безпеки для генеричного лікарського засобу, повинен мати той самий формат та зміст, як вказано у модулі VII НПФ. Інформація повинна мати відповідний рівень якості, що дозволить провести повну повторну оцінку співвідношення користь/ризик лікарського засобу та надати відповідну характеристику профілю безпеки та управління ним з метою його реального покращення для пацієнта шляхом мінімізації ризика.

Джерела наявної інформації для діючої речовини є такими, до яких власник реєстраційного посвідчення може мати доступ в достатній мірі, та які є відповідними для оцінки профілю безпеки або співвідношення користь/ризик (див. також додаток Е, Приклади можливих джерел інформації, що можуть використовуватися при підготовці регулярного звіту з оцінки користь/ризик (PBRER)).

2. Заходи, що вживалися у звітний період з причин безпеки

Якщо значні заходи вживалися в будь-якій країні світу з причин безпеки у звітний період, що охоплюється певним звітом з безпеки, їх слід описати достатньо детально, щоб дозволити експерту зрозуміти, чи ці заходи безпеки мають будь-який вплив на співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Наприклад, просте формулювання «припинення дії реєстраційного посвідчення» не слід розглядати, як достатньо інформативне.

Приклади значних заходів, що вживалися у звітний період з причин безпеки, наведені у настанові ICH E2C (R2) [28] та модулі VII НПФ (розділ VII.B.5.2) та включають: значні зміни з безпеки, внесені в листок-вкладку/інструкцію для медичного застосування лікарського засобу [N], включаючи обмеження щодо використання та популяції, що лікується, відкликання або припинення дії реєстраційного посвідчення, заходи, що вживалися з причин виявлення проблем лікарського засобу та питань якості, заходи з управління ризиками, такі як, листи-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я, інспекції, ініційовані з питань безпеки та інші значні заходи, що були вжиті органами з охорони здоров'я країн ЄС та не ЄС з причин, що наведені в модулі VII (розділ VII. B.5.3.).

3. Референтна інформація

Референтна інформація про лікарський засіб повинна надаватися англійською/ українською мовою [N]. Якщо необхідно, короткий опис поточних процедур (наприклад, змін) для оновлення інформації про лікарський засіб вимагається згідно з локальним додатком ЄС та повинен включатися у розділ «Запропонована інформація про лікарський засіб» модуля VII НПФ (VII. C.5.1.). Зміни для оновлення інформації про лікарський засіб, що, як очікується, будуть включені, як правило, будуть такими, при яких зміни вносяться до відповідної інформації з безпеки в інформацію про лікарський засіб.

В той час, як референтна інформація про лікарський засіб може надаватися у

будь-якому форматі відповідно до настанови ICH-E2C(R2) [28], уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд, повинна мати повний контроль за зареєстрованою інформацією про лікарський засіб, оскільки цей документ є ключовим стандартним механізмом з мінімізації ризиків у фармаконагляді.

Важливо, що будь-які коментарі та питання щодо запропонованих змін до референтної інформації з безпеки в регулярному звіті з безпеки також завжди були відображені у інформації про лікарський засіб, що зареєстрований в ЄС. Наприклад, якщо добре відома побічна реакція лікарського засобу (ADR) ефективно управляється, оскільки зазначена у протипоказаннях та вже включена або пропонується до референтної інформації з безпеки, очікуваним є те, що протипоказання та побічна реакція лікарського засобу не тільки включаються до референтної інформації з безпеки, а також і до відповідної інформації про лікарський засіб. Оскільки це очікування є специфічним для ЄС, будь-яке обговорення щодо впливу змін референтної інформації з безпеки на інформацію про лікарський засіб слід надавати в локальному додатку ЄС (розділ VII.C.5.1) разом з формулюванням, де власник реєстраційного посвідчення підтверджує, що він розглянув вплив даних, що містяться у регулярних звітах з безпеки на інформацію про лікарський засіб. Якщо експерт виявить питання, що невідповідно відображене в заяві про вплив від власника реєстраційного посвідчення (наприклад, власник реєстраційного посвідчення дійде висновку, що жодні подальші зміни до інформації про лікарський засіб не випливають з даних, що представлені у регулярному звіті з безпеки, в той час як реально такі дані існують і демонструють відповідний рівень повідомлення про побічну(і) реакцію(ї) лікарських засобів, які включені до референтної інформації з безпеки, однак не відображені в інформації про лікарський засіб), подальші дані можуть запитуватися у власника реєстраційного посвідчення під час оцінки.

В європейському законодавстві вказано, що на основі оцінки кумулятивних даних з безпеки та аналізу співвідношення користь/ризик власник реєстраційного посвідчення повинен прийняти рішення відносно необхідності змін та/або дій, включаючи будь-які наслідки для схваленої інформації про лікарський засіб на лікарські засоби, для яких був розроблений регулярний звіт з безпеки (ст. 34 (5) ІП 520/2012 [6]).

Зміни в інформації на лікарський засіб, які не стосуються інформації, що представлена в регулярному звіті з безпеки не повинні пропонуватися у цьому контексті.

Якщо зміни необхідні лише в деяких документах, наприклад, якщо важлива інформація з безпеки відсутня в інформації про лікарський засіб деяких лікарських засобів, але не всіх, власник реєстраційного посвідчення тим не менш повинен внести відповідне формулювання на основі даних поданих та оцінених в рамках регулярного звіту з безпеки. PRAC схвалить єдине формулювання для опису побічної реакції/застереження/протипоказання тощо, яке буде застосовне до всіх лікарських засобів, що підлягають процедурі єдиної

оцінки без різниці між окремими власниками реєстраційних посвідчень.

Власники реєстраційних посвідчень лікарських засобів, що зареєстровані згідно ст. 10 Директиви 2001/83/ЄС [1], повинні гарантувати, що вони повністю привели у відповідність свою основну інформацію з безпеки на лікарський засіб до своїх референтних лікарських засобів до дати подання регулярного звіту з безпеки, оскільки регулярний звіт з безпеки не буде використовуватися як механізм для внесення змін до інформації про лікарський засіб, що обумовлені виключно невідповідністю такій інформації.

4. Експозиція пацієнтів

Оскільки, часто складно отримати та підтвердити дані про експозицію, кількість пацієнтів, які зазнали впливу лікарського засобу слід надавати інформацію відповідно до тривалості експозиції (наприклад, пацієнто/місяців або пацієнто/років). Чому використовується обраний метод слід пояснити. Якщо існують розбіжності при визначенні кількості пацієнтів, що зазнали впливу лікарського засобу, наприклад, інформація, що надається по дослідженням, при додаванні разом, не відповідає загальній сумі, це необхідно пояснити.

Відмінності в експозиції пацієнтів, що повідомляються, від одного регулярного звіту з безпеки до іншого (наприклад, відмінності між попередньою та поточною кумулятивною експозицією, якщо використовуються різні одиниці або дані відсутні) слід обґрунтувати та представити з відповідним рівнем деталізації.

5. Дані в зведених таблицях

Кількість явищ для певних реакцій, які вказані в тексті регулярного звіту з безпеки, наприклад, для сумарної оцінки закритого сигналу, який представлений в розділі 15, може відрізнятися від кількості явищ відповідно термінів Медичного словника регуляторних дій (MedDRA) в зведених таблицях. Проте, якщо кількість явищ/реакцій в тексті регулярного звіту з безпеки відрізняється від кількості повідомлень у відповідних зведених таблицях настільки, що може потенційно змінити висновки щодо оцінки, такі відмінності слід пояснити та обґрунтувати.

6. Надання звітів дослідження

Слід зазначити, що регулярний звіт з безпеки не є засобом оцінки кінцевих звітів клінічних досліджень (CSR). Повний звіт клінічного дослідження не буде оцінюватися в ході єдиної оцінки регулярно оновлюваних звітів з безпеки (PSUSA). Для цього слід дотримуватися відповідної регуляторної процедури. Тип змін для подання звітів клінічних досліджень буде залежати від типу змін інформації про лікарський засіб, на яких зосереджена увага відповідно до настанов Комісії щодо детальних даних різних категорій змін, щодо управління

процедурами.[76]

Проте, якщо звіт дослідження містить дані з безпеки, всі або відповідні розділи звіту повинні також подаватися, як додаток до регулярного звіту з безпеки. На відповідну інформацію слід надавати перехресні посилання та/або включати у розділ 7.1 «Завершені клінічні дослідження» та розділ 8 «Результати неінтервенційних досліджень» регулярного звіту з безпеки. Така інформація повинна оцінюватися власниками реєстраційних посвідчень в регулярному звіті з безпеки.

Для післяреєстраційних досліджень з безпеки[77] (PASS), що були завершені у звітний період, локальний додаток ЄС до регулярного звіту з безпеки модуля НПФ VII.C.5.4., підрозділ «Повідомлення результатів післяреєстраційних досліджень з безпеки» вимагає, щоб кінцеві звіти дослідження були включені, як додаток до регулярного звіту з безпеки. Ця вимога, яка може переглядатися під час оновлення модуля VII НПФ, має на меті зібрати усю відповідну інформацію в рамках одного документу, але, як вказано вище, звіт клінічного дослідження не буде оцінюватися під час єдиної оцінки регулярно оновлюваного звіту з безпеки. Це повинно здійснюватись за окремою регіональною процедурою. Модуль VII НПФ вказує в розділі VII.C.5.4., що регулярні звіти з безпеки не повинні використовуватися як метод інформування або для подання кінцевих звітів дослідження до національних уповноважених органів в країнах ЄС, або для повідомлення будь-якої нової інформації, яка може вплинути на оцінку співвідношення користь/ризик.

7. Інформація, що подається в останній момент

Як вказано у розділі VII.B.5.14. «Інформація, що подається в останній момент» модуля VII НПФ, будь-яку відповідну процедуру, яка стосується безпеки слід згадувати у цьому розділі (наприклад, у цьому розділі слід вказати про початок реферативної процедури, яка проводиться у цей період) або інші важливі питання щодо безпеки, які виникали після закриття бази даних.

8. Огляд сигналів: нових, поточних або закритих

Власник реєстраційного посвідчення повинен надати огляд високого рівня сигналів, оцінка яких була завершена у звітний період, а також поточних сигналів, які проходять оцінку у звітному періоді. При огляді регулярних звітів з безпеки до цього часу було помічено ряд недоліків, включаючи відсутність кумулятивних оглядів, які розглядалися у попередньому регулярному звіті з безпеки, або спростування сигналу без відповідного пояснення.

Огляд слід представити у відповідному табличному форматі відповідно до модуля НПФ VII додаток 2:

[76] Див. глави II, IIa, III та IV постанови Комісії (ЄС) №1234/2008 від 24 листопада 2008р. відносно розгляду змін в умовах видачі торгових ліцензій на лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати, та щодо документації, яка має подаватися відповідно до цих процедур.

[77] Дослідження проводяться з основною метою виявлення, характеристики або кількісного визначення загрози безпеки, підтверджуючи профіль безпеки лікарського засобу, або вимірювання ефективності заходів управління ризиком.

Термін сигналу	Дата виявлення	Статус (поточний або закритий)	Дата закриття (для закритих сигналів)	Джерело сигналу	Мета оцінки та резюме основних даних	Метод оцінки сигналу	Дії, що вживаються або заплановані
Інсульт	ммм/рррр	поточний	ммм/рррр	Мета аналіз (опубліковані дослідження)	Статистично значиме підвищення зокрема	Перегляд мета аналізу та наявних даних	На розгляді
Синдром Стівенса-Джонсона (SJS)	ммм/рррр	закритий	ммм/рррр	Спонтанні повідомлення	Висип вже виявлений ризик. SJS не повідомлявся у дореєстраційних КД. 4 повідомлення протягом 6 місяців після реєстрації; Ймовірний час до початку та жодних можливих альтернативних причин.	Цільове відслідковування повідомлень з візитом до однієї лікарні. Повний перегляд випадків дерматологом МАН та пошуки в літературі.	RSI оновлюється застереженням та попередженням Надсилається DHPC. Аналіз ефективності запланований через 6 місяців після DHPC. ПУР оновлений.

Національний уповноважений орган може попросити провести моніторинг та представити в регулярному звіті з безпеки певне питання (яке не вважається сигналом). Такі запити ретельного моніторингу PRAC будуть належним чином обґрунтовані. Як вказано в розділі VII.B.5.15 модуля VII власник реєстраційного посвідчення повинен підсумувати результат аналізу в розділі 15 регулярного звіту з безпеки, якщо він негативний. Всі принципи оцінки сигналу, які висвітлені в розділі 9 цієї пояснювальної записки, також застосовуються до будь-яких певних питань (які не вважаються сигналом), що включені до розділу 15 регулярного звіту з безпеки. Якщо результат аналізу негативний, власник реєстраційного посвідчення може запропонувати припинити спеціальний моніторинг у майбутніх регулярних звітах з безпеки. Якщо експерт не підтримує позицію власника реєстраційного посвідчення, наукове підґрунтя непогодження буде чітко пояснено в звіті з оцінки разом з будь-якими рекомендаціями щодо необхідної оцінки в майбутньому регулярному звіті з безпеки. Якщо певне питання стає сигналом, його необхідно включити в таблицю сигналів (якщо сигнал був закритим або поточним під час закриття бази даних) та проаналізувати в підрозділі 16.2 («Оцінка сигналу») регулярного звіту з безпеки, якщо сигнал оцінювався та був закритий у звітний період. Погоджено, що моніторинг під час стандартного фармаконагляду буде відповідним, якщо проводився достатній моніторинг питання та не був виявлений сигнал безпеки.

9. Оцінка сигналу

Власникам реєстраційних посвідчень необхідно проводити фармаконагляд на регулярній основі відповідно до законодавства. Регулярний фармаконагляд описується в майстер-файлі системи фармаконагляду. Тому немає необхідності для власників реєстраційних посвідчень детально описувати стандартний фармаконагляд та дії з виявлення сигналу в регулярному звіті з безпеки.

Експертиза резюме оцінки сигналу представлена в розділі 16.2 регулярного звіту з безпеки є основою для будь-якого рішення та приведе до погодження спростування сигналу або продовження ідентифікації сигналу, як поточного, якщо оцінка є неостаточною. Якщо сила доказу не дозволяє спростувати або підтвердити сигнал як побічну реакцію лікарського засобу, його слід продовжувати спостерігати в наступному регулярному звіті з безпеки або за іншою процедурою, ґрунтуючись на серйозності або терміновості сигналу. Якщо оцінка в наступному регулярному звіті з безпеки виявиться неостаточною, рішення про необхідність продовжувати цю оцінку повинно прийматися у кожному конкретному випадку, враховуючи медичну важливість сигналу, ступінь експозиції, ймовірний вплив на співвідношення користь/ризик та загальну силу доказу.

Якщо питання безпеки (які не вважаються сигналом або важливим ризиком) розглядатимуться у наступних регулярних звітах з безпеки, проміжні дані слід представити в контексті кумулятивних даних (це один з основних принципів регулярного звіту з безпеки). При виключені випадку з кумулятивного огляду

власники реєстраційних посвідчень повинні зазначити, що таке виключення не може ґрунтуватися лише на факті, що початковий репортер вважав побічну реакцію такою, що не стосується препарату.

Оцінка сигналу повинна проводитись на основі зведеного огляду кумулятивних даних наявних у власника реєстраційного посвідчення. При цьому слід оцінити силу доказу на користь та всупереч наявності причинно-наслідкового зв'язку з лікарським засобом. Ця експертиза буде, як правило, проводитись, ґрунтуючись на оцінці даних з багатьох джерел інформації за використання власником реєстраційного посвідчення методики, що найбільше підходить до наявних даних, враховуючи джерело сигналу. Наприклад, при оцінці спонтанних повідомлень важливі такі фактори, на які слід звернути увагу: – проміжок часу, протягом якого застосовувався лікарський засіб до початку виникнення побічної реакції; та доказ позитивної відміни та повторної проби.

Який би метод, включаючи, застосування критеріїв Бредфорда-Хілла, не використовувався, оцінка власника реєстраційного посвідчення повинна бути чітко представлена та повинна включати достатньо інформації та пояснення, що дозволить експерту зрозуміти причини висновків та дій власника реєстраційного посвідчення (якщо вживаються або пропонуються).

Власник реєстраційного посвідчення повинен надати чіткий доказ у підтримку або для спростування можливого причинно-наслідкового зв'язку у розділі 16.2 регулярного звіту з безпеки. Представлений аналіз слід зосередити на підтвердженні того, як власник реєстраційного посвідчення дійшов висновку, що:

- сигнал був спростований на підставі наявного доказу, що свідчив проти причинно-наслідкового зв'язку;
- сигнал став ідентифікованим ризиком (тобто небажаним клінічним наслідком, для якого існує достатньо наукових підстав вважати, що він спричинений лікарським засобом);
- сигнал став потенційним ризиком (тобто небажаним клінічним гаслідком, для якого існує наукова підстава підозрювати наявність причинно-наслідкового зв'язку з лікарським засобом, але існує недостатньо доказів, щоб зробити висновок, що причинно-наслідковий зв'язок існує).

Коли оцінка сигналу завершена, та власник реєстраційного посвідчення визначив сигнал як ідентифікований або потенційний ризик, слід представити відповідне обґрунтування того, чому сигнал/проблема буде/не буде впливати на співвідношення користь/ризик. Оцінки, у яких надано недостатньо роз'яснень, можуть викликати питання. Наприклад, бувають ситуації, коли смертельні випадки згадуються в оцінці сигналу, але жодних додаткових роз'яснень не надається, що викликає низку питань у провідної держави ЄС (LMS).

Крім інформації високого рівня, що вже надана у таблиці сигналів, у розділі з оцінки (розділ 16.2), за необхідності, слід надавати мінімум інформації, що перерахована нижче. У цілому, інформація, що надана у цьому розділі

регулярного звіту з безпеки, повинна забезпечувати чітке обґрунтування у підтримку висновків власників реєстраційних посвідчень:

- опис сигналу;
- джерело або тригер сигналу;
- вихідні дані, що мають значення для оцінки;
- методи оцінки, включаючи джерела даних та критерії пошуку;
- результати:
  - —резюме та критичний аналіз даних, що вважаються основними в оцінці сигналу, включаючи огляд випадків (коли це доречно та є невід'ємною частиною оцінки);
  - —на підставі надійного загального (кумулятивного) огляду та аналізу;
- висновок за результатами оцінки, включаючи необхідність подальшої оцінки та заходів, що вжиті або заплановані.

Оцінка даних є основою для будь-якого рішення та призводить до домовленості про закриття сигналу або збереження його відкритим. В принципі, спростований сигнал не повинен приводити до додаткової перевірки через превентивні причини, за умови, що PRAC погоджується з його оцінкою. З цього моменту застосовуватиметься поточний фармаконагляд. Чітке обґрунтування спростування сигналу слід надати разом з даними, що підтримують висновок (наприклад, загальний (кумулятивний) огляд та аналіз) у розділі «Оцінка сигналу». Модуль II НПФ у розділі B.5.16.2 зазначає, що оцінки та висновки МАН відносно спростованих сигналів слід підтвердити даними та чітко представити.

У регулярному звіті з безпеки увагу слід зосередити на резюмованій інформації, науковій оцінці безпеки та інтегрованій оцінці співвідношення користь/ризик. Отже, перерахування або описи індивідуальних випадків, у принципі, власник реєстраційного посвідчення не повинен систематично включати[78], так само LMS не повинна запитувати їх, якщо тільки вони не є невід'ємною частиною наукового аналізу або проблеми, що пов'язана з безпекою. У цьому контексті термін «опис випадку» стосується скоріше клінічних оцінок індивідуальних випадків, ніж описів CIOMS[79]. У такому випадку клінічна оцінка важливих або ілюстративних випадків у контексті оцінки проблеми, що пов'язана з безпекою/сигналу, може бути важливішою.

Однак у певних ситуаціях для власників реєстраційних посвідчень може бути важливим надати, а для оцінювача - запитати детальний опис основних або ілюстративних випадків, включаючи резюме описів випадків. У таких ситуаціях пошуки у базах даних про безпеку та літературі повинні включати усі релевантні терміни стосовно сигналу. Пошукові стратегія та терміни, що

[78] Стаття 34(4) Імплементаційної Постанови Комісії (ЄС) 520/2012 [6]
[79] Рада міжнародних організацій медичної науки

включені, слід чітко зазначити. Особливу увагу слід приділити визначенню того, чи сигнал може стосуватися медичних концепцій з різною, дуже специфічною термінологією, наприклад, є гематофагоцитарний гістіоцитоз та синдром активації макрофагів, ювенільний ідіопатичний артрит та хвороба Стіла. Визначення найбільш доречних критеріїв пошуку для оцінки сигналу вимагає медичного та наукового висновку.

9.1. Резюме проблем безпеки

Слід надати резюме проблем безпеки, специфічних для регулярного звіту з безпеки /речовин(и) на початку звітного періоду, враховуючи, що регулярний звіт з безпеки є документом, що створюється на глобальному рівні, і тому може вимагатися включення додаткових проблем безпеки, за рекомендацією неєвропейських регуляторних органів. Документ міжнародної конференції з гармонізації ICH E2C (R2) Питання та відповіді (13.4) пропонує єдиний підхід до вирішення питання, коли проблеми безпеки відрізняються між країнами або регіонами.

Для лікарського засобу, для якого існує План управління ризиком ЄС (ПУР), очікується, як мінімум, включення резюме проблем безпеки, що описані у ПУРу ЄС на початку звітного періоду. У локальному додатку ЄС у розділі VII.C.5.3 модулю НПФ слід зазначити номер версії ПУР, а також надати роз'яснення щодо будь-яких відмінностей або додаткових проблем безпеки у розділі 16.1 регулярного звіту з безпеки порівняно з ПУРу ЄС.

Для лікарського засобу, для якого немає Плану управління ризиком ЄС, слід враховувати аспекти, що перераховані нижче, з метою визначення, що становить важливий ідентифікований або потенційний ризик або відсутню інформацію (тобто проблеми безпеки). Увагу слід приділити тим важливим ідентифікованим/потенційним ризикам, що є критичними для оцінки співвідношення користь/ризик та можуть потребувати додаткової характеристики.

- Цей розділ не повинен бути вичерпним переліком усіх побічних реакцій, що внесені до інформації про лікарський засіб, та тому може бути дуже стислим (наприклад, для добре вивчених лікарських засобів, для яких важливі ризики відсутні завдяки повній характеристиці профілю безпеки). У ньому слід зосередитися на важливих проблемах безпеки/відсутній інформації на початку звітного періоду.
- Для лікарського засобу, для кого немає ПУРу ЄС, слід надати обґрунтування кожного включення. Для лікарських засобів, що не мають ПУРу ЄС, модуль VII НПФ встановлює, що у розділі 16.1 власники реєстраційних посвідчень повинні надати інформацію про важливі ідентифіковані та потенційні ризики, а також відсутню інформацію. Досвід застосування єдиної оцінки регулярно оновлюваних звітів з безпеки демонструє, що дуже старі лікарські засоби, що зареєстровані за старими регуляторними процедурами, можуть мати профілі безпеки, які

не повністю визначені. Отже, наданої інформації має бути достатньо для обґрунтування проблем безпеки, вона повинна базуватися на наукових та клінічних підставах.

У розділі 16.1 регулярного звіту з безпеки надається резюме проблем безпеки, що існують на початку звітного періоду та відносно яких можна порівнювати нову інформацію та здійснювати оцінку. Якщо нові проблеми безпеки були додані до специфікації безпеки ПУРу ЄС під час звітного періоду, що охоплюється регулярним звітом з безпеки, їх слід охарактеризувати у розділі 16.4 та можна прокоментувати як «нові» у відповідному підрозділі. Якщо нова проблема безпеки ідентифікована, наприклад як результат оцінки сигналу, що включений до регулярного звіту з безпеки, але все ще проходить процедуру внесення змін для ПУРу ЄС, пропозицію щодо додання слід включити до висновків регулярного звіту з безпеки. Цей підхід відповідатиме як настанові ICH E2C (R2) [28], так само модулю VII НПФ. Якщо перекласифікація або видалення сигналу схвалено під час звітного періоду, що охоплений регулярним звітом з безпеки, це слід зазначити у розділі 16.4 або у висновках, якщо необхідно.

Як правило, регулярний звіт з безпеки, по суті, не є інструментом гармонізації переліку проблем безпеки між лікарськими засобами, що містять однакову (і) діючу (і) речовину (и), незалежно має чи не має лікарський засіб ПУРу ЄС. Однак, якщо оцінка регулярного звіту з безпеки визначає новий важливий потенційний або новий важливий ідентифікований ризик або відсутню інформацію, можна рекомендувати, щоб усі власники реєстраційних посвідчень включали цей певний ризик до специфікації з безпеки ПУР, що вже існує, для забезпечення того, що вперше ідентифікована проблема безпеки відповідно управлялася та вирішувалася у майбутніх регулярних звітах з безпеки на даний (і) лікарський засіб (засоби). Будь-які з таких вимог повинні виконуватися всіма власниками реєстраційних посвідчень для забезпечення відповідної оцінки нових проблем безпеки по всім лікарським засобам при наступній єдиній оцінці. Коли немає ПУРу ЄС, але новий ПУР слід розробити, запит робитиметься в індивідуальному порядку. Коли ПУР для таких засобів існує, належну увагу слід приділити питанню внесення змін до специфікації з безпеки у ПУР за допомогою відповідної процедури внесення змін.

Якщо важливі проблеми безпеки необхідно включити або поновити у специфікації з безпеки ПУР для лікарських засобів, зареєстрованих на національному рівні, їх слід включити як зміну, що вноситься на підставі проведення процедури єдиної оцінки регулярно оновлюваного звіту з безпеки згідно з Постановою Комісії 1234/2008 [8] щодо настанови з класифікації змін. Слід розглянути тільки специфічну проблему безпеки із застосуванням загальної термінології для усіх лікарських засобів, яких стосується процедура єдиної оцінки регулярно оновлюваних звітів з безпеки.

9.2. Оцінка ризиків та нової інформації

Метою цього розділу є надання нової інформації, що має значення для раніше

відомих ризиків та стала відомою під час періоду, що охоплюється звітом (наприклад, інформація, що отримана у дослідженнях для додаткової характеристики важливого потенційного ризику); у розділі не надається уся наявна інформація стосовно переліку проблем безпеки. Немає необхідності включати докладне обговорення інформації, що стала відомою за період, що охоплюється регулярним звітом з безпеки, що лише підтверджує встановлений профіль безпеки або характеристику ризику лікарського засобу.

Власник реєстраційного посвідчення повинен не тільки обговорювати нові дані, що стали доступними за період, протягом якого був досягнутий поріг сигналу. Також очікується, що власник реєстраційного посвідчення обговорюватиме нові дані, що стали доступними під час звітного періоду, що розглядається, та акцентує увагу на зміни у профілі безпеки, без дублювання розділу щодо сигналу та розділу щодо ризику.

Власники реєстраційних посвідчень повинні враховувати вплив нової інформації на співвідношення користь/ризик свого(їх) лікарського (их) засобу (ів), зокрема на перелік проблем безпеки та/або діяльності з фармаконагляду/мінімізації ризику, та забезпечити рівень деталізації, пропорційний рівню ризику. По суті, особливу увагу слід приділяти важливим потенційним ризикам та тому, чи можуть нові дані підтвердити ці ризики. Аналіз нових даних здійснюється у контексті відомої та сукупної інформації (тобто випадки, інформація про які надійшла під час звітного періоду, слід аналізувати у контексті зведеної кількості та попереднього аналізу). Якщо немає жодних нових значних даних, це потрібно зазначити.

9.3 Характеристика ризиків

У цьому розділі слід відобразити характеристику важливих ідентифікованих та/або потенційних ризиків для лікарського засобу, що базується на кумулятивних даних (тобто базується не тільки на інформації, що отримана протягом звітного періоду) та також описати важливу відсутню інформацію, що пов’язана із застосуванням лікарського засобу. Як і інші розділи регулярного звіту з безпеки, цей розділ слід створювати, застосовуючи дані, до яких власник реєстраційного посвідчення обґрунтовано міг мати доступ, та які мають значення для характеристики ризиків. Для лікарських засобів, що не мають ПУРу ЄС, власник реєстраційного посвідчення може запропонувати зміни до переліку проблем безпеки на підставі інформації, що виникла під час періоду оцінки (наприклад, запроваджені успішні заходи мінімізації ризиків). Коли важливий ризик або відсутня інформація перекласифікуються або видаляються, цьому слід надати обґрунтування у даному розділі.

9.4. Ефективність мінімізації ризику (якщо застосовуються)

Результати оцінки ефективності вжитих заходів з мінімізації ризиків слід представити у локальному додатку ЄС (розділ VII.C.5.5).

На підставі цієї оцінки власник реєстраційного посвідчення повинен запропонувати запровадження додаткових заходів/змін до існуючих заходів

та/або врахувати значимість збереження або видалення відповідної проблеми безпеки.

10. Оцінка аналізу співвідношення користь/ризик

Як правило, той принцип, що на початку періоду регулярного звіту з безпеки співвідношення користь/ризик лікарського засобу є позитивним, базується на даних, що були представлені при реєстрації лікарського засобу та наступних оцінках його співвідношення користь/ризик, при перереєстрації та оцінці регулярних звітів з безпеки. У регулярних звітах з безпеки надається оцінка нових даних про безпеку та ефективність, що були отримані під час періоду, що розглядається у звіті, у контексті сукупного досвіду застосування лікарського засобу, його місця у терапії та того, чи ця інформація впливає на загальне співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Визнано, що увагу при оцінці регулярного звіту з безпеки слід приділяти тому, чи існують нові важливі ризики, або чи змінилися вже визнані важливі ризики, або чи є зміни у співвідношенні користь/ризик лікарських засобів.

Коли з'являється нова позитивна інформація про користь та відсутні жодні зміни у профілі ризику за звітний період, опис об'єднаної вихідної та нової інформації має бути стислим. Власник реєстраційного посвідчення не повинен вважати новою інформацію щодо ефекту/ефективності лікарського засобу, що лише підтверджує раніше відому інформацію про лікарський засіб. У цій ситуації повна переоцінка вихідних даних про ефективність не виправдана, потрібно врахувати тільки зміни за звітний період.

Відсутність ефективності або дослідження, що піддають сумніву встановлений профіль ефективності, слід обговорювати у розділі 7 або 13 регулярного звіту з безпеки відповідно до модулю VII НПФ. Коли існує нова важлива інформація, що вказує на відсутність ефективності, доцільно здійснити детальний аналіз співвідношення користь/ризик.

Висновки за оцінкою регулярного звіту з безпеки не слід робити на підставі доказів ефективності застосування за новими показаннями, для яких власник реєстраційного посвідчення повинен надавати заяву за відповідною процедурою.

Хоча регулярні звіти з безпеки мають відповідні регуляторні можливості для обмеження/призупинення/ анулювання реєстраційного посвідчення на підставі причин, пов'язаних з безпекою, припускається, що необхідність у ширшому залучення до ретельного наукового аналізу краще реалізовувати за посередництвом альтернативної процедури (наприклад, процедури передачі на розгляд до іншої інстанції).

11. Оцінка та результат

Оцінка регулярного звіту з безпеки є критичним аналізом, який зосереджений на оцінці нових даних про безпеку та ефективність, що були отримані протягом періоду, який охоплений певним звітом. Рівень деталізації, що забезпечується у

певних розділах регулярного звіту з безпеки, повинен залежати від відомих або нових даних щодо користі та важливих ризиків лікарського засобу. Тому масштаб інформації, що надається, варіюватиметься між окремими регулярними звітами з безпеки. Наприклад, коли існує нова важлива інформація про безпеку, слід докладно представити цю інформацію, а також релевантну інформацію про користь з метою полегшення робастного аналізу співвідношення користь/ризик. Навпаки, коли за звітний період незначна кількість нової інформації про безпеку стала відома, буде достатньо стислого резюме вихідної інформації про користь, а оцінка співвідношення користь/ризик включатиме, в основному, оцінку оновлених даних про безпеку за звітний період. Запити, що адресовані власнику реєстраційного посвідчення у попередньому звіті про оцінку або для наступного регулярного звіту з безпеки, будуть ґрунтуватися на врахуванні ризику, та як запит, так само графік відповіді на нього, буде обґрунтовуватися у звіті про оцінку та, у міру можливості, буде частиною діючого або наступного регулярного звіту з безпеки. Спостерігається негативна кореляція між рівнем та якістю інформації, що надається у регулярному звіті з безпеки, та кількістю та характером запитів, що зроблені у контексті оцінки.

Зазвичай, запити додаткової інформації здійснюються на 60-й день процедури, при цьому очікується, вони будуть задовільнені протягом 30 днів, а висновки будуть зроблені під час процедури. У виключних випадках, коли це не можливо, наприклад, коли запитувані дані не можна зібрати протягом 30-денного періоду, передбаченого для подачі коментарів, можна застосовувати інші процедури. Процес обробки при поданні додаткових даних чітко визначатиметься у звіті з оцінки.

Запитів табличних переліків та звітів CIOMS, як правило, слід уникати, якщо тільки вони відповідним чином не обґрунтовані. Перед тим, як запитувати сукупний огляд або табличні переліки та описи CIOMS, оцінювач повинен уважно обміркувати, чи запропонований запит надаватиме або скоріше надаватиме значиму інформацію (наприклад, чи запит про необхідність надання сукупного огляду для лікарського засобу із встановленим профілем безпеки, коли доступні тільки спонтанні дані, дозволить виявити будь-яку нову важливу інформацію, що може призвести до змін в інформації про лікарський засіб).

Гармонізація інформація про лікарський засіб не є метою, оскільки, за необхідності, можна використовувати доречніші процедури, такі як внесення змін, що пов’язані з розподілом навантаження, або процедура передачі на розгляд до іншої інстанції) відповідно до статті 30 Директиви 2001/83/ЄС [1]. Власники реєстраційних посвідчень повинні забезпечувати постійне оновлення своєї інформації про лікарський засіб та надавати заяви на внесення змін за відповідною регуляторною процедурою для підтримки зкоординованості своєї інформації про лікарський засіб. Однак у контексті процедури єдиної оцінки регулярних звітів з безпеки, можна ввести загальне формулювання, що придатне до усіх лікарських засобів, що охоплюються регулярним звітом з безпеки, коли науковий розгляд певної проблеми безпеки призводить до того,

що PRAC рекомендує привести інформацію про лікарський засіб у відповідність. PRAC рекомендуватиме формулювання, що придатне до усіх лікарських засобів, та не може бути жодної диференціації за лікарським засобом/компанією, якщо тільки існують специфічні та обґрунтовані причини (наприклад, лікарська форма). Однак, за необхідності, слід враховувати відмінності у показанні та/або складі лікарських засобів. Формулювання, що встановлене у рекомендації PRAC, слід включати цілком. Якщо деяке формулювання вже існує в інформації про лікарський засіб для певних лікарських засобів, його слід замінити на нове формулювання, за винятком випадків, коли існує дуже подібне формулювання та його розміщення в інформації про лікарський засіб є таким самим як у рекомендації PRAC.

12. Системи якості для регулярних звітів з безпеки на рівні власників реєстраційних посвідчень

Законодавчо обґрунтованим обов'язком власників реєстраційних посвідчень є подання регулярних звіту з безпеки, що містять резюме даних, які стосуються користі та ризиків лікарського засобу, а також наукову оцінку співвідношення користь/ризик лікарського засобу, враховуючи усі наявні дані.

Для адекватної оцінки регулярного звіту з безпеки дуже важливо, щоб інформація, яку надає власник реєстраційного посвідчення, була достатньо належної якості.

Від власників реєстраційних посвідчень також вимагається забезпечення адекватного рівня та якості інформації та аналізів під час процедури у відповідь на запит додаткової інформації у попередньому звіті про оцінку або при наданні додаткових даних для попереднього регулярного звіту з безпеки.

Власник реєстраційного посвідчення повинен мати відповідну систему якості для уникнення невідповідності вимогам до регулярного звіту з безпеки, наприклад, таким як неможливість надати адекватні відповіді на запити уповноважених органів.

Значні проблеми, що пов'язані з якістю даних, представлених у регулярних звітах з безпеки, можна також віднести до питань подальшого контролю якості та відповідності, які слід покращити при поданні наступного регулярного звіту з безпеки, та які можуть бути причиною для подальшої інспекції з фармаконагляду.

Власник реєстраційного посвідчення повинен усвідомлювати, що будь-яка виявлена невідповідність, буде висвітлена при оцінці регулярного звіту з безпеки, а подальші дії обговорюватимуться на рівні ЄС.

Частина VIII
МОДУЛЬ VIII – ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З БЕЗПЕКИ

VIII.A. Вступ

Регламент (ЄС) №726/2004 [5], Директива 2001/83/ЕС [1], ІП 520/2012 [6] та положення Порядку[N] [2] включають положення про післяреєстраційні дослідження з безпеки (ПДБЛЗ), що застосовуються в ЄС та Україні[N].

У статті 1(15) Директиви 2001/83/ЄС [1], положеннях Порядку [2] [N] ПДБЛЗ визначається як будь-яке дослідження зареєстрованого лікарського засобу, що проводиться з метою визначення, характеристики або кількісного визначення ступеня загрози безпеці, підтвердження профілю безпеки лікарського засобу або оцінки ефективності заходів з управління ризиками.

ПДБЛЗ може бути інтервенційним або неінтервенційним. Цей модуль стосується інтервенційних та неінтервенційних ПДБЛЗ, однак головна увага приділяється неінтервенційним дослідженням. Він не стосується доклінічних випробувань з безпеки.

Неінтервенційними ПДБЛЗ, що розглядаються у цій настанові, є дослідження, що ініційовані, контролюються або фінансуються власником реєстраційного посвідчення добровільно або згідно із зобов'язанням, що встановлюється уповноваженим органом ЄС та України [N] (стаття 107m(1) Директиви 2001/83/ЄС [1], стаття 28b Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], положення Порядку [2] [N]).

Неінтервенційні ПДБЛЗ, що розглядаються, можуть:

- встановлюватися як зобов'язання відповідно до статті 9(4)(cb) та статті 10a(1)(a) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], статей 21a(b) та 22a(1)(a) Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку [2], положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] [N] (дослідження категорії 1 у модулі V НПФ);
- встановлюватися як спеціальні зобов'язання та є умовою реєстрації за виключних обставин (дослідження категорії 2 у модулі V НПФ);
- вимагатися у плані управління ризиками для вивчення питань безпеки або оцінки ефективності дій з мінімізації ризиків (категорія 3 досліджень у модулі V НПФ);
- проводитися з власної ініціативи власника реєстраційного посвідчення.

Неінтервенційні ПДБЛЗ повинні проводитися відповідно до таких положень:

- стаття 107m Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних

матеріалів [7] [N] для ПДБЛЗ, що ініційовані, контролюються або фінансуються власником реєстраційного посвідчення добровільно або відповідно до встановлених зобов'язань;

- стаття 107n-q Директиви 2001/83/ЄС [1], стаття 28b Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], статті 36-38 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] [N] для неінтервенційних ПДБЛЗ, що проводяться відповідно до зобов'язання, що встановлюється уповноваженим органом ЄС та України [N] (категорії 1 та 2 досліджень у модулі V НПФ).

ПДБЛЗ є неінтервенційним, якщо виконуються в сукупності такі вимоги (том 10 Правил регулювання обігу лікарських засобів в ЄС, питання та відповіді, версія 11.0, 15 травня 2013 р., питання 1.10[80], положення Порядку [2] [N]):

- лікарський засіб призначається звичайним способом відповідно до умов реєстраційного посвідчення;
- залучення пацієнта до групи з визначеним методом лікування в протоколі дослідження заздалегідь не передбачено, а призначення лікарського засобу здійснюється у відповідності до вимог сучасної медичної практики та не залежить від рішення про залучення пацієнта до дослідження; та
- пацієнтам не призначаються жодні додаткові діагностичні або моніторингові процедури, і для аналізу зібраних даних використовуються епідеміологічні методи.

Неінтервенційні дослідження визначаються методологічним підходом, який використовується, а не їхніми науковими цілями. Неінтервенційні дослідження включають дослідження баз даних або аналіз облікової документації, коли явища, що розглядаються, вже сталися (це можуть бути дослідження випадок-контроль, перехресні дослідження, когортні або інші види досліджень, що повторно використовують дані). Неінтервенційні дослідження також охоплюють дослідження, пов'язані з первинним збором даних (наприклад, проспективні обсерваційні дослідження та реєстри, в яких дані збирають в ході рутинної клінічної практики) за умови виконання вищезазначених положень. У цих дослідженнях опитування, анкетування, забір зразків крові та спостереження пацієнтів можуть проводитися як частина рутинної клінічної практики.

Якщо післяреєстраційне дослідження з безпеки є інтервенційним випробуванням, тоді слід дотримуватись положень Директиви 2001/20/ЄС [15], положень Порядку проведення клінічних випробувань [16] [N] і Тому 10 Правил регулювання обігу лікарських засобів в Європейському Союзі[81].

Мета даного модуля полягає у такому:

[80] http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/ctqa_v11.pdf
[81] http://ex.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/

- надання загальних методичних рекомендацій щодо прозорості, наукових стандартів та стандартів якості неінтервенційних ПДБЛЗ, що проводяться власниками реєстраційних посвідчень за власною ініціативою або згідно зобов'язань, встановлених уповноваженим органом ЄС та України [N] (дивись VIII.B);
- описання процедур, згідно яких уповноважений орган ЄС та України [N] може зобов'язати власника реєстраційного посвідчення провести ПДБЛЗ (дивись VIII.C.1.);
- описання процедур неінтервенційних ПДБЛЗ, що проводяться згідно зобов'язань, встановлених уповноваженим органом ЄС та України [N] для контролю дотримання протоколу та повідомлення результатів (дивись VIII.C.2), а також для внесення змін до реєстраційних матеріалів на лікарські засоби протягом строку дії реєстраційних посвідчень внаслідок отриманих результатів (дивись VIII.C.3).

Також застосовуються національні вимоги та вимоги Європейського Союзу для забезпечення благополуччя та прав учасників неінтервенційних ПДБЛЗ (стаття 107m(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]).

У розділі VIII.B. деякі нормативно-правові вимоги, які є обов'язковими для неінтервенційних ПДБЛЗ, проведених відповідно до зобов'язання, що встановлює уповноважений орган ЄС та України [N], рекомендовані для неінтервенційних ПДБЛЗ, що проводяться власником реєстраційного посвідчення за власною ініціативою з метою додержання однакового рівня прозорості, наукових стандартів та стандартів якості. Це стосується, наприклад, формату та змісту протоколу дослідження, заключного звіту дослідження та його резюме.

Для неінтервенційних ПДБЛЗ ця настанова застосовується для досліджень, в яких здійснюється первинний збір даних з безпеки безпосередньо від пацієнтів, працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою, а також тих, хто повторно застосовує дані, що раніше були зібрані у пацієнтів, працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою з іншою метою.

VIII.B. Структури та процеси

VIII.B.1. Принципи

Згідно статті 1(15) Директиви 2001/83/ЄС [1] післяреєстраційне дослідження слід класифікувати як ПДБЛЗ, якщо основна мета ініціалізації дослідження включає будь-яку із зазначених нижче:

- кількісне визначення потенційних або виявлених ризиків (наприклад, характеристика рівня захворюваності, оцінка показників співвідношення ризиків або відмінності ризиків, порівняно з групою досліджуваних, які не застосовували лікарський засіб, або застосовували інший лікарський засіб

або клас лікарських засобів, в залежності від обставин) та дослідження факторів ризику, в тому числі модифікаторів ефекту;

- оцінка ризиків лікарського засобу, що застосовується у групі пацієнтів, для яких інформація з безпеки обмежена або відсутня (наприклад, вагітні жінки, особливі вікові групи, пацієнти з порушенням функції нирок або печінки або інші значущі супутні захворювання або одночасне застосування інших лікарських засобів);
- оцінка ризиків лікарського засобу після тривалого застосування;
- отримання доказів відсутності ризиків;
- оцінка схем застосування лікарського засобу, що доповнюють знання про безпеку лікарського засобу або ефективність заходів з мінімізації ризиків (наприклад, збір інформації про показання, застосування не за показанням, дозування, одночасне застосування інших лікарських засобів або помилки, що пов'язані із застосуванням лікарського засобу у клінічній практиці, що можуть впливати на безпеку, а також дослідження, що забезпечують оцінку впливу будь-якої проблеми з безпеки на громадське здоров'я);
- оцінка ефективності заходів управління ризиками.

Зважаючи на те, що дизайн ПДБЛЗ має відповідати меті та завданням дослідження, класифікація післяреєстраційного дослідження як ПДБЛЗ у випадку, коли воно відповідає критеріям, встановленим у статті 1(15) Директиви 2001/83/ЄС [1], не обмежується тільки видом обраного дизайну. Наприклад, в залежності від мети проведення, систематичний огляд літератури чи мета-аналіз можуть вважатися ПДБЛЗ.

Власникам реєстраційних посвідчень та дослідникам при розробці протоколів дослідження, проведенні дослідження та написанні звітів про дослідження, а також Комітету з оцінки ризику у фармаконагляді (PRAC) та національним уповноваженим органам при оцінці протоколів та звітів про дослідження, слід орієнтуватися на відповідні наукові настанови. Такі настанови включають Настанову з методологічних стандартів у фармакоепідеміології ENCePP (Європейська мережа центрів фармакоепідеміології та фармаконагляду)[82], Контрольний перелік протоколів дослідження ENCePP[83], Настанову з проведення фармаконагляду лікарських засобів, що застосовуються педіатричною популяцією[84] та Настанову з належної фармакоепідеміологічної практики Міжнародної спільноти з фармакоепідеміології (ISPE GPP)[85].

Стосовно досліджень, що фінансуються власником реєстраційного посвідчення, включно з дослідженнями, які розробляються, проводяться чи аналізуються повністю або частково дослідниками, які не є співробітниками власника реєстраційного посвідчення, власник реєстраційного посвідчення повинен

[82] http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml
[83] http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/checkListProtocols.shtml
[84] http://www.ema.europa.eu
[85] http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm

гарантувати, що дослідники мають відповідний рівень освіти, підготовки та досвід для виконання своїх завдань. Договір на проведення дослідження між власником реєстраційного посвідчення та дослідниками повинен гарантувати відповідність дослідження до регуляторних зобов'язань, та дозволити застосовувати наукові знання та досвід дослідників протягом усього процесу дослідження. У договорі про дослідження власнику реєстраційного посвідчення слід врахувати положення Кодексу ділової етики ENCePP[86] та прописати наступні аспекти:

- обґрунтування, основні цілі та короткий опис запланованих методів дослідження, що повинні здійснюватися дослідником(ами);
- права та обов'язки дослідника(ів) та власника реєстраційного посвідчення;
- чіткий розподіл завдань та обов'язків;
- процедуру погодження протоколу дослідження;
- положення щодо виконання зобов'язань з фармаконагляду власником реєстраційного посвідчення, включаючи повідомлення дослідниками про побічні реакції та інші дані з безпеки, коли необхідно;
- права інтелектуальної власності, що виникають внаслідок дослідження та доступ до даних дослідження;
- зберігання та доступ до масиву аналітичних даних та статистичних програм для аудиту та інспекції;
- стратегію комунікації, що пов'язана з виконанням запланованого графіку проведення дослідження та заключними звітами;
- стратегію оприлюднення проміжних та кінцевих результатів.

Неінтервенційні ПДБЛЗ не повинні проводитися, якщо акт проведення дослідження заохочує до застосування лікарського засобу (стаття 107m(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]). Ця вимога стосується усіх досліджень та усієї діяльності, що здійснюється в рамках дослідження, включаючи дослідження, що проводяться персоналом власника реєстраційного посвідчення і третіми сторонами від імені власника реєстраційного посвідчення.

Винагорода медичному персоналу за участь у дослідженні повинна обмежуватися компенсацією за час та понесені витрати (стаття 107m(4) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]).

VIII.B.2. Реєстрація дослідження

Для неінтервенційних ПДБЛЗ, що проводяться на виконання зобов'язань, встановлених уповноваженим органом ЄС, до заключного звіту дослідження слід включати дату реєстрації дослідження в електронному реєстрі досліджень

[86] http://www.encepp.eu/code_of_conduct/documents/ENePPCodeofConduct_Rev3.pdf

в якості важливого етапу (додаток III ІП 520/2012 [6]). Для цього Реєстр післяреєстраційних досліджень ЄС (EU PAS Register), що адмініструє ЕМА, та доступ до якого надається за посередництвом європейського веб-порталу лікарських засобів, слугує електронним реєстром досліджень[87].

З метою підтримки прозорості усіх неінтервенційних ПДБЛЗ та для сприяння обміну інформацією з фармаконагляду між ЕМА, національними уповноваженими органами та власниками реєстраційних посвідчень, власники реєстраційних посвідчень повинні також вносити до Реєстру післяреєстраційних досліджень ЄС інформацію про усі неінтервенційні ПДБЛЗ, що вимагаються планом управління ризиками, що узгоджений в ЄС, або проводяться за власною ініціативою в ЄС.

Неінтервенційне ПДБЛЗ слід реєструвати у Реєстрі післяреєстраційних досліджень ЄС перед початком дослідження або якомога раніше, наприклад, якщо вже розпочато збір даних для дослідження, що включено до плану управління ризиками. Протокол дослідження слід вносити до реєстру якомога скоріше після їхнього завершення та до початку збору даних. До реєстру слід також вносити оновлення протоколу дослідження у випадку значних змін до нього, коли доцільно – звіти про хід дослідження, а також заключний звіт про результати дослідження (якомога швидше та бажано протягом двох тижнів після їхнього оформлення). Інформацію про дослідження слід, як правило надавати англійською мовою. Якщо протокол дослідження або звіт про дослідження написані іншою мовою, власник реєстраційного посвідчення повинен додати переклад англійською мовою назви, резюме протоколу дослідження та резюме заключного звіту дослідження.

Якщо попередня публікація протоколу може загрожувати валідності дослідження (наприклад, у дослідженнях із первинним збором даних, коли знання про мету дослідження може призвести до помилок в оцінці інформації) або захисту прав інтелектуальної власності, до реєстру до початку збору даних може вноситися протокол дослідження з редагуванням (вилученням інформації, що вимагає захисту від разголошення), зробленим власником реєстраційного посвідчення. Таке редагування повинно бути обґрунтованим та зведеним до необхідного мінімуму для досягнення мети редагування. У випадку, коли до початку збору даних реєструється відредагований протокол дослідження, на титульній сторінці протоколу потрібно зазначити «відредагований протокол», а на вимогу ЕМА або національних уповноважених органів повинна надаватися повна версія протоколу дослідження. Повну версію протоколу дослідження слід вносити до реєстру (найкраще впродовж двох тижнів після завершення збору даних).

[87] http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml

VIII.B.3. Протокол дослідження

Неінтервенційні ПДБЛЗ, що проводяться за зобов'язанням, встановленим уповноваженим органом ЄС та України [N], або проводяться за власною ініціативою, повинні мати у письмовому вигляді протокол дослідження. Протокол дослідження повинен розроблятися особами з відповідним науковим досвідом та освітою. Огляд дизайнів дослідження та баз даних, що часто застосовуються у післяреєстраційних дослідженнях з безпеки, надається у VIII. Додаток 1.

Стосовно неінтервенційних ПДБЛЗ, що встановлюються як зобов'язання, проект проколу дослідження повинен надаватися власником реєстраційного посвідчення до PRAC або національного уповноваженого органу країни ЄС, що запитувала дослідження, якщо дослідження проводиться тільки в одній країні ЄС (стаття 107n(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]) (див. розділ VIII.C.2). В Україні заявник подає до Центру проект протоколу до проведення дослідження з безпеки (положення Порядку [2]).[N]

Національний уповноважений орган може вимагати від власника реєстраційного посвідчення надання протоколу дослідження, що надавався до уповноважених органів країн ЄС, у яких проводиться дослідження (стаття 107m(5) Директиви 2001/83/ЄС [1]). Вимоги та рекомендації щодо подання протоколу дослідження до ЕМА, національних уповноважених органів та уповноваженого органу в Україні [N] зазначені у додатку I до модуля VIII НПФ, положеннях Порядку [2] та додатку 15 до Порядку [2] [N].

З метою забезпечення дотримання власником реєстраційного посвідчення зобов'язань з фармаконагляду, слід, щоб уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд, або особа, яка її заміщує (див. модуль I НПФ), брала участь у експертизі та підписанні протоколів досліджень, що вимагаються у плані управління ризиками, що узгоджений у ЄС/Україні [N], або проводяться за власною ініціативою в ЄС/ Україні [N] (див. модуль I НПФ).

За необхідності, контактну особу з фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення на національному рівні слід інформувати про будь-яке дослідження, що спонсорується або проводиться власником реєстраційного посвідчення у цій країні ЄС, та надати доступ до протоколу.

VIII.B.3.1. Формат та зміст протоколу дослідження

Стосовно неінтервенційних ПДБЛЗ, що проводяться за зобов'язанням, встановленим уповноваженим органом ЄС/ України [N], протокол дослідження повинен додержуватися формату, що описаний у цьому розділі (додаток III ІП 520/2012 [6], додаток 15 до Порядку [2] [N]). Цього формату також повинні додержуватися неінтервенційні ПДБЛЗ, що

вимагаються у плані управління ризиками в ЄС / Україні [N] або проводяться за власною ініціативою в ЄС / Україні [N].

1. **Назва**: інформативна назва, що містить загальновживаний термін, що вказує на дизайн дослідження та лікарський засіб, діючу речовину або відповідну фармакологічну групу; у підзаголовку слід зазначити ідентифікатор версії та дату останньої версії. Якщо протокол дослідження був зареєстрований в Реєстрі післяреєстраційних досліджень ЄС, на титульній сторінці наступних версій протоколу слід зазначити «Номер у реєстрі EU PAS» разом з реєстраційним номером.

2. **Власник реєстраційного посвідчення**: назва та адреса власника реєстраційного посвідчення.

3. **Відповідальні сторони**: прізвища, посади, кваліфікація, адреси та підпорядкованість (назва організації) всіх основних відповідальних сторін, включаючи основного(их) автора(ів) протоколу, головного дослідника, дослідника-координатора у кожній країні, в якій буде проводитися дослідження, та для інших відповідних дільниць дослідження. Перелік усіх партнерських установ та дослідницьких структур повинен надаватися ЕМА та національним уповноваженим органам на вимогу.

4. **Резюме**: резюме протоколу дослідження у вигляді окремого документу, що містить такі підрозділи:

- заголовок з підзаголовками, включаючи версію та дату протоколу, а також прізвище та підпорядкованість (назва організації) головного автора;
- обґрунтування та історія питання;
- предмет дослідження та цілі;
- дизайн дослідження;
- досліджувана популяція;
- змінні;
- джерела даних;
- масштаб дослідження;
- аналіз даних;
- основні етапи.

5. **Зміни та оновлення**: будь-яка значна зміна та оновлення до протоколу дослідження після початку збору даних, включаючи обґрунтування кожної зміни або оновлення, дату кожної зміни та посилання на розділ протоколу, до якого було внесено зміну.

6. **Основні етапи**: таблиця із запланованими датами для таких основних етапів:

- початок збору даних;

- завершення збору даних;
- звіт(и) про хід дослідження, як вказано у статті 107m(5) Директиви (див. VIII.B.4.3.1.);
- проміжний(і) звіт(и) про результати дослідження, коли доцільно, відповідно до етапів аналізу даних (див. VIII.B.4.3.1.);
- заключний звіт про результати дослідження (див. VIII.B.4.3.2.).
- Потрібно зазначити усі інші важливі етапи дослідження із зазначенням терміну здійснення.

7. **Обґрунтування та історія питання**: короткий опис загроз(и) безпеці, профілю безпеки або заходів з управління ризиками, які зумовили дослідження за власною ініціативою або за зобов'язанням, та короткий критичний аналіз наявних опублікованих та неопублікованих даних для пояснення прогалин в знаннях, які дане дослідження повинно заповнити. Аналіз може охоплювати відповідні експерименти на тваринах та людині, клінічні дослідження, демографічну статистику та попередні епідеміологічні дослідження. В аналізі слід надати результати схожих досліджень та очікуваний внесок даного дослідження.

8. **Предмет та цілі дослідження**: предмет дослідження, що пояснює, як у дослідженні буде розглянута проблема, що його ініціювала, та цілі дослідження, включаючи будь-які попередньо висунуті гіпотези та основні підсумкові показники.

9. **Методи дослідження:** опис методів дослідження, включаючи:

9.1. **Дизайн дослідження**: загальний формат дослідження та обґрунтування його вибору.

9.2. **Параметри дослідження**: досліджувана популяція, яка представлена в особах, місце, періоди та критерії відбору, включаючи обґрунтування будь-яких критеріїв включення та виключення. Якщо проводиться будь-яка вибірка з вихідної популяції, має бути наданий опис вихідної популяції та детальний опис методики формування вибірки. Якщо дизайн дослідження – систематичний огляд або мета-аналіз, повинні бути надані пояснення критеріїв вибору та правомірності досліджень.

9.3. **Змінні:** результати, експозиції та інші змінні, включаючи визначені фактори ризику, слід розглядати окремо, з застосуванням їхніх діючих визначень; необхідно зазначити також потенційні систематичні помилки та модифікатори ефекту.

9.4. **Джерела даних**: стратегії та джерела даних для визначення експозиції, результатів та всіх інших змінних, що мають значення для цілей дослідження, таких як, потенційні систематичні помилки та модифікатори ефекту. Якщо дослідження буде використовувати існуюче джерело даних, таке як електронна медична документація, слід зазначити будь-яку інформацію щодо валідності

записів та кодування даних. У випадку систематичного огляду або мета-аналізу слід описати стратегію та процедури пошуку, а також будь-які методи для підтвердження даних, отриманих від дослідників. Якщо методи або інструменти збору даних тестуються у пілотному дослідженні, слід представити плани пілотного дослідження. Якщо пілотне дослідження вже було проведене, слід надати стислий виклад результатів. Слід зазначити факт залучення будь-яких експертних комітетів для оцінки коректності діагнозів.

9.5. **Масштаб дослідження**: будь-який запланований масштаб дослідження, точність оцінок дослідження та будь-який підрахунок розміру вибірки, що принаймні здатні виявити попередньо визначений ризик з попередньо заданою статистичною точністю.

9.6. **Управління даними**: управління даними та статистичні програми, що будуть використовуватися у дослідженні, включаючи процедури збору, пошуку та підготовки даних.

9.7. **Аналіз даних**: основні етапи від первинних даних до отримання кінцевого результату, включаючи методи, що використовуватимуться для виправлення невідповідностей або помилок, внесення показників, модифікацію первинних даних, класифікацію, аналіз та представлення результатів, а також процедури контролю джерел систематичних помилок та їхнього впливу на результати; статистичні процедури, що будуть застосовуватися до даних для отримання точкових оцінок та довірчих інтервалів показників випадків чи зв'язку та аналіз чутливості. Первинні аналізи слід чітко відрізняти від субгрупових аналізів та вторинних аналізів.

9.8. **Контроль якості**: опис будь-яких механізмів та процедур для забезпечення якості та цілісності даних, включаючи точність та зрозумілість зібраних даних та оригінальних документів, ступінь перевірки джерела даних та валідації кінцевих точок, зберігання записів та архівування статистичних програм. Якщо доцільно, слід включити сертифікацію та/або кваліфікацію будь-якої залученої допоміжної лабораторії або дослідницьких груп.

9.9 **Обмеження дослідницьких методів**: будь-які потенційні обмеження дизайну дослідження, джерел даних та аналітичних методів, включаючи фактори втручання, систематичні помилки, узагальнення та випадкову похибку. Слід описати ймовірну ефективність зусиль, що докладаються для зменшення помилок.

10.**Захист досліджуваних:** заходи з безпеки з метою дотримання національних вимог та вимог ЄС щодо гарантування захисту прав учасників неінтервенційних ПДБЛЗ.

11.**Управління та повідомлення про побічні явища/побічні реакції**: процедури збору, управління та повідомлення про випадки підозрюваних побічних реакцій та будь-які інші медично важливі явища під час проведення дослідження, що можуть вплинути на оцінку співвідношення користь/ризик лікарського засобу під час проведення дослідження.

Для досліджень з первинним збором даних, в яких не збиратиметься інформація про певні побічні явища (див. модуль VI), власник реєстраційного посвідчення повинен надати у протоколі обґрунтування загального підходу до збору даних з безпеки. При будь-якому посиланні на побічне явище, інформацію про яке не збиратимуть, слід застосовувати відповідний рівень класифікації MedDRA. Якщо інформація про певні побічні явища не збиратиметься, шляхи та документи, що будуть застосовуватися для інформування працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою та споживачів про можливість надання повідомлення про побічні реакції власнику реєстраційного посвідчення або до національної системи спонтанних повідомлень, слід зазначити у цьому розділі (див. модуль VI НПФ). За певних обставин, коли підозрювані побічні реакції з летальним наслідком не підлягатимуть терміновому повідомленню у вигляді повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (див. модуль VI НПФ), кожну з цих побічних реакцій слід перерахувати у таблиці, застосовуючи відповідний рівень класифікації MedDRA з обґрунтуванням неподання повідомлень про них.

Слід надати роз'яснення, якщо дослідження ґрунтується тільки на повторному застосуванні даних, для якого необхідно збирати усі побічні явища, але надання повідомлення про підозрювані побічні реакції у формі повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, не вимагається (див. модуль VI НПФ).

Стосовно комбінованих дизайнів досліджень із первинним та повторним збором даних слід дотримуватися таких самих вимог, що і стосовно досліджень з первинним збором даних (див. модуль VI НПФ).

12.**Плани щодо розповсюдження та комунікації стосовно результатів дослідження**, включаючи будь-які плани подання звітів про хід дослідження та заключних звітів.

13.**Посилання**.

Що стосується формату протоколу дослідження, слід дотримуватися Керівництва щодо формату та змісту протоколу неінтервенційних ПДБЛЗ [88].

У відповідному розділі протоколу дослідження потрібно надати аналіз доцільності дослідження або пілотні дослідження, що проводилися на підтримку розробки протоколу, наприклад, тестування анкети або простий підрахунок медичних явищ або призначень у базі даних для визначення статистичної точності дослідження, разом з коротким описом їхніх методів та результатів. Повна версія звіту повинна надаватися ЕМА та національним уповноваженим органам на вимогу. В протоколі слід описати аналіз доцільності дослідження або пілотні дослідження, які є частиною процесу дослідження, наприклад, пілотна оцінка анкет(и) дослідження, що використовувалась для першого набору пацієнтів, залучених у дослідження.

[88] www.ema.europa.eu

У додатку повинен міститися перелік усіх окремих документів, а також перелік з чітким посиланням на документи або самі документи, що містять будь-яку додаткову чи допоміжну інформацію щодо особливих аспектів, які раніше не розглядалися (наприклад, анкети, індивідуальні реєстраційні форми).

VIII.B.3.2. Значні зміни до протоколу дослідження

До протоколу дослідження слід вносити зміни та оновлення, якщо у них виникає потреба в ході дослідження. Будь-які значні зміни до протоколу після початку дослідження включно з їх датами слід документувати в протоколі у спосіб, у який можна їх відслідкувати та перевірити. Якщо зміни до протоколу призводять до того, що дослідження стає інтервенційним клінічним дослідженням, слід негайно інформувати про це національні уповноважені органи та ЕМА. В подальшому воно повинно проводитися відповідно до положень Директиви 2001/20/ЄС [15], положень Порядку проведення клінічних випробувань [16] N і Тому 10 Правил, що регулюють лікарські засоби у ЄС.

Для неінтервенційних ПДБЛЗ, що проводяться власником реєстраційного посвідчення на виконання зобов'язання, встановленого уповноваженим органом ЄС, див. розділ VIII.C.2. щодо подання значних змін до протоколу дослідження.

Вимоги та рекомендації щодо подання заяви на внесення значних змін до протоколу дослідження представлені у Додатку I модулю III НПФ.

VIII.B.4. Надання даних з фармаконагляду уповноваженим органам

VIII.B.4.1. Дані, що стосуються співвідношення користь/ризик лікарського засобу

В ході дослідження власник реєстраційного посвідчення повинен здійснювати моніторинг отриманих даних та оцінювати їх вплив на співвідношення користь/ризик досліджуваного лікарського засобу (стаття 107m(7) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] N). Про будь-яку нову інформацію, що може вплинути на співвідношення користь/ризик лікарського засобу, слід негайно повідомляти у письмовому вигляді в якості нової проблеми з безпеки до уповноважених органів країн ЄС/України N, у яких лікарський засіб зареєстрований, та ЕМА електронною поштою за адресою (P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu). Інформація, яка впливає на співвідношення користь/ризик лікарського засобу, може бути результатом аналізу побічних реакцій або зведених даних.

Така комунікація не повинна впливати на інформування про результати досліджень, які слід надавати у регулярно оновлюваних звітах з безпеки (див. модуль VII НПФ) та в оновленому плані управління ризиками (див. модуль V НПФ).

VIII.B.4.2. Повідомлення про побічні реакції/побічні явища

Про побічні реакції/побічні явища необхідно повідомляти уповноважені органи відповідно до положень модуля VI НПФ. Необхідно запропонувати і стисло описати у протоколі дослідження процедури збору, управління (включаючи оцінку власника реєстраційного посвідчення, коли доцільно) та подання повідомлень про підозрювані побічні реакції/побічні явища. За доцільності слід зробити посилання на майстер-файл системи фармаконагляду (див. модуль II НПФ), але деталі, характерені для конкретного дослідження, слід описати у протоколі дослідження.

VIII.B.4.3. Звіти про дослідження

VIII.B.4.3.1. Звіт про хід дослідження та проміжний звіт про результати дослідження

Звіт про хід дослідження призначений для включення відповідної інформації для документування ходу дослідження, наприклад, кількості пацієнтів, які були включені у дослідження, кількості пацієнтів, які отримують лікування, або кількість пацієнтів, щодо яких є інформація про результати лікування, проблеми, що зустрічалися, а також відхилення від встановленого плану. Звіт про хід дослідження може включати проміжний звіт про результати дослідження.

Проміжний звіт про результати дослідження призначений для включення результатів будь-якого запланованого проміжного аналізу даних дослідження до та після завершення збору даних.

На запит національного уповноваженого органу звіти про хід дослідження для ПДБЛЗ, що проводяться за зобов'язанням або за власною ініціативою, необхідно надавати до уповноважених органів України [N], країн ЄС, у яких проводиться дослідження (стаття 107m(5) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]). Ці звіти також може запитувати ЕМА для ПДБЛЗ стосовно лікарських засобів, зареєстрованих за централізованою процедурою. Запит на подання звіту про хід дослідження може надходити як до початку дослідження, так і в будь-який момент під час його проведення. Такі запити можуть бути зумовлені надходженням інформації про співвідношення користь/ризик лікарського засобу, яка стає відомою в процесі дослідження, або потребою в інформації про хід дослідження в контексті регуляторних процедур або важливим повідомленням про безпеку лікарського засобу. Вимоги та рекомендації для представлення доповідей про хід роботи, зазначені в Модулі VIII Додаток I НФП.

До початку проведення дослідження необхідно узгодити з відповідними уповноваженими органами строки подання звітів про хід дослідження та після узгодження зазначити їх у протоколі дослідження.

VIII.B.4.3.2. Заключний звіт про дослідження

Стосовно неінтервенційних ПДБЛЗ, що проводяться за зобов'язанням, встановленим уповноваженим органом ЄС/України [N], заключний звіт про дослідження повинен мати формат, що описаний у цьому розділі (додаток III ІП 520/2012 [6], додаток 15 до Порядку [2] [N]), та повинен бути наданий протягом 12 місяців після закінчення збору даних (стаття 107р(1) Директиви 2001/83/ЄС[1], положення Порядку [2] [N]) (див. VIII.C.2.). Цього формату та графіку також повинні додержуватися післяреєстраційні дослідження з безпеки, що зазначені у плані управління ризиками в ЄС та Україні [N], або проводяться за власною ініціативою в ЄС та Україні [N].

Вимоги та рекомендації стосовно подання заключного звіту визначені у Додатку I Модуля VIII.

У випадку припинення дослідження, необхідно надати заключний звіт та вказати причини його припинення.

Заключний звіт дослідження повинен містити таку інформацію:

1. **Назва**: назва, що містить загальновживаний термін дизайну дослідження; підзаголовки з датою заключного звіту, прізвищем та місцем роботи особи, яка підготувала звіт. Якщо дослідження було зареєстровано в реєстрі EU PAS, на титульній сторінці заключного звіту дослідження слід зазначити «Номер в реєстрі EU PAS» та реєстраційний номер, а також посилання на сторінку в інтернеті, де знаходяться записи про дослідження.

2. **Резюме**: окремий стислий опис у форматі, структура якого наведена нижче (додаток III ІП 520/2012 [6], додаток 15 до Порядку [2] [N]).

3. **Власник реєстраційного посвідчення**: найменування та адреса власника реєстраційного посвідчення/заявника.

4. **Дослідники:** прізвища, посади, вчені ступені, адреси та місця роботи (назви організацій) головного дослідника та усіх дослідників і співробітників, а також перелік усіх партнерських установ та відповідних дослідницьких баз, де проводиться дослідження. Таку інформацію слід надавати для кожної країни, де планується проводити дослідження, та інших відповідних дослідницьких баз. Перелік усіх партнерських установ та дослідників повинен надаватися ЕМА та національним уповноваженим органам на вимогу.

5. **Основні етапи**: дати для таких основних етапів:

- початок збору даних (запланована та фактична дати);
- завершення збору даних (запланована та фактична дати) або дата передчасного завершення, якщо воно мало місце, із зазначенням причин передчасного завершення;
- звіт(и) про хід дослідження (див. VIII.B.4.3.1.);

- проміжний(і) звіт(и) про результати дослідження, якщо є доцільним (див. VIII.B.4.3.1);
- заключний звіт про результати дослідження (запланована та фактична дати);
- будь-які інші важливі етапи, що стосуються дослідження, включаючи дату реєстрації дослідження в реєстрі EU PAS (в Україні – протоколу в переліку досліджень)[N] та дату затвердження протоколу експертною радою установи/незалежним етичним комітетом, якщо доцільно.

6. **Обґрунтування та історія питання**: опис питань безпеки, що призвели до ініціювання дослідження за власною ініціативою або за встановленим зобов'язанням, та короткий критичний аналіз важливих опублікованих та неопублікованих відповідних даних і прогалин у знаннях, які дослідження призначене заповнити.

7. **Предмет дослідження та цілі**: предмет дослідження та цілі дослідження, включаючи будь-які попередньо висунуті гіпотези, як зазначено у протоколі дослідження.

8. **Зміни та оновлення в протоколі**: перелік будь-яких значних змін та оновлень до початкового протоколу дослідження після початку збору даних, включаючи обґрунтування кожної зміни або оновлення.

9. **Методи дослідження:**

9.1. **Дизайн дослідження**: основні елементи дизайну дослідження та обґрунтування його вибору.

9.2. **Параметри дослідження**: середовище (тип дослідних центрів), місце проведення та відповідні дати дослідження, включаючи періоди набору пацієнтів, спостереження та збору даних. У разі систематичного огляду або мета-аналізу, вивчити характеристики, що використовуються в якості критеріїв для відбору, з відповідним обґрунтуванням.

9.3. **Суб'єкти дослідження:** будь-яка вихідна популяція та критерії відбору суб'єктів для дослідження. Слід зазначити джерела та методи відбору учасників, включаючи, якщо доцільно, методи підтвердження випадку, а також кількість та причини учасників дослідження, які вибули.

9.4. **Змінні дані**: усі результати, експозиція, прогностичні параметри, потенційні систематичні помилки та модифікатори ефекту, включаючи діючі визначення та діагностичні критерії, якщо доцільно.

9.5. **Джерела даних та вимірювання**: для кожної суттєвої змінної, джерела даних та детальний опис методів оцінки та вимірювання. Якщо дослідження використовує існуюче джерело даних, таке як електронна медична документація, слід повідомляти будь-яку інформацію щодо достовірності записів та кодування даних. У випадку систематичного огляду або мета-аналізу потрібно надати опис усіх інформаційних джерел, стратегії пошуку, методів

відбору досліджень, методів добування даних та будь-яких процесів для отримання або підтвердження даних від дослідників.

9.6. **Систематичні помилки**: будь-які спроби оцінки та розгляду потенційних джерел систематичних помилок на етапі визначення дизайну.

9.7. **Масштаб дослідження:** масштаб дослідження, обґрунтування будь-якого розрахунку масштабу дослідження та будь-якого методу досягнення запланованого масштабу дослідження.

9.8. **Перетворення даних:** перетворення, підрахунок або оперування даними, включаючи, яким чином оброблялись кількісні дані при аналізі, які групи були вибрані та чому.

9.9. **Статистичні методи**: опис таких елементів:

- основні підсумкові показники;
- усі статистичні методи, що застосовувалися у дослідженні, включаючи ті, що використовувалися для контролю факторів втручання (факторів викривлення даних), а у випадку мета-аналізу – методи комбінування результатів досліджень;
- будь-які методи, що використовувалися для вивчення підгруп та взаємодій;
- яким чином вирішувалась проблема відсутніх даних;
- будь-які оцінки чутливості;
- будь-які зміни до плану аналізу даних, включеного до протоколу дослідження з обґрунтуванням змін.

9.10. **Контроль якості:** механізми гарантії якості та цілісності даних.

10. Результати: таблиці, графіки та ілюстрації, що демонструють відповідні дані та відображають проведені аналізи. Слід представляти скореговані та нескореговані результати. Точність оцінки слід визначити кількісно, використовуючи довірчі інтервали. Даний розділ повинен містити такі підрозділи:

10.1. **Учасники**: кількість учасників на кожному етапі дослідження; наприклад, кількість учасників, які потенційно придатні, які оцінені на придатність, придатність яких була підтверджена, які, включені у дослідження, за якими завершено спостереження, та які проаналізовані, і причини неучасті на будь-якому етапі. У випадку систематичного огляду або мета-аналізу визначаються кількість відібраних досліджень, оцінених на придатність та включених до огляду, із зазначенням причин виключення на кожному етапі.

10.2. **Описові дані**: характеристика учасників дослідження, інформація щодо експозиції, потенційних систематичних помилок та кількості учасників з відсутніми даними для кожної змінної, що представляє інтерес. У випадку систематичного огляду або мета-аналізу, характеристика кожного дослідження, з якого було взято дані (наприклад, розмір дослідження, спостереження).

10.3. **Дані про результати**: кількість учасників за категоріями основних результатів (наслідків).

10.4. **Основні результати**: нескореговані і, якщо необхідно, скореговані показники щодо факторів втручання, та їх точність (наприклад, 95% довірчий інтервал). Якщо доцільно, розрахункові показники відносного ризику потрібно трансформувати в абсолютний ризик за значимий період часу.

10.5. **Інші види аналізу**: інші проведені аналізи, наприклад, аналіз підгруп та взаємодій, а також аналізи чутливості.

10.6. **Побічні явища та побічні реакції:** резюме всіх побічних явищ/побічних реакцій, повідомлення про які находять під час дослідженні відповідно до вимог модуля VI НПФ.

11. Висновки:

11.1. **Основні результати**: основні результати з посиланням на цілі дослідження, попереднє дослідження на підтримку та на противагу результатам завершеного ПДБЛЗ та, у відповідних випадках, вплив результатів на співвідношення ризик-користь лікарського засобу.

11.2. **Обмеження**: обмеження дослідження, враховуючи обставини, які вплинули на якість або цілісність даних, обмеження підходу до дослідження і методів, що використовуються для вирішення проблеми цих обмежень (наприклад, частка отриманих відповідей, відсутні або неповні дані), джерела потенційних систематичних помилок та неточностей, а також оцінка побічних явищ. Описуються тенденція та масштаб потенційних систематичних помилок.

11.3. **Інтерпретація**: інтерпретація результатів з урахуванням цілей, обмежень, складності аналізу, результатів подібних досліджень та інших відповідних доказів.

11.4. **Узагальнення**: узагальнення (зовнішня валідність) результатів дослідження.

12. Інша інформація: будь-яка додаткова або уточнююча інформація щодо специфічних аспектів, які раніше не розглядалися.

13. Висновки: основні висновки стосовно дослідження, що зроблені при аналізі даних.

14. Посилання.

Формат заключного звіту про дослідження повинен відповідати Настанові щодо формату та змісту заключного звіту дослідження для неінтервенційних ПДБЛЗ[89], додатку 15 до Порядку [2] [N].

Резюме заключного звіту про дослідження повинно містити стислий опис методів та результатів дослідження, представлених у такому форматі:

[89] www.ema.europa.eu

- Заголовок та підзаголовки, включаючи дату резюме та прізвище, ім’я, по батькові і місце роботи особи, яка підготувала звіт.
- Ключові слова (не більше п’яти ключових слів, які дають основну характеристику дослідження)
- Обґрунтування та історія питання
- Предмет дослідження та цілі
- Дизайн дослідження
- Параметри дослідження
- Суб’єкти та масштаб дослідження, включаючи вибулих учасників
- Змінні дані та джерела даних
- Результати
- Обговорення (включаючи, якщо необхідно, оцінку впливу результатів дослідження на співвідношення користь/ризик лікарського засобу)
- Висновок
- Власник реєстраційного посвідчення
- Прізвища та місця роботи (назви організацій) основних дослідників.

VIII.B.5. Публікація результатів дослідження

Для досліджень, що повністю або частково проводилися дослідниками, які не є співробітниками власника реєстраційного посвідчення, власник реєстраційного посвідчення та дослідник повинні заздалегідь домовитися про принципи публікації, які б дозволяли головному досліднику самостійно готувати публікації на основі результатів дослідження незалежно від прав власності на інформацію. Власник реєстраційного посвідчення повинен мати право переглядати результати та пояснення, включені до рукопису, та надавати коментарі до подання рукопису для публікації.

VIII.B.5.1. Подання рукописів, прийнятих до публікації

Власник реєстраційного посвідчення, який ініціює, здійснює управління або фінансування неінтервенційного ПДБЛЗ, повинен надавати ЕМА та уповноваженим органам країн ЄС та України [N], у яких зареєстрований лікарський засіб, фінальний рукопис статті протягом двох тижнів після першого прийняття її до публікації з тим, щоб уповноважений орган мав змогу завчасно переглянути результати дослідження та їх інтерпретацію, які публікуватимуться.

VIII.B.6. Захист даних

Власники реєстраційних посвідчень та дослідники повинні дотримуватися відповідного національного законодавства та настанов тих країн, де проводиться дослідження (стаття 107m(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]). Відповідно до Директиви 95/46/ЄС [12] Європейського Парламенту та Ради про захист осіб з приводу обробки персональних даних та вільного переміщення таких даних слід дотримуватися положень нормативно-правових актів щодо захисту даних.

Для неінтервенційних ПДБЛЗ, що встановлюються як зобов'язання, власник реєстраційного посвідчення забезпечує обробку та збереження усієї інформації з дослідження з безпеки, що дає змогу коректного звітування, інтерпретації та перевірки цієї інформації і забезпечує захист конфіденційної інформації про учасників дослідження з безпеки (стаття 36 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2] N). Це положення слід також застосовувати до ПДБЛЗ, яких вимагає погоджений в ЄС та Україні N план управління ризиками або які проводяться за власною ініціативою в ЄС/Україні N.

VIII.B.7. Системи якості, аудити та інспекції

Власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити виконання своїх зобов'язань з фармаконагляду в рамках дослідження та можливість проведення аудиту, інспекції і підтвердження цього. Для ПДБЛЗ, встановлених як зобов'язання, власник реєстраційного посвідчення забезпечує зберігання в електронному вигляді та доступність для аудитів аналітичного набору даних і статистичних програм, що використовувались для генерації даних, включених у заключний звіт про дослідження з безпеки (стаття 12 ІП 520/2012, стаття 36 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2] N).

Стосовно ПДБЛЗ, яких вимагає погоджений в ЄС та Україні N план управління ризиками, або які проводяться за власною ініціативою в ЄС/Україні N, для управління записами та зберігання даних слід дотримуватися положень статті 12 ІП 520/2012 [6], Порядку [2] N.

VIII.B.8. Вплив на систему управління ризиками

Інформацію про неінтервенційні ПДБЛЗ, які проводяться за зобов'язанням, встановленим уповноваженим органом ЄС, або вимагаються планом управління ризиками, слід включити до плану управлння ризиками, як описано у модулі V НПФ.

VIII.C. Функціонування системи ЄС, України [N]

VIII.C.1. Процедура призначення ПДБЛЗ

В ЄС та Україні [N] вимога проведення ПДБЛЗ може встановлюватися ЕМА або національним уповноваженим органом під час оцінки заяви на реєстрацію (стаття 9(4)(cb) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], стаття 21a(b) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] [N]) або в післяреєстраційному періоді (стаття 10a(1)(a) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], стаття 22a(1)(a) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]), якщо існують питання щодо ризику зареєстрованого лікарського засобу, стосовно якого результати ПДБЛЗ значно вплинули б на співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Ця вимога повинна належним чином обґрунтуватися, повинна повідомлятися у письмовому вигляді, та включати цілі та строки подання документації і проведення дослідження. Вимога може також включати рекомендації щодо ключових елементів дослідження (наприклад, дизайн дослідження, параметри дослідження, експозиція(ї), результат(и), досліджувана популяція).

VIII.C.1.1. Вимога ПДБЛЗ в рамках заяви на реєстрацію

Реєстраційне посвідчення може видаватися за умови проведення ПДБЛЗ. Якщо під час оцінки заяви на отримання реєстраційного посвідчення виявлена необхідність в ПДБЛЗ, PRAC буде схвалювати рекомендацію зі звітом з оцінки для CHMP або країни ЄС, яка вимагала такої рекомендації.

VIII.C.1.2. Вимога ПДБЛЗ під час післяреєстраційної регуляторної процедури

Необхідність ПДБЛЗ може визначатися ЕМА або уповноваженим органом під час післяреєстраційної регуляторної процедури, наприклад, розширення або зміни до реєстраційного посвідчення, процедури перереєстрації або процедури подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки. Якщо під час оцінки післяреєстраційної процедури визначена необхідність в післяреєстраційних дослідженнях з безпеки, PRAC може схвалити консультацію або рекомендацію зі звітом з оцінки для CHMP або країни ЄС, якщо необхідно.

VIII.C.1.3. Вимога ПДБЛЗ в зв’язку з виявленим питанням з безпеки

Після видачі реєстраційного посвідчення ЕМА або уповноважений орган, якщо необхідно, може встановлювати для власника реєстраційного посвідчення вимогу провести ПДБЛЗ у разі існування питань, пов’язаних з ризиком зареєстрованого лікарського засобу. Якщо визначена необхідність в ПДБЛЗ, PRAC може схвалити консультацію або рекомендацію зі звітом з оцінки для CHMP або країни ЄС, якщо необхідно.

VIII.C.1.4. Спільні ПДБЛЗ

Якщо проблема безпеки стосується більше, ніж одного лікарського засобу, ЕМА або національний уповноважений орган повинен після консультації з PRAC заохочувати відповідних власників реєстраційних посвідчень проводити спільні ПДБЛЗ (стаття 10a(1)(a) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], стаття 22a(1)(a) Директиви 2001/83/ЄС [1]). Вимога до власників реєстраційних посвідчень повинна містити обґрунтування вимоги проведення спільного дослідження, а також може включати основні елементи протоколу дослідження. Національний уповноважений орган або ЕМА повинні підтримувати зв'язок між відповідними власниками реєстраційних посвідчень з наданням міркування щодо пропозиції спільного дослідження.

VIII.C.1.5. Письмові зауваження у відповідь на встановлення вимоги

Протягом 30 днів з моменту отримання письмового повідомлення про встановлену вимогу, власник реєстраційного посвідчення може надати письмові зауваження у відповідь на встановлену вимогу (стаття 10a(2) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], стаття 22a(2) Директиви 2001/83/ЄС) [1]. Національний уповноважений орган або ЕМА визначать граничний строк для надання цих письмових зауважень. На підставі письмових зауважень, наданих власником реєстраційного посвідчення, національний уповноважений орган або Європейська Комісія повинні відкликати або підтвердити вимогу проведення дослідження. Якщо вимога підтверджена, до реєстраційного посвідчення слід внести зміну для включення вимоги як умови видачі реєстраційного посвідчення та, якщо необхідно, слід відповідно оновити план управління ризиками (стаття 10a(3) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], стаття 22a(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]) (див. модуль V НПФ).

VIII.C.2. Контроль неінтервенційних ПДБЛЗ, які проводяться відповідно до вимоги

Неінтервенційні ПДБЛЗ, що проводяться на вимогу уповноваженого органу в ЄС (категорія 1 та 2 досліджень в модулі V НПФ), контролюються та оцінюються PRAC, якщо ПДБЛЗ не вимагалося національним уповноваженим органом однієї з країн ЄС відповідно до статті 22a Директиви 2001/83/ЄС [1] та не проводилося лише в тій країні ЄС, в якій застосовуються національні процедури контролю (стаття 107n(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

VIII.C.2.1. Роль та обов'язки власника реєстраційного посвідчення

Якщо дослідження неінтервенційне (див. розділ VIII.A.), власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати, що дослідження відповідає вимогам, які застосовуються до неінтервенційних ПДБЛЗ, що викладені у статті 107m-q Директиви 2001/83/ЄС [1], статті 28b Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], статті 36-38 ІП 520/2012 [6] і у цьому модулі. Власник реєстраційного

посвідчення повинен забезпечити виконання своїх зобов'язань з фармаконагляду стосовно дослідження та можливість проведення його аудиту, інспекції та підтвердження (див. розділ VIII.B.6 та VIII.B.7).

Після встановлення проведення неінтервенційного ПДБЛЗ, як умови видачі реєстраційного посвідчення власник реєстраційного посвідчення повинен розробити протокол дослідження та подати його до уповноваженого органу або PRAC для огляду (стаття 107n(1) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]), якщо необхідно. Обов'язком власника реєстраційного посвідчення є гарантування того, що дослідження не є клінічним дослідженням, до якого повинна застосовуватися Директива 2001/20/ЄС [15], положення Порядку проведення клінічних випробувань [16] [N] та том 10 Правил регулювання лікарських засобів в Європейському Союзі[90].

Дослідження може розпочинатися лише після отримання письмового схвалення від національного уповноваженого органу або PRAC (в Україні – Центру (положення Порядку [2])) [N]. Якщо PRAC видав лист-схвалення, власник реєстраційного посвідчення повинен надіслати протокол до національного уповноваженого органу країн(и) ЄС, в якій має проводитись дослідження, та може після цього починати дослідження відповідно до схваленого протоколу (стаття 107n(3) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]). Повинні виконуватися вимоги ЄС та національні вимоги для гарантії здоров'я та прав учасників дослідження (стаття 107m(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]).

Власник реєстраційного посвідчення до подання протоколу може надати запит до національного уповноваженого органу або EMA стосовно засідання до подання документів (з EMA та доповідачем PRAC, якщо запит подається до EMA) з метою уточнення конкретних аспектів дослідження, які вимагатимуться (таких як, цілі дослідження, досліджувана популяція, визначення експозиції та результатів) та сприяння розробці протоколу відповідно до цілей визначених національним уповноваженим органом або PRAC.

Після початку неінтервенційного ПДБЛЗ, що вимагається, власник реєстраційного посвідчення повинен подавати будь-які значні зміни до протоколу перед їх запровадженням до національного уповноваженого органу або PRAC (в Україні – Центру (положення Порядку [2])) [N] (стаття 107o Директиви 2001/83/ЄС [1]) (див. розділ VIII.A.1. щодо визначення значних змін).

Після завершення дослідження власник реєстраційного посвідчення повинен якомога раніше, але не пізніше 12 місяців після закінчення збору даних, надати до національного уповноваженого органу або PRAC (в Україні – Центру (положення Порядку [2])) [N] заключний звіт дослідження, включаючи публічне резюме дослідження, крім випадків коли національний

[90] http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/

уповноважений орган або PRAC надав письмову відмову від нього (стаття 107p(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Якщо PRAC залучений до контролю дослідження, власник реєстраційного посвідчення повинен письмово звернутися із запитом про відмову до ЕМА принаймні за три місяці до закінчення терміну подання звіту. У цьому запиті слід обґрунтувати відмову. Доповідач PRAC повинен розглянути даний запит та, зважаючи на обґрунтування та терміни його подання, схвалити або відхилити його.

Власник реєстраційного посвідчення повинен надати протокол дослідження, резюме заключного звіту про дослідження та заключний звіт про дослідження англійською мовою, за винятком, якщо дослідження мають проводитись тільки на території однієї країни ЄС, що вимагає проведення дослідження відповідно до статті 22a Директиви 2001/83/ЄС [1]. Для завершених досліджень власник реєстраційного посвідчення повинен надати англійський переклад назви та резюме протоколу дослідження, а також англійський переклад резюме заключного звіту дослідження (стаття 36 ІП 520/2012 [6]). В Україні заявник подає до Центру заключний звіт про дослідження з безпеки українською мовою, якщо дослідження проводилось тільки на території України, або англійською мовою, якщо дослідження проводилось і в інших країнах. У цьому випадку заявник подає переклад українською мовою назви, резюме (abstract) протоколу дослідження з безпеки (положення Порядку [2]) [N]

VIII.C.2.2. Роль та обов'язки PRAC та національного уповноваженого органу

Національний уповноважений орган або PRAC (в Україні – Центр (положення Порядку [2])) [N] повинен протягом 60 днів з моменту отримання проекту протоколу надати власнику реєстраційного посвідчення листа-повідомлення, що ухвалює проект протоколу, або листа-відмову, або листа-повідомлення, що дослідження є клінічним та підпадає під дію Директиви 2001/20/ЄС [15], положень Порядку проведення клінічних випробувань [16][N]. Лист-відмова повинен містити детальне обґрунтування відмови в будь-якому з наступних випадків:

- проведення дослідження сприяє просуванню лікарського засобу на фармацевтичний ринок;
- дизайн дослідження не відповідає його цілям (стаття 107n(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]).

Якщо дослідження підтверджує статус інтервенційного, PRAC або національний уповноважений орган (в Україні – Центр (положення Порядку [2])) [N] надає лист-повідомлення власнику реєстраційного посвідчення, що дослідження є клінічним дослідженням, яке підпадає під

Директиву 2001/20/ЄС [15], положення Порядку проведення клінічних випробувань [16][N].

Якщо PRAC залучено до контролю дослідження, PRAC буде призначати доповідача PRAC, що відповідає за контроль ПДБЛЗ. Доповідачу PRAC слід написати звіт з оцінки протоколу та подавати його для огляду та ухвалення PRAC.

У випадку подання змін до протоколу дослідження, національний уповноважений орган або PRAC (в Україні – Центр (положення Порядку [2])) [N] повинен оцінити зміни та проінформувати власника реєстраційного посвідчення про згоду або незгоду щодо їх впровадження (стаття 107o Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]). Національний уповноважений орган або PRAC (в Україні – Центр (положення Порядку [2])) [N] повинен надати власнику реєстраційного посвідчення лист-схвалення або відмову у внесенні змін до протоколу протягом 60 днів з моменту їх подання. У листі-відмові повинен бути зазначений термін, до якого власнику реєстраційного посвідчення слід повторно надати змінену версію протоколу.

Якщо протокол дослідження оцінює національний уповноважений орган, цей національний уповноважений орган повинен надати свою оцінку іншим зацікавленим країнам ЄС, в яких лікарський засіб зареєстрований.

Відносно оцінки результатів дослідження, якщо PRAC залучено до контролю дослідження, PRAC буде готувати звіт з оцінки та надавати рекомендацію для CHMP або CMDh, якщо необхідно.

VIII.C.2.3. Роль та обов'язки EMA

EMA має забезпечити науковий секретаріат для PRAC.

EMA буде інформувати власника реєстраційного посвідчення у письмовому вигляді та протягом відповідного терміну про рішення PRAC щодо оцінки наступного:

- протоколу дослідження;
- змін до протоколу дослідження;
- заключного звіту дослідження;
- запиту на відмову від подання заключного звіту дослідження.

Якщо власник реєстраційного посвідчення подає запит до EMA щодо засідання до подання документів, EMA буде відповідати за своєчасну підготовку засідання з EMA та доповідачем PRAC.

EMA має оприлюднити на Європейському веб порталі лікарських засобів протоколи та загальні резюме результатів ПДБЛЗ, на які посилаються у статтях 107n та 107p Директиви 2001/83/ЄС [1].

VIII.C.3. Зміни до реєстраційного посвідчення за результатами неінтервенційних ПДБЛЗ

Власник реєстраційного посвідчення повинен подати до національного уповноваженого органу або PRAC (в Україні – Центру (положення Порядку [2]))[N] заключний звіт дослідження протягом 12 місяців з дати закінчення збору даних, якщо не було видано письмової відмови (стаття 107p(1) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]).

Власник реєстраційного посвідчення повинен оцінювати, чи результати дослідження впливають на реєстраційне посвідчення та повинен, якщо необхідно, подавати до національних уповноважених органів або EMA (в Україні – Центру (положення Порядку [2])) [N] заяву щодо внесення змін до реєстраційного посвідчення (стаття 107p(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2] [N]). У такому випадку зміну слід подати до національного уповноваженого органу або EMA (в Україні – Центру (положення Порядку [2]))[N].

За результатами перегляду заключного звіту дослідження, PRAC або національний уповноважений орган (в Україні – Центр (положення Порядку [2]))[N] може рекомендувати внесення змін, призупинення або відкликання реєстраційного посвідчення (стаття 28b(2) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], стаття 107q(2) Директиви 2001/83/ЄС) [1]. У цій рекомендації PRAC повинні бути зазначені будь-які розбіжні позиції та причини, на яких вони ґрунтуються (стаття 107q(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Якщо заключні результати дослідження стосуються принаймні одного лікарського засобу, зареєстрованого за централізованою процедурою, рекомендації PRAC повинні передаватися до CHMP, який має схвалити думку з врахуванням рекомендації. Якщо думка CHMP відрізняється від рекомендації PRAC, CHMP повинен додати до своєї думки детальне пояснення наукових причин відмінностей (стаття 28b(2) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]).

Якщо заключні результати дослідження стосуються національно зареєстрованих препаратів, країни ЄС, які представлені в CMDh, мають узгодити позицію, враховуючи рекомендацію PRAC, та скласти графік впровадження цієї узгодженої позиції. Якщо домовленість досягнута, CMDh повинен надіслати узгоджену позицію власнику реєстраційного посвідчення та країнам ЄС, яким слід вжити необхідних заходів для зміни, призупинення або відкликання реєстраційного посвідчення згідно з графіком впровадження, який розроблений CMDh. Якщо зміна узгоджена, власник реєстраційного посвідчення повинен надати національним уповноваженим органам відповідну заяву щодо внесення зміни, включаючи оновлену коротку характеристику препарату (SmPC) та листок-вкладку, впродовж визначеного графіку впровадження (стаття 107q(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]). Якщо домовленість за загальною згодою не може бути досягнута, позицію більшості країн ЄС, що представлені в рамках CMDh, слід направляти до Комісії, яка має застосувати

процедуру, що викладена в статтях 33 та 34 Директиви 2001/83/ЄС [1] (ст. 107q(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Якщо згода або позиція CMDh відрізняється від рекомендації PRAC, CMDh повинен додати до згоди або позиції більшості детальне пояснення наукових причин розбіжностей разом з рекомендацією (стаття 107q(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

У певних випадках можуть вимагатися більш термінові заходи, наприклад, на підставі проміжних результатів, що включені до звітів про хід дослідження (див. також розділ VIII.B.4.3.1). У такому випадку буде ініційована відповідна процедура (див. модуль VI НПФ).

VIII. Додаток 1. Методи ПДБЛЗ

VIII. Додаток 1.1. Дизайни дослідження

В залежності від цілей ПДБЛЗ можуть мати різні дизайни. Нижче наведений короткий опис основних видів досліджень, а також типів існуючих джерел даних. Цей додаток неповний і повинен бути доповнений іншими джерелами інформації, такими як Настанова ENCePP (Європейська мережа центрів з фармакоепідеміології та фармаконагляду) з методологічних стандартів в фармакоепідеміології.

VIII. Додаток 1.1.1. Активний фармаконагляд *(Active surveillance)*

Активний фармаконагляд, на відміну від пасивного, включає намагання встановити більш повний перелік побічних явищ у даній популяції шляхом безперервно організованого процесу. Прикладом активного фармаконагляду може бути спостереження за пацієнтами, які лікуються певним лікарським засобом, із застосуванням системи управління ризиками. Пацієнтів, при відпуску їм цього лікарського засобу за рецептом, можуть попросити заповнити коротку анкету та надати дозвіл на можливість зв’язатися з ними пізніше. Загалом, за допомогою системи активного фармаконагляду ймовірніше отримати більш повні дані щодо окремих випадків побічних явищ, ніж за допомогою пасивної системи повідомлень. Проте деякі обмеження систем спонтанних повідомлень все ще застосовуються, особливо, коли оцінюються відтерміновані у часі ефекти. Наприклад, побічні явища, які виникають через великий проміжок часу після експозиції (наприклад, рак, вроджений дефект) не можуть одразу виявлятися через систему спонтанних повідомлень. Ефективну систему активного нагляду може також забезпечити автоматичне виявлення нетипових лабораторних показників в комп’ютеризованих лабораторних звітах в деяких клінічних закладах.

VIII. Додаток 1.1.1.1. Схеми інтенсивного моніторингу *(Intensive monitoring schemes)*

Інтенсивний моніторинг – це система збору записів у визначених сферах; наприклад, відділення лікарень або лікарі загальної практики. У таких випадках збір даних може проводитись моніторами, які присутні на обходах палат, де вони збирають інформацію відносно небажаних та непередбачених явищ, які вважаються присутнім лікарем як такі, що (потенційно) мають причинно-наслідковий зв'язок з лікуванням. Моніторинг може також зосереджуватися на окремих значних явищах, які можуть бути пов'язані з лікарським засобом, таких як, порушення функції печінки, ниркова недостатність, гематологічні порушення, кровотеча. Перевага таких систем в тому, що спеціалісти-монітори мають змогу документувати важливу інформацію щодо явищ та впливу лікарських засобів. Основним недоліком є необхідність утримувати підготовану групу спеціалісті-моніторів протягом тривалого часу.

Інтенсивний моніторинг можна також здійснювати шляхом перегляду медичних записів чи опитування пацієнтів та/або лікарів/фармацевтів на обраних сигнальних дільницях для забезпечення повноти та точності даних щодо повідомлених побічних явищ. Від обраних дільниць може надходити інформація така як: дані спеціальних підгруп пацієнтів, які б не були доступними в пасивних системах спонтанних повідомлень. Більш того, збір інформації щодо застосування лікарського засобу, наприклад, ймовірність зловживання, може проводитись у обраних сигнальних дільницях. Основними недоліками сигнальних дільниць є проблеми селективності відбору, невеликої кількості пацієнтів та підвищених витрат. Інтенсивний моніторинг сигнальних дільниць найбільш ефективний для лікарських засобів, що застосовуються, в основному, у лікувальних закладах, таких як, лікарні, будинки престарілих та центри гемодіалізу. У лікувальних закладах можуть частіше використовуватися певні лікарські засоби та може надаватися інфраструктура для спеціальних повідомлень. Додатково автоматизоване відстеження нетипових лабораторних показників з комп'ютеризованих лабораторних звітів в певних клінічних закладах може забезпечити ефективну систему інтенсивного моніторингу.

VIII. Додаток 1.1.1.2. Моніторинг явищ на рецептурні лікарські засоби *(Prescription event monitoring)*

При моніторингу явищ на рецептурні лікарські засоби, пацієнти можуть бути визначені за допомогою електронних даних рецептурних лікарських засобів або автоматизованих заяв на медичне страхування. Кожному лікарю, що виписує рецепт, або пацієнту через попередньо визначені інтервали часу може надсилатися анкета для отримання інформації щодо результатів застосування лікарського засобу. В анкету можна включити інформацію щодо демографічних даних пацієнта, показань для застосування, тривалості терапії (включаючи дати початку), дозування, клінічних явищ та причин припинення лікування. Моніторинг явищ на рецептурні лікарські засоби використовується як метод

дослідження безпеки одразу після випуску лікарського засобу на ринок. Основними недоліками моніторингу явищ на рецептурні лікарські засоби є значна втрата при спостереженні, відносно коротка тривалість спостереження, селективний відбір, селективне повідомлення та обмеження сфери дії досліджуваними лікарськими засобами, що застосовуються виключно в лікарнях. Проте при моніторингу явищ на рецептурні препарати може бути зібрана більш детальна інформація щодо побічних явищ від більшої кількості лікарів та/або пацієнтів.

VIII. Додаток 1.1.1.3. Реєстри *(Registries)*

Реєстр – це організована система, що використовує методи спостереження для збору однорідних даних щодо специфічних наслідків лікування у популяції, яка визначена за певним захворюванням, станом організму або експозицією. Реєстр може використовуватися як джерело даних, в рамках якого можна проводити дослідження.

Включення в реєстр, як правило, визначається діагнозом захворювання, призначеним лікарським засобом або обома (пацієнти з певним захворюванням, яких лікують певним лікарським засобом, визначеною діючою речовиною або будь-яким лікарським засобом визначеного класу). Вибір популяції реєстру та дизайну реєстру повинен визначатися цілями, виходячи з результатів, які будуть оцінювати, та аналізів і порівнянь, які будуть проводити.

Реєстри особливо корисні, коли стосуються рідкісних захворювань, рідкісної експозиції або спеціальної популяції. У багатьох випадках реєстри можуть наповнюватися даними про результати, сплутуючі змінні, модифікатори ефектів, які отримані через поєднання з іншими існуючими базами даних, такими як, національні реєстри ракових захворювань, базами даних виписаних рецептів або записів про смертність.

В залежності від їхньої цілі реєстри можуть надавати дані щодо пацієнта, захворювання та результату лікування та про їхні детермінанти. Дані щодо результатів можуть включати дані щодо повідомлених результатів лікування у пацієнтів, клінічних станів, моделей застосування лікарських засобів, безпеки та ефективності. Підтверджено, що інколи реєстри можуть бути єдиною можливістю надати уявлення про аспекти ефективності лікарського засобу. Проте реєстри спостережень не повинні використовуватися для демонстрації ефективності. Якщо ефективність була продемонстрована в рандомізованих клінічних дослідженнях, реєстри пацієнтів можуть бути корисними для вивчення ефективності в гетерогенних популяціях, модифікаторів ефекту, таких як, дози, які були призначені лікарями, та які можуть відрізнятися від тих, які застосовувалися в рандомізованих клінічних дослідженнях, підгруп пацієнтів, які визначені за змінними, такими як, вік, супутні захворювання, застосування супутнього лікування або генетичними факторами, або факторами пов’язаними з певною країною або системою охорони здоров’я.

Якщо дані наявні або можуть збиратися, реєстри пацієнтів можуть використовуватися для порівняння ризиків між різними групами. Наприклад, дослідження випадок-контроль може проводитись для порівняння експозиції лікарським засобам випадків серйозних побічних реакцій, вибраних з реєстру, з контрольними випадками, відібраними серед пацієнтів в межах або поза межами реєстру. Подібним чином когортне дослідження може включатися в реєстр. Дизайн випадок-контроль може також застосовуватися (див. VIII. Додаток 1.1.2.4.).

Реєстри пацієнтів можуть містити інформацію про вплив лікарського засобу в певних популяціях, наприклад, у вагітних. За пацієнтами можуть спостерігати протягом тривалого часу та включати їх до когортного дослідження для збору даних про побічні явища, використовуючи стандартизовані анкети. За допомогою простих когортних досліджень можна підрахувати частотність, проте без групи порівняння неможливо оцінити будь-який зв'язок між експозицією та результатами. Однак, їх можна застосовувати для посилення сигналу, зокрема, для рідкісних явищ. Цей тип реєстру може бути дуже корисним для вивчення безпеки препаратів-сиріт, зареєстрованих для лікування специфічних захворювань.

VIII. Додаток 1.1.2. Дослідження за даними спостережень *(Observational studies)*

Традиційні епідеміологічні методи є ключовим компонентом для оцінки побічних явищ. Існує низка дизайнів досліджень за даними спостережень**,** які застосовні для оцінки сигналів, що виявлені за допомогою спонтанних повідомлень, програм активного фармаконагляду або серії випадків. Основні з них – це дослідження методом поперечного зрізу, дослідження випадок-контроль та когортні дослідження, що ґрунтуються на зборі первинних даних або повторному використанні існуючих даних.

VIII. Додаток 1.1.2.1. Дослідження методом поперечного зрізу *(Cross-sectional study)*

Дослідження методом поперечного зрізу передбачає збір даних щодо групи пацієнтів в певний час (або інтервал часу) незалежно від експозиції або стану захворювання. Ці типи досліджень використовуються переважно для збору даних для аналізу чи для екологічного аналізу. Недоліком досліджень методом поперечного зрізу є неможливість відстеження часового зв'язку між експозицією та результатом, що обмежує їх використання для етіологічного дослідження, крім випадків, якщо експозиція не змінюється з часом. Ці дослідження найкраще використовувати для вивчення розповсюдженості захворювання в конкретний момент часу або для вивчення тенденцій з часом, якщо можна проводити збір даних через певні проміжки часу. Ці дослідження можна також застосовувати для вивчення зв'язку на початковій стадії між експозицією та результатом в екологічних аналізах.

VIII. Додаток 1.1.2.2. Когортне дослідження *(Cohort study)*

У когортному дослідженні популяція з ризиком розвитку явища, що представляє інтерес, спостерігається протягом деякого часу на предмет виникнення такого явища. Інформація щодо статусу експозиції відома для кожного учасника дослідження впродовж усього періоду спостереження. В деякий момент часу протягом спостереження учасник дослідження може зазнати впливу лікарського засобу, але не зазнати впливу в інший момент часу. Оскільки відома експозиція популяції під час спостереження, можна підрахувати показник частоти. В багатьох когортних дослідженнях, що вивчають експозицію лікарським(и) засобом(ами), групи порівняння, що представляють інтерес, обираються на основі застосування лікарського засобу та спостерігаються протягом деякого періоду часу. Когортні дослідження корисні, коли крім відносних ризиків побічних явищ існує необхідність знати частоту розвитку побічних явищ. Використовуючи одне й теж когортне дослідження, можна оцінити багато побічних явищ. Складнощі може викликати залучення достатньої кількості пацієнтів, які зазнали впливу лікарського засобу, що представляє інтерес (наприклад, у випадку препарату-сироти), або дослідження дуже рідкісних результатів. Відбір пацієнтів для когортних досліджень може здійснюватися з великих автоматизованих баз даних або з наявних даних, зібраних спеціально для даного дослідження. Крім того, когортні дослідження можуть використовуватися для вивчення питань безпеки у особливих популяціях (люди похилого віку, діти, пацієнти з супутніми захворюваннями, вагітні) шляхом додаткового набору цих пацієнтів або розподілу когорти на групи у випадку достатньої кількості пацієнтів.

VIII. Додаток 1.1.2.3. Дослідження випадок-контроль *(Case-control study)*

У дослідженні випадок-контроль визначаються випадки захворювання (або явища) та включаються у контрольну групу пацієнти з вихідної популяції, у яких спостерігаються випадки, але які на момент відбору не мали захворювання чи явища, яке представляє інтерес. Різниця експозиції потім порівнюється між двома групами. Набір пацієнтів може проводитися з існуючої бази даних або може використовуватися підхід польового дослідження, при якому дані збираються спеціально для даного дослідження випадок-контроль. Якщо проводиться пошук інформації з безпеки для особливих популяцій, випадки та контролі можуть класифікуватися за популяцією, яка представляє інтерес (наприклад, люди похилого віку, діти, вагітні жінки). Наявні великі бази даних окремих популяцій є практичним та ефективним засобом забезпечення необхідними даними щодо експозиції та медичних результатів у відносно короткий період часу. Дослідження випадок-контроль особливо корисне, якщо метою є дослідити, чи існує зв’язок між лікарським засобом (або декількома лікарськими засобами) та одним певним рідкісним побічним явищем, а також визначити різні фактори ризику побічних явищ. До факторів, які представляють інтерес, належать такі захворювання, як, наприклад, порушення функції нирок

та печінки, які можуть змінювати зв'язок між експозицією лікарським засобом та побічним явищем. Якщо всі випадки, що представляють інтерес (або добре визначена частина випадків), в зоні охоплення зареєстровані, а частина контролів з вихідної популяції відома, в дослідженні випадок-контроль можна визначити абсолютну частоту явищ.

У випадку, коли вихідна популяція дослідження випадок-контроль є добре визначеною групою або зоною охоплення, існує можливість провести в ній випадкову вибірку для формування контрольної групи. В цих ситуаціях через те, що вибіркова частина випадків та контролів відома, дослідження випадок-контроль може також надати дані абсолютної частоти явищ. Назва «вкладене дослідження випадок-контроль» була придумана для позначення тих досліджень, в яких контрольна вибірка ґрунтується на густоті (наприклад, контрольна група представляє розподіл експозиції в людино-часі у вихідній популяції). Ще одним різновидом є дослідження випадок-когорта, у якому контрольна вибірка виконується серед тих осіб, які складають вихідну популяцію, незалежно від тривалості часу, протягом якого вони входили до її складу. Підхід випадок-контроль може також встановлюватися як постійна схема для виявлення та кількісного визначення ризиків (спостереження випадок-контроль). Цієї стратегії дотримувалися при рідкісних захворюваннях з урахуванням відповідної етіології, що характерна для лікарських засобів, включаючи патологічні зміни крові або серйозні шкірні порушення.

VIII. Додаток 1.1.2.4. Дизайни дослідження з вивчення лише випадків

Дизайни дослідження з вивчення лише випадків були запропоновані для оцінки зв'язку між періодичними експозиціями та короткостроковими явищами, включаючи самоконтрольовані дослідження серії випадків, перехресне порівняння випадків та контрольовані дослідження випадок-час. У цих дизайнах використовують лише випадки, а контрольну інформацію самостійно отримують з «особа-час» досвіду випадків. Однією з важливих переваг цих дизайнів є те, що сплутуючі змінні, які не змінюються з часом у осіб, автоматично приводяться у відповідність. Проте дизайни дослідження з вивчення лише випадків не можуть використовуватися за всіх умов, наприклад, коли точну дату початку захворювання важко встановити або при оцінці хронічних експозицій.

VIII. Додаток 1.1.3. Клінічні випробування *(Clinical trials)*

Якщо в дореєстраційних клінічних випробуваннях були виявлені важливі ризики, для оцінки механізму дії побічної реакції можуть вимагатися подальші клінічні випробування. Якщо дослідження є клінічним випробовуванням, до нього мають застосовуватися положення Директиви 2001/20/ЄС [15], положення Порядку проведення клінічних випробувань [16]N. У деяких випадках можуть проводитись фармакодинамічні та фармакокінетичні дослідження для визначення, чи може певна схема прийому

піддавати пацієнтів підвищеному ризику розвитку побічних явищ. Генетичне дослідження може також надавати інформацію про те, яка група пацієнтів може піддаватися підвищеному ризику виникнення побічних реакцій. Крім того, на підставі фармакологічних властивостей та очікуваного застосування лікарського засобу в клінічній практиці може вимагатися проведення спеціальних досліджень для вивчення потенційних взаємодій лікарських засобів та взаємодій лікарських засобів з продуктами харчування. Такі дослідження можуть включати фармакокінетичні дослідження популяції та клінічну апробацію лікарського засобу у пацієнтів та у здорових добровольців.

Інколи потенційні ризики чи непередбачена користь в особливих популяціях можуть визначатися в дореєстраційних клінічних дослідженнь, однак їх не неможливо повністю оцінити внаслідок невеликого розміру вибірки або через виключення субпопуляцій пацієнтів з цих клінічних досліджень. Ці популяції можуть включати людей похилого віку, вагітних, дітей або пацієнтів з порушеннями функції нирок чи печінки. Метаболізм лікарського засобу у дітей, людей похилого віку та осіб з супутніми захворюваннями може відрізнятися від такого у пацієнтів, які зазвичай залучаються до клінічних досліджень. Тому можуть проводитися подальші клінічні дослідження для визначення та оцінки величини ризику (або користі) у таких популяціях.

VIII. Додаток 1.1.3.1. Масштабні дослідження за спрощеною процедурою *(Large simple trials)*

Масштабне просте дослідження є особливою формою клінічного дослідження, в якому велика кількість пацієнтів рандомізована для лікування, але збір даних та моніторинг зводиться до мінімуму, що відповідає меті дослідження, бути відносно невеликим навантаженням. Подібним чином, в популяції пацієнтів може проводитися стандартизований нагляд, який, як правило, відповідає нормальній клінічній практиці. Такий дизайн може використовуватися в фармаконагляді для з'ясування профілю користь-ризик лікарського засобу за межами формальних/традиційних параметрів клінічного дослідження та/або для повної оцінки ризику критичного, але відносно рідкісного побічного явища. Термін «спрощений» стосується структури, а не збору даних. Він використовується відносно ситуацій, в яких збирається обмежена інформація відносно експозиції, результатів та потенційних сплутуючих факторів для гарантування можливості залучення великої кількості пацієнтів в експериментальний дизайн, а термін не може адекватно відображати складність проведених досліджень. Ці дослідження відносяться до клінічних. У цьому контексті визначення прагматичне дослідження та масштабне просте дослідження є синонімічними.

VIII. Додаток 1.1.4. Дослідження застосування лікарського засобу *(Drug utilization studies)*

Дослідження застосування лікарського засобу (DUS) описують призначення та застосування лікарського засобу в стандартній клінічній практиці у великих популяціях, в тому числі у осіб похилого віку, дітей, вагітних чи пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок. Ці популяції часто не прийнятні для виключення в рандомізовані клінічні дослідження. Розподіл за віком, статтю, супутнім лікуванням та іншими характеристиками дозволяє всебічно охарактеризувати пацієнтів, які проходять лікування, включаючи розподіл тих чинників, що можуть вплинути на клінічні, соціальні та економічні результати. Такі дослідження дають змогу отримати дані знаменника для визначення частоти побічних явищ. Дослідження застосування лікарських засобів (DUS) використовувалися для вивчення впливу регуляторних заходів та уваги засобів масової інформації до застосування лікарських засобів в щоденній медичній практиці, для вивчення зв'язку між рекомендованою та дійсною клінічною практикою, для моніторингу медичних помилок та для визначення загрози зловживання лікарським засобом шляхом з'ясування, чи застосовують пацієнти підвищені дози, або існування доказів невідповідного повторного призначення. Дослідження застосування лікарських засобів (DUS) особливо практичні, як перший етап в дизайні ПДБЛЗ для отримання достатнього розуміння характеристик популяції споживачів досліджуваних лікарських засобів та визначення найбільш відповідного компаратора, а також важливих потенційних сплутуючих факторів, які слід розглянути. Вони також корисні, тому що вони першими вказують на рівень впливу на здоров'я населення, який передбачається, якщо існує дійсний причинно-наслідковий зв'язок між експозицією, що представляє інтерес, та побічним явищем, наприклад, встановлений розмір популяції, що експонується, масштаб застосування не за показанням та ін. З регуляторною метою дослідження застосування лікарських засобів (DUS) для яких головною метою є збільшення знань про безпеку лікарських засобів або ефективність заходів з мінімізації ризиків можуть класифікуватися як ПДБЛЗ (див. модуль VIII.B.1.)

VIII. Додаток 1.2. Джерела даних

Фармакоепідеміологічні дослідження можуть проводитись з використанням різних джерел даних. Традиційно польові дослідження вимагались для отримання необхідних даних щодо експозиції, результатів лікування, потенційних сплутуючих факторів та інших змінних шляхом опитування відповідних суб'єктів (наприклад, пацієнтів, родичів) або перегляду медичної документації на паперових носіях. Поява автоматизованих медичних баз даних значно підвищила ефективність фармакоепідеміологічного дослідження. Існує два основних види автоматизованих баз даних: такі, що містять загальну медичну інформацію, включаючи, призначення, діагностику, направлення, виписка з історії хвороби, та такі, що створюються з адміністративною метою,

що вимагає зв’язку між аптечними та медичними базами даних. Такі бази даних можуть включати мільйони пацієнтів та дозволяють проводити великі дослідження. Значним обмеженням проте часто є відсутність довготривалого спостереження та послідовного лівого та правого цензурування даних. Також ці бази даних можуть не містити детальної та точної інформації необхідної для деяких досліджень, такої як, валідована діагностична інформація або лабораторні дані, тому необхідно переглядати медичну документацію на паперових носіях для встановлення та валідації результатів тесту та медичних діагнозів. В залежності від результату, що представляє інтерес, валідація може вимагати підходу в залежності від кожного конкретного випадку або лише огляду рандомізованої вибірки випадків. Інші ключові аспекти можуть вимагати валідації, якщо необхідно. Існує багато баз даних для потенційного використання в фармакоепідеміологічних дослідженнях або в їхній валідаційній фазі.

Власники реєстраційних посвідчень повинні обирати найкраще джерело даних з урахуванням його валідності (наприклад, повнота відповідної інформації, можливість перевірки результатів) та критеріїв ефективності (наприклад, часовий діапазон для надання результатів). Слід також враховувати і зовнішню валідність. Обране для дослідження джерело даних, за можливості, повинно охоплювало популяцію, в якій виявлена проблема з безпеки. У випадку залучення іншої популяції власнику реєстраційного посвідчення слід оцінити розбіжності, які можуть існувати у відповідних змінних (наприклад, вік, стать, спосіб застосування лікарського засобу), та їхній потенційний вплив на результати дослідження. При статистичному аналізі слід дослідити потенційний вплив відхилень таких змінних.

При використанні будь-якого джерела даних слід дотримуватися правил забезпечення конфіденційності персональних даних.

VIII. Доповнення I. Вимоги та рекомендації щодо подання інформації про неінтервенційні післяреєстраційні дослідження з безпеки

VIII. Доповнення I.1. Вступ

У цьому Додатку надається додаткова інформація про правові вимоги (що позначаються модальним дієсловом «повинен») та рекомендації (що позначаються модальним дієсловом «слід») щодо подання протоколів дослідження, звітів про хід дослідження та заключних звітів про дослідження для неінтервенційних післяреєстраційних досліджень з безпеки (далі –ПДБЛЗ) до національних уповноважених органів та ЕМА. У ньому також надається додаткова інформація про реєстрацію неінтервенційних ПДБЛЗ у Реєстрі післяреєстраційних досліджень ЄС (EU PAS Register). У ньому не надаються рекомендації щодо передання інформації до комітетів з етики, національних наглядових рад або інших органів, що існують на місцях відповідно до національного законодавства.

VIII. Доповнення I.2. Реєстрація дослідження

Відповідно до додатку III.3 ІП 520/2012 [6] (*Формат заключного звіту про дослідження*) для неінтервенційних ПДБЛЗ, що проводяться на виконання зобов'язань, заключний звіт дослідження повинен включати дату реєстрації дослідження в електронному реєстрі досліджень в якості важливого етапу. У розділі VIII.B.2. також стверджується, що власникам реєстраційних посвідчень слід також реєструвати усі неінтервенційні ПДБЛЗ, що проводяться за власною ініціативою в ЄС або вимагаються планом управління ризиками, що узгоджений в ЄС. Неінтервенційне ПДБЛЗ слід реєструвати перед початком дослідження або якомога раніше, а також до реєстру слід завантажувати протокол дослідження (та зміни до нього), звіти про хід дослідження, а також заключний звіт про результати дослідження.

EU PAS Register – це реєстр післяреєстраційних досліджень, вільний доступ до якого надається на веб-сторінці EU PAS Register[91], що слугує в якості електронного реєстру досліджень, що згадується у Додатку III ІП 520/2012 [6]. Інформація, що вимагається на момент реєстрації дослідження у EU PAS Register, включає адміністративні деталі, цілі дослідження та методологічні аспекти. Можна завантажувати протокол дослідження, звіт про дослідження та інші документи. Адміністративна інформація включає інформацію про те, чи дослідження проводиться на вимогу регуляторного органу, категорію плану управління ризиками, якщо застосовується, інформацію про долю фінансування з різних джерел та країн, де буде проводитися дослідження. Якщо у записах стосовно нового зареєстрованого дослідження зазначено, що дослідження проводиться на вимогу регуляторного органу, фінансується навіть частково фармацевтичною компанією та проводиться принаймні в одній країні ЄС, ЕМА надсилає повідомлення з повною назвою дослідження, назвою організації(й), що фінансує(ють), назвою країни, де проводитиметься дослідження та посилання на веб-сторінку з записами про поточне дослідження усім національним уповноваженим органами держав ЄС. Це повідомлення призначено для систематичного інформування держав ЄС про публічну реєстрацію післяреєстраційцного дослідження з безпеки, що проводиться на вимогу регуляторного органу, фінансується власником реєстраційного посвідчення та проводиться на його території.

Завантаження протоколу дослідження, звіту(ів) про хід дослідження та заключного звіту про дослідження у EU PAS Register не є правовим зобов'язанням. Отже, реєстрація неінтервенційних ПДБЛЗ в EU PAS Register не може бути єдиними каналом подання цих документів до національних уповноважених органів та ЕМА.

[91] http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml

VIII. Доповнення I.3. Вимоги та рекомендації для неінтервенційних ПДБЛЗ, що проводяться на виконання зобов'язань, встановлених уповноваженим органом ЄС

Ці дослідження включають неінтервенційні ПДБЛЗ категорій 1 та 2 досліджень, що описані у Модулі V НПФ.

Проект протоколу, оновлений протокол дослідження після внесення значущої зміни та заключний звіт про дослідження повинні надаватися відповідно до встановленої процедури до PRAC, EMA, або національного уповноваженого органу держави ЄС, що зобов'язала проводити дослідження, якщо дослідження проводиться тільки в одній державі ЄС (статті 107n-107p Директиви 2001/83/ЄС [1]). Заключний звіт про дослідження слід надати протягом 12 місяців після закінчення збору даних (стаття 107p(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Відповідно до статті 107m(5) Директиви 2001/83/ЄС [1]) національний уповноважений орган може вимагати від власника реєстраційного посвідчення подання звітів про хід дослідження до уповноважених органів держав ЄС, у яких проводиться дослідження. Національні уповноважені органи усіх держав ЄС, у яких проводиться дослідження, за виключенням Данії, стверджували, що вони вимагають подання звітів про хід дослідження. Звіти про хід дослідження слід також надавати до EMA стосовно лікарських засобів, що зареєстровані за централізованою процедурою.

VIII. Доповнення I.4. Вимоги та рекомендації для неінтервенційних ПДБЛЗ, що проводяться за власною ініціативою

Ці дослідження включають неінтервенційні ПДБЛЗ категорії 3, що описана у Модулі V НПФ, та інші неінтервенційні ПДБЛЗ, що проводяться за власною ініціативою власниками реєстраційних посвідчень.

Відповідно до статті 107m(6) Директиви 2001/83/ЄС [1] протягом 12 місяців з дати закінчення збору даних заключний звіт про дослідження повинен надаватися за національними процедурами до уповноважених органів держав ЄС, у яких проводилося дослідження.

Відповідно до статті 107m(5) Директиви 2001/83/ЄС [1] національний уповноважений орган може вимагати від власника реєстраційного посвідчення подання протоколу дослідження та звітів про хід дослідження до уповноважених органів держав ЄС, у яких проводиться дослідження. Національні уповноважені органи таких держав ЄС, у яких проводиться дослідження, встановили, що вони вимагають подання протоколу дослідження та звітів про хід дослідження за національними процедурами: Австрія, Болгарія, Хорватія, Чеська Республіка, Франція, Німеччина, Італія, Литва, Нідерланди, Португалія, Румунія, Словаччина, Словенія, Іспанія.

Для досліджень категорії 3 звіти про хід дослідження слід також надавати до ЕМА (стосовно лікарських засобів, що зареєстровані за централізованою процедурою).

Відповідно до рекомендацій Модулю V НПФ для досліджень категорії 3 протокол дослідження слід також надавати разом з планом управління ризиками.

Частина IX

МОДУЛЬ IX – УПРАВЛІННЯ СИГНАЛОМ

IX.A. Вступ

Звіт VIII Робочої групи Ради міжнародних організацій з медичних наук «Практичні аспекти виявлення сигналу у фармаконагляді» (CIOMS, Женева, 2010) визначає сигнал як інформацію, що надходить з одного або декількох джерел (включаючи спостереження та експерименти), яка свідчить про новий потенційно причинно-наслідковий зв'язок або новий аспект відомого зв'язку між втручанням та явищем або низкою пов'язаних явищ, будь-яких несприятливих чи сприятливих подій, що вважається достатньо вірогідним для обґрунтування.

В контексті цього модулю буде розглядатися тільки нова інформація, що має відношення до побічних ефектів.

Для припущення нового потенційного причинно-наслідкового зв'язку або нового аспекту відомого зв'язку будь-який сигнал слід підтвердити із урахуванням інших значущих джерел інформації.

Процес управління сигналом можна визначити як послідовність дій, що здійснюються для визначення, на підставі вивчення повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (ICSR), згрупованих даних активних систем нагляду або досліджень, інформації з літератури або інших джерел даних, чи існують нові ризики, що пов'язані з діючою речовиною або лікарським засобом, або відомі ризики змінилися. Процес управління сигналом має включати всі етапи: початкове виявлення сигналу; його валідації та підтвердження; аналіз та визначення пріоритетів; оцінку сигналу для рекомендації заходів, а також відстеження заходів, що вжиті, та будь-яких рекомендацій, що надаються (стаття 21(1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2]).

В ЄС та Україні[N] процес управління сигналом здійснюється усіма зацікавленими сторонами, що залучені до моніторингу безпеки лікарських засобів, включаючи пацієнтів, працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою, власників реєстраційних посвідчень, регуляторні органи, наукові комітети та органи, що приймають рішення (такі як уповноважені органи країн ЄС та Європейська Комісія (ЄК)).

У той час, як база даних EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]) є основним джерелом інформації щодо фармаконагляду, процес управління сигналом охоплює сигнали, що надходять не лише з бази даних EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]), або прямо не підтримуються базою даних EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]). Для моніторингу даних в базі даних EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]) розглядаються лише сигнали, що пов'язані з побічними реакціями (стаття 19(1) ІП 520/2012 [6]).

Регламент (ЄС) № 1235/2010 [4], що вносить зміни до Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], Директива 2010/84/ЄС [3], що вносить зміни до Директиви 2001/83/ЄС[1] та ІП 520/2012 [6] щодо впровадження заходів з фармаконагляду, що передбачені у Регламенті (ЄС) № 726/2004 [5] та Директиві 2001/83/ЄС [1], включають положення щодо управління сигналом в Європейському Союзі.

Метою цього модулю є:

- надання загальних рекомендацій та вимог до структур та процесів, що включені до управління сигналом (розділ IX.B.);
- опис, ролі цих структур та процесів при здійсненні фармаконагляду та функціонуванні регуляторної системи (розділ IX.C.).

IX.B. Структури та процеси

IX.B.1. Джерела даних та інформація

Джерела ідентифікації нових сигналів різноманітні. Вони потенційно включають всю наукову інформацію про застосування лікарських засобів, включаючи якість, доклінічні дані, клінічні дані, дані з фармаконагляду та фармакоепідеміологічні дані. Певні джерела для сигналів включають системи повідомлень про спонтанні побічні реакції, системи активного нагляду, неінтервенційні дослідження, клінічні дослідження, наукову літературу та інші джерела інформації.

Сигнали зі спонтанних повідомлень можна виявити під час моніторингу повідомлень про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою, у базах даних побічних реакцій, у статтях наукових публікацій або при розгляді інформації, що надана власниками реєстраційних посвідчень в контексті регуляторних процедур (наприклад, внесення змін, перереєстрації, післяреєстраційних зобов’язань, регулярно оновлюваних звітів з безпеки, нових редакцій плану управління ризиками або в контексті іншої діяльності, що має відношення до моніторингу співвідношення користь/ризик лікарських засобів).

Спонтанні повідомлення про побічні реакції можна також надавати до токсикологічних центрів, інформаційних тератологічних служб, програм нагляду за вакцинами, систем повідомлень, що встановлені власниками реєстраційних посвідчень, та будь-яких інших структурованих та організованих схем збору даних, що дозволяють пацієнтам та працівникам з медичною та/або фармацевтичною освітою повідомляти про підозрювані побічні реакції на лікарські засоби. Уповноваженим органам слід зв’язуватися з іншими установами або організаціями, що управляють такою системою повідомлень, щоб бути інформованими щодо цих підозрюваних побічних реакцій.

Завдяки збільшенню кількості спонтанних повідомлень, введенню електронного подання повідомлень про безпеку пацієнтами або власниками реєстраційних посвідчень до уповноважених органів, виявлення сигналу наразі

все більше ґрунтується на регулярному моніторингу великих баз даних, таких як база даних EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]).

Сигнали можуть виникати з широкого спектру різних типів досліджень, включаючи дослідження якості, доклінічні, інтервенційні та неінтервенційні дослідження, системні огляди та мета-аналізи. До інтервенційних та обсерваційних досліджень можна залучати та спостерігати певну популяцію досліджуваних, у яких можуть розвинутися побічні реакції. Огляд згрупованих даних та статистичні аналізи можуть також вказувати на підвищений ризик побічного явища, який буде в подальшому досліджуватися як сигнал.

Власникам реєстраційних посвідчень слід ідентифікувати опубліковані результати релевантних досліджень шляхом скринінгу наукової літератури. Для отримання загальних рекомендацій з проведення пошуку даних у літературі див. модуль VI.

Власникам реєстраційних посвідчень слід регулярно відстежувати за допомогою усіх наявних та доступних ресурсів, включаючи Інтернет у межах відповідальності, що зазначені у модулі VI, потенційні повідомлення про підозрювані побічні реакції, які можуть характеризувати новий сигнал. Власникам реєстраційних посвідчень або уповноваженим органам слід у подальшому шукати додаткову інформацію щодо підозрюваних побічних реакцій, про які їм стало відомо з будь-якого джерела. Підозрювані побічні реакції слід підтверджувати, якщо можливо, за допомогою інших джерел даних, таких як EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]).

IX.B.2. Методологія виявлення сигналу

В якості загального принципу для виявлення сигналу слід додержуватися визнаної методології, що може варіюватися залежно від типу лікарського засобу, який вона має охоплювати. Наприклад, вакцини можуть мати інші методологічні підходи ніж лікарські засоби у традиційному їх розумінні.

Виявлення сигналів має ґрунтуватися на багатосторонньому підході. Виявлення сигналу у базі даних EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]) необхідно доповнювати статистичним аналізом (стаття 19(2) ІП 520/2012 [6]).

Для визначення доказової цінності (тобто підтвердження доказу) сигналу необхідно застосовувати визнану методологію із врахуванням клінічного значення, кількісної сили зв'язку, послідовності даних, співвідношення експозиція-реакція, біологічної вірогідності, експериментальних даних, можливих аналогій, а також характеру та якості даних (стаття 20(1) ІП 520/2012 [6]).

Різні фактори можна враховувати для визначення пріоритетності сигналів, а саме, чи зв'язок або діюча речовина/лікарський засіб є новими, сила зв'язку, серйозність даної реакції залучені та документування повідомлень у базі даних EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]) (стаття 20(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку[N] [2]).

IX.B.3 Процес управління сигналом

IX.B.3.1 Введення

Процес управління сигналом включає такі стадії:

- виявлення сигналу;
- валідація сигналу;
- аналіз ти визначення пріоритетності сигналу;
- оцінка сигналу;
- рекомендація щодо дій;
- обмін інформацією.

Управління сигналом, як правило, передбачає здійснення зазначених вище етапів у логічній послідовності. Однак широкий діапазон джерел інформації, наявних для виявлення сигналу, може вимагати певної гнучкості в здійсненні управління сигналом, наприклад:

1) коли виявлення сигналу головним чином ґрунтується на розгляді повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, ця діяльність може включати підтвердження та попереднє визначення пріоритетності будь-якого виявленого сигналу;

2) коли сигнал виявляється на підставі результатів дослідження, як правило, неможливо або недоцільно оцінювати кожний індивідуальний випадок, та для підтвердження може знадобитися збір додаткових даних;

3) рекомендація заходів (що супроводжуються рішенням згідно законодавства) та обмін інформацією, яку слід розглядати на кожному етапі процесу.

В контексті цієї настанови сигнали, що надходять з моніторингу даних систем спонтанних повідомлень, розглядаються як початкова точка для процесу управління сигналом. Ті самі принципи слід застосовувати до даних, що надходять з інших джерел.

IX.B.3.2. Виявлення сигналу

Детальну настанову щодо методів виявлення сигналу можна знайти у Звіті VIII Робочої групи Ради міжнародних організацій з медичних наук «Практичні аспекти виявлення сигналу у фармаконагляді» (CIOMS, Женева, 2010) та в Настанові із застосування статистичних методів виявлення сигналу в Системі аналізу даних EudraVigilance (Doc. Ref.EMEA/106464/2006 rev. 1) (в Україні – АІСФ [N]).

Будь-який метод, що використовується для виявлення сигналів повинен враховувати зазначені нижче принципи:

- метод, що застосовується, повинен відповідати набору даних (наприклад, складні статистичні інструменти не застосовуються для аналізу незначних даних;
- слід розглядати дані з усіх відповідних джерел;
- на місцях слід встановити системи для забезпечення якості діяльності з виявлення сигналу;
- будь-які результати огляду сукупних даних повинна своєчасно оцінювати особа з відповідною кваліфікацією;
- процес слід адекватно задокументувати, включаючи обґрунтування методу та зазначення періодичності діяльності з виявлення сигналу.

Виявлення сигналів може проводитися на підставі огляду повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, на підставі статистичного аналізу у великих базах даних або на підставі їх обох.

IX.B.3.2.1. Розгляд (аналіз) індивідуальних випадків, пов'язаних з безпекою

Як зазначено у модулі VI, повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою можуть надходити із системи спонтанного рапортування, післяреєстраційних досліджень з безпеки та моніторингу літератури. Навіть одного повідомлення про серйозну або тяжку побічну реакцію (наприклад, один випадок токчисного епідермального некролізу, апластичної анемії або трансплантації печінки) може буде достатньо для формування сигналу та впровадження подальших заходів. У цьому разі потрібно здійснювати огляд спонтанних повідомлень про побічні реакції та враховувати кількість випадків (після виключення дублікатів), демографічні дані пацієнтів (включаючи вік та стать), підозрюваний лікарський засіб (включаючи дозу, що вводиться, склад) та підозрювану побічну реакцію (включаючи ознаки та симптоми), зв'язок у часі, клінічний результат відносно продовження або припинення застосування лікарського засобу (тобто інформацію про відміну/повторне призначення). Під час оцінки оцінки причинно-наслідкового зв'язку слід враховувати наявність потенційних альтернативних причин, включаючи інші лікарські засоби, що одночасно приймаються, основне захворювання, оцінку інформатором причинно-наслідкового зв'язку та ймовірності біологічного та фармакологічного зв'язку.

IX.B.3.2.2. Статистичні аналізи

Виявлення сигналу все частіше базується на регулярному періодичному моніторингу великих баз даних спонтанних повідомлень про побічні реакції. Такі бази даних дозволяють створювати статистичні звіти, що надають інформацію про побічні реакції, що одержані за певний період часу відносно певних діючих речовин або лікарських засобів. Розроблені різні методи для статистичного визначення непропорціональної подачі повідомлень, наприклад, більш високий показник повідомлень, ніж очікувалось для підозрюваної

побічної реакції на діючу речовину/лікарський засіб, що розглядається, порівняно з усіма іншими діючими речовинами/лікарськими засобами у базі даних, (виражені, наприклад, як нижня межа пропорційного показника повідомлень ≥1). Беручи до уваги обмеження цих методів, сама статистика непропорційної подачі повідомлень не обов'язково вказує на те, що існує сигнал для подальшого дослідження, або на те, що існує причинно-наслідковий зв'язок.

Використання статистичних інструментів може не підходити до всіх ситуацій. Розмір набору даних, повноту наявної інформації та тяжкість побічної(их) реакції(й) слід враховувати при застосуванні статистичних методів та виборі критеріїв для виявлення сигналів.

Періодичність, з якою слід створювати та розглядати статистичні звіти, може варіюватися відповідно до діючої речовини/лікарського засобу, показання до застосування та будь-яких відомих потенційних або ідентифікованих ризиків. Деякі діючі речовини/лікарські засоби можуть також вимагати підвищеної частоти моніторингу даних (див. IX.C.2). Тривалість цієї підвищеної частоти моніторингу також може варіюватися та бути гнучкою відносно накопичення знань про профіль ризику, що пов'язаний із застосуванням діючої речовини/лікарський засіб, що оцінюється.

IX.B.3.2.3. Комбінація статистичних методів та огляд повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою

Статистичні звіти можуть розроблятися для функціонування інструментів для ідентифікації підозрюваних побічних реакцій, що відповідають заздалегідь визначеним критеріям частоти, тяжкості, клінічного значення, нових даних або статистичного зв'язку. Такі інструменти фільтрування можуть полегшити вибір повідомлень про побічні реакції, що повинні розглядатися на першому етапі. Пороги, що застосовуються в цьому процесі фільтрації (наприклад, повідомлені щонайменше 3 випадки) можуть варіюватися відповідно до ступеню застосування лікарських засобів, й таким чином, потенційного впливу на громадське здоров'я.

Незалежно від статистичного методу, що застосується, якщо статистичні звіти використовуються для автоматизації скринінгу бази даних, до виявлення сигналу слід завжди включати клінічну оцінку, а відповідні повідомлення про побічні реакції слід розглядати в індивідуальному порядку із врахуванням їх клінічного значення (IX.B.3.2.1.).

Тому статистичний метод слід вважати підтримуючим інструментом у загальному процесі виявлення сигналу та його наступної валідації.

IX.B.3.3. Валідація сигналу

Валідація сигналу – це процес оцінки даних, що свідчить про виявлений сигнал та підтверджує, що наявна документація містить достатньо доказів, що

демонструють наявність нового потенційного причинно-наслідкового зв’язку або новий аспект відомого зв’язку, та тому обґрунтовує подальший аналіз (стаття 21(1) ІП 520/2012 [6]).

Для валідації сигналу до уваги слід брати наступне:

а) клінічне значення, включаючи, наприклад:

- силу доказу причинного впливу (наприклад, кількість повідомлень, експозицію, зв’язок у часі, ймовірний механізм, інформацію про відміну/повторне призначення, альтернативне пояснення/фактори, що спотворюють результат);
- серйозність та тяжкість реакції та її наслідки;
- нові дані про реакцію (наприклад, нові та серйозні побічні реакції);
- взаємодію з іншими лікарськими засобами;
- реакції, що виникають у певних популяціях.

б) попередня інформованість:

- обсяг інформації, що вже була включена до короткої характеристики лікарського засобу або листа-вкладки;
- чи вже оцінювався зв’язок у регулярно оновлюваному звіті з безпеки або плані управління ризиками, або обговорювався на рівні наукового комітету, або підлягав регуляторній процедурі.

В принципі слід валідувати тільки новий сигнал, відносно якого відсутня попередня інформація. Однак вже відомий зв’язок може стати причиною нового сигналу, якщо очевидна частота повідомлень, його тривалість та тяжкість або зміна у попередньо повідомлених наслідках побічних реакцій (таких як нова фатальність) припускають появу нової інформації, порівняно з інформацією, що включена до короткої характеристики лікарського засобу або раніше оцінювалася уповноваженим органом.

в) наявність інших релевантних джерел інформації, що забезпечує більший набір даних щодо того самого зв’язку:

- літературні дані щодо подібних випадків;
- експериментальні результати або біологічні механізми;
- скринінг баз даних з більшими наборами даних (наприклад, EudraVigilance, коли сигнал сформувався спочатку з національної бази даних або бази даних компаній).

Величину та клінічне значення сигналу можна також вивчати за допомогою описового (дескриптивного) аналізу в інших наявних джерелах даних або за допомогою аналізу характеристик пацієнтів, які зазнали впливу лікарського засобу, та моделей застосування у них лікарського засобу.

Інколи до сигналів, валідність яких не підтверджена, повертаються при проведенні наступного аналізу, оскільки може бути доцільним подовження моніторингу потенційного сигналу, поки не буде достатньо доказів для його підтвердження. Наприклад, у наявності може бути невідповідна документація щодо випадку або наявність доказу причинно-наслідкового зв'язку тільки у деяких повідомленнях про побічну реакцію. У такому разі повідомлення про таких же проявів побічної реакції або наступні повідомлення про раніше одержані випадки, слід розглядати через відповідні інтервали часу з метою врахування всіх значущих випадків.

Власникам реєстраційних посвідчень та уповноваженим органам слід встановити системи відстеження для фіксації результату валідації сигналів, включаючи причини, з яких не здійснювалась валідація сигналів, а також інформацію, яка може полегшити подальший пошук повідомлень про побічні реакції та валідацію сигналів.

IX.B.3.4. Аналіз та визначення пріоритетності сигналу

Основний елемент процесу управління сигналом – швидка ідентифікація валідованих сигналів, що мають важливий вплив на громадське здоров'я або які можуть значно вплинути на співвідношення користь-ризик лікарського засобу у пацієнтів, яким проводиться лікування. Ці сигнали вимагають негайної уваги та визначення їх пріоритетності для подальших дій без затримки. При визначенні пріоритетності сигналу слід враховувати:

- вплив на пацієнтів в залежності від тяжкості, оборотності, потенціалу для запобігання та клінічних наслідків;
- наслідки припинення лікування для хвороби та наявність терапевтичних альтернатив;
- сила та послідовність доказів у підтримку зв'язку, наприклад, біологічна імовірність, велика кількість випадків, про які повідомлено за короткий період часу, показник непропорційності повідомлень і швидке збільшення показника з часом та ідентифікація сигналу у різних закладах (наприклад, загальна практика або стаціонари), джерела даних або країни;
- клінічний контекст (наприклад, чи зв'язок припускає клінічний синдром, який може включати інші реакції);
- вплив на громадське здоров'я, включаючи ступінь споживання лікарського засобу у загальній популяції та у спеціальних популяціях (наприклад, вагітні жінки, діти або особи похилого віку) та моделі споживання лікарського засобу (наприклад, застосування не за затвердженими показаннями або помилкове застосування). Вплив на громадське здоров'я може включати оцінку кількості пацієнтів, на яких вплинула побічна реакція, цю кількість слід розглядати відносно розміру загальної популяції, популяції з хворобою-мішенню та популяцією, якій проводилося лікування;

- підвищена частота або тяжкість відомої побічної реакції;
- нова підозрювана побічна реакція, наприклад, коли невідома підозрювана побічна реакція виникає незабаром після реєстрації нового лікарського засобу;
- чи заява на одержання реєстраційного посвідчення на нову діючу речовину ще знаходиться на розгляді.

За деяких обставин пріоритет слід віддати сигналам, що ідентифіковані відносно лікарських засобів або явищ та які представляють потенційно високий інтерес для медіа або зацікавлених сторін (у фармаконагляді), щоб якнайшвидше повідомити результат населенню та працівникам з медичною або фармацевтичною освітою.

Результат визначення пріоритетності сигналу має включати рекомендацію щодо термінів для управління сигналом.

Результат процесу визначення пріоритетності сигналу слід ввести до системи відстеження з обґрунтуванням визначеної пріоритетності.

IX.B.3.5. Оцінка сигналу

Метою оцінки сигналу є подальша оцінка валідованого сигналу з метою визначення необхідності у зборі додаткових даних або здійснення будь-яких регуляторний дій. Вона включає оцінку наявних фармакологічних, доклінічних та клінічних даних та інформації з інших джерел. Цей огляд має бути, за можливості, повним відносно джерел інформації, включаючи досьє до заяви, літературних публікацій, спонтанних повідомлень, консультацій експертів та інформації, яка відома власникам реєстраційних посвідчень та уповноваженим органам. Коли інформацію отримають із низки джерел, слід розглянути переваги та обмеження кожного джерела з метою оцінки їх внеску, щодо загальної оцінки сигналу у вигляді рекомендації для здійснення відповідних заходів. Підсумовування інформації, що надійшла із різних джерел, також вимагає вибору міжнародно узгодженого визначення випадку (наприклад, визначення випадку реакції на вакцини в межах Брайтонського співробітництва). Якщо не існує такого визначення, слід розробити оперативне визначення.

Може існувати потреба в оцінці сигналу на ширшому рівні, наприклад, на рівні терапевтичного класу або класу систем органів або на рівні стандартизованого запиту MedDRA (тобто SMQ). Пошук інформації для оцінки важливості сигналу може потребувати його розширення на інші лікарські засоби відповідної фармако-терапевтичної групи та на інші побічні реакції, так само на інші терміни, що пов’язані із складним захворюванням (наприклад, ретробульбарний неврит як можлива рання ознака розсіяного склерозу), з попередньою стадією реакції (наприклад, пролонгацією QT та тріпотінням-мерехтінням шлуночків) або з клінічними ускладненнями відповідної побічної реакції (наприклад, зневодненням та гострою нирковою недостатністю).

Збір інформації з різних джерел може займати час. Для нового сигналу серйозної або тяжкої побічної реакції слід вживати заходи на будь-якій стадії управління сигналом, включаючи виявлення, якщо вже наявна інформація підтверджує висновок про наявність потенційного ризику, якому слід запобігти або який слід вчасно мінімізувати.

IX.B.3.6. Рекомендація щодо дій

В результаті оцінки сигналу на конкретний момент часу може бути прийняте рішення про необхідність подальших дій, або про відсутність необхідності подальших дій. Хоча необхідність дій, як правило, є наступним етапом після оцінки сигналу, необхідність у діях слід розглядати протягом процесу управління сигналом, що залежить від об'єму інформації. Наприклад, перший випадок побічної реакції, що вказує на виробничий дефект, може вимагати негайного відкликання серії лікарського засобу. Наявна інформація на стадіях валідації сигналу або визначення пріоритету сигналу може стати підґрунтям для прийняття висновку, що доказ є достатньо вагомий для введення тимчасових заходів. У таких ситуаціях все ще необхідно продовжувати формальну оцінку сигналу з метою підтвердження чи не підтвердження безпеки для подовження або відміни тимчасових заходів.

Рекомендація щодо дій можуть включати:

- впровадження негайних заходів, включаючи можливість призупинення дії реєстраційного посвідчення на лікарський засіб;
- додаткової інформації, що має надати власник реєстраційного посвідчення, наприклад, для підтвердження, чи висновок має силу для всіх показань та груп пацієнтів;
- регулярного огляду сигналу, наприклад за допомогою регулярно оновлюваних звітів з безпеки (дивись модуль VII);
- додаткових досліджень або дій для мінімізації ризику;
- перегляду інформації про лікарський засіб за допомогою регуляторної процедури;
- проведення післяреєстраційного дослідження з безпеки (див. модуль VIII).

Щоразу, коли від власника реєстраційного посвідчення вимагаються дії, у вимозі слід зазначати строки, до яких дії слід закінчити, включаючи положення про звіт про виконання та проміжні результати пропорційно до тяжкості та впливу сигналу на громадське здоров'я.

IX.B.3.7. Обмін інформацією

Уповноваженими органам та власникам реєстраційних посвідчень слід обмінюватися інформацією про валідовані сигнали, виникаючі (нові) питання щодо безпеки та результат оцінок сигналу.

Власникам реєстраційних посвідчень слід негайно повідомляти уповноваженим органам про сигнали, що можуть мати наслідки для громадського здоров'я та впливати на співвідношення користь/ризик лікарського засобу в якості виникаючого (нового) питання (див. модуль VI) та, якщо необхідно, можна включити пропозиції щодо дій.

Про результати оцінки ризику, що включає нові або змінені ризики та ризики, що мають вплив на співвідношення користь-ризик діючої речовини/лікарських засобів, що розглядаються, слід повідомляти населення, включаючи працівників з медичною та фармацевтичною освітою та пацієнтів (див. IX.C.6), а також відповідних власників реєстраційних посвідчень.

IX.B.4. Вимоги до якості

IX.B.4.1. Відстеження

Всю валідацію, пріоритизацію, оцінку, терміни, рішення, дії, плани, подання повідомлень а також всі інші основні етапи слід реєструвати та систематично відстежувати. Системи відстеження слід використовувати для документування, вони мають включати також сигнали, для яких процес валідації, що проводився, не вказував на новий потенційно причинно-наслідковий зв'язок або новий аспект відомого зв'язку. Всі записи необхідно архівувати (стаття 24(1) ІП 520/2012 [6]) (див. модуль I).

IX.B.4.2. Системи якості та документація

Основною ознакою системи управління сигналом є те, що вона чітко задокументована для забезпечення її належного та ефективного функціонування, а ролі, обов'язки та необхідні завдання стандартизовані, виконуються персоналом з відповідною кваліфікацією та є зрозумілими всім зацікавленим сторонам, існує положення про відповідний контроль та, за необхідності, про покращення/вдосконалення системи. Тому на місцях слід мати системи забезпечення та контролю якості, що відповідають стандартам системи якості та застосовується до всіх процесів управління сигналом (див. модуль I). Слід розробити, задокументувати та впровадити детальні процедури для цієї системи якості. Слід розподілити та затвердити обов'язки та відповідальність за дії щодо ведення документації, контроль якості та огляд, а також забезпечення реалізації коригуючих та превентивних заходів. Сюди належать функції з аудиту забезпечення якості системи управління сигналом, включаючи аудит підрядників. Слід гарантувати конфіденційність даних та документів за допомогою відповідних нормативно-правових актів, безпеку їх зберігання, включаючи цілісність при передаванні.

За допомогою систем відстеження, всі сторони повинні зберігати та проводити аудит записів щодо дій з управління сигналом та відповідних запитів та їх результатів, включаючи те, як сигнали були виявлені, валідовані, підтверджені та оцінені (стаття 24(2) ІП 520/2012 [6]).

Від власників реєстраційних посвідчень може запитуватися документація, що демонструє відповідність цим положенням та розглядається до та після видачі реєстраційного посвідчення.

Персоналу слід пройти спеціальне навчання у сфері діяльності з управління сигналом відповідно до розподілу обов'язків та відповідальності. Систему навчання та місце знаходження записів щодо навчання слід документувати, а CV (curricula vitae) (відомості про освіту та професійний досвід) та функціональні обов'язки слід архівувати.

IX.C. Функціонування мережі ЄС

IX.C.1. Ролі та обов'язки

У контексті функціонування регуляторної мережі власникам реєстраційних посвідчень, ЕМА та національним уповноваженими органам слід постійно проводити моніторинг даних, що наявні у базі даних EudraVigilance, для визначення, чи є нові ризики або чи ризики змінилися, та чи впливають ті ризики на співвідношення користь-ризик. Слід застосовувати визнану методологію виявлення сигналу та валідувати виявлені сигнали.

ЕМА та національні уповноважені органи повинні співпрацювати під час моніторингу даних, що наявні у базі даних Eudravigilance (стаття 18(1) ІП 520/2012 [6]).

Відносно лікарських засобів, що зареєстровані згідно з Регламентом (ЄС) № 726/2004[5] (лікарські засоби, що зареєстровані за централізованою процедурою (CAP)), ЕМА в моніторингу даних в EudraVigilance повинен допомагати доповідач, що призначений Комітетом з оцінки ризику у фармаконагляді (PRAC) відповідно до статті 62(1) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] (стаття 22(5) ІП 520/2012 [6]).

Для лікарських засобів, що зареєстровані відповідно до Директиви 2001/83/ЄС [1] у більш, ніж одній країні ЄС, та для діючих речовин, що містяться у декількох лікарських засобах, коли, принаймні, одне реєстраційне посвідчення було видано згідно з Директивою 2001/83/ЄС [1], країни ЄС можуть домовитися в межах Координаційної групи з процедури взаємного визнання та децентралізованої процедури для людини (CMDh) у співпраці з PRAC призначити провідну державу ЄС для моніторингу даних у базі даних EudraVigilance та для валідації та підтвердження сигналів від імені інших країн ЄС. Провідну державу ЄС може підтримувати співпровідна держава, яка має допомагати провідній державі ЄС у виконанні її задач. Будь-яке таке призначення слід переглядати принаймні кожні чотири роки (стаття 22(1) ІП 520/2012 [6]). При призначенні провідної держави ЄС та, при необхідності, співпровідної держави, CMDh у співпраці з PRAC може враховувати, чи будь-яка держава ЄС діє як референтна держава ЄС відповідно до статті 28(1) Директиви 2001/83/ЄС [1] або як доповідач щодо оцінки регулярно

оновлюваних звітів з безпеки згідно з статтею 107(e) Директиви 2001/83/ЄС [1] (стаття 22(2) ІП 520/2012 [6]).

Всі держави ЄС залишаються відповідальними за моніторинг даних бази даних EudraVigilance відповідно до статті 107h(1)(c) та статті 107h(3) Директиви 2001/83/ЄС [1] (стаття 22(4) ІП 520/2012 [6]).

Національні уповноважені органи та ЕМА повинні здійснювати валідацію та підтверджувати будь-який сигнал, що був виявлений ними під час постійного моніторингу даних у базі даних EudraVigilance (стаття 21(4) ІП 520/2012 [6]).

У разі якщо для лікарських засобів або діючих речовин, доповідач назначений PRAC, йому слід підтверджувати валідовані сигнали. У разі, якщо для лікарських засобів або діючих речовин, назначена провідна держава ЄС, цій провідній державі ЄС слід підтверджувати валідовані сигнали.

Підтвердження доповідачем PRAC або провідною державою ЄС означає надання повідомлення за допомогою Європейського інструменту відстеження питань з фармаконагляду (EPITT) (див. розділ IX.C.5) про те, що сигнал дійсний. Слід надати обґрунтування, коли сигнал не підтверджений. Всі підтверджені сигнали передаються до PRAC. Для таких лікарських засобів або діючих речовин, відносно яких була призначена провідна держава ЄС, такій провідній державі ЄС слід валідувати та підтверджувати одноразово сигнали, які вона виявила. Для таких лікарських засобів або діючих речовин, відносно яких не була призначена провідна держава ЄС, національному уповноваженому органу слід здійснювати валідацію та підтверджувати одноразово сигнали, які він виявив.

IX.C.1.1. Ролі та обов’язки ЕМА

ЕМА повинна:

- опубліковувати на європейському веб-порталі, що присвячений лікарським засобам, перелік діючих речовин/лікарських засобів та уповноважений орган (провідну державу ЄС, співпровідну державу ЄС або ЕМА), що відповідальний за їх моніторинг у EudraVigilance (стаття 22(3) ІП 520/2012 [6]);
- після консультації з PRAC публікувати перелік медичних явищ, що слід враховувати для виявлення сигналу, за потребою (стаття 19(2) ІП 520/2012 [6]);
- підтримувати моніторинг даних у базі даних EudraVigilance, надаючи національним уповноваженим органам доступ до:
  - вихідних даних та статистичних звітів, що дозволяють проводити огляд всіх побічних реакцій, повідомлення про які надані до EudraVigilance на діючу речовину або лікарський засіб;

- замовлених запитів (запитів за певними умовами) у підтримку здійснення оцінки повідомлень про індивідуальні випадки з безпеки та серії випадків (case series);
- замовленого згрупування та стратифікації даних, що дозволяють ідентифікувати групи пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій або ризиком розвитку більш серйозної побічної реакції;
- статистичних методів виявлення сигналу (стаття 23 ІП 520/2012 [6]);

- забезпечити відповідну підтримку для моніторингу даних у базі даних EudraVigilance власниками реєстраційних посвідчень (стаття 23 ІП 520/2012 [6]);
- підготовити технічний документ, що встановлює загальні вимоги до виявлення сигналу та описує вихідні дані та статистичні звіти EudraVigilance;
- бути адміністратором Європейського інструменту відстеження питань з фармаконагляду (EPITT) для валідованих сигналів, що потребують подальшої оцінки (стаття 21(5) ІП 520/2012 [6]);
- керувати моніторингом даних EudraVigilance, виявленням сигналу та валидацією сигналу для лікарських засобів, що зареєстровані за централізованою процедурою (CAP), та діючих речовин, що містяться у декількох лікарських засобах, коли, принаймні, одне реєстраційне посвідчення видане відповідно до Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5];
- вводити валідовані сигнали, що воно виявило в EPITT;
- валідувати (включаючи, за необхідності, до бази даних EudraVigilance) та вводити до EPITT будь-який інший сигнал, що повідомлений третьою стороною (наприклад, регуляторним органом із країни поза межами ЄС) та стосується лікарських засобів, що зареєстровані за централізованою процедурою (CAP), або діючої речовини, щодо яких EMA здійснює моніторинг даних в EudraVigilance;
- підтвердити у співпраці з державами ЄС якнайшвидше та не пізніше 30 днів з дня одержання EMA будь-якого сигналу, про який повідомили власники реєстраційних посвідчень та який стосується лікарських засобів, що зареєстровані за централізованою процедурою (CAP), або діючих речовин, щодо яких EMA здійснює моніторинг даних в EudraVigilance. В цьому контексті, коли дійсність сигналу не підтверджується, особливу вагу слід приділити будь-якій додатковій інформації, що може дозволити підтвердження сигналу (стаття 21(3) ІП 520/2012 [6]), див розділ IX.B.3.3;
- передавати підтверджені сигнали до PRAC для первинного аналізу та визначення пріоритетності відповідно до статті 28a(2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] (стаття 21(5) ІП 520/2012 [6]);

- негайно проінформувати зацікавлених власників реєстраційних посвідчень про висновки PRAC щодо оцінки будь-якого підтвердженого сигналу (стаття 21(5) ІП 520/2012 [6]);
- зберігати контрольні записи (записи щодо контрольного аналізу процесу/аудиту) про свої дії щодо виявлення сигналу (стаття 24(1) ІП 520/2012 [6]).

IX.C.1.2. Ролі та обов'язки провідної держави ЄС

Провідна держава ЄС повинна:

- керувати моніторингом даних EudraVigilance, виявленням сигналу, валідацією та підтвердженням сигналу для діючих речовин/лікарських засобів, відносно яких вона призначена провідною;
- підтверджувати сигнали, що виявлені або валідовані національним уповноваженим органом для цих речовин/лікарських засобів;
- валідувати (включаючи, за необхідності, у базі даних EudraVigilance) та ввести до EPITT будь-який інший сигнал, що повідомлений третьою стороною (наприклад, регуляторним органом із країни поза ЄС) для цих речовин/лікарських засобів;
- підтверджувати, якнайшвидше, та не пізніше 30 днів після одержання будь-якого валідованого сигналу, про який повідомили власники реєстраційних посвідчень на ці речовини/лікарські засоби. В цьому контексті, коли дійсність сигналу не підтверджується, особливу увагу слід приділити будь-якій додатковій інформації, що може дозволити підтвердження сигналу (стаття 21(3) ІП 520/2012 [6]), див розділ IX.B.3.3;
- зберігати контрольні записи (записи щодо контрольного аналізу процесу/аудиту) про свої дії щодо виявлення сигналу (стаття 24(1) ІП 520/2012 [6]).

IX.C.1.3. Ролі та обов'язки національних уповноважених органів

Національні уповноважені органи повинні особливо проводити моніторинг даних, що одержані на їх території (стаття 18(4) ІП 520/2012 [6]), включаючи дані, що надходять з джерел, що згадані у розділі IX.B.1.

Якщо провідна держава ЄС або ЕМА призначені для моніторингу діючої речовини/лікарського засобу, національним уповноваженим органам:

- слід вводити валідовані сигнали, що були виявлені, до EPITT провідної держави ЄС або доповідача, що призначений PRAC для підтвердження.
- якщо жодна провідна держава ЄС або ЕМА не була призначена для моніторингу діючої речовини/лікарського засобу, національні уповноважені органи повинні:

— проводити моніторинг даних у базі даних EudraVigilance для речовин/лікарських засобів, що зареєстровані на їх території;

— валідувати та підтвердити будь-який сигнал, який вони виявили у базі даних EudraVigilance для речовин/лікарських засобів, що зареєстровані на їх території;

— вводити валідований та підтверджений сигнал, який вони виявили, до EPITT для речовин/лікарських засобів, що зареєстровані на їх території;

— підтверджувати якнайшвидше та не пізніше 30 днів після одержання будь-якого валідованого сигналу, про який повідомив їм власник реєстраційного посвідчення на діючу речовину/лікарський засіб, що зареєстровані на їх території. В цьому контексті, коли дійсність сигналу не підтверджується, особливу вагу слід приділити будь-якій додатковій інформації, що може дозволити підтвердження сигналу (стаття 21(3) ІП 520/2012 [6]), див розділ IX.B.3.3.

Національні уповноважені органи повинні зберігати контрольні записи (записи щодо контрольного аналізу процесу/аудиту) про свої дії щодо виявлення сигналу (стаття 24(1) ІП 520/2012 [6]).

IX.C.1.4. Ролі та обов'язки Комітету оцінки ризику у фармаконагляді

Комітет оцінки ризику у фармаконагляді (PRAC) повинен:

- визначити пріоритетність валідованих та підтверджених сигналів для подальшої оцінки (стаття 28a Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5]);
- призначити доповідача для оцінки валідованих та підтверджених сигналів у визначені для оцінки терміни;
- передати до CHMP або CMDh, за необхідності, будь-які рекомендації щодо заходів, які необхідно вжити після оцінки сигналу;
- проводити регулярний перегляд методології управління сигналом для застосування та оприлюднення рекомендацій, за необхідності (стаття 20(3) ІП 520/2012 [6]);
- розглядати, принаймні, кожні чотири роки провідну та співпровідну держави ЄС, що відповідальні за моніторинг даних в базі EudraVigilance (стаття 22(1) ІП 520/2012 [6];
- переглядати перелік медичних явищ, що слід враховувати при виявленні сигналу до їх опублікування ЕМА (стаття 19(2) ІП 520/2012 [6]).

IX.C.1.5. Ролі та обов'язки власника реєстраційного посвідчення

Власнику реєстраційного посвідчення слід постійно проводити моніторинг безпеки його лікарських засобів та інформувати уповноважені органи про будь-які зміни, що можуть впливати на співвідношення користь/ризик.

Власник реєстраційного посвідчення повинен:

- проводити моніторинг даних у базі EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]) у міру їх доступності (стаття 18(2) ІП 520/2012 [6]). Дивись також розділ щодо прав доступу до EudraVigilance для групи зацікавлених сторін ІІІ у Політиці доступу до інформації про лікарські засоби для людини у базі даних EudraVigilance[92]. Частота моніторингу має бути, принаймні, один раз на місяць, вона повинна бути пропорційною ідентифікованому ризику, потенційному ризику та необхідності додаткової інформації (стаття 18(3) ІП 520/2012 [6]);
- валідувати будь-який сигнал, що виявлений в EudraVigilance та повинен негайно поінформувати відповідний уповноважений орган про виявлення сигналу відповідно до переліку, що опублікований ЕМА (стаття 21(2) ІП 520/2012 [6]). На етапі валідації слід враховувати елементи інформації, що представлені у розділі IX.B.3.3;
- повідомити письмово у вигляді Нового питання з безпеки уповноважені органи у державах ЄС та Україні[N], де зареєстрований лікарський засіб, та ЕМА за допомогою електронної пошти (P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu) (дивись також модуль VI), про будь-яке нове питання з безпеки, що виникає внаслідок його діяльності з виявлення сигналу, що може мати значний вплив на співвідношення користь-ризик лікарського засобу та/або має наслідки для громадського здоров'я;
- співпрацювати з PRAC для оцінки сигналів, надаючи додаткову інформацію на вимогу;
- зберігати контрольні записи (записи щодо контрольного аналізу процесу/аудиту) про свої дії щодо виявлення сигналу.

IX.C.2. Періодичність моніторингу даних в EudraVigilance (в Україні – АІСФ[N])

Національні уповноважені органи та ЕМА повинні забезпечити постійний моніторинг даних у базі даних EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]) з частотою, що пропорційна ідентифікованому ризику, потенційному ризику та необхідності отримання додаткової інформації (стаття 18(3) ІП 520/2012 [6]). Моніторинг повинен базуватися на періодичних оглядах статистичних вихідних даних (наприклад, повідомлення з моніторингу реакцій) для визначення, чи наявні нові або змінені ризики у профілі безпеки діючої речовини/лікарського засобу. Статистичні вихідні дані повинні містити інформацію про побічні реакції у структурованій ієрархії (наприклад, ієрархія MedDRA) за діючою(ими) речовиною(ами)/лікарським (и) засобом (засобами) та дозволяти

[92] Політиці доступу до інформації про лікарські засоби для людини у базі даних EudraVigilance, що опублікована 23 серпня 2011 р.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/07/WC500108538.pdf

застосовувати, за необхідності, фільтри та граничні величини за кількома полями.

Базова частота для перегляду статистичних вихідних даних бази EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]) має бути один раз на місяць. Рішення про збільшення базової частоти моніторингу даних у базі EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]) можуть приймати провідна держава ЄС, національний уповноважений орган або ЕМА, якщо це обґрунтовано ідентифікованими або потенційними ризиками застосування лікарського засобу або необхідністю додаткової інформації. PRAC слід поінформувати про рішення та обґрунтування.

Для лікарських засобів, що підлягають додатковому моніторингу (див. модуль X), частота огляду статистичних вихідних даних має бути кожні 2 тижні до закінчення додаткового моніторингу. 2-тижнева частота аналізу статистичних вихідних даних може також застосовуватися для будь-якого іншого лікарського засобу із врахуванням таких критеріїв:

- будь-який засіб, що вважається тим, що має ідентифікований або потенційний ризик, який може значно впливати на співвідношення користь-ризик або мати наслідки для громадського здоров'я. До таких можуть бути віднесені ризики, що пов'язані із суттєвими помилками застосуванням, зловживанням або застосуванням поза затвердженими показаннями. До базової частоти моніторингу лікарського засобу можна повернутися, якщо ризики не підтверджені;
- будь-який лікарський засіб, інформація про безпеку якого обмежена завдяки низькій експозиції пацієнтів під час розробки лікарського засобу, включаючи лікарські засоби, що зареєстровані на певних умовах або за виключних обставин, або для яких існують вразливі або незначною мірою вивчені популяції пацієнтів або важлива відсутня інформація (наприклад, діти, вагітні жінки, пацієнти з нирковою недостатністю), у той час як післямаркетингова експозиція вірогідно буде значною;
- будь-який лікарський засіб, що містить діючі речовини, що вже схвалені в ЄС, але показаний для застосування у новій популяції пацієнтів або за допомогою нового шляху введення;
- будь-який лікарський засіб, існуюче реєстраційне посвідчення якого зазнало суттєвих змін (наприклад, зміни до показань, нозології, лікарської форми або шляху введення), у зв'язку з чим вносяться зміни до популяції пацієнтів, які зазнають впливу лікарського засобу, або профілю безпеки.

Підтвердження сигналу, що виникає в результаті діяльності з моніторингу даних EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]) не обов'язково означає, що лікарський засіб повинен більш часто контролюватися і повинен бути застосований пропорційний підхід ризику.

Проведення моніторингу з більшою, ніж кожні 2 тижні, частотою має ґрунтуватися на пропозиції провідної держави ЄС, національного уповноваженого органу або ЕМА. Вона може бути націлена на питання безпеки, що викликає зацікавленість, особливо під час надзвичайних ситуацій, що загрожують громадському здоров'ю (наприклад, пандемій) та може застосовуватися у контексті замовлених запитів або тривожних сигналів майже у реальному часі, що формуються у Системі аналізу даних EudraVigilance (EVDAS).

IX.C.3. Аналіз, визначення пріоритетності та оцінка сигналу PRAC

Коли ЕМА або національний уповноважений орган, що валідують або підтверджують сигнал, вважає за необхідне вжити невідкладних дій, ще перед наступним засіданням PRAC, їй або йому слід ініціювати процедуру Швидкого застереження (тривожного сигналу Rapid Alert) (див. модуль XII). Всі інші сигнали, що були виявлені, валідовані або підтверджені ЕМА або національним уповноваженим органом, слід надсилати до PRAC для розгляду на його наступне засідання. При розгляді сигналу PRAC слід узгодити визначення пріоритетності на підставі впливу на окремого пацієнта або громадське здоров'я потенційної зміни у співвідношенні користь-ризик. Залежно від визначення пріоритетності аналіз необхідності у подальшій оцінці або будь-якій безпосередній рекомендації щодо необхідних заходів слід проводити із врахуванням строків, що запропоновані ЕМА або національним уповноваженим органом, що визначили сигнал.

Коли PRAC вважає сигнал високопріоритетним на даному засіданні, рекомендацію(ї) слід надавати під час того самого засідання, а відповідну(і) процедуру(и) слід ініціювати ЕМА та/або національному уповноваженому органу разом з власником реєстраційного посвідчення.

Коли PRAC вважає за необхідне подальшу оцінку сигналу, йому слід призначити доповідача та визначити строк для цієї оцінки із врахуванням пріоритетності сигналу.

Доповідачу з оцінки сигналу слід передавати до PRAC оцінку, із зазначенням, чи існують нові ризики, чи змінилися вже визначені ризики або чи існує зміна у співвідношенні користь-ризик діючої речовини або лікарського засобу, що розглядаються. Оцінка також має включати запропоновану рекомендацію щодо дій, якщо необхідно. PRAC може також дійти висновку, що на час оцінки на рівні ЄС не потрібно вживати жодних дій.

Після розгляду звіту з оцінки доповідача PRAC слід надати рекомендацію щодо дії(й), зазначаючи причини, на яких вона ґрунтується. Рекомендація має включати графік впровадження будь-якої дії (будь-якого) заходу, яка (який) вимагається від власника реєстраційного посвідчення залежно від ступеню та серйозності питання згідно із статтею 107h(2) Директиви 2001/83/ЄС [1] та статтею 28a(2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5].

IX.C.4. Процедури регуляторного контролю в ЄС

Рекомендацію PRAC щодо дій слід направити до CHMP у разі діючої речовини, що зареєстрована за централізованою процедурою, та до CMDh у разі діючої речовини, що зареєстрована за національною процедурою, включаючи реєстрацію за процедурою взаємного визнання.

CHMP або CMDh можуть вибрати будь-яку або комбінацію таких дій (заходів):

- власнику реєстраційного посвідчення слід проводити подальшу оцінку даних та надати результати цієї оцінки до встановленого строку;
- власнику реєстраційного посвідчення слід подавати (спеціальний або незапланований) регулярно оновлюваний звіт з безпеки;
- власнику реєстраційного посвідчення слід спонсорувати післяреєстраційне дослідження з безпеки відповідно до узгодженого протоколу та надавати заключні результати цього дослідження;
- у власника реєстраційного посвідчення слід запросити подання Плану управління ризиком або останньої версії ПУР;
- власнику реєстраційного посвідчення слід впровадити будь-які заходи, які необхідні для забезпечення безпечного та ефективного застосування лікарського засобу;
- реєстраційне посвідчення має бути змінено, призупинено, відкликано або не поновлюватися;
- державам ЄС або Комісії слід ініціювати, за необхідності, процедуру, що передбачена у статті 31 або у Розділі 4 Невідкладної союзної процедури, або статті 31, за необхідності, Директиви 2001/83/ЄС [1];
- термінові обмеження щодо безпеки слід здійснити згідно зі статтею 22 Регламенту (ЄС) 1234/2008 [8];
- слід провести інспекцію для перевірки відповідності власника реєстраційного посвідчення на лікарський засіб вимогам з фармаконагляду, що викладені у Розділах IX та XI Директиви 2001/83/ЄС [1];
- лікарський засіб слід включити до переліку лікарських засобів, що підлягають додатковому моніторингу в межах, що визначені у статті 23 Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5].

Процедуру, якщо вона рекомендована PRAC та узгоджена з CHMP або CMDh, за необхідності, слід ініціювати відповідно до графіку, за яким реєстраційне посвідчення має бути змінено, призупинено, відкликано або не поновлюватися.

IX.C.5. Організація ведення записів у регуляторній мережі ЄС та Україні[N]

ЕМА та уповноважені органи повинні зберігати контрольні записи (записи щодо контрольного аналізу процесу/аудиту) про свої дії щодо управління сигналом, що пов'язані з базою EudraVigilance (в Україні – АІСФ [N]), та відповідні запити та їхні наслідки.

Будь-який сигнал, що був виявлений та валідований ЕМА та національним уповноваженим органом відповідно до процедур, що описані у розділі IX.B, слід вводити до Європейського інструменту відстеження питань з фармаконагляду (EPITT) (що застосовує Інтернет-технології), адміністратором якого є ЕМА. Всі наступні оцінки, строки, рішення, дії (заходи), плани, повідомлення та всі інші основні дії ЕМА або національному уповноваженому органу слід реєструвати та відстежувати систематично у EPITT відповідно до керівництва «Обмін інформацією про сигнали за допомогою EPITT у Регуляторній мережі ЄС (EMA/383041/2011).

IX.C.6. Прозорість

Стаття 26(1) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] стверджує, що ЕМА повинно у співпраці з державами ЄС та Комісією створити та підтримувати Європейський веб-портал з питань лікарських засобів для розповсюдження інформації про лікарські засоби, що зареєстровані в ЄС. Ця інформація буде включати висновки PRAC після оцінки сигналів та будь-яких рекомендацій.

Частина X

МОДУЛЬ X – ДОДАТКОВИЙ МОНІТОРИНГ

X.A. Вступ

Фармаконагляд є важливим процесом системи охорони здоров'я, мета якого полягає у швидкому виявленні та реагуванні на потенційні загрози для безпеки, пов'язані з використанням лікарських засобів.

Лікарський засіб реєструється за умови наявності чітких показників того, що на момент реєстрації співвідношення користь-ризик оцінюється як позитивне для цільової групи населення. Проте не всі ризики можуть бути виявлені на момент реєстрації, деякі ризики, пов'язані з використанням лікарського засобу, можуть бути виявлені або додатково охарактеризовані у післяреєстраційному періоді життєвого циклу лікарського засобу. З метою посилення моніторингу безпеки лікарських засобів, до законодавства ЄС щодо здійснення фармаконагляду 2010 року було внесено додаткові зміни у 2012 році. Зокрема, були запроваджені рамкові вимоги стосовно посиленого післяреєстраційного збору даних, пропорційного до ступеню ризику, пов'язаного з застосуванням лікарських засобів, одним з елементів якого є концепція додаткового моніторингу для певних лікарських засобів.

Як визначено у статті 23 Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та статті 11 Директиви 2001/83/ЄС [1] ЕМА повинно, у співпраці з державами-членами, створити, підтримувати та оприлюднювати перелік лікарських засобів, що є об'єктом додаткового моніторингу (далі – перелік). Такі лікарські засоби легко ідентифікуються за допомогою перевернутого рівностороннього трикутника чорного кольору ▼, як це передбачено в Імплементаційній Постанові (ЄС) № 198/2013 (ІП 198/2013 [30]). Цей трикутник буде супроводжуватися пояснювальною запискою в короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC) (в Україні - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])) [N] наступним чином:

«Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко визначити нову інформацію щодо безпеки. Працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою та пацієнтів просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції. Дивіться розділ 4.8 про те, як повідомляти про побічні реакції.»

Аналогічний запис також буде включений до листка-вкладки (в Україні - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])) [N]. Цей пояснювальний запис повинен заохочувати працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою і пацієнтів повідомляти про всі підозрювані побічні реакції.

Положення щодо фармаконагляду Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та Директиви 2001/83/ЄС [1] були змінені Постановою (ЄС) № 1027/2012 [31] та Директивою 2012/26/ЄС [32] відповідно. Ці поправки вплинули на зміст і сферу дії статті 23 Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] і будуть застосовуватися для централізовано зареєстрованих лікарських засобів 5 червня 2013 р. Ця НПФ враховує нові положення, що стосуються переліку лікарських засобів, які вимагають додаткового моніторингу з питань безпеки.

Післяреєстраційні спонтанні повідомлення про випадки побічних реакцій залишаються основним елементом фармаконагляду. Дані про побічні реакції на лікарські засоби є основним джерелом інформації для заходів з виявлення сигналу (див. Модуль IX). Тому підвищення обізнаності працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою та пацієнтів щодо необхідності повідомляти про підозрювані побічні реакції та заохочення їх до цього є потенційно важливим засобом моніторингу профілю безпеки лікарського засобу.

Концепція додаткового моніторингу базується, насамперед, на необхідності підвищення відсотку інформування про побічні реакції для нових зареєстрованих лікарських засобів, для яких профіль безпеки не може бути повністю охарактеризований на момент їх реєстрації , або у разі виникнення нових проблем з безпеки для певних лікарських засобів, які повинні бути краще охактеризовані. Основними цілями посиленого моніторингу є зібрати додаткову інформацію якомога раніше для виявлення характеру ризику, пов’язаного з використанням лікарських засобів у клінічній практиці, і врахувати її з метою безпечного та ефективного використання лікарських засобів у подальшому.

Даний модуль складається з двох розділів:

- у розділі X.B. наведені загальні принципи присвоєння лікарським засобам статусу таких, що підлягають додатковому моніторингу, а також розглядаються питання комунікації та прозорості.
- у розділі X.C. розглядаються діяльність мережі ЄС щодо нагляду за статусом додаткового моніторингу, комунікаційна стратегія та вплив на заходи в сфері фармаконагляду.

X.B. Структури та процеси

X.B.1. Загальні принципи присвоєння лікарському засобу статусу такого, що підлягає додатковому моніторингу

Всі лікарські засоби реєструються за умови, що користь від лікування оцінюється як така, що перевищує потенційний ризик. Щоб дійти такого висновку під час видачі реєстраційного посвідчення, оцінюються дані клінічних досліджень, що проводилися під час розробки лікарського засобу. Проте, побічні реакції, що виникають рідко або в результаті тривалого застосування, можуть проявитися лише після широкого медичного використання лікарського

засобу та/або після тривалого застосування. Остаточна оцінка, користі та ризиків лікарського засобу може бути здійснена в умовах повсякденної медичної практики, які можуть відрізнятися від умов клінічних випробувань. Наприклад, з клінічних випробувань можуть бути виключені деякі групи пацієнтів з множинними супутніми захворюваннями або ті, що використовують певні супутні лікарські засоби. Тому після розміщення лікарського засобу на ринку, його використання широкою популяцією вимагає продовження моніторингу. Власники реєстраційних посвідчень та уповноважені органи безперервно контролюють лікарські засоби на наявність будь-якої інформації, що стає доступною, і оцінюють її вплив на співвідношення користь-ризик лікарського засобу. Для окремих лікарських засобів необхідно проводити розширений післяреєстраційний збір даних, щоб забезпечити виявлення будь-яких нових загроз для безпеки настільки швидко, наскільки це можливо, і забезпечити негайне здійснення відповідних заходів. Тому з метою посилення моніторингу певних лікарських засобів та, зокрема, для заохочення інформування про спонтанні побічні реакції, було запроваджено концепцію додаткового моніторингу.

Лікарському засобу може бути присвоєний статус такого, що підлягає додатковому моніторингу, під час отримання реєстраційного посвідчення, або в деяких випадках, на більш пізніх етапах життєвого циклу лікарського засобу, для якого була виявлена нова проблема з безпеки. Присвоєння статусу додаткового моніторингу є особливо важливим під час видачі реєстраційного посвідчення на лікарський засіб, що містить нову діючу речовину, а також для всіх лікарських засобів біологічного походження, які є пріоритетними для фармаконагляду. Уповноважені органи також можуть вимагати присвоєння лікарським засобам статусу таких, що підлягають додатковому моніторингу, якщо на ці лікарські засоби поширюються особливі вимоги, наприклад, проведення післяреєстраційного дослідження з безпеки, а також умови або обмеження щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу.

X.B.2. Комунікація та прозорість

Статус додаткового моніторингу повинен бути доведений до відома працівників з медичною та фармацевтичною освітою і пацієнтів у такий спосіб, щоб заохотити їх повідомляти про підозрювані побічні реакції, не викликаючи при цьому надмірної тривоги. Це може бути досягнуто, наприклад, шляхом роз’яснення необхідності краще охарактеризувати профіль безпеки нового лікарського засобу завдяки виявленню додаткових ризиків, при цьому ці потенційні ризики слід представляти в контексті відомих переваг для цього продукту. Загальнодоступний перелік лікарських засобів зі статусом додаткового моніторингу повинен постійно оновлюватися ЕМА. Крім того, працівники з медичною та фармацевтичною освітою та пацієнти повинні мати можливість легко розпізнавати такі лікарські засоби за допомогою спеціального маркування. Опублікування цього переліку разом з поширенням відповідної інформації повинно заохочувати працівників з медичною та фармацевтичною

освітою і пацієнтів повідомляти про всі підозрювані побічні реакції для всіх лікарських засобів, які є предметом додаткового моніторингу.

X.C. Функціонування мережі ЄС

X.C.1. Критерії включення лікарського засобу до переліку додаткового моніторингу

X.C.1.1. Обов'язкова сфера застосування

Згідно зі статтею 23(1) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], включення наступних категорій лікарських засобів до переліку є обов'язковим:

- лікарські засоби, зареєстровані в ЄС, що містять нову діючу речовину, яка станом на 1 січня 2011 року не була у складі жодного лікарського засобу, зареєстрованого в ЄС;
- будь-який біологічний лікарський засіб, що не потрапив до попередньої категорії, та був зареєстрований після 1 січня 2011 року.
- лікарські засоби, для яких ПДБЛЗ запрошується в момент реєстрації (пункт (cb) статті 9(4) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та пункт (b) статті 21a Директиви 2001/83/ЄС [1]);
- лікарські засоби зареєстровані з конкретними зобов'язаннями або з підозрюваними побічними реакціями, що перевищують ті, про які йдеться в розділі 3 Директиви 2001/83/ЄС [1] (пункт (cb) статті 9(4) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та пункт (b) статті 21a Директиви 2001/83/ЄС [1]);
- лікарські засоби, для яких ПДБЛЗ було запропоновано після видачі реєстраційного посвідчення (стаття 10a (1) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та пункт (a) статті 22a (1) Директиви 2001/83/ЄС [1]);
- лікарські засоби, на які були надані умовні реєстраційні посвідчення (стаття 14 (7) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5]);
- лікарські засоби, зареєстровані за вийняткових обставин (стаття 14(8) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] та стаття 22 Директиви 2001/83/ЄС [1]).

X.C.1.2. Опціональна сфера застосування

Згідно зі статтею 23(2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], також існує можливість включити до переліку лікарські засоби, які не відносяться до обов'язкової сфери застосування. Це може бути зроблено на прохання Європейської комісії або національного уповноваженого органу, у встановленому порядку, після консультації з Комітетом з оцінки ризику у фармаконагляді (PRAC).

Як зазначено у статті 23(2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], ситуації, що можуть бути підставою для подання запиту на внесення до переліку, включають, якщо реєстраційне посвідчення видається за умов виконання принаймні одного з наступних пунктів:

- дотримання умов або обмежень щодо безпечного та ефективного застосування лікарського засобу (стаття 9(4)(c) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], стаття 21a(d) Директиви 2001/83/ЄС) [1];
- здійснення певних заходів спрямованих на убезпечення застосування лікарського засобу з метою включення до системи управління ризиками (стаття 9(4)(ca) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], стаття 21a(a) Директиви 2001/83/ЄС [1]);
- як зобов'язання до проведення післяреєстраційного дослідження з ефективності лікарського засобу (стаття 9(4)(cb) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5], стаття 21a(b) Директиви 2001/83/ЄС [1]);
- наявність адекватної системи фармаконагляду (стаття 21a(e) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Сфера застосування статті 23(2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] включає не тільки лікарські засоби, що зареєстровані, або щодо яких були встановлені певні умови після набуття чинності нового законодавства з питань фармаконагляду, але й лікарські засоби, що були зареєстровані, або щодо яких були встановлені певні умови до настання цієї дати, за обставин, якщо має місце принаймні одна з описаних вище ситуацій для опціональної сфери застосування.

Правила фармаконагляду, в цілому, та додаткового моніторингу, зокрема, враховують, що повний профіль безпеки лікарського засобу може бути підтверджений лише після його розміщення на ринку. Тому необхідно приділяти належну увагу цінності включення лікарського засобу до переліку з огляду на підвищення обізнаності щодо безпечного та ефективного застосування лікарського засобу та/або надання будь-якої додаткової інформації для оцінки такого лікарського засобу. У зв'язку з цим, рішення щодо включення лікарського засобу, що підпадає під дію умов переліку, має враховувати характер та зміст умов або зобов'язань, якими супроводжується видача реєстраційного посвідчення, включаючи потенційний вплив на громадське здоров'я. Таке рішення повинно також включати розгляд питання про доцільність статусу додаткового моніторингу по відношенню до інших додаткових видів діяльності фармаконагляду, запропонованих в плані управління ризиками, наприклад, щодо цілей ПДБЛЗ.

X.C.2. Критерії визначення початкового періоду часу для внесення до переліку додаткового моніторингу

X.C.2.1. Обов'язкова сфера застосування

Для лікарських засобів, що містять нові діючі речовини, а також для всіх біологічних лікарських засобів, зареєстрованих після 1 січня 2011 року, початковий період часу для внесення до переліку становить п'ять років від

базисної дати ЄС (Union Reference Date (URD)), зазначеної у статті 107c(5) Директиви 2001/83/ЄС [1].

X.C.2.2. Опціональна сфера застосування

Період часу для включення до переліку лікарських засобів, дозволених на певних умовах, визначається за рішенням Європейської Комісії або національного уповноваженого органу, та зумовлений можливістю виконання умов та зобов'язань, що є умовою видачі реєстраційного посвідчення.

Якщо такі умови видачі на реєстраційного посвідчення діють протягом життєвого циклу лікарського засобу, передбачається, що лікарський засіб, що був раніше вилучений з переліку може бути доданий до переліку ще раз, якщо, наприклад, критерії, передбачені в статті 23 (2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] не будуть виконані.

X.C.3. Функції та обов'язки

X.C.3.1. Європейська Комісія

Європейська комісія приймає рішення на підставі рекомендації PRAC: або у разі, коли лікарський засіб зареєстрований за централізованою процедурою, що підпадає під дію умов, передбачених у статті 23(2) Регламенту (ЄС) 726/2004 [5], і повинні бути включені до переліку;

X.C.3.2. EMA

EMA:

- відповідає за опублікування переліку лікарських засобів, що підлягають додатковому моніторингу, на Європейському веб-порталі з електронним посиланням на веб-сторінку, на якій інформація про лікарський засіб та резюме плану з управління ризиками розміщені у відкритому доступі;
- координує збір інформації, що повинна надаватися уповноваженим органами в рамках мережі ЄС, для складання, ведення та опублікування переліку;
- відповідає за вилучення з переліку лікарських засобів після завершення заздалегідь встановленого періоду часу;
- враховує перелік лікарських засобів зареєстрованих по централізованій процедурі, що є предметом додаткового моніторингу при визначенні частоти і процесів його діяльності з виявлення сигналів;
- інформуватиме відповідних власників реєстраційних посвідчень, коли лікарський засіб, зареєстрований по централізованій процедурі буде включено до переліку лікарських засобів, що вимагають додаткового контролю;

- підтримує процес консультацій з PRAC про включення лікарських засобів до переліку.

X.C.3.3. Національні уповноважені органи

Національні уповноважені органи:

- інформують ЕМА про те, які лікарські засоби, що зареєстровані на національному рівні, повинні бути включені до переліку, або з наданням електронного посилання на національну веб-сторінку, де інформація про лікарський засіб і резюме плану управління ризиками є загальнодоступними;
- за рекомендацією PRAC приймають рішення щодо того, чи має певний лікарський засіб, зареєстрований на національному рівні, що підпадає під дію умов, передбачених у статті 23(2) Регламенту (ЄС) 726/2004 [5], підлягати додатковому моніторингу та, відповідно, включатися до переліку;
- розміщують у відкритому доступі на своєму національному веб-порталі перелік лікарських засобів, зареєстрованих на їхній території, що підлягають додатковому моніторингу. Перелік містить електронне посилання на веб-сайт, де інформація про лікарський засіб та резюме плану управління ризиками розміщені у відкритому доступі;
- повідомляють ЕМА про будь-які оновлення, які необхідно зробити стосовно лікарських засобів, зареєстрованих на національному рівні, та включених до переліку, опублікованому ЕМА;
- враховувати список лікарських засобів, що зареєстровані на національному рівні, які є предметом додаткового моніторингу, при визначенні частоти і процесів для діяльності з виявлення сигналів;
- інформують відповідних власників реєстраційних посвідчень у разі, коли їхні лікарські засоби, що зареєстровані на національному рівні, внесені до переліку.

X.C.3.4. Комітет з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC)

Комітет з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC): надає рекомендації на вимогу Європейської комісії або національного уповноваженого органу, в залежності від обставин, щодо того, чи має лікарський засіб, що підпадає під дію умов, передбачених у статті 23(2) Регламенту (ЄС) 726/2004 [5], включатися до переліку.

X.C.3.5. Власники реєстраційних посвідчень

Власники реєстраційних посвідчень:

- повинні включати до короткої характеристики лікарського засобу (SmPC)

та листка-вкладки (в Україні - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7])) [N] їхніх лікарських засобів, що підлягають додатковому моніторингу, символ трикутника чорного кольору, і стандартизовану пояснювальну фразу про додатковий моніторинг;

- повинні включати інформацію про стан додаткового моніторингу до будь-яких матеріалів, що поширюються серед працівників з медичною та фармацевтичною освітою і пацієнтів, а також повинні докладати максимум зусиль, щоб заохотити їх повідомляти про побічні реакції, за узгодженням з національними уповноваженими органами;
- повинні надавати підтверджуючі дані про стан виконання будь-яких умов, що були прийняті національними уповноваженими органами або Європейською комісією;
- повинні повідомляти про відповідні зміни шляхом додавання/видалення символу чорного кольору, напису та стандартної пояснювальної фрази до/з короткої характеристики лікарського засобу та листка-вкладки (в Україні - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N] [7])) [N], за необхідності.

X.C.4. Складання та підтримка переліку

Як визначено у статті 23 Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] ЕМА разом з державами-членами створює, підтримує та оприлюднює перелік лікарських засобів, що підлягають додатковому моніторингу. Цей перелік включає назви та діючі речовини всіх лікарських засобів, затверджених в ЄС, що підлягають додатковому моніторингу, незалежно від процедури реєстрації (тобто чи були вони зареєстровані централізовано, або на національному рівні). Крім того, як визначено у статті 106 Директиви 2001/83/ЄС [1], кожна держава-член повинна розміщувати у відкритому доступі на національному веб-порталі перелік лікарських засобів, зареєстрованих на її території, що підлягають додатковому моніторингу, і вживати усіх можливих заходів для стимулювання працівників з медичною та фармацевтичною освітою і пацієнтів до надання повідомлень про будь-які підозрювані побічні реакції на лікарські засоби.

X.C.4.1. Процес складання переліку

ЕМА за підтримки Європейської комісії відповідає за визначення лікарських засобів, зареєстрованих за централізованою процедурою, що вимагають додаткового моніторингу. Національні уповноважені органи відповідають за визначення лікарських засобів, зареєстрованих на національному рівні, що вимагають додаткового моніторингу.

Лише лікарські засоби, які належать до обов'язкової сфери застосування, відповідно до статті 23(1) Регламенту (ЄС) 726/2004 [5], вносяться до переліку автоматично. Для прийняття рішення щодо лікарських засобів, які відносяться до опціональної сфери застосування, потрібна консультація PRAC.

ЕМА та національні уповноважені органи зберігатимуть інформацію, що є загальнодоступною, і забезпечуватимуть її оновлення. Тоді, як ЕМА матиме безпосередній доступ до відповідних даних щодо лікарських засобів зареєстрованих по централізованій процедурі, стосовно лікарських засобів, зареєстрованих на національному рівні, ЕМА спиратиметься на точну і своєчасну інформацію надану національними уповноваженими органами щодо включення або вилучення лікарських засобів з переліку та надання електронного посилання на національні веб-портали, де інформація про такі лікарські засоби та резюме плану управління ризиками розміщені у відкритому доступі.

ЕМА та країни-члени забезпечуватимуть вільний доступ громадськості до переліку.

X.C.4.2. Процес ведення переліку

Перелік оновлюється щомісяця після кожного засідання PRAC, за необхідністю.

X.C.4.2.1 Внесення лікарських засобів до переліку

Обов'язкова сфера застосування

Відповідно до статті 23(1) Регламенту (ЄС) 726/2004 [5] лікарський засіб, що відноситься до обов'язкової сфери застосування, вноситиметься до переліку автоматично на постійній основі. У випадку, коли лікарський засіб затверджується шляхом процедури взаємного визнання, держава-поручниця (RMS) повинна повідомити ЕМА одразу ж після завершення процедури. Крім того, кожен національний уповноважений орган протягом 15 днів повідомляє ЕМА про реєстрацію на національному рівні того лікарського засобу, який повинен бути внесений до переліку, та надає електронні посилання на національний веб-портал, де розміщена інформація про лікарський засіб та резюме плану управління ризиками розміщені у відкритому доступі. ЕМА вносить лікарські засоби до переліку під час наступного оновлення після отримання рішення Європейської комісії, у випадку, коли йдеться про лікарські засоби зареєстровані по централізованій процедурі, або після отримання повідомлення від національних уповноважених органів.

Опціональна сфера застосування

Відповідно до статті 23(2) Регламенту (ЄС) № 726/2004 [5] перед внесенням до переліку лікарських засобів, що належать до опціональної сфери застосування, потрібна консультація PRAC.

У випадку застосування процедури взаємного визнання, держава-поручниця (RMS) повинна взяти на себе ініціативу та звернутися за консультацією до PRAC, як тільки це буде потрібно, але до завершення процедури.

У випадку застосування чисто національної процедури, національний уповноважений орган повинен проконсультуватися з Комітетом з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC), як тільки умови вважатимуться необхідними, але до завершення процедури.

ЕМА вносить лікарські засоби зареєстровані по централізованій процедурі до переліку протягом 15 днів з моменту отримання рішення Європейської комісії. Стосовно лікарських засобів, зареєстрованих нецентралізовано, після завершення процедури кожний національний уповноважений орган протягом 15 днів повинен повідомити ЕМА про ті лікарські засоби, що повинні бути внесені до переліку, та надати електронні посилання на національний веб-портал, де інформація про лікарський засіб та резюме плану управління ризиками розміщені у відкритому доступі.

X.C.5. Символ чорного кольору та пояснювальні написи

Для лікарських засобів, включених до переліку, коротка характеристика лікарського засобу (в Україні - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])) [N] повинна містити напис:

«Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко визначити нову інформацію з безпеки. Працівників з медичною та фармацевтичною освітою просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції. Дивіться розділ 4.8 про те, як повідомляти про побічні реакції.», якому передує перевернутий рівносторонній чорний трикутник (ІП 198/2013 [30]). Аналогічний напис також буде включений до листка-вкладки (в Україні - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])) [N]. Після того, як лікарський засіб додається або вилучається з переліку, власник реєстраційного посвідчення повинен оновити коротку характеристику лікарського засобу і листок-вкладку (в Україні - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])) [N], щоб додати або видалити, в залежності від обставин, чорний символ, напис і стандартизовану пояснювальну фразу.

Якщо рішення щодо внесення або вилучення лікарського засобу з переліку приймається під час оцінки в рамках регуляторної процедури (наприклад, подання заяви на отримання реєстраційного посвідчення, розширення показань, перереєстрації), коротка характеристика лікарського засобу та листок-вкладка

(в Україні - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])) [N] повинні бути оновлені до завершення процедури, щоб, у разі необхідності, додати або видалити символ чорного кольору, напис та стандартну пояснювальну фразу з інформації про лікарський засіб.

Якщо рішення щодо внесення або вилучення лікарського засобу з переліку приймається поза межами регуляторної процедури, власник реєстраційного посвідчення повинен представити зміни, щоб оновити інформацію про лікарський засіб відповідним чином.

X.C.6. Прозорість

Відповідно до статті 23 Регламенту 726/2004 [5], ЕМА оприлюднює список найменувань і діючих речовин всіх лікарських засобів, затверджених в ЄС, що підпадають під додатковий моніторинг та загальні критерії для внесення лікарських засобів до переліку. Національний уповноважений орган також оприлюднює перелік лікарських засобів, дозволених на їх території, що підлягають додатковому моніторингу.

Перелік має містити електронні посилання на відповідні веб-портали, де інформація про лікарський засіб та резюме плану управління ризиками розміщені у відкритому доступі.

Частина XI

МОДУЛЬ XV – ПРОЦЕС КОМУНІКАЦІЇ З БЕЗПЕКИ

XV.A. Вступ

Цей модуль є настановою для власників реєстраційних посвідчень, уповноважених органів в Україні [N], країнах ЄС та Європейської агенції з лікарських засобів як комунікувати та здійснювати координацію інформації з безпеки в Україні [N] та ЄС. Процес комунікації щодо інформації з безпеки між пацієнтами та медичними працівниками є обов'язком загальної системи охорони здоров'я і важливим елементом для досягнення цілей фармаконагляду, ґрунтуючись на підтримці раціонального, безпечного та ефективного використання лікарських засобів, запобігаючи шкоді побічних реакцій та сприяючи захисту здоров'я пацієнтів та населення (див. модуль I).

Комунікація з безпеки є широким поняттям, що об'єднує різні типи інформації щодо лікарських засобів, включаючи, встановлену інформацію, яка міститься в інформації про лікарський засіб (наприклад, ту, що міститься у короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC)/інструкції для медичного застосування лікарського засобу [N], листку-вкладці (PL), етикетці на упаковці), та публічних звітах з оцінки. Хоча деякі принципи у цьому модулі (наприклад, розділ XV.B.1 та B.2.) застосовуються до всіх типів комунікації з безпеки, у модулі акцентовано увагу на комунікації, що стосується нової інформації з безпеки або тієї, що з'явилася відносно попередньо відомого або невідомого ризику лікарського засобу, що має або може мати вплив на співвідношення користь/ризик лікарського засобу та його умови застосування. Якщо не вказано інакше, термін «комунікації з питань безпеки» у цьому модулі необхідно розглядати як інформацію з безпеки, яка з'явилася.

Досвід на сьогоднішній день продемонстрував необхідність координувати комунікацію з питань безпеки в рамках регуляторної системи України [N], ЄС. Передбачається високий рівень зацікавленості населення, коли виникають нові питання безпеки, та важливо, щоб своєчасно надавалася чітка та узгоджена інформація в рамках України [N], ЄС. Тому нове законодавство з фармаконагляду включає ряд документів для підкріплення процесу комунікації з питань безпеки та його координації[93].

Процес комунікації щодо важливої нової інформації з безпеки лікарських засобів повинен враховувати думку та припущення зацікавлених сторін, включаючи пацієнтів та медичних працівників з належним врахуванням відповідного законодавства. Цей модуль розглядає деякі аспекти взаємодії зацікавлених сторін та доповнює відповідну настанову, що наведена в модулі XI GVP щодо участі громадськості, а також настанову щодо планування комунікацій, що надається в модулі XII GVP.

[93] Директива 2010/84/ЄС [3], що вносить зміни до Директиви 2001/83/ЄС [1], Регламент (ЄС) №1235/2010 [4], що вносить зміни до Регламенту (ЄС) №726/2004 [5] та ІП №520/2012 [6] про виконання дій з фармаконагляду, що передбачені в Регламенті (ЄС) №726/2004 [5] та Директиві 2001/83/ЄС [1].

Комунікація відрізняється від прозорості, метою якої є надати загальний доступ до інформації, яка пов'язана з оцінкою даних, прийняттям рішення та моніторингом безпеки, який проводять уповноважені органи. Нове законодавство ЄС з фармаконагляду передбачає безпрецедентний рівень безпеки. Положення прозорості, що застосовуються до кожного процесу з фармаконагляду, надаються у відповідних модулях НПФ.

Розділ XV.B. цього модулю описує принципи та засоби комунікації з питань безпеки. Розділ XV.C. надає настанову щодо координації та розповсюдження повідомлень з безпеки в рамках системи ЄС, Україні [N]. Обидва розділи надають певні міркування щодо інформаційних листів-звернень до медичних працівників (DHPC) та надають спеціальну настанову для їхньої підготовки. Це спричинено основним значенням інформаційних листів-звернень до медичних працівників (DHPC) для їх спрямування, а також рівнем координації, який вимагається між власниками реєстраційних посвідчень та уповноваженими органами під час їхньої підготовки.

XV.B. Структури та процеси

XV.B.1. Цілі комунікації з питань безпеки

Метою комунікації з питань безпеки є:

- своєчасне надання підтвердженої інформації щодо ефективного та безпечного використання лікарських засобів;
- сприяння змінам у практиках з охорони здоров'я (включаючи практики самолікування) якщо необхідно;
- зміна ставлення, рішень та підходів відносно використання лікарських засобів;
- підтримка діяльності, спрямованої на мінімізацію ризику;
- сприяння обґрунтованим рішенням щодо раціонального використання лікарських засобів.

Додатково до наведеного вище ефективні комунікації з питань безпеки високої якості можуть підтримати впевненість громадськості в регуляторній системі.

XV.B.2. Принципи комунікації з питань безпеки

Повинні застосовуватися наступні принципи комунікації з питань безпеки:

- необхідність комунікації щодо інформації з безпеки повинна відбуватися при здійсненні фармаконагляду та управління ризиком, включаючи оцінку ризику (див. модуль XII GVP);
- повинна бути відповідна координація та співпраця між різним сторонами, що комунікують з питань безпеки (наприклад, уповноважені органи, інші громадські організації та власники реєстраційних посвідчень);

- комунікація з питань безпеки повинна надавати важливу, зрозумілу, точну та узгоджену інформацію та досягати цільової аудиторії в потрібний для неї час з метою вживання необхідних дій;
- комунікація з питань безпеки повинна бути результативною для відповідної аудиторії (наприклад, пацієнтів чи медичних працівників), сприятиме цьому використання відповідної мови та врахування різних рівнів знань та потреби в інформації. При цьому точність та узгодженість наданої інформації не повинна страждати;
- інформація щодо ризиків повинна бути представлена в контексті користі лікарських засобів та включати наявну та важливу інформацію щодо серйозності, важкості, частотності, факторів ризику, часу початку, реверсивності потенційних побічних реакцій та, якщо це можливо, передбачений час видужання;
- при здійсненні комунікації з питань безпеки слід зважувати непевності щодо питання безпеки. Це особливо важливо для нової інформації, яка часто розповсюджується в той час, коли уповноважений орган проводить її оцінку; прийнятність комунікації на цій стадії повинна зіставлятися з можливістю збентеження, якщо непевності неналежно представлені;
- інформація щодо конкуруючих ризиків, таких як, ризик не лікування, повинна включатися, якщо необхідно;
- найбільш відповідні кількісні показники необхідно використовувати при описі та порівнянні ризиків, наприклад, використання абсолютних ризиків, а не лише відносних ризиків; для порівняння ризиків знаменники повинні бути однаковими за величиною. Використання інших засобів, таких як, графічне представлення ризику та/або співвідношення користь/ризик також може застосовуватися;
- пацієнти та медичні працівники повинні, якщо можливо, отримувати консультацію, а повідомлення попередньо тестуватися на початковій стадії підготовки комунікації з питань безпеки, зокрема щодо складних питань з безпеки (див. модуль XII GVP);
- якщо важливо, процес комунікації з питань безпеки повинен доповнюватися згодом додатковими даними, наприклад, про вирішення питання безпеки або оновлені рекомендації;
- ефективність процесу комунікації з питань безпеки необхідно оцінювати, якщо це прийнятно та можливо (див. XV.B.7.);
- процес комунікації з питань безпеки повинен здійснюватися у відповідності до вимог щодо захисту особистих даних та конфіденційності.

XV.B.3. Цільова аудиторія

Основна цільова аудиторія процесу комунікації з питань безпеки, яка виявлена регуляторними органами та/або власниками реєстраційних посвідчень, може бути представлена пацієнтами та/або медичними працівниками, які використовують (наприклад, прописують, контролюють, відпускають, вводять або приймають) лікарські засоби.

Медичні працівники представляють основну цільову аудиторію. Ефективна комунікація з питань безпеки з цією аудиторією дозволяє їм надавати чітку та корисну інформацію своїм пацієнтам, таким чином, сприяючи безпеці пацієнтів та впевненості в регуляторній системі. Медичним працівникам, які працюють в клінічній практиці і тим, що залучені до клінічних досліджень, необхідно надати відповідну інформацію щодо будь-якого питання з безпеки одночасно.

Організації пацієнтів, споживачів та медичних працівників можуть відігравати роль, так званих множників, оскільки вони можуть розповсюдити важливу інформацію з безпеки цільовій аудиторії.

Засоби масової інформації також є цільовою аудиторією процесу комунікації з питань безпеки. Здатність засобів масової інформації звертатися до пацієнтів, медичних працівників та широкої громадськості є критичним елементом поширення нової та важливої інформації про лікарські засоби. Спосіб, яким інформація з безпеки розповсюджується засобами масової інформації, буде впливати на її сприйняття громадськістю, а тому важливо, щоб засоби масової інформації отримували інформацію з безпеки безпосередньо від уповноважених органів додатково до інформації, яку вони отримуються з інших джерел, наприклад, від власників реєстраційних посвідчень.

XV.B.4. Зміст процесу комунікації з питань безпеки

Враховуючи принципи, що описані в розділі XV.B.2., при комунікації з питань безпеки потрібно, щоб усім учасникам цього процесу стали відомі:

- важлива інформація, що з’являється, щодо будь-якого зареєстрованого лікарського засобу, яка впливає на співвідношення користь/ризик лікарського засобу при будь-яких умовах використання;
- причина ініціювання комунікації з питань безпеки, яка чітко пояснена цільовій аудиторії;
- будь-які рекомендації медичним працівникам та пацієнтам, як розглядати питання з безпеки;
- якщо необхідно, заява про домовленість між власником реєстраційного посвідчення та уповноваженим органом щодо наданої інформації з безпеки;
- інформація про будь-які зміни в інформації про лікарський засіб (наприклад, короткій характеристиці лікарського засобу

(SmPC)/інструкції для медичного застосування лікарського засобу [N] або листку-вкладці);

- перелік посилань на літературу, якщо необхідно, або посилання на джерело, де можна знайти більш детальну інформацію;
- якщо необхідно, нагадування про необхідність повідомляти підозрювані побічні реакції відповідно до національних систем спонтанних повідомлень.

При здійсненні процесу комунікації з питань безпеки інформація, що надається має бути об'єктивною і не повинна вводити в оману (ст. 106a(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]). Інформація з безпеки не повинна включати будь-які дані або заяву, яка може бути рекламою в рамках сфери дії розділу VIII Директиви 2001/83/ЄС [1].

XV.B.5. Засоби процесу комунікації з питань безпеки

Інструменти та канали[94] комунікації з питань безпеки стали більш чисельними та змінюються з часом, пропонуючи громадськості більше інформації, ніж було раніше можливо. Необхідно розглянути використання цього ряду засобів, що збільшується, під час процесу комунікації з питань безпеки з метою досягнення цільової аудиторії та відповідності їхнім зростаючим очікуванням. Різні інструменти та канали комунікації будуть розглянуті нижче в розділах XV.B.5.1.-XV-B.5.9.

XV.B.5.1. Інформаційний лист-звернення до медичних працівників (DHPC)

Інформаційний лист-звернення до медичних працівників (DHPC) визначено у цьому документі, як повідомлення-втручання, шляхом якого важлива інформація з безпеки надається безпосередньо конкретним медичним працівникам власниками реєстраційних посвідчень або уповноваженим органом для їхнього інформування про необхідність вжити певні дії або адаптувати їхні практики стосовно лікарського засобу. DHPC не надає відповіді на запити від медичних працівників, вони також не вважаються освітніми матеріалами для виконання стандартних дій з мінімізації ризиків.

Підготовка DHPC вимагає співробітництва між власником реєстраційного посвідчення та уповноваженим органом. Угоди між цими двома сторонами слід досягати до випуску DHPC власником реєстраційнго посвідчення. Угода повинна включати зміст інформації (див. розділ XV.B.4) та план повідомлення, включаючи запланованих реципієнтів та графік розповсюдження DHPC (див. модуль XII GVP).

Якщо існує декілька власників реєстраційних посвідчень на одну і ту саму активну речовину, для якої повинно бути створене DHPC, зазвичай, повинно надаватися одне узгоджене повідомлення.

[94] В рамках цього розділу інструменти та канали представлені без розмежування, оскільки вони часто співпадають та немає загальної узгодженості щодо їхньої класифікації.

Якщо можливо, рекомендується, щоб організації медичних працівників або наукові товариства залучалися, якщо необхідно, під час підготовки DHPC для гарантії, що інформація, яку воно міститиме, є корисною та адаптованою для цільової аудиторії.

DHPC може доповнюватися іншим засобами та каналами повідомлення, та повинен застосовуватися принцип надання узгодженої інформації (розділ XV.B.2).

DHPC може бути додатковим заходом з мінімізації ризиків та входити до плану управління ризиками (див. модулі V та XV НПФ).

DHPC повинно розповсюджуватися в певних ситуаціях, особливо, якщо існує необхідність вжити негайних заходів або змінити існуючу практику відносно лікарського засобу:

- призупинення, відкликання або анулювання реєстраційного посвідченя з причин з безпеки;
- важлива зміна стосовно використання лікарського засобу внаслідок обмеження показання, нового протипоказання, або зміни в рекомендованій дозі внаслідок причин з безпеки;
- обмеження в можливості використання або призупинення вживання препарату з потенційними шкідливим впливом на лікування пацієнта.

До інших причин, коли виникає необхідність у розповсюдженні DHPC, є:

- нові значні попередження або застереження щодо використання в інформації про лікарський засіб;
- нові дані, які визначають попередньо невідомий ризик або зміну в частоті або серйозності відомого ризику;
- обґрунтовані дані, що лікарський засіб не такий ефективний, як вважалося раніше;
- нові рекомендації по запобіганню або лікуванню побічних реакцій, або уникненню зловживання або медичної помилки з лікарським засобом;
- поточна оцінка важливого потенційного ризику, для якого наявні дані у певний момент часу, є недостатніми для прийняття регуляторної дії (у цьому випадку DHPC повинно сприяти пильному моніторингу питання з безпеки в клінічній практиці та сприяти підготовці повідомлень, та можливо надавати інформацію про те, як мінімізувати потенційний ризик).

Уповноважений орган може розповсюдити або попросити власника реєстраційного посвідчення розповсюдити DHPC у будь-якому випадку, якщо уповноважений орган вважає це необхідним для подальшого безпечного та ефективного використання лікарського засобу.

XV.B.5.2. Документи непрофесійною мовою

Комунікаційні матеріали, викладені непрофесійною мовою (наприклад, використання формату питання та відповіді) допомагають пацієнтам та пересічним громадянам зрозуміти науковий доказ та регуляторні дії стосовно питання безпеки. Документи, викладені непрофесійною мовою повинні містити рекомендації уповноваженого органу та пораду щодо мінімізації ризиків для пацієнтів та медичних працівників стосовно питання з безпеки, та повинні супроводжуватися відповідною додатковою інформацією.

Документи, викладені непрофесійною мовою, як правило, є корисними для громадськості, та її представників, які зацікавлені в предметі розгляду, але не мають наукового або регуляторного досвіду. Також необхідно зробити посилання з приводу питання на те, де безпосередні читачі зможуть знайти інші матеріали з більш детальною інформацією.

Уповноважені органи публікують документи непрофесійною мовою на своїх національних веб-порталах лікарських засобів та можуть додатково розповсюджувати їх іншим зацікавленим сторонам, таким як, організації пацієнтів та медичних працівників.

Якщо можливо, рекомендується, щоб пацієнти та медичні працівники залучалися під час підготовки документів непрофесійною мовою для гарантії, що інформація, яка буде міститися у цих документах, є корисною та адаптованою для цільової аудиторії.

XV.B.5.3. Комунікації з питань безпеки з представниками преси

Комунікація з питань безпеки з пресою включає прес-релізи та прес-брифінги, які призначені головним чином для журналістів.

Уповноважені органи можуть надсилати прес-релізи безпосередньо журналістам, додатково оприлюднюючи їх на своїх веб-сайтах. Це гарантує, що журналісти додатково до отриманої інформації з інших джерел отримують інформацію, що узгоджується з науковою оцінкою уповноваженого органу. Взаємодія з засобами масової інформації є важливим способом звернутися до більш широкої аудиторії, а також посилити довіру до регуляторної системи.

Прес-релізи можуть також створюватися та публікуватися власниками реєстраційних посвідчень. Їхні прес-релізи можуть відображати позицію власника реєстраційного посвідчення з питання безпеки, при цьому повинні містити посилання на будь-яку регуляторну дію, що вжита уповноваженим органом. Відповідні поточні перегляди повинні зазначатися у будь-якому повідомленні власником реєстраційного посвідчення.

Хоча прес-релізи призначені для журналістів, їх також будуть читати решта аудиторії, наприклад, медичні працівники, пацієнти та широка громадськість. Тому необхідно зробити посилання на відповідні матеріали на цю тему. У випадках, якщо також готується DHPC, медичні працівники в ідеалі повинні

отримати його раніше або приблизно одночасно з оприлюдненням та розповсюдженням прес-релізу. Це потрібно для того, щоб вони були краще підготовлені для надання відповідей пацієнтам.

Прес-брифінги з журналістами повинні розглядатися уповноваженими органами з питань безпеки або інших тем стосовно безпеки лікарських засобів, до яких існує підвищений інтерес засобів масової інформації, або коли необхідно здійснити комунікацію з приводу складних або важливих для громадського здоров'я питань.

V.B.5.4. Веб-сайт

Веб-сайт є ключовим засобом для громадськості (включаючи пацієнтів та медичних працівників) для активного пошуку в інтернеті певної інформації про лікарські засоби. Уповноважені органи, а також власники реєстраційних посвідчень повинні гарантувати, що важлива інформація з безпеки, що оприлюднена на веб-сайтах, які вони контролюють, легкодоступна та зрозуміла громадськості. Інформація на веб-сайтах повинна бути новою, а стара інформація відмічатися як така або видалятися.

Нове законодавство з фармаконагляду передбачає створення веб-порталу лікарських засобів ЄС, який буде містити інформацію про всі лікарські засоби, що зареєстровані в ЄС (ст. 26 Регламенту (ЄС) №1235/2010 [4]). Цей веб-портал стане ключовим засобом для повідомлення нової інформації з безпеки громадянам ЄС та буде містити інформацію всіма офіційними мовами ЄС. Кожна країна ЄС повинна встановлювати та підтримувати національний веб-портал лікарських засобів, який буде посилатися на веб-портал лікарських засобів ЄС (ст. 106a Директиви 2001/83/ЄС [1]). До тих пір, поки веб-портал повністю не встановлений та не введений у дію, веб-сайт EMA буде діяти, як внутрішня платформа для інформування цієї важливої нової інформації з безпеки.

XV.B.5.5. Інші комунікації з питань безпеки завдяки інтернет-технологій

Онлайн інформація з безпеки може також розповсюджуватися через інші веб засоби. При використанні більш нових та швидких каналів комунікації особливу увагу слід приділити гарантуванню, що точність інформації, що надається, не зазнає ризику. При здійсненні комунікації слід враховувати нові інструменти комунікації, що використовують різні цільові аудиторії.

XV.B.5.6. Бюлетені та інформаційні листи

Завдяки бюлетеням та інформаційним листам на регулярній основі можна надавати нову інформацію про лікарські засоби та їхню безпеку та ефективність. Уповноважені органи можуть охопити широку аудиторію завдяки цим інструментам, використовуючи інтернет-технології та інші існуючі засоби.

XV.B.5.7. Комунікація між уповноваженими органами

Якщо один уповноважений орган приймає регуляторне рішення щодо певного питання з безпеки інші уповноважені органи, зазвичай, повинні відповідати на запити або надавати повідомлення щодо того ж питання. Необхідно розглянути використання матеріалів комунікації іншими органами, наприклад, загальні підходи. Загальні підходи передбачають підготовку відповідних документів, уповноваженим органом для допомоги своєму власному персоналу та персоналу уповноважених органів, з якими він співпрацює, при наданні відповіді на зовнішні запити або комунікації щодо певного питання з безпеки.

XV.B.5.8. Відповідь на запити від громадськості

Уповноважені органи та власники реєстраційних посвідчень повинні мати системи для відповіді на запити про лікарські засоби, що надходять від окремих членів громадськості. Відповіді повинні враховувати інформацію, що є загальнодоступною, та повинні включати відповідні рекомендації пацієнтам та медичним працівникам, які розроблені уповноваженими органами. Якщо питання стосуються окремої рекомендації щодо лікування, пацієнтам необхідно рекомендувати звернутися до лікаря.

Відносно цього до власників реєстраційних посвідчень застосовуються стаття 86(2) та стаття 98(1) Директиви 2001/83/ЄС [1].

XV.B.5.9. Інші засоби комунікації з питань безпеки

Додатково до описаних вище існують інші інструменти та канали, наприклад, публікації в наукових журналах та журналах професійних організацій.

Деякі інструменти та канали можуть використовуватися в контексті управління ризиками; заходи з мінімізації ризиків часто включають спеціальні програми комунікації з приводу ризиків. Інструменти, що використовуються в таких програмах, наприклад, повідомлення - попередження для пацієнтів або керівництва з безпеки для медичних працівників , не входять в сферу дії цього модуля та описуються більш детально в модулі XVI.

XV.B.6. Ефективність комунікації з питань безпеки

Комунікації з питань безпеки вважаються ефективним, якщо надану інформацію, отримує та розуміє цільова аудиторія настільки, наскільки це було заплановано, підтвердженням чого є здійснення цією аудиторією відповідних дій. Необхідно застосувати відповідні механізми для визначення ефективності комунікацій, що орієнтовані на чітко визначені цілі. Вимірювання ефективності дозволяє врахувати недоліки комунікації та допомагає прийняти рішення щодо визначення пріоритетів та адаптування засобів та практик для задоволення потреб цільової аудиторії. Підхід, що базується на дослідженні є відповідним для встановлення, що комунікації з питань безпеки відповідають стандарту, представленому у розділі XV.B.2. Цей підхід може оцінювати різні результати,

включаючи підходи, ставлення та знання. При оцінці ефективності комунікації з питань безпеки сфера дії оцінки може бути розширена (див. модуль XVI).

У випадку безпосередньої комунікації з медичним працівником за допомогою DHPC власник реєстраційного посвідчення повинен відповідати за оцінку розповсюдження DHPC, які він готує, та повинен інформувати уповноважені органи про результат такого розповсюдження та про будь-які виявлені складності (наприклад, проблеми стосовно переліку реципієнтів або часу та механізму розповсюдження). Повинна вживатися відповідна дія, якщо необхідно, для коригування ситуації або запобігання подібним проблемам у майбутньому.

XV.B.7. Вимоги системи якості до процесу комунікації з питань безпеки

Відповідно до вимог системи якості, які описані в модулі I НПФ, повинні існувати процедури для гарантії, що комунікації з питань безпеки відповідають принципам, які описані в розділі XV.B.2., у разі необхідності.

Зокрема процес комунікації повинен підлягати контролю якості для гарантії його точності та ясності. З цією метою необхідно дотримуватися та документувати процедури перевірки у відповідності до обов'язків.

XV.C. Функціонування регуляторної системи ЄС, Україні [N]

XV.C.1. Координація сповіщення з питань безпеки в ЄС, Україні [N]

В ЄС, Україні [N] пацієнти та медичні працівники все більше і більше сприймають уповноважений орган, як провайдера важливої інформації щодо лікарських засобів. Для того, щоб комунікація з питань безпеки була ефективною та адекватною, потрібна координація в рамках регуляторної системи України [N], ЄС[95]. Належний рівень координації процесу комунікації з питань безпеки є особливо важливим для того, щоб медичні працівники та пацієнти отримали узгоджену інформацію про регуляторні рішення в ЄС , Україні [N].

При випуску повідомлень з безпеки уповноважені органи можуть використовувати різні інструменти та канали, що описані у розділі XV.B.5. До публікації повідомлення з безпеки країни ЄС, ЕМА або Європейська Комісія повинні інформувати одна одну не менш ніж за 24 години, якщо не існує потреби у терміновому публічному сповіщенні з метою захисту громадського здоров'я (ст. 106a(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Для активних субстанцій, що містяться в лікарських засобах, які зареєстровані більш ніж в одній країні ЄС, ЕМА буде відповідати за координацію комунікації між національними уповноваженими органами щодо їх сповіщення з питань безпеки (ст. 106a(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

[95] Тобто уповноважені органи в країнах ЄС, Україні [N], ЕМА та Європейська Комісія.

З практичної точки зору, зважаючи на можливість нашарування заходів прозорості та активними комунікаціями та з метою зосередження уваги на темах, що мають велике значення для здоров'я, не вся інформація з безпеки, яка публікується країною ЄС або ЕМА, буде підлягати систематичному обміну та координації. Тільки повідомлення з безпеки, що стосуються майбутнього лікарських засобів, та що стосуються активних субстанцій, що містяться у лікарських засобах, які зареєстровані більше ніж в одній країні ЄС, вимагають координації з боку регуляторної системи ЄС, а саме:

- призупинення, відкликання або анулювання реєстраційного посвідчення внаслідок зміни співвідношення користь/ризик лікарського засобу;
- початок або закінчення процедури передачі на розгляд ЄС з причин безпеки;
- обмеження показання або популяції лікування або додавання нового протипоказання;
- розповсюдження DHPC, що узгоджені відповідними уповноваженими органами країн ЄС або ЕМА (див. розділ XV.C.2.1.);
- інші нові питання з безпеки, які розцінюються національним уповноваженим органом або ЕМА такими, що можуть викликати інтерес у громадськості або у засобів масової інформації більше ніж в одній країні ЄС (наприклад, публікація важливих даних щодо безпеки в (наукових) журналах, регуляторна дія, що вживається з причин безпеки в країні ЄС або в країні за межами ЄС).

XV.C.1.1. Процес обміну та координації сповіщень з питань безпеки

Уповноважений орган країни ЄС або ЕМА повинні інформувати регуляторну систему ЄС про оприлюднення сповіщення з питань безпеки, яке стосується активних субстанцій, що містяться в лікарських засобах, які зареєстровані більше ніж в одній країні ЄС, та яке стосується будь-якої з ситуацій, які визначені в розділі XV.C.1. Воно повинно включати графік оприлюднення інформації (ст. 106a(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]). Якщо можливо, повідомлення з безпеки повинно надсилатися до системи під не менше ніж за 24 години до публікації (ст. 106a(2) Директиви 2001/83/ЄС [1]), щоб дозволити членам регуляторної системи ЄС підготувати, або спланувати своє власне повідомлення, якщо необхідно. Під координацією ЕМА країни ЄС повинні докладати всіх необхідних зусиль для узгодження загального повідомлення (ст. 106a(3) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

ЕМА повинна вирішити у кожному окремому випадку на основі значення для громадського здоров'я та терміновості питання з безпеки, популяції та кількості вражених країн ЄС та ймовірної уваги засобів масової інформації, чи потрібні у подальшому додаткові дії до розповсюдження повідомлення з безпеки, а саме:

- підготовка загальних підходів (див. розділ XV.B.5.7), які повинні розповсюджуватися в регуляторній системі ЄС. Документ про загальний підхід повинен допомогти регуляторній системі ЄС дати відповідь на будь-який інформаційний запит, що може виникнути після публікації сповіщення з безпеки.
- підготовка сповіщення з безпеки ЕМА додатково до сповіщення країни ЄС, яке повинно також розповсюджуватися в регуляторній системі ЄС разом з графіком його публікації.

ЕМА повинна підготовити документи для внутрішнього використання (наприклад, прес-службою) відносно того, як подавати аудиторії офіційну позицію стосовно певного питання, та будь-яке повідомлення ЕМА стосовно безпеки разом з державою(ми) ЄС, що розпочала(ли) процес, та провідною державою ЄС, PRAC або доповідача (залежно від ситуації). За необхідності, слід проконсультуватися з PRAC, а також CHMP або CMDh.

Координація повідомлень з безпеки повинна проводитись разом з зацікавленим(и) власником(ами) реєстраційного(их) посвідчення(ь). Якщо можливо, ЕМА та уповноважені органи в країнах ЄС повинні надати будь-яке повідомлення з безпеки до його публікації зацікавленому(им) власнику(ам) реєстраційного(их) посвідчення(ь) разом з графіком опублікування інформації. Будь-яка інформація персонального або комерційного чи конфіденційного характеру повинна видалятися, якщо надання такої інформації громадськості не сприятиме захисту громадського здоров'я (ст. 106a(4) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

При обміні та координації повідомлень з безпеки в рамках регуляторної системи ЄС повинна використовуватися система ранніх повідомлень ЄС (ENS). Така система була розроблена для використання ЕМА для завчасного повідомлення уповноваженим органам в країнах ЄС та Європейській Комісії інформації з безпеки щодо лікарських засобів, зареєстрованих централізованою процедурою. Ця система повинна також використовуватися уповноваженими органами в країнах ЄС з метою обміну та координації повідомлень з безпеки.

ENS включає керівників агенцій з лікарських засобів (HMA), членів PRAC, CHMP, CMDh, діючі точки контакту для повідомлень з безпеки при уповноваженому органу в країні ЄС, Європейській Комісії та ЕМА. Діючі точки контакту повинні гарантувати, що будь-яка інформація, якою обмінюються через систему досягає своєчасно відповідного персоналу в кожному уповноваженому органі, включаючи відповідний персонал, що працює в відділах комунікації.

Повідомленнями з безпеки регуляторної системи ЄС необхідно обмінюватися з міжнародним партнерами відповідно до рекомендацій, представлених у модулі XIV, особливо, коли йдеться про заборону застосування ліків чи вживання будь-яких спеціальних заходів з конфіденційності.

Додатково до координації повідомлень з безпеки в рамках регуляторної системи ЄС уповноважені органи в країнах ЄС та ЕМА повинні взаємодіяти з зацікавленими сторонами в ЄС (в основному з організаціями пацієнтів та спеціалістів-медиків), які можуть відігравати ключову роль в перевірці та розповсюдженні інформації кінцевим користувачам (пацієнтам та спеціалістам-медикам). Рекомендується, щоб національні органи та ЕМА зберігали контактні дані відповідних організацій пацієнтів та спеціалістів-медиків в оновленому вигляді.

XV.C.1.2. Обмін інформацією з безпеки, яку надають треті сторони

Існують ситуації, коли нова інформація з безпеки повинна публікуватися або публікується стороною, яка не є уповноваженим органом країни ЄС або ЕМА (наприклад, наукові журнали, наукові товариства). Уповноважені органи повинні повідомити в регуляторну систему ЄС будь-яку таку інформацію з безпеки, про яку вони дізналися, разом з визначенням часу публікації, якщо відома. Якщо необхідно, та після оцінки інформації ЕМА повинна підготувати та розповсюдити документ про загальні положення або повідомлення з безпеки ЕМА для реагування на інформацію, що надійшла від третьої сторони (див. розділ XV.C.1.1.).

В контексті співробітництва з органами за межами ЄС, ЕМА або уповноваженому органу країни ЄС може стати відомо про повідомлення з безпеки, що опубліковані цими органами (див. модуль XIV). У цих випадках ЕМА повинна, якщо необхідно, підготувати та розповсюдити загальні положення або повідомлення з безпеки в рамках регуляторної системи ЄС. В усіх випадках умови будь-яких відповідних угод про конфіденційність з регуляторним органами, які не входять в ЄС, та заборони на отриману інформацію не повинні порушуватися.

XV.C.1.3. Вимоги до власника реєстраційного посвідчення в ЄС, Україні[N]

Як тільки власник реєстраційного посвідчення в ЄС, Україні [N] має намір зробити публічне повідомлення щодо інформації з питань фармаконагляду стосовно використання лікарського засобу, він одночасно або до публічного повідомлення повинен проінформувати про це уповноважені органи в країнах ЄС, Україні [N], ЕМА та Європейську Комісію (ст. 106а Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [N] [2]). Це стосується повідомлень, які призначені для ЄС , України [N], а також для країн за межами ЄС, України [N] (якщо повідомлення стосуються лікарських засобів, які зареєстровані в ЄС або для яких надана думка згідно з статтею 58 Регламенту (ЄС) 726/2004 [5]). Інформування уповноважених органів одночасно з громадськістю (наприклад, без попереднього повідомлення органів) повинно відбуватися лише у виняткових випадках та з обґрунтованих причин. Якщо можливо, інформацію необхідно надавати не менш, ніж за 24 години до її публікації.

Власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати, що інформація для громадськості представлена об'єктивно та не вводить в оману (ст. 106а Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку N [2]).

Якщо власнику реєстраційного посвідчення стає відомо, що третя сторона (див. розділ XV.C.1.2.) має намір зробити повідомлення, що може потенційно вплинути на співвідношення користь/ризик лікарського засобу, який зареєстрований в ЄС, Україні N власник реєстраційного посвідчення повинен інформувати відповідні уповноважені органи в країнах ЄС , Україні N та ЕМА та докладати всіляких зусиль для надання змісту повідомлення відповідним органам.

XV.C.1.4. Врахування думки третіх сторін

Треті сторони (наприклад, наукові журнали, наукові товариства, організації пацієнтів) заохочуються до інформування ЕМА та уповноважених органів в країнах ЄС про будь-яку відповідну нову інформацію з безпеки лікарських засобів, які зареєстровані в ЄС, та, якщо запланована публікація, до обміну інформацією перед публікацією.

XV.C.1.5. Мови та переклади

Узгоджені повідомлення повинні досягати громадськості в рамках ЄС, України N своєчасно та офіційними мовами країн ЄС, України N, як вказано країнами, на ринку яких знаходиться лікарський засіб.

З метою координації ЕМА повинна використовувати англійську мову для інформування регуляторної системи ЄС про будь-яке повідомлення з безпеки. При інформуванні ЕМА уповноважені органи в країнах ЄС заохочуються до надання у перекладі англійською мовою їхніх повідомлень з безпеки з метою ініціації процесу координації. При відсутності перекладу усього тексту необхідно надати переклад резюме англійською.

XV.C.2. Інформаційний лист-звернення до медичних працівників в ЄС, Україні N

В ЄС, Україні N інформаційний лист-звернення (DHPC) (див. розділ XV.B.5.1.), як правило, розповсюджуються одним або групою власників реєстраційних посвідчень на відповідний(і) лікарський(і) засіб(засоби) або активну(і) субстанцію(ї) на вимогу національного уповноваженого органу або ЕМА, або за власною ініціативою власника реєстраційного посвідчення. Власник реєстраційного посвідчення повинен отримати згоду відповідного національного уповноваженого органу або ЕМА щодо змісту DHPC (та плану комунікації) до його розповсюдження.

XV.C.2.1. Обробка інформаційних листів-звернень до медичних працівників (DHPC)

Ситуації, коли DHPC необхідний або слід розглянути його необхідність, надаються в розділі XV.B.5.1.

Роль та відповідальність уповноважених органів, ЕМА та власників реєстраційних посвідчень при підготовці та обробці DHPC залежить від процедури реєстрації даних лікарських засобів:

- для лікарських засобів, зареєстрованих по централізованій процедурі та для лікарських засобів, які підлягають процедурі передачі на розгляд ЄС з причин безпеки відповідні власники реєстраційних посвідчень повинні подавати проект DHPC та план комунікації (включаючи, запланованих реципієнтів та графік розповсюдження DHPC) ЕМА, яка повинна координувати процес перегляду своїми науковими комітетами (наприклад, PRAC, CHMP, CMDh).
- для лікарських засобів, які зареєстровані за процедурою взаємного визнання або децентралізованою процедурою власник реєстраційного посвідчення повинен подавати проект DHPC та будь-який план комунікації референтній країні ЄС, яка повинна координувати процес з власником реєстраційного посвідчення, інформуючи зацікавлені країни ЄС про будь-яку запропоновану дію.
- для лікарських засобів, зареєстрованих по національній процедурі, а не за процедурою взаємного визнання або децентралізованою процедурою, власник реєстраційного посвідчення повинен подавати проект DHPC та будь-який план комунікації уповноваженим органам країн ЄС, де лікарські засоби зареєстровані.

Власник реєстраційного посвідчення повинен надавати мінімум два робочі дні для коментарів. Проте, якщо можливо, слід надати більше часу. Визначення часу може бути змінено відповідно до терміновості ситуації.

ЕМА повинна координувати перегляд DHPC в рамках своїх наукових комітетів/груп, якщо необхідно, (наприклад, залучення PRAC, та кінцеве оформлення CHMP, CMDh). PRAC повинен завжди залучатися до перегляду DHPC щодо питання з безпеки, яке розглядається PRAC, та DHPC повинно входити в оцінку PRAC (див. модуль XII). ЕМА може також вимагати рекомендації від PRAC щодо питань, які стосуються інших повідомлень з безпеки.

Якщо зміст DHPC та план комунікації від власника реєстраційного посвідчення погоджені національними уповноваженими органами або ЕМА, національні уповноважені органи або ЕМА повинні обмінятися фінальною версією DHPC та плані комунікації, використовуючи систему ранніх повідомлень (див. розділ XV.C.1.1). При цьому ЕМА повинна координувати будь-які послідовні повідомлення з безпеки, якщо необхідно, використовуючи процес, що описаний

у розділі XV.C.1.1. Система ранніх повідомлень використовується лише у тому випадку, якщо DHPC стосується активної субстанції, яка зареєстрована більше ніж в одній країні ЄС.

У випадках, якщо уповноважений орган за межами ЄС/України [N] вимагає розповсюдження DHPC на їхній території для лікарського засобу, який також зареєстрований в ЄС/Україні [N], власник реєстраційного посвідчення повинен повідомити відповідні уповноважені органи в ЄС/Україні [N]. Це частина правової вимоги, згідно з якою власник реєстраційного посвідчення повинен повідомити уповноважені органи про будь-яку нову інформацію, яка може вплинути на співвідношення користь/ризик лікарського засобу (ст. 16(2) Регламенту (ЄС) 726/2004 [5] та 23 (2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [N] [2]). Необхідність будь-якої послідовної комунікації, наприклад, DHPC, в ЄС/Україні [N] необхідно розглянути та погодити у кожному конкретному випаду.

Блок-схема, яка описує обробку DHPC, надається на рис. XV.I в кінці модуля.

XV.C.2.2. Переклад інформаційних листів-звернень до медичних працівників (DHPC)

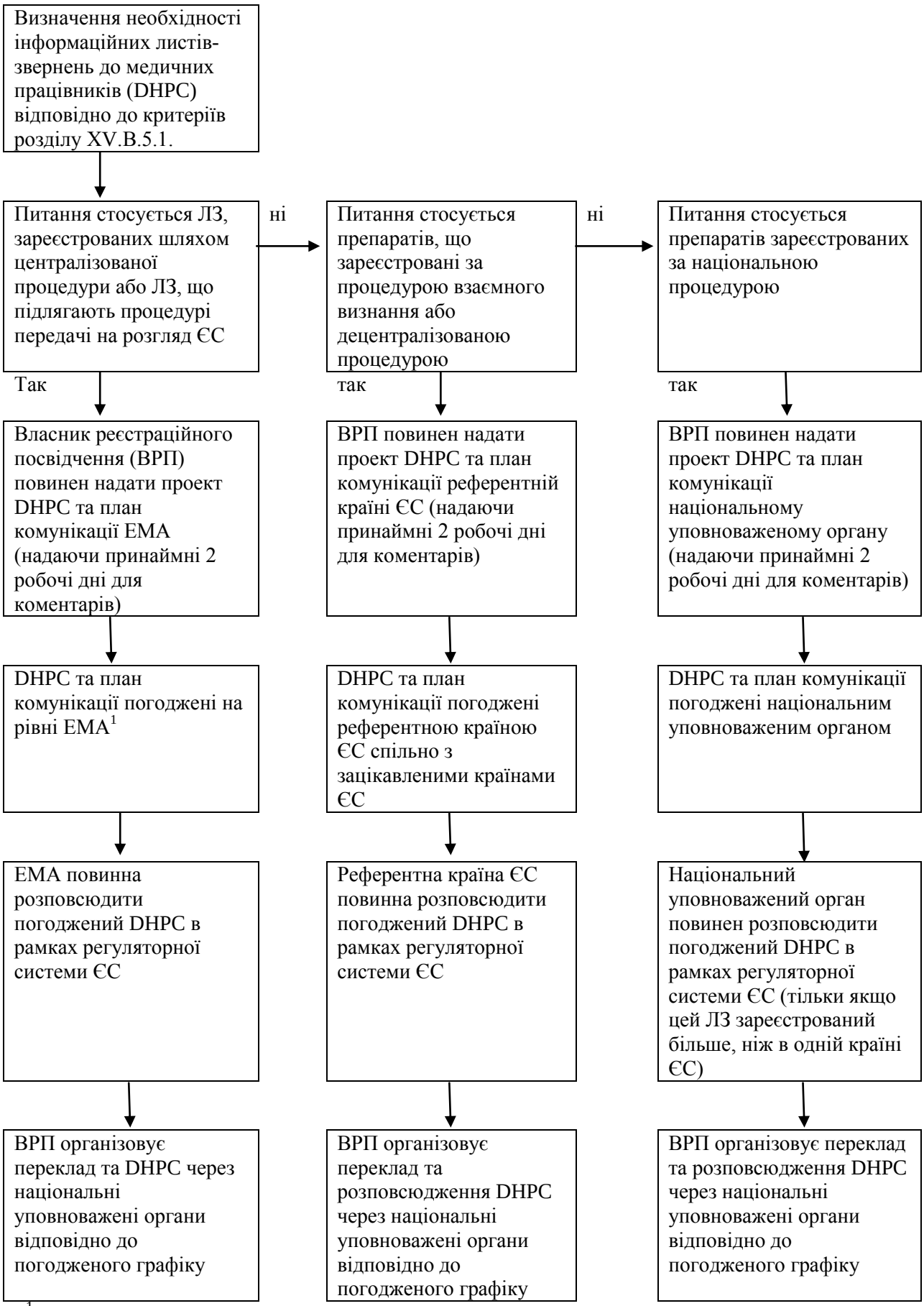
Для лікарських засобів, зареєстрованих шляхом централізованої процедури, що підлягають процедурі передачі на розгляд ЄС з причин безпеки, та у багатьох випадках для лікарських засобів, що зареєстровані за процедурою взаємного визнання або децентралізованою процедурою, робочою мовою для підготовки DHPC повинна бути англійська.

Якщо текст DHPC погоджений, власник реєстраційного посвідчення повинен підготувати переклади офіційними мовами країн ЄС/України [N], як зазначено країнами, в яких повинно розповсюджуватися DHPC. Проекти перекладів необхідно подавати до країн ЄС/України [N] для перегляду протягом відповідного часу (не більше ніж два робочі дні).

Для лікарських засобів, зареєстрованих шляхом централізованої процедури та препаратів, що підлягають процедурі передачі на розгляд ЄС з причин безпеки, відповідний власник реєстраційного посвідчення повинен надати EMA повний набір всіх кінцевих версій офіційними мовами ЄС, а також будь-які додаткові документи стосовно повідомлення.

XV.C.2.3. Публікація інформаційних листів-звернень до медичних працівників (DHPC)

Уповноважені органи можуть оприлюднювати фінальну версію DHPC. Визначення часу для такого оприлюднення необхідно регулювати з часом розповсюдження DHPC. Уповноважені органи можуть також випускати додаткове повідомлення з безпеки та розповсюджувати DHPC серед відповідних медичних організацій, якщо необхідно.



[1]EMA повинна координувати перегляд DHPC в рамках своїх наукових комітетів (наприклад, PRAC, CHMP) та CMDh.

Рис. XV.1: Блок-схема обробки DHPC в ЄС

Частина XIII

МОДУЛЬ XVI – ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКУ: ВІДБІР ІНСТРУМЕНТІВ ТА ПОКАЗНИКІВ ЕФЕКТИВНОСТІ

XVI.A. Вступ

Заходи з мінімізації ризику є втручаннями, що призначені для запобігання або зменшення частоти виникнення побічних реакцій, що пов'язані з тривалістю дії лікарського засобу, або для зменшення ступеню тяжкості або впливу на пацієнта у разі виникнення побічних реакцій. Планування та реалізація заходів з мінімізації ризику та оцінка їхньої ефективності є ключовими елементами управління ризиком.

Настанову, що надається у цьому модулі, слід розглядати у контексті більш широкої настанови НПФ, зокрема, пов'язаного модулем V НПФ.

Заходи з мінімізації ризику можуть включати рутинні або додаткові заходи з мінімізації ризику. Рутинна мінімізація ризику застосовна до усіх лікарських засобів та включає застосування різних інструментів, які докладно описані у модулі V НПФ. Додаткові заходи з мінімізації ризику описані докладно у цьому модулі XVI НПФ. Тому обидва модулі необхідно читати разом для повного розуміння вибору інструментів з мінімізації ризику.

Проблеми безпеки лікарського засобу, як правило, адекватно вирішуються за допомогою рутинних заходів з мінімізації ризиків (див. модуль V НПФ). Однак у виняткових випадках рутинних заходів з мінімізації ризиків може бути недостатньо для деяких ризиків, та додаткові заходи з мінімізації ризику будуть необхідні для управління ризиком та/або покращення співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Цей модуль надає певні рекомендації із застосування додаткових заходів з мінімізації ризиків, включаючи вибір інструментів та оцінки їхньої ефективності. За певних обставин, однак, оцінка ефективності може також застосовуватися до рутинних заходів з мінімізації ризиків, що пов'язані з проблемою(ами) безпеки, які описані у короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC)/інструкції для медичного застосування лікарського засобу[N] та листку-вкладці (PL) (наприклад, коротка характеристика лікарського засобу/інструкція для медичного застосування лікарського засобу[N] надає рекомендації з клінічних дій понад рутинні стандарти клінічного лікування стосовно самого ризику або для управління цільовою популяцією). Зважаючи на зазначене вище, рекомендації, що надані у цьому модулі стосовно оцінки ефективності, також стосуються рутинних заходів з мінімізації ризиків.

На підставі проблем безпеки, що описані у специфікації з безпеки (див. модуль V НПФ), слід визначити відповідні заходи з мінімізації ризиків. Кожну проблему безпеки слід розглядати індивідуально, а при виборі найпридатніших заходів з мінімізації ризиків слід враховувати серйозність потенційної(их) побічної(их) реакції(й) та її(їх) ступінь тяжкості (вплив на пацієнта),

можливість запобігти її(їхньому) виникненню або клінічні заходи, що необхідно вжити для зменшення ризику, показання, спосіб застосування, цільову популяцію та заклад охорони здоров'я, де застосовуватиметься лікарський засіб. Проблему безпеки можна вирішувати за допомогою більш, ніж одного заходу з мінімізації ризиків, а захід з мінімізації ризиків може охоплювати більш, ніж одну проблему безпеки.

Директива 2001/83/ЄС [1], Порядок [N] [2] вказують на те, що власник реєстраційного посвідчення повинен «контролювати результати реалізації заходів з мінімізації ризику, що містяться у плані управління ризиками або ті, що встановлені як умови видачі реєстраційного посвідчення відповідно до статей 21a, 22 або 22a» (ст. 104(2)(d) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [N] [2]). Директива 2001/83/ЄС [1] та Постанова (ЄС) № 726/2004 [5] також включають положення стосовно обов'язків ЕМА та національних уповноважених органів з моніторингу результатів вживання заходів з мінімізації ризиків, які включені до планів управляння ризиками (ПУР), або заходів, які встановлені як умови видачі реєстраційного посвідчення.

Цей модуль надає рекомендації, що стосуються принципів:

- розробки та запровадження заходів з мінімізації ризиків, включаючи приклади інструментів з мінімізації ризиків;
- оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків.

Розділ XVI.B описує розробку, запровадження та координацію заходів з мінімізації ризиків, а також загальні принципи оцінки їхньої ефективності. У розділі XVI.C. розглядається застосування цих заходів та принципів в умовах регуляторної мережі ЄС та Україні [N].

XVI.B. Структури та процеси

XVI.B.1. Загальні принципи

Метою заходів з мінімізації ризиків є оптимізація безпечного та ефективного застосування лікарського засобу протягом його життєвого циклу. Співвідношення користь/ризик лікарського засобу можна покращати шляхом зменшення впливу побічних реакцій або шляхом збільшення користі, наприклад, в результаті чіткого визначення та/або виключення цільових пацієнтів, чи управління лікуванням, наприклад, шляхом застосування особливого режиму дозування, відповідного тестування, наступного спостереження за пацієнтом. Заходи з мінімізації ризику спрямовані на оптимальне застосування лікарського засобу у клінічній практиці з метою належного його застосування, у належній дозі, у належний час, належному пацієнту, а також з належною інформацією та контролем.

Більшість проблем безпеки вирішуються за допомогою рутинних заходів з мінімізації ризиків (див. модуль V НПФ). У виняткових випадках для окремих важливих ризиків рутинні заходи з мінімізації ризику можуть бути

недостатніми, що потребуватиме застосування додаткових заходів з мінімізації ризику. При визначенні, чи потрібні додаткові заходи з мінімізації ризиків слід оцінити проблему безпеки стосовно частоти її виникнення, серйозність, ступінь тяжкості, вплив на громадське здоров'я та можливість запобігання їй. У цьому разі особливу увагу слід приділити тому, чи можна досягнути мети за допомогою рутинних заходів з мінімізації ризиків, а, якщо вони будуть оцінені, як недостатні, то, які додаткові заходи з мінімізації ризиків є найбільш доречними. Додаткові заходи з мінімізації ризиків слід спрямувати на найважливіші ризики, яким можна запобігти, а навантаження, пов'язане з додатковими заходами з мінімізації ризиків, слід співставити з користю для пацієнтів.

Станом на момент затвердження цього документу до додаткових заходів з мінімізації ризиків належить низка інструментів. Ця сфера постійно розвивається, ймовірно, що у майбутньому будуть розроблені нові інструменти. Технічні досягнення, такі як інтерактивні інструменти, що базуються на інтернет-технологіях, можуть стати широко застосовними у якості додаткових заходів з мінімізації ризиків до навчальних матеріалів у паперовому форматі.

Успішна реалізація додаткових заходів з мінімізації ризиків вимагає зусиль від усіх зацікавлених сторін, включаючи заявників/власників реєстраційних посвідчень, пацієнтів та медичних працівників. Реалізація цих заходів у системах охорони здоров'я вимагає оцінки для гарантії того, що їхні цілі досягаються, а також, що заходи, які реалізуються на місцях, є пропорційними ризикам, враховуючи співвідношення користь/ризик лікарського засобу та зусилля, що вимагаються від медичних працівників та пацієнтів для реалізації цих заходів. Отже, важливо забезпечити, щоб додаткові заходи з мінімізації ризиків, включаючи оцінку їхньої ефективності, не створювали надмірного навантаження на систему охорони здоров'я, власників реєстраційних посвідчень, регуляторні органи та, найважливіше, на пацієнтів. Для цього вони повинні мати чітко визначені цілі, що має значення для мінімізації певних ризиків та/або оптимізації співвідношення користь/ризик. Чіткі цілі, визначені індикатори оцінки та основні етапи оцінки їх ефективності повинні застосовуватись при розробці додаткових заходів з мінімізації ризиків, а також повинен здійснюватися пильний контроль їхнього запровадження та ефективності. Суть проблеми безпеки у контексті оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу, терапевтична потреба у лікарському засобі, цільова популяція та необхідні клінічні заходи для мінімізації ризиків є факторами, які слід враховувати при виборі інструментів з мінімізації ризиків та розробці стратегії реалізації для досягнення бажаного результату для охорони здоров'я. Оцінка ефективності повинна сприяти завчасному проведенню коригуючих дій, за їхньої необхідності, та може вимагати внесення змін з часом. Визнано, що ця сфера медичних наук постійно розвивається, при цьому вона не має одностайно узгоджених стандартів та підходів. Тому важливо скористатися будь-якими доречними елементами методів

фармакоепідеміології та інших наук, таких як соціальні/поведінкові науки та якісні методи дослідження.

Введення додаткових заходів з мінімізації ризиків слід розглядати як «програму», де розробляються певні інструменти разом із запровадженням схеми та стратегії їх оцінки. Тому в описі заходів з мінімізації ризиків, що є невід'ємною частиною ПУР (див. модуль V НПФ), слід приділити відповідну увагу таким питанням:

- Обґрунтування: Коли вводяться додаткові заходи з мінімізації ризиків, слід надати обґрунтування цим додатковим заходам;
- Цілі: Кожний запропонований додатковий захід з мінімізації ризиків повинен включати визначені цілі та чіткий опис того, як певну проблему безпеки будуть вирішувати за допомогою запропонованого додаткового заходу з мінімізації ризику;
- Опис: Цей розділ ПУР повинен описувати вибрані заходи з мінімізації ризиків, включаючи інструменти, що будуть застосовуватися, та основні елементи змісту;
- Запровадження: Цей розділ ПУР повинен надати додаткову пропозицію для запровадження додаткових заходів з мінімізації ризиків (наприклад, умови та період часу або частота втручання, докладні дані про цільову аудиторію, план розповсюдження навчальних інструментів; як буде координуватися захід, якщо він стосується більш, ніж одного власника реєстраційного посвідчення);
- Оцінка: У цьому розділі ПУР слід надати докладний план із зазначенням основних етапів оцінки ефективності додаткових заходів з мінімізації ризиків у контексті процесу та у контексті показників загального результату для здоров'я (наприклад, зменшення ризику).

XVI.B.2. Заходи з мінімізації ризику

Метою заходів з мінімізації ризиків є полегшення прийняття інформованого рішення на підтримку мінімізації ризику при призначенні, відпуску та/або застосуванні лікарського засобу. Тоді, як рутинні заходи застосовуються до кожного лікарського засобу (див. модуль V НПФ), додаткові заходи з мінімізації ризику слід застосовувати тільки, коли вони вважаються необхідними для безпечного та ефективного застосування лікарського засобу (див. також XVI.C.), їх повинні розробляти та забезпечувати особи з відповідною кваліфікацією.

Додаткові заходи з мінімізації ризику можуть відрізнятися значною мірою за метою, дизайном, цільовою аудиторію та складністю. Ці заходи можна застосовувати з метою відповідного вибору пацієнтів за винятком пацієнтів, яким це протипоказано, для підтримки моніторингу під час лікування, що має відношення для важливих ризиків та/або управління побічною реакцією. Додатково, можна розробляти особливі заходи для мінімізації ризику виникнення та реалізації медичної помилки (див. Посібник PRAC з належної

практики мінімізації ризику та запобігання медичним помилкам[96]) та/або для забезпечення відповідного способу застосування лікарського засобу, коли їх не можливо реалізувати тільки за допомогою інформації про лікарський засіб та маркування.

У розділі XVI.B.2. описуються додаткові заходи з мінімізації ризику, що можна розглядати додаткового до рутинних заходів, включаючи:

- навчальні програми;
- програми контрольованого доступу;
- інші заходи з мінімізації ризику.

XVI.B.2.1. Навчальна програма

Навчальні програми базуються на цільовому наданні інформації з метою доповнення інформації, що міститься у короткій характеристиці лікарського засобу, листку-вкладці/інструкції для медичного застосування лікарського засобу[N]. У будь-якому навчальному матеріалі увагу слід зосередити на цілях, які можна здійснити. Він повинен забезпечувати якісні та чіткі повідомлення, що описують заходи, яких слід вжити для запобігання та мінімізації ідентифікованих ризиків.

Метою навчальної програми є покращення застосування лікарського засобу шляхом позитивного впливу на дії медичних працівників та пацієнтів, що спрямовані на мінімізацію ризику. Тому навчальні матеріали слід створювати, виходячи з того, щоб у них містилася практична рекомендація для цільового навчання та, що вживання цього заходу вважається необхідним для мінімізації важливого ризику та/або для оптимізації співвідношення користь/ризик. У контексті навчальної програми інструменти можуть мати декілька різних цільових аудиторій, можуть вирішувати більш, ніж одну проблему безпеки та можуть постачатися із застосуванням комбінації інструментів та засобів (напр., паперовий, аудіо-, відео- та веб-формат, навчання при персональному контакті). В ідеальному випадку, навчальні матеріали повинні бути доступними у низці форматів, так, щоб забезпечити відсутність обмежень у доступі через недієздатність або відсутність доступу до інтернету. Коли можливо, відповідність інструменту та засобів цільовій аудиторії (наприклад, доречну мову, малюнки, діаграми або інша графічна підтримка) слід заздалегідь тестувати на користувачах з метою оптимізації успіху на етапі запровадження.

Зміст будь-якого навчального матеріалу слід повністю узгодити з поточною схваленою інформацією про лікарський засіб, таку як коротка характеристика лікарського засобу, листок-вкладка/інструкція для медичного застосування лікарського засобу[N], він повинен скоріше доповнювати, ніж дублювати інформацію у короткій характеристиці

[96] Комітет з оцінки ризику у фармаконагляді. Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors (EMA/606103/2014). Лондон: EMA; 18 листопад 2015. Доступний на: www.ema.europa.eu.

лікарського засобу, листку-вкладці/інструкції для медичного застосування лікарського засобу[N]. Не слід включати рекламні елементи, прямі або приховані (наприклад, логотипи, кольори бренду продукту, асоціативно-сугестивні зображення та малюнки), навчальний матеріал слід зосереджувати на ризику (ах), що стосуються лікарського засобу, та управлінні тими ризиками, що вимагають додаткових заходів з мінімізації.

Будь-яку навчальну програму слід повністю відокремлювати від рекламної діяльності, а контактну інформацію про лікарів або пацієнтів, що зібрана за допомогою навчальних програм, не слід застосовувати для рекламної діяльності.

Навчальні інструменти, що описані нижче, можна розглядати в індивідуальному порядку або у комбінації під час розробки навчальної програми з метою додаткової мінімізації ризику.

XVI.B.2.1.1. Навчальні інструменти

Навчальний інструмент повинен мати чітку визначену сферу дії та повинен включати однозначне(і) формулювання стосовно важливого (их) ризику(ів), що викликає занепокоєність та який слід вирішити за допомогою запропонованого інструменту, суть такого(их) ризику(ів) та певні кроки, які слід зробити медичним працівникам та/або пацієнтам для мінімізації цих ризиків. Цю інформацію слід зосередити на чітко визначених діях, що стосуються певних проблем безпеки, що описані у ПУР. Також інформація не повинна містити інформації, що не має безпосереднього відношення до проблеми безпеки та, що вже відповідно представлена у короткій характеристиці лікарського засобу або листку-вкладці/інструкції для медичного застосування лікарського засобу[N]. У навчальних матеріалах повинні міститися посилання на коротку характеристику лікарського засобу або листок-вкладку/ інструкцію для медичного застосування лікарського засобу[N]. Додатково до вступу до навчального матеріалу про те, що він є необхідним для гарантії безпечного та ефективного застосування лікарського засобу, а також для відповідного управління визначеними важливими ризиками, елементами для включення до навчальних матеріалів можуть бути:

- інструкції з призначення, включаючи відбір, тестування та моніторинг пацієнта;
- інструкції з управління такими ризиками (для медичних працівників та пацієнтів або осіб, які їх доглядають);
- інструкції стосовно того, як та куди повідомляти про побічну реакцію, що представляє певний інтерес.

Подальші рекомендації стосовно обов’язків заявника або власника реєстраційного посвідчення, а також уповноважених органів надані у розділі XVI.C.

XVI.B.2.1.1.1. Навчальні інструменти, що спрямовані на медичних працівників

Метою будь-якого навчального інструменту, що спрямований на медичного працівника, повинно бути надання особливих рекомендацій стосовно застосування (що робити) та/або протипоказань (чого не робити), а також застережень (наприклад, як лікувати побічну реакцію), що пов'язані з лікарським засобом та певними важливими ризиками, що потребують додаткових заходів з мінімізації ризиків, включаючи:

- відбір пацієнтів;
- управління лікуванням, таке як дозування, тестування та моніторинг;
- особливі процедури введення лікарського засобу або відпуск лікарського засобу;
- деталі інформації, що потрібно надати пацієнтам

Формат певного інструменту повинен залежати від інформації, яку слід донести. Наприклад, якщо низка заходів необхідна до виписування рецепту для пацієнта, найбільш доречним форматом може бути контрольний перелік. Брошура може бути більш адекватною для посилення інформованості про певні важливі ризики з приділенням уваги ранньому розпізнаванню та управлінню побічними реакціями, тоді як плакати для демонстрації у певних клінічних умовах можуть включати корисні рекомендації (пам'ятку) стосовно лікування або дозування. Можна надати перевагу іншим форматам, залежно від цілей інструменту.

XVI.B.2.1.1.2. Навчальні інструменти, що спрямовані на пацієнтів та/або осіб, які їх доглядають

Метою будь-яких інструментів, що спрямовані на пацієнтів та/або осіб, які їх доглядають, повинно бути покращення їхньої інформованості про ранні ознаки та симптоми певних побічних реакцій, що викликають потребу у додаткових заходах з мінімізації ризиків, та про оптимальний порядок дій у разі виникнення будь-яких з цих ознак або симптомів. Якщо доцільно, навчальний інструмент, що спрямований на пацієнта, можна застосовувати для надання інформації про правильне введення лікарського засобу та для нагадування пацієнту про важливу діяльність, наприклад, ведення щоденника прийому лікарського засобу або діагностичні процедури, які пацієнт повинен вести або проходити, а також зрештою обговорювати із спеціалістами-медиками з метою забезпечення дотримання будь-яких дій, що необхідні для безпечного та ефективного застосування лікарського засобу.

Пам'ятка для пацієнтів

Метою цього інструменту є забезпечення того, що особлива інформація про лікування, що проводиться на теперішній час, та його важливі ризики (наприклад, потенційні погрожуючі життю взаємодії з іншими видами

лікування), зберігається у пацієнта протягом усього часу, та може передаватися відповідному медичному працівнику, якщо необхідно. Інформація повинна зводитися до мінімуму, що необхідний для передачі ключової інформації стосовно мінімізації ризику та необхідних дій, за будь-яких обставин, включаючи екстрені випадки. Здатність до зручного носіння пам'ятки пацієнтом (наприклад, її можна покласти до гаманця) повинна бути вирішальною особливістю її дизайну.

XVI.B.2.2. Програма контрольованого доступу

Програма контрольованого доступу складається із заходів, спрямованих контролювати доступ до лікарського засобу понад рівень контролю, що забезпечується рутинними заходами з мінімізації ризику, зокрема, правовим статусом/умовами відпуску. Оскільки програма контрольованого доступу має наслідки для усіх зацікавлених сторін, застосування такої програми повинно бути обмежено та повинно керуватися тільки чіткою терапевтичною потребою у лікарському засобі на підставі його продемонстрованої користі (наприклад, лікарський засіб лікує серйозну хворобу, що не має альтернативних видів лікування; він лікує пацієнтів, у яких існуючі види лікування не були результативними), характер пов'язаного ризику (наприклад, ризик погрожує життю), а також ймовірністю того, що цей ризик можна вирішити за допомогою такої програми. Тому контрольований доступ можна розглядати тільки як інструмент для мінімізації важливого ризику із значним впливом на громадське здоров'я або окремого пацієнта для лікарського засобу з чітко продемонстрованою користю, але який не буде доступним поза програмою, при якій пацієнт може отримати доступ, за умови виконання однієї або більше вимог перед тим, як лікарський засіб буде призначений або відпущений, для гарантії його безпечного застосування.

Приклади вимог, що необхідно виконати до того, як лікарський засіб буде призначений та/або відпущений, та/або застосовуватиметься у програмі контрольованого доступу, перераховані нижче (вони можуть застосовуватись окремо або у комбінації):

- певне тестування та/або обстеження пацієнта для забезпечення відповідності строго визначеним клінічним критеріям;
- особа, яка призначає лікарський засіб, особа, яка відпускає лікарський засіб, та/або пацієнт, які документують отримання лікарських засобів та розуміють інформацію про серйозний ризик лікарського засобу;
- чітко визначені процедури систематичного спостереження за пацієнтом за допомогою включення до особливої системи збору даних, напр., реєстру пацієнтів;
- лікарські засоби можуть відпускатися тільки в аптеках, що мають ліцензію та дозвіл на відпуск даного лікарського засобу.

В окремих випадках вимога тестування або проведення моніторингу пацієнта у певний спосіб може також застосовуватись як інструмент контрольованого доступу. Наприклад, моніторинг стану здоров'я пацієнта, лабораторні показники або інші характеристики до та/або під час лікування, наприклад, проведення електрокардіограм, тестів функції печінки, регулярних аналізів крові, тестів на вагітність (що можуть бути складовою програми запобігання вагітності). Заходи слід вживати на місцях для забезпечення того, що має проводиться моніторинг відповідно до короткої характеристики лікарського засобу/інструкції для медичного застосування лікарського засобу[N], коли це має критичне значення для співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

XVI.B.2.3. Інші заходи з мінімізації ризиків

XVI.B.2.3.1. Система контрольованої дистрибуції/розповсюдження

Система контрольованої дистрибуції являє собою низку заходів, що запроваджуються для забезпечення спостереження за усіма стадіями ланцюга дистрибуції лікарського засобу до етапу призначення та відпуску лікарського засобу. Замовлення та відправлення лікарського засобу з однієї або декількох визначених дистриб'юторських точок полегшують відстеження руху лікарського засобу. Цей вид заходів можна розглянути для тих лікарських засобів, що контролюються у кожній країні за відповідними національними законами для запобігання зловживанню та неправомірному їх використанню.

XVI.B.2.3.2. Програма запобігання вагітності

Програма запобігання вагітності (PPP) – це низка заходів, спрямованих на мінімізацію впливу на вагітність під час лікування лікарським засобом з відомими або потенційними тератогенними ефектами. Метою такої програми є забезпечення відсутності вагітності у пацієнток на момент початку лікування, ненастання вагітності під час лікування та/або незабаром після припинення лікування. PPP також може бути спрямована на пацієнтів-чоловіків, коли застосування лікарського засобу біологічним батьком може мати негативний ефект на результат вагітності.

PPP являє собою комбінацію застосування навчальних інструментів/матеріалів та здійснення контролю відповідного доступу до лікарського засобу. Тому слід розглянути окремо та/або в комбінації з розробкою PPP такі елементи:

- навчальні інструменти/матеріали, що націлені на медичних працівників та пацієнтів для інформування про тератогенний ризик, та необхідні заходи для мінімізації цього ризику (наприклад, рекомендації стосовно необхідності застосовувати більш, ніж одного методу контрацепції, та рекомендації стосовно різних видів контрацепції, інформацію, що включена для пацієнтки відносно того, як довго уникати настання вагітності після

припинення лікування, інформація на той випадок, якщо лікується партнер-чоловік);

- контрольований доступ на рівні призначення або відпуску для забезпечення проведення тесту на вагітність та констатація негативних результатів медичним працівником перед призначенням або відпуском лікарського засобу;
- термін дії рецепту обмежений, його слід використати протягом 30 днів;
- надання консультації у випадку настання незапланованої вагітності та оцінка наслідків будь-якої випадкової вагітності.

Розробку та запровадження реєстру вагітних (як окрему діяльність або як частину програми запобігання вагітності) слід також розглянути для загального включення пацієнток, які завагітніли під час лікування або протягом відповідного часу після припинення лікування (наприклад, 3 місяців). Застосування цього систематичного інструменту для збору інформації про результат вагітності може бути корисним в оцінці ефективності програми запобігання вагітності та/або у полегшенні подальшої характеристики ризику, зокрема у ранній період після реєстрації, коли дані про вагітність у жінки можуть бути дуже обмеженими та/або, коли потенційна занепокоєність щодо вагітності може ґрунтуватися тільки на доклінічних даних.

XVI.B.2.3.3. Інформаційний лист-звернення до медичних працівників (DHPC)

Інформаційний лист-звернення до медичних працівників (DHPC) – інформаційне втручання, завдяки якому власник реєстраційного посвідчення або уповноважений орган надає важливу інформацію безпосередньо медичним працівникам, що повідомляє їх про необхідність вжити певних заходів, що стосуються застосування лікарського засобу (див. модуль I НПФ). Наприклад, DHPC може стосуватися змін призначення лікарського засобу для мінімізації певних його ризиків та/або зменшення впливу побічних реакцій на ефективність лікарського засобу. Ситуації, у яких слід розглянути розповсюдження DHPC, докладно описані у модулі XV НПФ.

XVI.B.3. Запровадження заходів з мінімізації ризиків

Додаткові заходи з мінімізації ризику можуть включати одне або більше втручань, які слід запровадити у сталий спосіб у визначеній цільовій групі. Особливу увагу слід приділити як визначенню часу, так і частоті будь-якого втручання та процедурам, спрямованим на охоплення цільової популяції. Наприклад, одноразове розповсюдження навчальних матеріалів може бути недостатнім для забезпечення охоплення усіх потенційних осіб, які призначають лікарський засіб, тобто лікарів, та/або тих, хто його використовує, включаючи нових лікарів та користувачів. У такому разі може знадобитися додаткове регулярне розповсюдження. Однак може бути і навпаки, коли

навчальні матеріали можуть бути необхідними на початку застосування нового лікарського засобу, та непотрібними або нерелевантними згодом, після тривалого їх використання протягом низки років застосування лікарського засобу (див. модуль V НПФ). Оскільки заходи з мінімізації ризиків мають різні специфічні цілі, деякі заходи, такі як пам'ятки для пацієнта, програми контрольованого доступу та програми запобігання вагітності, зазвичай, застосовуватимуться до усіх майбутніх процедур реєстрації одного й того ж самого лікарського засобу, тоді як інші, такі як DHPC та навчальні матеріали необов'язково можуть знадобитися для цього. Доречність кожного заходу та наявність потреби у них для майбутніх процедур реєстрації на один той самий лікарський засіб слід ретельно розглядати під час реєстрації лікарського засобу (та пояснити це у ПУР). Особливу увагу слід приділити формату та змісту навчальних матеріалів для забезпечення чіткої відмінності від будь-якого рекламного матеріалу, що розповсюджується. Подання навчального матеріалу для оцінки уповноваженим органом слід відокремлювати від подання рекламного матеріалу, а у супровідному листу слід чітко зазначати, чи матеріали є рекламними чи навчальними. Крім того, навчальні матеріали слід розповсюджувати окремо від рекламних матеріалів як «автономне» повідомлення, та слід чітко зазначити, що інструменти не є рекламним матеріалом і, що вони призначені для мінімізації ризику. Механізми забезпечення якості повинні гарантувати, що наявні системи дистрибуції відповідають меті та можуть піддаватися аудиту.

XVI.B.4. Ефективність заходів з мінімізації ризиків

Оцінка ефективності додаткових заходів з мінімізації ризику необхідна для встановлення, чи втручання було ефективним або ні, і, якщо ні, чому та які коригуючі дії необхідні. Оцінку слід проводити окремо для додаткових інструментів з мінімізації ризиків та для програми мінімізації ризиків у цілому.

Оцінку ефективності слід проводити у найбільш відповідний час, враховуючи час, необхідний для ініціації заходів мінімізації ризику, очікуване застосування лікарського засобу системою охорони здоров'я та інші релевантні обставини.

Слід планувати регулярну перевірку ефективності одного або більш специфічних інструментів або загальної програми, якщо доцільно. Особливе значення мають такі періоди часу:

- після початкового запровадження програми мінімізації ризику (напр., протягом 12-18 місяців), щоб забезпечити можливість внесення змін у разі їхньої необхідності;
- під час оцінки при продовженні дії реєстраційного посвідчення/перереєстрації.

У будь-який час, коли оцінюється ефективність заходу, ретельну увагу слід приділити необхідності продовження додаткового заходу з мінімізації ризику.

Оцінка ефективності повинна розглядати різні аспекти мінімізації ризику, тобто сам процес (тобто наскільки запровадження програми відповідає плану), його вплив на знання та поведінкові зміни у цільовій аудиторії (тобто показник (и) впливу на зміни у поведінці) та наслідки (тобто, до якого ступеню заздалегідь визначені цілі мінімізації ризику досягнуті, за короткий та тривалий термін). При плануванні стратегії оцінки належну увагу слід приділити тому, які аспекти процесу та результати можна реалістично виміряти для уникнення утворення неточних або дезорієнтуючих даних або неналежного надмірного навантаження на систему охорони здоров'я або на інші зацікавлені сторони. Період часу для оцінки кожного аспекту втручання, а також встановлення реалістичних систем показників, за якими оцінюється ефективність інструменту, слід також ретельно розглядати та планувати до введення.

Для оцінки ефективності додаткових заходів з мінімізації ризиків слід розглянути дві категорії показників:

- показники процесу;
- показники результату.

Показники процесу необхідні для збирання доказів успішності етапів запровадження додаткових заходів з мінімізації ризиків. Ці показники процесу повинні надати можливість зрозуміти до якого ступеню програма виконана у відповідності до запланованого, та чи спостерігається запланований вплив на поведінку. Систему показників запровадження слід визначити заздалегідь та відстежувати з часом. Оцінка процесу запровадження може також покращити розуміння процесі(ів) та причинно-наслідкових механізмів, завдяки яким додаткові заходи з мінімізації ризику призводять або не призводять до бажаного контролю визначених важливих ризиків.

Показники результату надають загальну оцінку рівня контролю ризику, що був досягнутий за допомогою оцінюваного заходу з мінімізації ризику. Наприклад, коли метою втручання є зменшення частоти та/або ступеню тяжкості побічної реакції, кінцевий показник успіху буде пов'язаний є цією метою.

У виняткових обставинах, коли обґрунтовано, що оцінка показників результату є недоцільною (наприклад, невідповідне число пацієнтів, які зазнали впливу лікарського засобу, рідкісні побічні явища), оцінка ефективності повинна ґрунтуватися винятково на ретельній інтерпретації даних про показники процесу.

Висновком оцінки може бути те, що захід з мінімізації ризику повинен залишатися незмінним або потрібні зміни у існуючих заходах. В іншому випадку оцінка може вказувати на те, що мінімізація ризику є недостатньою та її слід посилити (наприклад, шляхом змін у застереженні або рекомендацій у короткій характеристиці лікарського засобу, листку-вкладці/ інструкції для медичного застосування лікарського засобу[N], покращуючи чіткість рекомендації для мінімізації ризику, та/або шляхом додавання додаткових інструментів або покращення існуючих інструментів). Іншим

рішенням може бути те, що мінімізація ризику є непропорційною або їй не вистачає чіткої направленості та її можна зменшити або спростити (наприклад, шляхом зменшення кількості інструментів або частоти втручання, або шляхом видалення втручань, що виявилися такими, що не сприяють мінімізації ризику). За всіх обставин навантаженню на пацієнта та систему охорони здоров'я слід приділити особливу увагу.

Додатково до оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків в управлінні проблем безпеки також важливо контролювати, чи втручання з мінімізації ризику має непередбачені (негативні) результати на охорону здоров'я, що розглядається, у короткотривалій та/або довготривалій перспективі. Приклади незапланованих результатів можуть включати надмірне навантаження на систему охорони здоров'я або припинення застосування лікарського засобу у пацієнтів навіть, якщо співвідношення користь/ризик було для них позитивним.

Законодавство визначає: «Будь-яке дослідження…, що оцінює ефективність заходів управління ризиком» як післяреєстраційне дослідження з безпеки (ст. 1(15) Директиви 2001/83/ЄС [1]). Отже, якщо дослідження проводиться для оцінки індикаторів результату стосовно поведінки або безпеки, слід притримуватися докладної настанови з проведення післяреєстраційного дослідження безпеки, яке представлене у модулі VIII НПФ. Ця настанова не застосовується до оцінки простих маркерів процесу (наприклад, розповсюдження інструментів, що охоплюють цільову популяцію). Якщо доцільно, слід застосовувати Керівництво з методологічних стандартів у фармакоепідеміології, що розроблено Європейською мережею центрів фармакоепідеміології та фармаконагляду[97].

XVI.B.4.1. Показники процесу

Показники процесу є індикаторами ступеню запровадження оригінального плану та/або змін в його реалізації. Показники процесу повинні доповнювати, але не заміняти оцінку досягнення цілей заходів з мінімізації ризиків (тобто індикатори результату). Залежно від характеру втручань різні показники процесу можна визначити для оцінки їхнього здійснення.

XVI.B.4.1.1. Охоплення цільової популяції

Коли заходи з мінімізації ризику включають надання інформації та рекомендацій медичним працівникам та/або пацієнтам за допомогою навчальних матеріалів, індикатори дистрибуції та отримання слід застосовувати для отримання базової інформації про запровадження. Ця система показників повинна бути спрямована на оцінку, чи були доставлені матеріали цільовій аудиторії, та, чи вони дійсно були отримані цільовою популяцією.

[97] http://www.encepp.eu

XVI.B.4.1.2. Оцінка клінічних знань

Для оцінки інформованості цільової аудиторії, її ставлення та рівня знань, що досягнутий навчальними діями або наданням іншої інформації (наприклад, завдяки навчальній програмі, спрямованої на запобігання впливу лікарського засобу під час вагітності), слід застосовувати науково досконалі методи опитування. У додатку I модулю XVI підсумовуються основні методологічні аспекти, які слід розглянути для планування та запровадження опитування.

Анкета для опитування, як правило, включає набір стандартних питань, відповіді на які вносяться при телефонному контакті, при особистому інтерв'ю, або самостійно вносяться відповідачем до поштового/електронного повідомлення, які повторюються з часом. Такий підхід можна пристосувати до моніторингу ставлення та знань у різних вибірках, що включає представників з кожного сегменту аудиторії, що викликає інтерес у цільових групах медичних працівників та/або пацієнтів. Якщо доцільно, слід застосовувати психометричні показники. Коли можливо, слід вибрати рандомізовану вибірку та адекватний розмір вибірки. На відміну від цього, застосування груп із захисту прав пацієнтів або групи підтримки пацієнтів для перевірки знань можна вважати по суті необ’єктивним завдяки самостійному відбору, отже, його слід уникати.

Відповідну увагу слід надавати цілям дослідження, дизайну дослідження, розміру та репрезентативності вибірки, робочому визначенню залежних та незалежних змінних, а також статистичному аналізу. Ретельну увагу слід приділити вибору найбільш доречних інструментів збору даних (наприклад, опитувальників).

XVI.B.4.1.3. Оцінка клінічних дій

Для вимірювання ефективності навчальних дій та/або надання інформації слід оцінювати не тільки клінічне знання, але й клінічні дії, що випливають з них (тобто поведінку призначення). Дослідження використання лікарських засобів за допомогою вторинного застосування електронних записів або за допомогою витягів з медичних карток є корисними варіантами для кількісного визначення клінічних дій, якщо забезпечуються репрезентативність цільової популяції та відповідні бази даних. Аналіз записів про призначення, особливо, коли вони з’єднані з іншими записами про пацієнтів (наприкдад, клінічними або демографічними даними), може дозволити оцінку поведінки призначення, включаючи одночасне призначення двох взаємодіючих лікарських засобів, дотримання рекомендації стосовно лабораторного контролю, а також відбір та моніторинг пацієнтів. Застосовуючи відповідні статистичні методи (наприклад, аналіз часових рядів, аналіз виживаності, логістична регресія) до когорти користувачів лікарських засобів, можна аналізувати різні аспекти призначення та застосування, які можуть забезпечити розуміння понад винятково описових доказів. Особливу увагу слід приділити проведенню та тлумаченню досліджень використання лікарських засобів у різних країнах, включаючи правовий статус/умови відпуску лікарського засобу та те, як він призначається та

відпускається, оскільки моделі призначення можуть відображати не тільки інформацію про лікарський засіб та будь-яке втручання з мінімізації ризиків, але також національні настанови, аспекти, що пов'язані з послугами, що надаються у системі охорони здоров'я, місцевою медичною практикою та обмеженнями відшкодування. Така різноманітність національних систем охорони здоров'я на території ЄС може бути підставою для проведення дослідження з однаковими цілями у декількох країнах.

Дослідження поведінки, що ґрунтуються на даних, що зібрані при опитуваннях, слід розглядати тільки, коли відсутні будь-які дані для оцінки клінічних дій (тобто проведення дослідження використання лікарського засобу на підставі самостійно повідомлених даних, що зібрані при опитуванні медичних працівників та/або пацієнтів).

XVI.B.4.2. Показники результату

Кінцевими показниками успіху програми з мінімізації ризику є результати безпеки, тобто частота та/або серйозність побічних реакцій відносно експозиції пацієнтів, що зазнала впливу лікарського засобу за межами інтервенційного дослідження, та ці результати безпеки повинні бути показником(ами) результату. Така оцінка повинна включати порівняння епідеміологічних показників частоти результату, таких як, рівень захворюваності або кумулятивна частота побічної реакції, які отримані, наприклад, в контексті післяреєстраційних досліджень з безпеки. Використання відповідних результатів, пов'язаних з безпекою, які представляють інтерес, повинно розглядатися (наприклад, замісні кінцеві точки, такі як, відповідний біомаркер як заміна клінічної кінцевої точки), якщо такий підхід полегшує оцінку ефективності. При будь-якому підході наукова точність та визнані принципи епідеміологічного дослідження повинні завжди керувати оцінкою показника кінцевого результату, який представляє інтерес. Слід розглянути необхідність порівняння частоnb до та після імплементації заходів з мінімізації ризиків (тобто, дизайн «до та після»). Якщо дизайн «до та після» неможливий (наприклад, якщо заходи з мінімізації ризиків введені на момент отримання реєстраційного посвідчення), порівняння результуючих показників частоти, що отримані після лікування, у порівняні з попередньо визначеним референтним показником, отриманим після огляду літератури, історичних даних, очікуваної частоиі в загальній популяції, було б прийнятним (тобто, аналіз даних, що спостерігаються у порівняні з очікуваними даними), та повинне враховувати будь-яке стимульоване повідомлення, зміни у догляді за пацієнтами та/або заходах з мінімізації ризиків з часом. Вибір будь-якої відповідної референтної групи слід обґрунтувати.

Методи для вимірювання ефективності заходів з мінімізації ризиків повинні бути пропорційними ризику, що буде мінімізований. По суті, використання рівнів спонтанних повідомлень (тобто, кількість повідомлень про підозрювані побічні реакції протягом фіксованого періоду часу) може бути прийнятним в

контексті стандартної мінімізації ризиків. Спонтанне повідомлення слід розглядати з обережністю при оцінці частоти побічних явищ в популяції, що отримує лікування, оскільки воно може використовуватися у дуже специфічних обставинах, наприклад, якщо побічна реакція на лікарський засіб є рідкісною, вихідна частота побічного явища в загальній популяції незначна та тісний зв'язок між лікуванням та побічним явищем. У таких обставинах, якщо прямий показник щодо ризику в популяції, що отримує лікування, неможливо отримати, завдяки спонтанним повідомленням можна отримати приблизний показник частоти побічних реакцій в популяції, що отримує лікування, за умови, що можна отримати обґрунтовано достовірні дані для оцінки рівня повідомлень в контексті застосування препарату. Проте добре відомі помилки, що впливають на процес надання повідомлень про підозрювані побічні реакції, можуть надати оманні результати. Наприклад, застосування заходів з мінімізації ризиків у відповідь на проблему з безпеки, виявлену у післяреєстраційному періоді лікарського засобу, може підвищити усвідомлення виникнення, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу побічних реакцій, що зрештою може призвести до підвищення рівня надходження повідомлень. За цих обставин аналіз спонтанних повідомлень може призвести до помилкового висновку, що лікування було неефективним. Зменшення рівня повідомлень з часом може призвести до помилкового висновку, що лікування було ефективним.

XVI.B.5. Координація

Якщо декілька препаратів, включаючи лікарські засоби, що зареєстровані відповідно до ст. 10(1) або 10(3) Директиви 2001/83/ЄС [1] (далі вказуються як «генерики» або «гібридні»), з однією діючою речовиною наявні на ринку, повинен бути відповідний підхід щодо використання додаткових заходів з мінімізації ризиків, які координуються або передбачаються уповноваженими органами. Якщо необхідна координована дія для класу препаратів, слід відповідно погодити гармонізований підхід. За цих умов перспективне планування повинно гарантувати, що ефективність заходів з мінімізації ризиків (див. XVI.B.4.) може розглядатися для кожного окремого препарату, а також для сукупності препаратів.

XVI.B.6. Системи якості заходів з мінімізації ризиків

Хоча багато експертів може залучатися до розробки та імплементації заходів з мінімізації ризиків, кінцева відповідальність за якість, точність та наукову цілісність цих заходів та планування їхнього опису покладена на власника реєстраційного посвідчення та його уповноважену особу, відповідальну за фармаконагляд (QQPV).

Власник реєстраційного посвідчення відповідає за оновлення ПУР, якщо нова інформація стає наявною та повинна бути врахована відповідно принципам якості, які детально описані в модулі 1 НПФ. Версії з відслідковуваними

змінами ПУР повинні подаватися для спрощення регуляторної оцінки. Ці записи, ПУР та пов'язані системи управління ризиками, як і будь-які документи щодо заходів з мінімізації ризиків можуть підлягати аудиту або інспекції (див. модуль III НПФ).

Власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати відповідний контроль версій інструментів мінімізації ризиків з метою гарантування, що всі медичні працівники та пацієнти отримують найновіші інструменти мінімізації ризиків своєчасно, та що інструменти, що застосовуються відповідають схваленій інформації про лікарський засіб. З цією метою власників реєстраційних посвідчень заохочують відслідковувати отримання будь-яких інструментів з мінімізації ризиків цільовою групою. Ці записи мають підлягати аудиту та інспекції.

Власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати, що механізми повідомлення результатів досліджень або аналізів для оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків, задокументовані. Вони можуть підлягати аудиту та інспекції.

XVI.C. Функціонування мережі ЄС, Україні [N]

Для лікарських засобів, зареєстрованих шляхом централізованої процедури додаткові заходи з мінімізації ризиків, що рекомендовані PRAC, погоджені CHMP та узгоджені Європейською Комісією шляхом рішення Комісії стануть умовами для безпечного та ефективного використання лікарського засобу.

У додатку II висновку CHMP будуть описані основні елементи будь-яких додаткових заходів з мінімізації ризиків, які встановлені для заявника/виробника лікарського засобу [N] або власника реєстраційного посвідчення, як умова для безпечного та ефективного використання лікарського засобу. Через специфічність систем охорони здоров'я в країнах ЄС та того, як певний(і) ризик(и) управляються в рамках цих систем, в залежності від національних можливостей, можуть виникнути особливості та відмінності імплементації деяких заходів з мінімізації ризиків, та вимагається додаткове погодження з країнами ЄС (наприклад, програми профілактики вагітності, контрольований розподіл). Тому для лікарських засобів, зареєстрованих шляхом централізованої процедури законодавство передбачає, що додатково до рішення Комісії, яке адресоване власнику реєстраційного посвідчення за ст. 127a Директиви 2001/83/ЄС [1], може бути рішення Комісії, яке адресоване країнам ЄС, що зобов'язує їх гарантувати, що певні умови та/або обмеження імплементовані власником реєстраційного посвідчення на їхній території.

Тому в додатку до рішенні Комісії стосовно ст. 127a Директиви 2001/83/ЄС [1] може описуватися зобов'язання національних уповноважених органів, гарантувати, що додаткові заходи з мінімізації ризиків імплементовані в країнах ЄС відповідно до ключових елементів. Подальші детальні дані або ключові елементи щодо будь-яких додаткових заходів з мінімізації ризиків повинні також включатися в додаток 6 ПУР (див. модуль V НПФ).

Для лікарських засобів, зареєстрованих за процедурою взаємного визнання та децентралізованою процедурою додаткові заходи з мінімізації ризиків слід включити в додаток 6 ПУР, та можна також представити, як умови видачі реєстраційного посвідчення.

В усіх випадках імплементація додаткових заходів з мінімізації ризиків має місце на національному рівні та дозволяє країнам ЄС адаптувати необхідні умови та обмеження до будь-яких національних правових вимог та локальних систем охорони здоров'я.

XVI.C.1. Роль та відповідальність в рамках регуляторної мережі ЄС, України [N]

В цьому розділі описується відповідальність різних органів в процесі розробки, імплементації та оцінки додаткових заходів з мінімізації ризиків, спрямованих на безпечне та ефективне застосування лікарського засобу в ЄС/Україні [N].

З урахуванням відмінностей різних систем охорони здоров'я в країнах ЄС, ключові елементи додаткових заходів з мінімізації ризиків, які необхідно імплементувати скоординовано серед країн ЄС, слід погодити на рівні ЄС, забезпечуючи узгодження детальних даних локальної імплементації на національному рівні. За умови, якщо деякі ключові елементи специфічні лише для деяких країн ЄС (наприклад, діяльність пов'язана з системою охорони здоров'я однієї країни ЄС), або якщо додаткові заходи з мінімізації ризиків не встановлюються як умова видачі реєстраційного посвідчення, їх слід включити в ПУР.

XVI.C.1.1. Європейське агентство з лікарських засобів

ЕМА спільно з країнами ЄС та за підтримки PRAC повинна контролювати ефективність заходів з мінімізації ризиків, які містяться в ПУР, та умов, на які посилаються в пунктах (c), (ca), (cb), та (cc) ст. 9(4) або пунктах (a) та (b) ст. 10a(1) та в ст. 14(7) та (8) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5] (ст. 28a(1)(a) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]).

При здійсненні моніторингу результатів заходів з мінімізації ризиків ЕМА повинна підтримати наукову оцінку PRAC результатів заходів з мінімізації ризиків, які включають додаткові заходи з мінімізації ризиків шляхом інтеграції даних, що надані згідно з ресурсами та дослідницькою діяльністю країни ЄС. PRAC зробить рекомендації CHMP або CMDh відносно будь-якої необхідної регуляторної дії.

XVI.C.1.2. Комітет з фармаконагляду та оцінки ризиків (PRAC)

PRAC повинен оцінити результати заходів з мінімізації ризиків, включаючи додаткові заходи з мінімізації ризиків, та надавати рекомендації відносно будь-якої необхідної регуляторної дії.

Додатково до консультування щодо досліджень та заходів, які описані в ПУР, PRAC буде оцінювати протокол та результати встановлених післяреєстраційних досліджень з безпеки, які мають на меті оцінити ефективність заходів з мінімізації ризиків (див. модуль VIII НПФ).

XVI.C.1.3. Уповноважені органи

Національні уповноважені органи відповідають на національному рівні за контроль імплементації встановлених додаткових заходів з мінімізації ризиків, що є умовою видачі реєстраційного посвідчення для безпечного та ефективного застосування лікарського засобу в ЄС, незалежно від типу заяви, згідно якої лікарський засіб був зареєстрований.

Для таких заходів з мінімізації ризиків, які повинні бути виконані після реєстрації лікарського засобу, національні уповноважені органи повинні гарантувати швидкий розгляд та погодження втручання з власником реєстраційного посвідчення.

Національні уповноважені органи при підтримці PRAC та CHMP або CMDh можуть сприяти гармонізації імплементації інструментів з мінімізації ризиків для генериків з однією діючою речовиною. Якщо додаткові заходи з мінімізації ризиків вважаються необхідними для генериків і пов'язані з питаннями з безпеки, що стосуються діючої речовини, заходи з мінімізації ризиків, які застосовуються до генериків, повинні бути аналогічними заходам референтного лікарського засобу. Додаткові заходи з мінімізації ризиків для гібридних препаратів можуть вимагатися в деяких обставинах, додатково до тих, що передбачені для референтного лікарського засобу (наприклад, інший склад або спосіб введення, або питання несумісності). Для сприяння цьому PRAC може рекомендувати імплементувати ключові елементи додаткових заходів з мінімізації ризиків для всіх відповідних препаратів, зареєстрованих за національною процедурою (як умова видачі реєстраційного посвідчення на них) та за згоди може зробити ці загальні вимоги загальнодоступними для сприяння гармонізованій імплементації на національному рівні.

Додатково до зазначеного вище для препаратів, зареєстрованих шляхом централізованої процедури відповідальність національних уповноважених органів при гарантуванні імплементації заходів з мінімізації ризиків може передаватися їм шляхом рішення Комісії за ст. 127a Директиви 2001/83/ЄС [1].

Додатково національні уповноважені органи повинні погодити кінцевий зміст, формат та способи заходів з мінімізації ризиків, включаючи друкований матеріал, платформи на основі веб-технологій та інші аудіо-відео засоби, а також планування графіку впролвадження з заявником/виробником лікарського засобу[N] або власником реєстраційного посвідчення до того, як препарат буде введений на їхній ринок або у будь-який час пізніше, якщо необхідно (див. модуль XVI НПФ додаток I).

Національний уповноважений орган винесе рішення щодо відповідних національних освітніх матеріалів та/або інших інструментів мінімізації ризиків, оскільки вони пов'язані з ключовими елементами, які погоджені на рівні ЄС, та описані в ПУР (див. модуль XVI НПФ додаток I). Подібним чином визначення ефективності додаткових заходів з мінімізації ризиків може вимагатися в одній країні ЄС в межах спеціальних умов надання медичної допомоги або, якщо, результати досліджень ефективності не можуть екстраполюватися з досліджень, які проведені в інших країнах ЄС, внаслідок національної специфічності.

Національні уповноважені органи спільно з EMA за сприяння PRAC повинні на національному рівні проводити моніторинг результату заходів з мінімізації ризиків, які зазначені в ПУР, та умов, які вказані в ст. 21a, 22 або 22a Директиви 2001/83/ЄС [1] (ст. 107h(1)(a) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Якщо картки повідомлення пацієнта (див. XVI.B.2.1.1.2.) включені в зовнішню упаковку, вони вважаються частиною маркування, тому текст і формат повинні погоджуватися із відповідним уповноваженим органом (повний текст включений до додатку III торгової ліцензії).

Для препаратів, зареєстрованих шляхом централізованої процедури, якщо існують певні національні умови (наприклад, багатомовні документи), картки повідомлення пацієнта можуть не відповідати формату гаманця. У таких випадках картка може не включатися в упаковку препарату та не повинна розглядатися як частина маркування. У цьому випадку національні уповноважені органи повинні узгодити кінцевий зміст та формат, як для іншої додаткової діяльності з мінімізації ризиків.

XVI.C.2. Роль та відповідальність власника реєстраційного посвідчення, заявника/виробника лікарського засобу[N] в ЄС, Україні [N]

Заявник/виробник лікарського засобу[N], власник реєстраційного посвідчення в ЄС/Україні [N] несе відповідальність зта гарантує дотримання умов реєстраційного посвідчення на їхні лікарські засоби, де б вони не використовувалися в рамках ЄС/України [N]. Відповідальністю власника реєстраційного посвідчення є імплементувати усі умови або обмеження, що сприяють безпечному використанню препарату на певній території.

Заявник/виробник лікарського засобу[N] або власник реєстраційного посвідчення повинен чітко визначити цілі будь-якого запропонованого заходу з мінімізації ризиків та показники для оцінки його ефективності. Заявника/виробника лікарського засобу[N] або власника реєстраційного посвідчення заохочують обговорювати плани з мінімізації ризиків з уповноваженими органами в країнах ЄС/Україні [N] якомога раніше, наприклад, коли вважаєтесь імовірним, що певна діяльність з мінімізації ризиків має адаптуватися до різних систем охорони здоров'я, які існують в різних країнах ЄС/Україні [N].

Будь-який додатковий захід з мінімізації ризиків слід розробляти відповідно до загальних принципів описаних в XVI.B.1. та XVI.B.2. та повністю документувати у ПУР (див. НПФ модуль V).

Заходи схвалені в ПУР власник реєстраційного посвідчення повинен імплементувати на національному рівні після погодження з національними уповноваженими органами.

Заявник або власник реєстраційного посвідчення повинен надати інформацію стосовно статусу імплементації додаткових заходів з мінімізації ризиків, які погоджено з національними уповноваженими органами, та інформувати їх про будь-які зміни, проблеми або питання, з якими він стикнувся під час імплементації додаткових заходів з мінімізації ризиків. Будь-які відповідні зміни до імплементації інструментів слід погодити з національними органами до імплементації.

При імплементації інструментів на основі веб-технологій заявник або власник реєстраційного посвідчення повинен застосовувати вимоги, які є специфічним для кожної країни ЄС. Особливу увагу слід приділити розгляду питань, які пов'язані з доступністю, ідентифікуванням, відповідальністю, конфіденційністю і захистом даних.

Для генериків заявник або власник реєстраційного посвідчення повинен розробити заходи з мінімізації ризиків відповідно до сфери дії, змісту та формату інструментів, що використовувалися для референтного лікарського засобу. Складання графіку та планування дій слід чітко координувати з метою мінімізації тягаря для систем охорони здоров'я.

Власник реєстраційного посвідчення повинен проводити моніторинг результатів заходів з мінімізації ризиків, що містяться в ПУР, або які є умовою видачі реєстраційного посвідчення стосовно ст. 21a, 22 або 22a Директиви 2001/83/ЄС [1] (ст. 104(3)(d) Директиви 2001/83/ЄС [1]). Загальні принципи оцінки ефективності надаються в XVI.B.3.

Заявник або власник реєстраційного посвідчення повинні повідомити про оцінку впливу додаткової діяльності з мінімізації ризиків при оновленні ПУР (див. V.B.11.4).

Заявник або власник торгової ліцензії повинні повідомити в періодичному звіті з оцінки (PSUR) результати оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків, які можуть вплинути на безпеку або оцінку співвідношення користь/ризик (див. VII.B.5.16.5. та VII.C.5.5).

Для генериків ефективність заходів з мінімізації ризиків слід оцінювати власникам реєстраційних посвідчень у тісній співпраці з уповноваженими органами. Якщо у рамках додаткових заходів з мінімізації ризиків обґрунтована доцільність проведення досліджень, то для лікарських засобів з однією діючою речовиною раціонально проводити спільні дослідження з метою мінімізації навантаження на системи охорони здоров'я. Наприклад, якщо схвалюється проведення когортного дослідження, то включення до нього учасників повинно

залежати від того, яку торговельну назву має препарат, головне, щоб ці ліки мали одну діючу речовину. Однак, реєстрація певних детальних даних препарату є важливою для швидкого визначення будь-якої нової загрози безпеці при застосуванні певного препарату.

Заявник або власник реєстраційного посвідчення повинні гарантувати своєчасне повідомлення уповноважених органів для здійснення відповідної регуляторної оцінки та дій (див. також XVI.C.2. та модуль НПФ V та VII).

XVI.C.3. Медичні працівники та пацієнти

Медичні працівники та пацієнти не мають жодних правових зобов'язань відносно імплементації законодавства з фармаконагляду. Проте співпраця медичних працівників та пацієнтів є важливою для успіху навчальних програм та/або для програм контрольованого доступу з метою оптимізації співвідношення користь/ризик. Бажано, щоб вони уважно розглядали будь-які додаткові заходи з мінімізації ризиків, які можуть бути застосовані з метою безпечного та ефективного застосування лікарських засобів.

XVI.C.4. Вплив ефективності заходів з мінімізації ризиків на ПУР/РОЗБ в ЄС, Україні [N]

Оновлення PSUR та ПУР повинні включати оцінку резюме результату додаткових заходів з мінімізації ризиків, які імплементовані для зменшення важливих ризиків в ЄС/Україні [N]. В ПУР увага повинна зосереджуватися на тому, як буде здійснюватися мінімізація ризиків та/або планування фармаконагляду. В PSUR повинна також надаватися оцінка щодо того, як імплементовані заходи впливають на профіль безпеки та/або співвідношення користь/ризику препарату. Загалом увага повинна зосереджуватися на інформації, яка стала відома протягом звітного періоду або з моменту імплементації останнього заходу(ів) з мінімізації ризиків в ЄС/Україні [N]. Якщо існує паралельне подання оновлення PSUR та ПУР до уповноважених органів регуляторної мережі ЄСУкраїни [N], слід розглянути використання модулю загального змісту (див. НПФ модуль V та VII). Для оцінки застосовується настанова в XVI.B.4.

Результати оцінки(ок) ефективності заходів з мінімізації ризиків повинні завжди відображатися у ПУР. В рамках цієї критичної оцінки власник реєстраційного посвідчення повинен вивчати фактори, що сприяють успіху або послабленню заходів з мінімізації ризиків. Цей критичний аналіз може включати посилання на досвід за межами ЄС/України [N].

Оцінка ефективності заходів з мінімізації ризиків повинна зосереджуватися на тому, чи були вони успішними щодо мінімізації ризиків. Це слід здійснювати, використовуючи комбінацію показників процесу та результату, як описано в XVI.B.3. Може бути доцільним розрізняти заходи з мінімізації ризиків,

імплементовані на момент реєстрації, та заходи, введені пізніше в післяреєстраційному періоді.

При представлені результатів оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків слід розглянути такі аспекти:

1. Оцінка повинна бути представлена у контексті, а) коротко описання імплемнетованого(них) заходу(ів) з мінімізації ризиків, б) визначення їхньої цілі(ей) та в) вибраних показників процесу та результату.

2. Оцінка повинна включати відповідний аналіз типу побічної реакції(й), включаючи її серйозність та превентивність. Слід також включити відповідні логістичні фактори, що можуть вплинути на клінічну реалізацію заходу з мінімізації ризиків.

3. Оцінка повинна включати аналіз реалізації заходів з мінімізації ризиків в стандартній клінічній практиці, включаючи будь-яке відхилення від оригінального плану. Така оцінка може включати результати досліджень ззастосування лікарського засобу.

4. Показники результату повинні бути, як правило, ключовою кінцевою точкою при оцінці досягнених цілей заходів з мінімізації ризиків.

Пропозиції щодо змін для покращення управління ризиками слід представити в регіональному додатку PSUR (див. НПФ модуль VII). ПУР слід оновити для врахування інформації, що виникає відносно ефективності заходів з мінімізації ризиків.

Загалом генерики не повинні на регулярній основі подавати PSUR в ЄС на відміну від України N (положення Порядку N [2]). Частота оновлень ПУР повинна бути пропорційною ризикам препарату. Загалом увага при оновлені ПУР повинна зосереджуватися на заходах з мінімізації ризиків та наданні оновлень по імплементації таких заходів. Якщо існує послідовна зміна до резюме ПУР, це слід описати в супровідному листі. Зміни до інформації про препарат не слід здійснювати через окреме оновлення ПУР, а краще подати заяву на зміни. PSUR може також викликати безпосередньо оновлення інформації про препарат (якщо PSUR подається власником реєстраційного посвідчення на даний генерик).

XVI.C.5. Прозорість

Повинні існувати процедури для гарантування повної прозорості щодо надання відповідної інформації про заходи з мінімізації ризиків для відповідних лікарських засобів.

Відповідно до ст. 106 Директиви 2001/83/ЄС [1] та ст. 26 Регламенту (ЄС) №726/2004 [5] ЕМА та національні уповноважені органи повинні робити загально доступними загальні звіти з оцінки лікарських засобів, а також резюме ПУР (ст. 31 ІП 520/2012 [6]), включаючи заходи з мінімізації ризиків, що описані у цьому документі.

Для лікарських засобів, зареєстрованих шляхом централізованої процедури, ЕМА повинна робити загальнодоступними:

- Резюме ПУР (ст. 26(1)(c) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]) з акцентом на діяльність з мінімізації ризиків, що описана в даному документі (ст. 31.1 ІП 520/2012 [6]);
- Європейський загальний звіт з оцінки (EPAR), який включає будь-які умови видачі реєстраційного посвідчення, такі як, додаткові заходи з мінімізації ризиків (ст. 26(1)(j) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5]);

Шляхом національних веб-порталів лікарських засобів країни ЄС/Україна [N] повинні робити загально доступними принаймні наступне:

- Загальний звіт з оцінки; він повинен включати резюме написане у спосіб, який зрозумілий широкому загалу (ст.21(4), ст. 106(а) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [N] [2]);
- Коротку характеристику лікарського засобу та листок-вкладку/ інструкцію для медичного застосування лікарського засобу[N] (ст. 21(3), ст. 106(б) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [N] [2]);
- Умови видачі реєстраційного посвідчення разом з будь-якими кінцевими термінами для виконання таких умов (ст.21 (3) Директиви 2001/83/ЄС [1]);
- Резюме ПУР (ст.106(с) Директиви 2001/83/ЄС [1]); із особливим зосередженням уваги на діяльності з мінімізації ризиків, що описана в даному документі (ст. 31.1 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [N] [2]).

Для сприяння охороні здоров'я рекомендовано, щоб ЕМА та національні уповноважені органи зробили наступну інформацію доступною через свої веб-сайти:

- Детальні дані додаткових заходів з мінімізації ризиків, що є умовою видачі реєстраційного посвідчення (наприклад, коли інструменти повідомлення про ризик складаються з друкованого матеріалу, надається копія або, якщо можливо, рекомендується надання електронного доступу до навчального матеріалу, картки пацієнта, контрольного переліку або інших інструментів мінімізації ризику);
- Детальні дані про реєстри захворювань або речовин вимагаються в рамках системи обмеженого розповсюдження.

XVI. Додаток 1. Ключові елементи методології опитування

Опитування є методом систематичного збору первинних даних безпосередньо у відібраних учасників більшої популяції. Вони проводяться з метою характеристики більшої популяції та можуть бути перехресними (одноразовими) або пролонгованими (повторюються через деякий час).

В контексті оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків опитування може проводитись для оцінки розуміння, знань та дій після навчання у вказаній цільовій популяції відносно безпеки та управління ризиком лікарського засобу.

Опитування не завжди може бути не найбільш відповідним способом для оцінки дій, оскільки, зазвичай, воно передбачає збір та аналізу інформації самостійно наданої медичними працівниками та пацієнтами. Більше того, участь в опитуванні, по суті, може вносити зміни дій. Слід також зважити на те, що при опитуванні вибірка може бути нерепрезентативною у контексті цільових користувачів, оскільки, найбільш ймовірно у опитуванні беруть участь зацікавлені медичні працівники та/або більш мотивовані або освічені особи.

Як мінімум, зазначені нижче елементи повинні розглядатися при плануванні та імплементації опитування з метою мінімізації потенційних помилок та оптимізації узагальненості результатів для запланованої популяції:

1. Процедури відбору опитуваних та стратегія їх залучення;
2. Дизайн та управління інструментом(ами) збору даних;
3. Аналітичні підходи;
4. Етика, конфіденційність та загальна ймовірність здійснення дослідження.

XVI. Додаток 1.1. Процедури відбору зразків та стратегія залучення

При здійсненні будь-якого опитування може відбутися зміщення щодо основи вибірки та залучення учасників. Це призводить до того, що досліджувана популяція не схожа або не представляє собою заплановану популяцію в одному або більшості аспектів. Більш того, слід врахувати, що помилки не можна виключити, лише збільшуючи основу вибірки, розмір вибірки та рівень відповіді. Помилки слід мінімізувати, обираючи оптимальну основу вибірки, враховуючи вік, стать, географічний розподіл та додаткові характеристики досліджуваної популяції. Помилку можна також мінімізувати, гарантуючи, що вибірка містить відповідне різноманіття, що дозволить класифікувати результати за ключовими характеристиками популяції (наприклад, шляхом додаткової вибірки невеликої, але важливої підгрупи). Ключові елементи мають розглядатися на основі вибірки, включаючи вік, стать, географічний розподіл та додаткові характеристики досліджуваної популяції. Наприклад, при опитуванні лікарів стратегія рандомізованого відбору досліджуваної вибірки повинна врахувати, чи загальної рандомізованої вибірки буде достатньо, чи вибірка повинна бути класифікована за ключовими характеристиками, такими як, спеціальність, тип практики (наприклад, первинна допомога, допомога спеціаліста, академічна лікарня). При опитуванні пацієнта слід врахувати дохід та освіту, захворювання, застосування лікарських засобі у хронічному чи гострому стані.

Додатково до загальної репрезентативності цільової популяції при стратегії залучення слід уважно розглянути потенційні джерела залучення. Для залучення медичних працівників, переліки спонсорів, веб панелі, професійні та

наукові товариства можуть представляти можливі підходи. Проте їхню репрезентативність для запланованої цільової популяції лікарів слід уважно переглянути для кожного дослідження. При залученні пацієнтів слід розглянути відповідні клінічні заклади та веб-панелі. Стратегію залучення слід спланувати, враховуючи можливість збору точних та повних даних. Слід докласти зусиль для документування частини нереспондентів та їхньої характеристики для оцінки потенційного впливу на репрезентативність вибірки.

XVI. Додаток 1.2. Дизайн та управління інструментом(ами) збору даних

Підходи до збору даних при опитуванні можуть варіюватися від особистого інтерв'ю, тестування, вивчення та збору біологічних зразків, що передбачено рамками звичайної клінічної практики, до телефонного інтерв'ю на основі веб-технологій та паперових анкет. Самостійне аудіо опитування за допомогою комп'ютера (A-CASI), інтерактивна система голосової відповіді (IVRS) або підходи змішаного типу також бути використані. Вибір найбільш відповідного підходу для збору даних буде залежати від характеристик цільової популяції, захворювання, характеристик лікування та типу даних, що будуть збирати.

Кожний підхід до збору даних буде вимагати спеціального дизайну одного або більше специфічних інструментів. Проте загальні міркування щодо дизайну, які можуть застосовуватися до всіх інструментів, включають наступне:

- тягар для учасників, тобто тривалість, когнітивне навантаження, чутливість до пацієнта;
- чіткість та послідовність питань, наприклад, використання чіткої мови, мінімізація припущень, починаючи з найбільш важливих питань та залишаючи чутливі питання на пізніше;
- повнота відповідей; наприклад, структурні питання з метою приведення до єдиної чіткої відповіді, що дозволяє вибрати «невідомо» або «не знаю»;
- планування інструменту для збору даних, наприклад, чіткий потік, керівництва з технологічною підтримкою (уникнення шаблонів, нагадування про відсутність відповіді та візуальні зображення);
- тестування та перегляд інструменту, наприклад, формальне тестування, використовуючи когнітивне попереднє тестування, таке як, інтерв'ю тет-а-тет, зондуючі питання, керівництво для проведення інтерв'ю або підготовлений інтрев'юер та процес «думати вголос»;
- стимули для покращання рівня відповідей, наприклад, зведені дані зворотного зв'язку відповідно до опитування учасників.

XVI. Додаток 1.3. Аналітичні підходи

Основні аналітичні елементи аналізу повинні включати:

- Описова статистика, наприклад:

— процент учасників, які правильно відповіли на питання;

— класифікація за вибраною змінною;

— дані про відсутність відповіді або неповну відповідь;

- порівняння характеристик респондентів та нереспондентів (якщо наявні дані);
- порівняння характеристик респондентів та загальної цільової популяції.

Якщо оцінюються результати опитування, слід розглянути такі ключові пункти:

- Відмінності у виборі ймовірностей (наприклад, якщо для певних підгруп була зроблена додаткова вибірка);
- Відмінності в рівнях відповіді;
- Пост-класифікаційне оцінювання відповідно до зовнішньої популяції;
- Групування.

Приклади класифікаційних аналізів опитування лікарів включають наступне:

- Спеціальність лікаря;
- Географічне розміщення;
- Отримання будь-яких навчальних матеріалів;
- Об’єм прописуваних препаратів.

XVI. Додаток 1.4. Етика, конфіденційність та загальна здійсненність дослідження

Етичні вимоги та вимоги до конфіденційності даних не гармонізовані серед країн ЄС та мають помітні відмінності в національних (або регіональних) процесах. Національні (або регіональні) відмінності можуть існувати щодо доцільності надання стимулів для учасників опитування. Можуть також виникати питання конфіденційності щодо дозволу контакту з лікарями на основі переліку лікарів, який міститься у власника реєстраційного посвідчення.

Загальна оцінка здійсненності дослідження є ключовим етапом в успішній імплементації опитування. Для збору клінічних даних, ключові елементи такої оцінки включають:

- Збір інформації на дільниці та характеристика досліджуваної популяції (пацієнти або медичні працівники);
- Оцінка обґрунтованого розміру вибірки дослідження, необхідна кількість дільниць для досягнення розміру вибірки, приблизна тривалість періоду збору даних (наприклад, на основі оцінюваної кількості пацієнтів, частоти візитів пацієнта та очікуваного рівня відповіді пацієнта);
- Оцінка ресурсів дільниці та зацікавленості в дослідженні.

Ключові елементи оцінки здійсненності можуть бути різними в різних дизайнах дослідження (наприклад, залучення та збір даних на основі веб-технологій) та в оцінках лікарів.

XVI. Доповнення I.1. Вступ

Навчальні програми є додатковими заходами з мінімізації ризику (aRMM) (див. модуль XVI НПФ) та зазвичай включають навчальний (і) матеріал(и), метою якого(их) є мінімізація важливого ризику та/або максимальне збільшення співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Зміст будь-якого навчального матеріалу слід повністю привести у відповідність до діючої інформації про лікарський засіб, тобто короткої характеристики лікарського засобу (SmPC)/інструкції для медичного застосування лікарського засобу[N], листка-вкладки (PL) та маркування, він повинен скоріше доповнювати, ніж дублювати інформацію у інформації про лікарський засіб, тобто короткій характеристиці лікарського засобу, листку-вкладці/інструкції для медичного застосування лікарського засобу[N].

Коли розробка та розповсюдження навчального матеріалу рекомендована PRAC та підтримана CHMP або CMDh/уповноваженим органом [N], основні елементи будь-якого навчального матеріалу узгоджуються на рівні ЄС/України [N]. Потім проекти навчального(их) матеріалу(ів), в яких розглядаються основні елементи, власник реєстраційного посвідчення повинен надати до уповноважених органів держав ЄС для оцінки, потім їх слід запровадити у державах ЄС після схвалення уповноваженими органами.

У модулі V НПФ надаються рекомендації щодо вимог до включення основних елементів навчального(их) матеріалу(ів) та/або навчального(их) матеріалу(ів), що розповсюджуються у державах ЄС у додатку до плану управління ризиком (ПУР).

Це Доповнення до модулю XVI НПФ надає подальшу настанову власникам реєстраційних посвідчень щодо подання проекту навчальних матеріалів до уповноважених органів, а також настанову для цих органів у підтримку оцінки таких матеріалів, зокрема стосовно формату та змісту. Через особливості національних систем охорони здоров'я та через те, як здійснюється управління певними ризиками в межах цих систем, окремі держави ЄС можуть мати додаткові вимоги. У цьому випадку слід дотримуватися настанови, представленої у цьому Доповненні до модулю XVI НПФ, разом з національними настановами.

Це Доповнення застосовне до лікарських засобів, що зареєстровані як за централізованою, так і національними процедурами, включаючи лікарські засоби, що зареєстровані за процедурою взаємного визнання та децентралізованою процедурою.

XVI. Доповнення I.2. Принципи навчальних матеріалів

До навчальних матеріалів застосовуються такі принципи:

- потреба в навчальних матеріалах може узгоджуватися під час регуляторної процедури, під час видачі реєстраційного посвідчення або у післяреєстраційний період, наприклад, після введення нового ПУР або оновлення існуючого ПУР;
- будь-який навчальний матеріал слід ретельно розробляти для досягнення цілей з мінімізації ризику;
- у ньому слід звертати увагу на особливі проблеми безпеки та надавати чіткі формулювання та стислі повідомлення, що описують заходи, яких слід вжити для запобігання та мінімізації цих ризиків;
- національні версії навчального матеріалу повинні надаватися власником реєстраційного посвідчення до відповідних уповноважених органів держав ЄС/Україниᴺ тільки після завершення регуляторної процедури, якою узгоджений додатковий захід з мінімізації ризику (aRMM);
- проект навчальних матеріалів слід готувати офіційною(ми) мовою(ми) відповідно до вимог держави ЄС/Україниᴺ;
- навчальні матеріали не повинні включати або комбінуватися з рекламними елементами, прямими або прихованими (наприклад, асоціативно-сугестивними зображеннями та малюнками);
- методи розповсюдження та цільова аудиторія у кожній державі ЄС/Україніᴺ визначаються на національному рівні відповідним уповноваженим органом держави ЄС/Україниᴺ;
- залежно від відповідної цільової аудиторії власник реєстраційного посвідчення повинен надати до кожного національного уповноваженого органу пропозицію стосовно навчального(их) матеріалу(ів). Цільова популяція визначає, який інструмент, зміст, формат, тип мови та рівень читабельності є доречним для навчального матеріалу. При адаптації слід докладати певних зусиль, з метою задоволення потреби цільових пацієнтів (див. модуль XV НПФ);
- уповноважені органи держав ЄС/Україниᴺ, у яких лікарський засіб продається/буде продаватися, повинні оцінювати відповідну(і) національні(і) версію(і) навчального(их) матеріалу(ів);
- власник реєстраційного посвідчення повинен розповсюджувати навчальний(і) матеріал(и) у державі ЄС/Україніᴺ тільки після схвалення уповноваженими органами цієї держави ЄС/Україниᴺ;
- якщо лікарський засіб не розміщується на ринку у державі ЄС/Україніᴺ, розповсюдження матеріалу у цій державі ЄС/Україніᴺ, не вимагається. У

будь-якому разі необхідність розповсюдження будь-якого навчального матеріалу слід обговорювати з уповноваженим органом кожної держави ЄС/Україні [N];

- власник реєстраційного посвідчення повинен проводити контроль версій та забезпечувати розповсюдження тільки останньої узгодженої версії навчального матеріалу. Дату схвалення уповноваженим органом держави ЄС/Україні [N] слід включати до навчального матеріалу в якості довідки для медичних працівників та/або пацієнтів;
- без шкоди для оригінальності формату навчального матеріалу в інтересах охорони здоров'я, щоб навчальний матеріал, що застосовується різними заявниками/власниками реєстраційного посвідчення для однієї і тієї ж діючої речовини, залишався якомога подібним для того, щоб доставляти одноманітні повідомлення та уникати дезорієнтування цільової популяції. Тому власникам реєстраційного посвідчення строго рекомендується обмінюватися змістом своїх навчальних матеріалів на вимогу інших власників реєстраційних посвідчень.

XVI. Доповнення I.3. Подання навчальних матеріалів

Якщо інші національні вимоги не застосовуються, проект навчального матеріалу слід подавати до уповноважених органів держав ЄС/Україні [N] таким чином:

- з супровідним листом та/або формою-запитом, що включає таку інформацію:
  - —контактну інформацію про власника реєстраційного посвідчення та, за необхідності, іншу організацію, що виступає підрядником під час подання (принаймні, назва та адреса електронної пошти);
  - —регуляторну процедуру, що призводить до необхідності навчального(их) матеріалу(ів) із допоміжними документами (наприклад, висновком CHMP, позицією CMDh та рішенням Європейської Комісії, включаючи умови реєстраційного посвідчення та інші додатки, висновок національного уповноваженого органу/уповноваженого органу України [N], схвалений ПУР, оціночний звіт, що визначає потребу у цьому додатковому засобі з мінімізації ризику);
  - —детальний план запровадження навчального матеріалу, що містить таку інформацію:
    - цільова(і) популяцію(ї);
    - метод розповсюдження (наприклад, паперовий формат, електронна пошта, соціальні мережі, наукові спільноти та/або асоціації пацієнтів, публікація на веб-сайтах);

- момент часу, коли передбачається почати розповсюдження та частота подальшого розповсюдження;
- очікувана дата виходу на ринок або дата початку продажу препарату (у випадку нового реєстраційного посвідчення);

—як документи в загальному відкритому електронному форматі для обробки тексту запропонованих матеріалів мовою, яка вимагається країною (ЄС);

—запланований макет та, якщо необхідно, зображення та графічна презентація інформації (наприклад, малюнки, схеми, діаграми, відео).

Якщо зміни в ризику та/або необхідності у додаткових засобах з мінімізації ризиків були визначені та зміни в ключових елементах та/або змісті навчального(них) матеріалу(ів) були погоджені на рівні ЄС/Україні [N] та/або національними уполвноваженими органами, власник реєстраційного посвідчення повинен подавати до уповноважених органів країни ЄС/Україні [N] переглянуті пропозиції щодо навчального матеріалу для оцінки та схвалення. В переглянутому навчальному матеріалі повинні висвітлюватися зміни до матеріалів, які раніше були схвалені уповноваженим органом.

XVI. Доповнення 1.4. Формат та макет навчальних матеріалів

Навчальні матеріали повинні мати відповідний формат та макет.

Рекомендується рядок «назва» для визначення типу навчального матеріалу, наприклад, адміністративне керівництво, контрольний перелік для прописування препарату, картка попередження, навчальний листок для пацієнтів.

Формат навчальних матеріалів повинен включати таке:

- торговельну назву лікарського засобу, назву діючої(их) речовин(и) та/або терапевтичний клас у дужках. Проте, якщо навчальний матеріал застосовується до декількох лікарських засобів різних власників реєстраційних посвідчень в країнах ЄС/Україні [N], навчальний матеріал повинен посилатися лише на діючу речовину та повинен додаватися перелік торговельних назв, які застосовуються в країні ЄС/Україні [N];
- темний символ поруч із торговельною назвою або назвою діючої речовини разом із пояснювальним стандартним формулюванням для додаткового моніторингу, якщо лікарський засіб знаходиться під додатковим моніторингом (див. модульX НПФ).

Матеріал слід форматувати таким чином:

- Жирні крапки слід використовувати для чіткого представлення інформації;

- Матеріали мають бути якомога стислішими; проте, якщо навчальний матеріал довгий, слід додати вступний текст з резюме ключової інформації та можна включити зміст;
- Якщо з'являється логотип власника реєстраційного посвідчення та/або препарату, він повинен з'являтися тільки раз в кожному навчальному матеріалі, бажано, на першій або останній сторінці та не повинен бути більшим за назву документу;
- Для контролю версій на кожній сторінці навчального матеріалу повинен використовуватися унікальний ідентифікатор документу, та слід вказувати на першій та останній сторінці дату останнього перегляду тексту (тобто, дата схвалення матеріалу відповідним національним уповноваженим органом) у форматі «(місяць) (рік)», якщо тип навчального матеріалу не вимагає виключень (наприклад, відео повинно мати унікальний ідентифікатор документу, який з'являється спочатку та вкінці).

XVI. Доповнення 1.5. Зміст навчальних матеріалів

Референтними документами, які повинні використовуватися при підготовці навальних матеріалів, є погоджені ПУР (включаючи його додатки), інформація про препарат та умови видачі реєстраційного посвідчення.

Навчальний матеріал повинен містити повідомлення про ключові елементи, які погоджені в залежності від регуляторної процедури на рівні ЄС/Україниᴺ або уповноваженим органом країни ЄС/Україниᴺ та зазначені в умовах видачі реєстраційного посвідчення (як вказано в ст.9(4) Регламенту (ЄС) №726/2004 [5] та ст. 21a(a) Директиви 2001/83/ЄС [1]).

Навчальний матеріал може також містити посилання на веб-сайт уповноваженого органу країни ЄС/Україниᴺ, ЕМА або певний веб-сайт власника реєстраційного посвідчення (див. XVI.доповнення 1.7.), якщо коротка характеристика лікарського засобу та/або листок-вкладка/інструкція для медичного застосування лікарського засобуᴺ є загальнодоступними на цих веб-сайтах.

Посилання на інші веб-сайти для отримання «більш детальної інформації», як правило, не будуть прийнятними, якщо вони не посилаються на коротку характеристику лікарського засобу та/або листок-вкладку/інструкцію для медичного застосування лікарського засобуᴺ, або якщо не застосовуються спеціальні умови, наприклад, з метою посилання на тест на певні антитіла або посилання на відео, яке інструктує пацієнтів як приймати препарат та/або використовувати пристрій, у разі погодження з уповноваженим органом(ами) країн(и) ЄС/Україниᴺ.

Зображення або графічна презентація інформації повинні використовуватися, якщо самого тексту недостатньо для відповідної передачі ключових елементів

повідомлень, та не повинні бути промоційними (наприклад, використання певного приладу для введення лікарського засобу).

Сфера дії інформації в навчальному матеріалі повинна обмежуватися погодженими ключовими елементами. Додаткова інформація, така як, дані ефективності, порівняння безпеки з іншими лікарськими засобами або формулювання, які означають, що препарат добре переноситься, або що побічні реакції вникають з низькою частотою, не повинні включатися. Проте за певних обставин уповноважені органи країн ЄС можуть розглядати включення даних про ефективність, за умови, що це належним чином обґрунтовано власником реєстраційного посвідчення. Посилання на інші лікарські засоби за межами сфери дії навчального матеріалу не дозволяється.

Формулювання, що спрямоване на заохочення до інформування про будь-які підозрювані побічні реакції, та інформацію про спосіб надання повідомлення в уповноважений орган країни ЄС/Україні [N] також слід включати.

XVI. Доповнення 1.6. Оцінка та публікація навчальних матеріалів уповноваженими органами країн ЄС/Україні [N]

Строки оцінки проектів навчальних матеріалів різними уповноваженими органами країн ЄС можуть варіюватися в залежності від, наприклад, додаткових заходів з мінімізації ризиків, типу запитуваних навчальних матеріалів або якості поданих проектів. Проте для оцінки, зазвичай, у середньому потрібно близько 60 днів. Такий підхід не передбачає відміни будь-яких інших строків, що визначені уповноваженими органами на національному рівні.

В інтересах громадського здоров'я уповноважені органи країн ЄС/Україні[N] відповідно до національного законодавства можуть публікувати погоджені навчальні матеріали у визначених розділах на своїх веб-сайтів.

Власники реєстраційних посвідчень виключно відповідальні за надання уповноваженим органам останніх погоджених версій начальних матеріалів.

XVI. Доповнення 1.7. Публікація навчальних матеріалів на спеціальному веб-сайті власника реєстраційного посвідчення

Власник реєстраційного посвідчення може публікувати навчальний(і) матеріал(и) на спеціально призначеному (або іншому відповідному) веб-сайті, за умови, що власник реєстраційного посвідчення дотримується наступного:

- Спосіб, у який проводиться розповсюдження через веб-сайт, слід погоджувати з уповноваженим органом країни ЄС/Україні [N], тобто, як первинний або як додатковий спосіб розповсюдження.
- Адресу веб-сайту слід надавати уповноваженому органу країни ЄС/Україні [N].

- Формулювання, що інформація веб-сайту відповідає навчальному матеріалу, який схвалений уповноваженим органом, повинно подаватися уповноваженому органу країни ЄС/України [N].
- Спеціальний веб-сайт не повинен включати будь-яке посилання на документи або на інші веб-сайти/сторінки або веб-посилання, які непогоджені з уповноваженим органом країни ЄС/України [N].
- Всі елементи та інформація на спеціальному веб-сайті повинна виражатися офіційною мовою(ами), як вимагається законодавством країни ЄС/Україні [N], або у виняткових випадках за погодженням уповноваженого органу країни ЄС англійською мовою.
- Спеціальний веб-сайт не повинен містити посилання або інформацію про лікарські засоби, які не продаються в такій країні ЄС/Україні [N].

Можна посилатися на інші відповідні документи, такі як, коротка характеристика лікарського засобу та/або листок-вкладка/інструкція для медичного застосування лікарського засобу[N] та резюме ПУР.

(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Directive № 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – p. 67-128 (Директива № 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для застосування людям//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – p. 67-128).
2. Порядок здійснення фармаконагляду, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року № 996, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 19 січня 2007 року за № 73/13340) - Порядок[N].
3. Directive № 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance//Official Journal of the European Union. – L 348, 31.12.2010. (Директива № 2010/84/ЄС Європейського парламенту та Ради від 15 грудня 2010 року про внесення поправок в тому, що стосується фармаконагляду//Official Journal of the European Union. – L 348, 31.12.2010).
4. Regulation (EU) № 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) № 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) № 1394/2007 on advanced therapy medicinal products//Official Journal of the European Union. – L 348, 31.12.2010. (Регламент (ЄС) № 1235/2010 Європейського парламенту та Ради від 15 грудня 2010 року про внесення змін, щодо фармаконагляду лікарських засобів для людини до Регламенту (ЕС) № 726/2004, що встановлює процедури Співтовариства для вирішення і спостереження лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії та створення Європейського агентства з лікарських засобів , та Регламенту (ЄС) № 1394/2007 щодо високотехнологічних лікарських засобів//Official Journal of the European Union. – L 348, 31.12.2010).
5. Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing

a European Medicines Agency//Official Journal of the European Union. – L 136, 30.04.2004. (Регламент (ЄС) № 726/2004 Європейського Парламенту та Ради від 31 березня 2004 року встановлює процедури Співтовариства для вирішення і спостереження лікарських засобів для людини і ветеринарного використання і створення Європейське агентство з лікарських засобів//Official Journal of the European Union. – L 136, 30.04.2004).

6. Commission implementing regulation (EU) № 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council//Official Journal of the European Union. – L 159, 20.06.2012. (Імплементаційна постанова Комісії (ЄС) № 520/2012 від 19 червня 2012 року на виконання діяльності фармаконагляду, передбаченої в Регламенті (ЄС) № 726/2004 Європейського парламенту і Ради та Директиви № 2001/83/ЕС Європейського парламенту і Ради//Official Journal of the European Union. – L 159, 20.06.2012).

7. Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу МОЗ від 23.07.2015 № 460) зареєстровано в Міністерстві юстиції України 19 вересня 2005 року за № 1069/11349 – Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів [N].

8. Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products//Official Journal of the European Union.– L 334, 12.12.2008. (Регламент Комісії (ЕС) № 1234/2008 від 24 листопада 2008 року з обстеження варіацій за умовами торгової ліцензії для лікувальних продуктів для використання людиною і ветеринарних лікарських препаратів//Official Journal of the European Union.– L 334, 12.12.2008).

9. Commission Regulation (EC) № 1085/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93 // Official Journal of the European Union.– L 159, 27.6.2003. – p. 24-45 (Постанова Комісії (ЕС) № 1085/2003 від 3 червня 2003 стосовно оцінки змін в умовах торгової ліцензії на лікарські препарати для людини та лікарські препарати для ветеринарії, що знаходяться у сфері дії Постанови Ради (ЕЕС) № 2309/93 // Official Journal of the European Union.– L159,27.6.2003. – p. 24-45).

10. Directive № 2005/36/EC of the European parllament and of the council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications//Official Journal of the European Union.– L 255, 30.09.2005. (Директива № 2005/36/ЕС Європейського Парламенту та Ради від 7 вересня 2005 року про визнання професійних кваліфікацій//Official Journal of the European Union.– L 255, 30.09.2005).
11. Наказ Мністерства юстиції України від 12 квітня 2012 року № 578/5 «Про затвердження Переліку типових документів, що створюються під час діяльності органів державної влади та місцевого самоврядування, інших установ, підприємств та організацій, із зазначенням строків зберігання документів», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 17 квітня 2012 р. за № 571/20884.
12. Directive № 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data//Official Journal of the European Communities. – L 281, 23.11.95 (Директива № 95/46/ЕС Європейського парламенту та Ради від 24 жовтня 1995 року про захист фізичних осіб стосовно обробки персональних даних та про вільний рух таких даних//Official Journal of the European Communities. – L 281, 23.11.95).
13. Decision № 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council of 24 September 1998 setting up a network for the epidemiological surveillance and control of communicable diseases in the Community//Official Journal of the European Union.– L 268, 03.10.1998, p. 1-7 (Рішення № 2119/98/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 24 вересня 1998 року, що встановлює мережу епідеміологічного контролю та контролю за інфекційними захворюваннями у Співтоваристві//Official Journal of the European Union.– L 268, 03.10.1998, p. 1-7).
14. Commission regulation (EC) № 658/2007 of 14 June 2007 concerning financial penalties for infringement of certain obligations in connection with marketing authorisations granted under Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council//Official Journal of the European Union.– L 155, 15.06.2007 (Регламент комісії (ЕС) № 658/2007 від 14 червня 2007 року відносно фінансових санкцій за порушення певних зобов'язань у зв'язку з маркетинговими дозволами, що надані відповідно до Правил (ЕС) № 726/2004 Європейського парламенту та Ради//Official Journal of the European Union.– L 155, 15.06.2007).
15. Directive № 2001/20/EC of the european parllament and of the council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use//Official Journal of the European Communities. – L 121, 01.05.2001 (Директива № 2001/20/ЕС Європейського Парламенту та Ради від 4 квітня 2001 року на зближення законів, правил та адміністративних положень держав – членів у

зв'язку із здійсненням належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань на лікарські препарати для застосування у людини//Official Journal of the European Communities. – L 121, 01.05,2001).

16. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» (у редакції наказу МОЗ України 12.07.2012 № 523), зареєстровано Міністерством юстиції 29 жовтня 2009 р. за N 1010/17026 – Порядку проведення клінічних випробувань[N].
17. Council Regulation (EC) № 297/95 of 10 February 1995 on fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products//Official Journal of the European Union.– L 35, 15.02.1995, p.1 (Регламент Ради (ЄС) № 297/95 від 10 лютого 1995 року про збір, який сплачується до Європейського агентства з оцінки лікарських засобів//Official Journal of the European Union.– L 35, 15.02.1995, p.1).
18. Regulation (EC) № 45/2001 of the European Parllament and of the Council of 18 December 2000 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data//Official Journal of the European Communities. – L 8, 12.01.2001, Регламент (ЄС) № 45/2001 Європейського Парламенту та Ради від 18 грудня 2000 року про захист осіб щодо обробки особистих даних інституціями та органами Співтовариства та про вільну передачу такої інформації//Official Journal of the European Communities. – L 8, 12.01.2001).
19. VOLUME 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (Правила нагляду за лікарськими засобами в Європейському Союзі. Директиви з фармаконагляду за лікарськими засобами для людини – Том 9А).
20. International Conference for Harmonisation (ICH) Guideline E2E on Pharmacovigilance Planning (Міжнародна конференція з гармонізації (ICH) Керівництво ICH з планування фармаконагляду) – настанова ICH E2E.
21. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products (Регламент (ЄС) № 1394/2007 Європейського парламенту і Ради від 13 листопада 2007 року про високотехнологічні (біотехнологічні) лікарські засоби) - Регламент (ЄС) №1394/2007.
22. EMA/CHMP/ICH/309348/2008 ICH guideline E2F on development safety update report (Настанова ICH-E2F щодо оновлюваного звіту з безпеки препарату, що знаходиться в стадії розробки).

23. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use (Регламент (ЄС) № 1901/2006 Європейського парламенту і Ради від 12 грудня 2006 про лікарські засоби для педіатричного застосування) – Регламент (ЄС) № 1901/2006.
24. Критерії визначення категорій відпуску лікарських засобів, затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.05.2001 № 185 Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 31 травня 2001р. за № 464/5655[N].
25. International Conference for Harmonisation (ICH) Harmonised Tripartite Guideline Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2D (Міжнародна конференція з гармонізації (ICH) Гармонізоване тристороннє Керівництво з післяліцензійного управління данними з безпеки: Визначення та стандарти прискореної звітності E2D) – настанова ICH-E2D.
26. ICH E2B(R2) – Maintenance of the ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Reports (Настанова ICH з управління даними з клінічної безпеки: Елементи даних для надання повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою) – настанова ICH E2B(R2).
27. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood componentsand amending Directive 2001/83/EC (Директива № 2002/98/ЄС Європейського парламенту та Ради від 27 січня 2003 року про встановлення стандартів якості та безпеки для збору, тестування, обробки, зберігання і розподілу крові і компонентів крові людини, внесення правок до Директиви 2001/83/ЄС).
28. International Conference for Harmonisation (ICH) Guideline E2C(R2) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Міжнародна конференція з гармонізації (ICH) Керівництво E2C(R2) Регулярний звіт з оцінки співвідношення користь/ризик) - настанова ICH-E2C(R2).
29. International Conference for Harmonisation (ICH) Harmonised Tripartite Guideline Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A (Міжнародна конференція з гармонізації (ICH) Гармонізоване тристороннє Керівництво з управління данними з клінічної безпеки: Визначення та стандарти прискореної звітності E2A) – настанова - ICH-E2A.
30. Commission Implementing Regulation (EU) No 198/2013 of 7 March 2013 on the selection of a symbol for the purpose of identifying medicinal products for human use that are subject to additional monitoring (Імплементаційна

Постанова (ЄС) № 198/2013 від 7 березня 2013 року з вибору символу для цілей ідентифікації лікарських засобів для людини, які є предметом додаткового моніторингу) – ІП 198/2013.

31. Regulation (EU) No 1027/2012 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012 amending Regulation (EC) No 726/2004 as regards pharmacovigilance (Постанова (ЄС) № 1027/2012 Європейського парламенту та Ради від 25 жовтня 2012 року про внесення змін до Регламенту (ЕС) № 726/2004 щодо фармаконагляду) – Постанова (ЄС) № 1027/2012.
32. Directive 2012/26/EU of the European Parliament and of the council of 25 October 2012 amending Directive 2001/83/EC as regards pharmacovigilance (Директива № 2012/26/ЄС Європейського парламенту та Ради від 25 жовтня 2012 року про внесення поправок в тому, що стосується фармаконагляду) - Директива 2012/26/ЄС.
33. EMA/541760/2011 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems» (Настанова з належної практики фармаконагляду. Модуль I - Фармаконагляд та його система якості).
34. EMA/816573/2011 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file» (Настанова з належної практики фармаконагляду (НПФ) Модуль II – Майстер-файл системи фармаконагляду).
35. EMA/119871/2012 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance inspections» (Настанова з належної практики фармаконагляду (НПФ) Модуль III – Інспекції системи фармаконагляду).
36. EMA/228028/2012 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audits» (Настанова з належної практики фармаконагляду (НПФ) Модуль IV – Аудит з фармаконагляду).
37. EMA/838713/2011 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль V – Системи управління ризиками).
38. EMA/873138/2011 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products.
39. EMA/816292/2011 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль VII – Регулярно оновлюваний звіт з безпеки).
40. EMA/102307/2017 Explanatory Note to GVP Module VII (Пояснювальна записка до Модулю VII НПФ).
41. EMA/813938/2011 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Настанова з належних практик

фармаконагляду (НПФ) Модуль VIII – Післяреєстраційне дослідження з безпеки).

42. EMA/395730/2012 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII Addendum I – Requirements and recommendations for the submission of information on non-interventional post-authorisation safety studies (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль VIII Доповнення I - Вимоги та рекомендації щодо подання інформації про неінтервенційні післяреєстраційні дослідження з безпеки).
43. EMA/827661/2011 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль IX – Управління сигналом).
44. EMA/169546/2012 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X – Additional monitoring (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль X – Додатковий моніторинг).
45. EMA/118465/2012 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XV – Safety communication (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль XV – Процес комунікації з питань безпеки).
46. EMA/204715/2012 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль XVI – Заходи з мінімізації ризику: Відбір інструментів та показників ефективності).
47. EMA/61341/2015 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI Addendum I – Educational materials (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль XVI Доповнення I – Навчальні матеріали).
48. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).

Ключові слова: фармаконагляд, безпека застосування лікарських засобів аудит, якість, план управління ризиками, регулярний звіт з безпеки, сигнал, побічні реакції лікарських засобів, післяреєстраційні дослідження з безпеки