

Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою  
УДК 658.62.018.012

## ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ СИСТЕМИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ НА ВІТЧИЗНЯНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

© **О. В. Матвєєва, В. М. Бодак<sup>1</sup>, В. В. Коляда<sup>1</sup>**

ДП «Державний експертний центр» МОЗ України,

<sup>1</sup>ПАТ «Київський вітамінний завод»

**Резюме:** в статті представлено узагальнення сучасних тенденцій та основних підходів до створення системи фармаконагляду на вітчизняних підприємствах.

**Ключові слова:** фармаконагляд, уповноважена особа з фармаконагляду, підприємство.

**Вступ.** Нормативно-правова база щодо здійснення фармаконагляду в Україні розроблена з урахуванням положень Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС від 06.11.2001 № 2001/83 ЄС «Про Кодекс спільноти відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми» (зі змінами), а також Постанови Ради ЄС від 31.03.2004 р. № 726/2004 з питань фармаконагляду, зі змінами згідно з постановою Ради ЄС від 15.12.2010 р. № 1235/2010 [1, 2].

**Методи дослідження.** Тенденції створення системи фармаконагляду.

**Результати й обговорення.** Сучасна нормативно-правова база України з питань регулювання фармаконагляду (далі – ФН) є системою та дієвою. Основними нормативно-правовими актами України є Закон України «Про лікарські засоби», постанова Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)», наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 «Про затвердження Порядку 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» та наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування» зі змінами, внесені наказом МОЗ України від 29.12.2011р. № 1005 (далі – наказ України № 898) [3–6].

Вказані нормативно-правові акти дозволяють вітчизняному підприємству (далі – підприємство) здійснювати нагляд за безпекою лікарських засобів (ЛЗ).

Кінцевим результатом здійснення ФН на підприємстві є гарантія того, що ЛЗ, які випускають, є прийнятно безпечними. Цього можна досягти шляхом створення системи ФН на підприємстві. За її наявності та функціонування на постійній основі здійснюється оцінка співвідношення ризик/користь ЛЗ, шляхом збору, оцінки та аналізу інформації про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності ЛЗ та будь-яких інших даних та взаємодії з усіма зацікавленими сторонами, дотичними до процесу обігу ЛЗ.

Основним документом, що підтверджує наявність системи ФН на підприємстві, є документ, що описує систему ФН. Цей документ складається з відповідних розділів. Підґрунтям його створення повинні бути положення розділу 8 наказу МОЗ України № 898 та внутрішні політики і вимоги підприємства (основні установчі документи).

Ключовим моментом створення системи ФН на підприємстві є введення до штату підприємства посади уповноваженої особи з ФН (УОФ). Також до основних організаційних заходів, спрямованих на реалізацію здійснення нагляду за безпекою ЛЗ, належить введення в дію розпорядчого документа підприємства, котрим визначається особа, яка має право замінити УОФ у разі її відсутності. Необхідно відповідними документами визначити та затвердити повноваження та функціональні обов'язки УОФ.

Серед функціональних обов'язків УОФ слід виділити основні, а саме:

1. Створення та підтримка системи збору, оцінки та подання до регуляторних органів України та інших країн інформації про побічні реакції (ПР) та/або відсутність ефективності (ВЕ) ЛЗ, які виготовляють на підприємстві.

2. Надання до регуляторних органів України та інших країн періодично оновлюваних звітів з

безпеки лікарського засобу (Periodic safety update reports – PSUR), відповідей відповідно до запитів регуляторних органів, юридичних та фізичних осіб відповідно до вимог законодавства України.

3. Розробка, удосконалення та підтримка функціонування електронної бази даних щодо побічних реакцій (ПР) та/або відсутності ефективності (ВЕ) ЛЗ та інших баз даних (проведення навчань, PSUR, управління ризиками тощо).

4. Створення та підтримка системи управління ризиками.

5. Проведення навчання персоналу підприємства з питань здійснення ФН.

6. Надання методичної допомоги структурним підрозділам (службам) підприємства з питань ФН.

Система ФН передбачає документальне оформлення усіх процесів, що відбуваються при здійсненні ФН. Зважаючи на це повинні бути затверджені та описані форми документів з ФН на паперових та електронних носіях. Відповідні види діяльності слід подати у вигляді стандартних операційних процедур (СОП), які є важли-

вою складовою функціонування системи ФН на підприємстві.

У СОП потрібно прописати сам процес, відповідальних за його здійснення, порядок зберігання, оновлення тощо. Після розробки, СОП необхідно затвердити та періодично переглядати відповідно до внутрішніх політик компанії.

Як рекомендовані СОП необхідно створити:

- розробка та затвердження PSUR;
- порядок збору, введення, зберігання та аналізу інформації із зовнішніх та внутрішніх джерел;
- навчання персоналу;
- форма реєстраційних документів, порядок їх введення, зберігання тощо;
- перевірка функціонування системи ФН на підприємстві;
- система управління ризиками у ФН, а також інших, які стандартизують певні види діяльності у системі ФН.

Функціонування система ФН повинно здійснюватися в певній послідовності за забезпечення виконання наступних етапів (рис. 1):

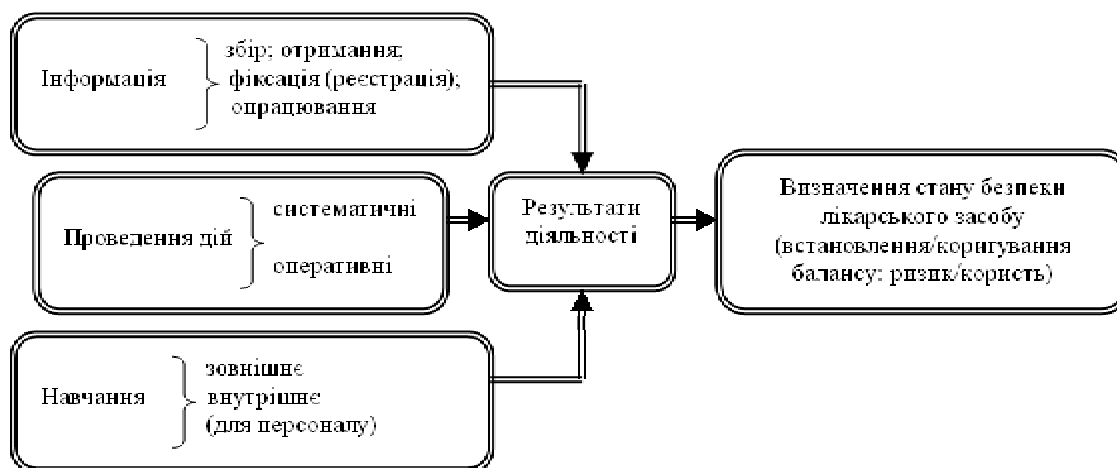


Рис. 1. Основні напрямки функціонування системи ФН на підприємстві.

Збір інформації слід здійснювати:

а) методом спонтанного репортування, завдяки отриманню повідомлень від медичних працівників, персоналу компанії, дистриб'юторів, споживачів ліків, організацій, що захищають чи представляють права та безпеку пацієнтів та ін. Ефективність цього методу значною мірою залежить від доступу до карток-повідомлень про ПР та/або ВЕ ЛЗ. Їх можна знайти на офіційному інтернет-сайті підприємства (форма карток-повідомлень визначена та затверджена наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898), а також офіційних сайтів МОЗ України та ДП "Державний експертний центр МОЗ України" (далі – Центр);

б) шляхом активного моніторингу, проведення післяреєстраційних неінтервенційних (фар-

макоепідеміологічних) або клінічних досліджень ЛЗ тощо;

в) монітуючи доступні джерела інформації (засоби масової інформації, наукову літератури, Internet-ресурс (офіційні сайти міжнародних організацій (ВООЗ тощо), регуляторних, експертних органів (сайти «суворих» регуляторних агентцій, МОЗ України, Державного експертного центру МОЗ, Державної служби України з лікарських засобів), сайти інших компаній тощо);

г) отримуючи інформацію з питань безпеки від інших структурних підрозділів підприємства, його представників у других країнах світу, від страхових компаній, судів, громадських організацій, що захищають права та безпеку пацієнтів.

Отримання інформації може здійснюватися за використання електронного ресурсу підприєм-

ства (засоби електронного зв'язку (сайт підприємства; e-mail УОФ тощо) або шляхом заповнення паперових носіїв.

*Фіксація (реєстрація) інформації* може здійснюватися у електронних базах даних (формат Excel, Word тощо) та на паперових носіях (первинні документи, журнали реєстрації інформації тощо).

*Опрацювання інформації* здійснюється відповідно до розробленої на підприємстві процедури, із врахуванням необхідності подальшого використання результатів аналізу. Цей процес залежить від потужності та спроможності інформаційних технологій, що забезпечують процедури фіксації інформації. Тому опрацювання інформації з безпеки може здійснюватися автоматизованим способом або за опрацювання паперових носіїв наявними та доступними способами. Остаточним результатом опрацювання отриманої інформації є визначення профілю безпеки лікарського засобу.

Процеси збору, фіксації та опрацювання інформації з питань безпеки ЛЗ взаємопов'язані. Усі наявні дані повинні вноситися у бази даних підприємства з ФН. Оптимальним варіантом для внесення та обробки даних з питань безпеки ЛЗ є взаємозв'язок між інформацією, що надходить до виробника ЛЗ та існуючою базою даних. Тому система ФН передбачає створення бази даних з відповідними технічними спроможностями.

При створенні бази даних слід передбачити наступні можливості:

- систематизацію отриманої інформації (сортування заповнених карток-повідомлень за торговими назвами ЛЗ; упорядкування за датою надходження, рознесення інформації у відповідні поля бази даних та ін.);
- обробку інформації (статистика), ідентифікація даних за певними критеріями (вік, стать пацієнта, категорії побічних реакцій та ін.);
- трансформування інформації в інші документи (PSUR, листи до регуляторних органів тощо).

Наявність та функціонування бази даних дає можливість систематизувати отриману інформацію, аналізувати випадки ПР ЛЗ та встановлювати достовірність причинно-наслідкового зв'язку, кодувати інформацію про ПР та/або ВЕ ЛЗ, проводити статистичний аналіз отриманих результатів проведеного моніторингу та здійснювати інші види аналізу.

У разі відсутності бази даних або у період її розробки можливим є використання Excel для ведення даних. У такий спосіб можна збирати та опрацьовувати необхідну інформацію. Тоді доцільно для кожного ЛЗ створити окрему сторінку. Такий формат бази також дозволяє систематизувати отримані повідомлення та проводити їх

аналіз. Однак із значним зростанням даних, що у ній містяться, дієвість бази зменшується.

Слід зазначити, що база даних може складатися з декількох модулів. До одних потрібно вносити інформацію з питань безпеки ЛЗ, до інших – плани з реалізації навчальних програм та їх, PSURs тощо.

Проведення діяльності у сфері ФН передбачає здійснення систематичних та оперативних дій.

Здійснення *систематичних дій* є базовими для формування та забезпечення дієвості всієї системи ФН на підприємстві. Їх реалізація забезпечує знаходження препаратів з "прийнятним" рівнем безпеки на фармацевтичному ринку країни.

Завдяки систематичним діям, можливе формування досьє з безпеки ЛЗ, завдяки таким документам:

- копія реєстраційного посвідчення в Україні;
- копія змін до реєстраційного посвідчення в Україні (у разі наявності);
- копія реєстраційних посвідчень та змін до нього (у разі наявності) у інших країнах;
- PSUR, які надаються до регуляторних/експертних органів України та інших країн (у разі наявності), це стосується документів, які подаються на перереєстрацію та поточних звітів;
- план управління ризиками та план з мінімізації ризиків, якщо в останньому існує потреба;
- інша інформація, що стосується безпеки та ефективності даного лікарського засобу.

До *оперативних дій* слід віднести можливість проведення власного розслідування або прийняття участі у роботі комісії, робочих груп з приводу вивчення та аналізу інформації про ПР та/або ВЕ ЛЗ та встановлення причинно-наслідкового зв'язку між ПР та підозрюваним ЛЗ (далі – причинно-наслідковий зв'язок). Зазвичай цей процес передбачає складання протоколу засідання, де фіксується рішення комісії чи робочої групи. Останнє є необхідним для розробки подальших дій для коригування профілю безпеки лікарського засобу, у разі необхідності.

Як оперативні дії розглядають надання медичному персоналу (лікарям, медичним сестрам) інформаційних листів, проведення семінарів, впровадження освітніх програм з певних питань. Такі дії можуть проводити для нових ЛЗ, у разі розробки та впровадження нових лікарських форм або нових показань до застосування вже зареєстрованих ЛЗ, при необхідності інформування про зміни в інструкції для медичного застосування ЛЗ та в інших випадках. Розробка та надання таких листів залежить від реєстрації нових ЛЗ або внесення змін до реєстраційних матеріалів вже зареєстрованих ЛЗ.

Для функціонування системи ФН підприємства раціональним є використання потенціалу

фахівців інших юридичних осіб (експертних організацій, виконавчих органів у сфері охорони здоров'я, закладів охорони здоров'я тощо) та фізичних осіб, які перебувають в Україні та в інших країнах, де зареєстровані ЛЗ підприємства.

Розділ системи ФН «Система управління якістю з фармаконагляду» передбачає зазначення, яким чином буде проводитись перевірка функціонування системи ФН на підприємстві. Для цього слід використовувати можливості зовнішніх та внутрішніх аудитів. Порядок зовнішнього аудиту затверджено наказом МОЗ України № 898. Порядок проведення внутрішнього аудиту повинен бути прописаний у відповідному СОП підприємства. Крім цього, у разі наявності у підприємства представників у інших країнах світу, слід вказати, яким чином буде проводитись аудит їх діяльності.

Розділ «Система управління ризиками у ФН» передбачає, що виявлені ризики ЛЗ є частиною системи загальних ризиків на підприємстві, про що також повинен бути складений відповідний СОП. У даному розділі слід передбачити, що рекомендації стосовно опису системи управління ризиками визначено у Томі 9а «Правила регулювання лікарських засобів в ЕС – Руківодство по фармаконадзору» (інформація стосується складання плану управління ризиками, складовою якого є план з мінімізації ризиків).

Основними заходами, які повинні бути зазначені у розділі системи ФН: «Система навчання персоналу» системи фармаконагляду компанії є процедури навчання персоналу компанії з питань ФЕ та безпеки ЛЗ. Для цього розробляється графік проведення навчання. Навчання персоналу компанії з питань ФН повинно здійснюватися при прийнятті на роботу, а далі – не рідше, ніж 1 раз на рік, а для медичних представників – не рідше, ніж 1 раз у квартал. Участь персоналу компанії у семінарах, нарадах, тренінгах та інших заходах щодо здійснення ФН (за участі представників регуляторних органів та/або галузевих фахівців) сприяє формуван-

ню погляду персоналу на цей процес та зміцнює систему ФН загалом. Слід зазначити, що існує необхідність не лише у проведенні навчання, а й в оцінці його ефективності. Процес навчання повинен бути стандартизований та відображений у відповідних СОП.

Одним із напрямків діяльності системи ФН є взаємодія з регуляторними органами України та інших країн. Відповідно до вимог наказу МОЗ України № 898 до регуляторного органу України (Державний експертний центр МОЗ (далі – Центр) повинні надаватись такі документи:

- PSUR (згідно із затвердженою періодичністю);
- інформація про всі випадки серйозних та несерйозних непередбачених побічних реакцій ЛЗ, які були зафіксовані при медичному використанні ЛЗ (у разі наявності);
- інша інформація, у тому числі і картки-повідомлення про ПР та/або ВЕ ЛЗ (на вимогу Центру).

Слід передбачити можливість взаємодії підприємства із регуляторними органами інших країн, де зареєстровані ЛЗ. На вимогу регуляторних органів інших країн можуть бути надані наступні документи:

- PSUR (при проведенні процедури перереєстрації);
- інформація про всі випадки серйозних та несерйозних непередбачених побічних реакцій ЛЗ, які були зафіксовані при їх медичному використанні (у разі наявності);
- інша інформація (на вимогу регуляторного органу іншої країни).

На підприємстві слід розробити та затвердити порядок складання PSUR та термінових повідомлень, що відобразити у відповідній СОП.

Таким чином, здійснення ФН на підприємстві повинно реалізовуватися у 2-х основних напрямках:

- зовнішній напрямок діяльності;
- внутрішній напрямок діяльності.

Основними складовими зовнішнього напрямку діяльності є збір та обмін інформацією (рис. 2).

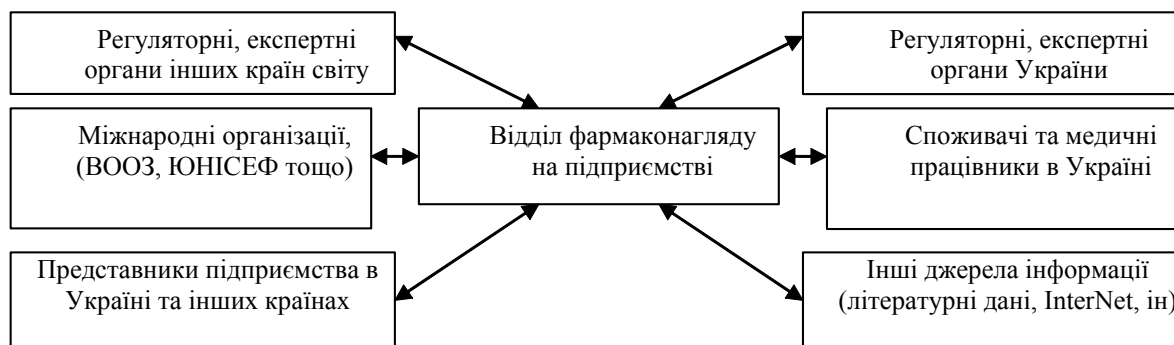


Рис. 2. Схема основних напрямків зовнішньої діяльності підприємства з ФН.

Блок внутрішньої взаємодії з питань здійснення ФН на підприємстві повинен базуватись на співпраці його підрозділів та служб. Така

співпраця повинна бути визначена у відповідному документі підприємства, наприклад, СОП (рис. 3).

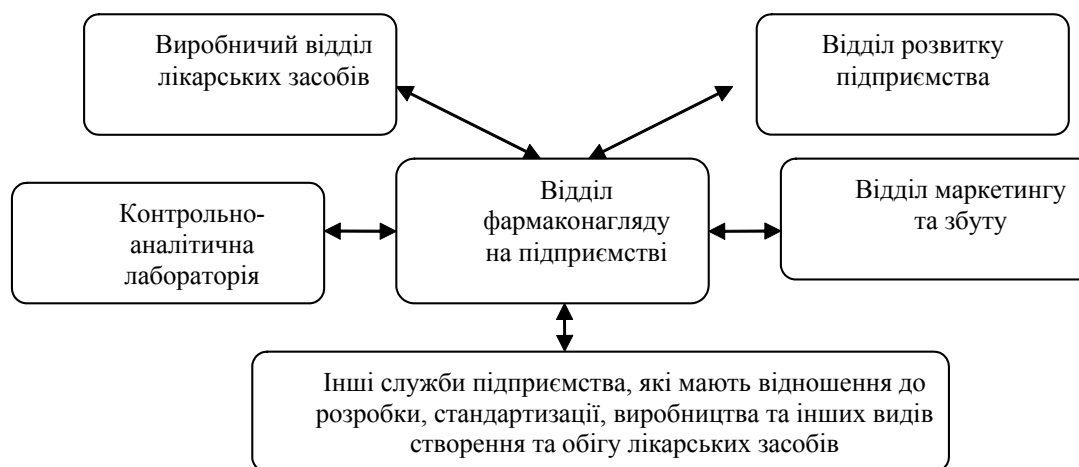


Рис. 3. Організаційна схема внутрішньої взаємодії підрозділів (служб) на підприємстві.

**Висновок.** Зважаючи на представлене вище, слід зазначити, що забезпечення виробником прийнятної профілю безпеки ЛЗ значною мірою залежить від наявності та належного функціону-

вання системи ФН на підприємстві. Останнє потребує як відповідного кадрового і технічного потенціалу, так і адміністративної підтримки та розуміння з боку керівної ланки компанії.

#### Література

1. Директива Європейського Парламенту та Ради ЄС від 06.11.2001 № 2001/83 “О своде законов Сообщества в отношении лекарственных средств для человека”.
2. Постановление совета ЕС от 31.03.2004 г. № 726/2004 по вопросам фармаконадзора, обновленное постановлением совета ЕС от 15.12.2010 г. № 1235/2010.
3. Закон України «Про лікарські засоби», зі змінами.
4. Постанови Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 № 376 “Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)”.
5. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 “Про затвердження порядку проведення експертизи реєстра-

- ційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення”.
6. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898 “Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування” зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України від 29.12.2012р. № 1005.
7. Том 9а “Правила регулювання лекарственных средств в ЕС — Руководство по фармаконадзору” (Volume 9 a. The rules governing medicinal products in the European Union — guidelines on Pharmacovigilance for medicinal products for both human and veterinary use).

## ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ ПО СОЗДАНИЮ СИСТЕМЫ ФАРМНАДЗОРА НА ОТЕЧЕСТВЕННОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Е. В. Матвеева, В. М. Бодак<sup>1</sup>, В. В. Коляда<sup>1</sup>

ГП «Государственный экспертный центр» МОЗ Украины

<sup>1</sup>ПАО «Киевский витаминный завод»

**Резюме:** в статье представлено обобщение современных тенденций и основных подходов по созданию системы фарманадзора на отечественных предприятиях.

**Ключевые слова:** фарманадзор, уполномоченное лицо по фарманадзору, предприятие.

## MAIN APPROACHES TO CREATING OF PHARMACEUTICAL CONTROL SYSTEM AT DOMESTIC ENTERPRISE

**O.V. Matveeva, V.M. Bodak<sup>1</sup>, V.V. Koliada<sup>1</sup>**

*State Enterprise "State Expert Center" Health of Ukraine*

*<sup>1</sup>PAT "Kyiv Vitamin Factory"*

**Summary:** this paper presents a generalization of current trends and strategic approaches to establishing a system of pharmacovigilance in domestic enterprises.

**Key words:** pharmacovigilance, Agent of pharmacovigilance, enterprise.