

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРИНЯТИЮ МЕР ПО МИНИМИЗАЦИИ РИСКОВ

А.А. Таубэ^{1,2}

1- ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России

2- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Поступила в редакцию 16.04.2024 г.

Аннотация. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов (ЛП) является обязанностью держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) и регуляторных органов. Однако обеспечение безопасности применения ЛП зависит от всех причастных сторон. Роль ДРУ - обеспечить создание системы контроля рисков ЛП при обращении ЛП для максимального безопасного применения. Задачей ДРУ является создание эффективной системы фармаконадзора с учетом особенностей риска для каждого ЛП. **Цель** исследования - разработка методологических основ создания типовой модели управления рисками для повышения эффективности управления рисками применения ЛП. При формировании методологической и теоретической базы исследования были использованы научные и нормативные документы по управлению рисками. В исследовании использованы методы научного познания: системный анализ, методы анализа, синтеза, экстраполяции.

В работе рассмотрены основные критерии оценки ЛП: качество, эффективность и безопасность, описаны факторы, от которых они зависят. Проанализированы факторы риска, связанные с ненадлежащим качеством ЛП на разных этапах его обращения. Представлены уровни воздействия субъектов обращения лекарственных средств (заинтересованных сторон) на обеспечение безопасности лекарственных средств. Риски применения ЛП разделены по типу факторов, зависящих или не зависящих от особенностей ЛП. Представлена комплексная оценка безопасности и рисков при применении ЛП в системе фармаконадзора. Установлено, что выбор метода управления рисками зависит от его вида. Предложен алгоритм управления рисками для отделов фармаконадзора ДРУ.

Так как разработка мероприятий по минимизации рисков должна быть соразмерна уровню риска, целесообразно сосредоточить внимание на наиболее значимых для данного ЛП рисках. Для оптимизации ранжирования рисков предложено создать типовую модель управления рисками для применения ДРУ. Ее применение позволит в режиме реального времени учитывать индивидуальные риски ЛП, рассчитывать весомость отдельных рисков, при этом учитывать риски для всех аспектов: качество, эффективность, безопасность. Данная модель предусматривает анализ всех рисков для безопасного применения ЛП, возникающих на этапе обращения ЛП от производственной площадки до потребителя и позволит оперативно определять слабые места в системе обеспечения безопасности ЛП и направлять ресурсы предприятия таргетно, соразмерно существующему риску.

Ключевые слова: фармаконадзор; качество; эффективность; безопасность; фармакотерапия; оценка риска; риск-ориентированный подход, риск-менеджмент, меры по предупреждению рисков; управление рисками лекарственных средств; ущерб

Современные международные и российские стандарты устанавливают требования к фармацевтической организации определить риск-ориентированный подход, как основу для планирования деятельности [1-4]. Основные положения управления рисками изложены в ГОСТ Р ИСО 31000-2019 Менеджмент риска. Принципы и руко-

водство [5], Методы управления рисками для фармацевтической организации приведены в ICH Q9 [6], управления рисками в фармаконадзоре (ФН) в Решении ЕАК № 87 [7]. Выбор методов управления рисками остается за организацией и будет зависеть от ее целей и особенностей лекарственных препаратов (ЛП), держателем регистрационных удостоверений (ДРУ) которых организация является. Сочетание различных методов и методик обеспечивает

гибкость и адаптацию систем качества организации к изменчивым внутренним и внешним условиям. Деятельность по ФН является ключевой в оценке рисков применения ЛПП для пациентов и общества в целом [8]. После государственной регистрации нового ЛПП важно продолжать исследовать профиль его безопасности, так как с вводом ЛПП в обращение расширяется популяция пациентов, а также условия применения в реальной клинической практике, которые не могли быть изучены в ходе дорегистрационных клинических исследований [8]. ЛПП оценивают по трем аспектам: качество, эффективность, безопасность. Качество ЛПП в соответствии с ICH Q8 – пригодность ЛПП для применения по назначению. В соответствии Федеральным законом "Об обращении лекарственных средств" N 61-ФЗ эффективность ЛПП – характеристика степени положительного влияния ЛПП на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности; безопасность определяется как характеристика, основанная на сравнительном анализе эффективности и риска причинения вреда здоровью. При этом риск определяется как комбинация вероятности нанесения ущерба и тяжести этого ущерба [6]. Ущерб – нанесение вреда здоровью, в том числе из-за утраты ЛС своих свойств или отсутствия ЛС в наличии [6]. Отдельно выделяется термин [6] – опасность (Hazard): потенциальный источник ущерба, в случае ФН – источника возникновения нежелательных лекарственных реакций (НР). Реализация риска или рисковая ситуация зависит от факторов риска.

При регистрации ЛПП проводится экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску (соотношение польза-риск), которая устанавливает некое значение риска, которое общество допускает для данного ЛПП на момент его регистрации и допуска на рынок для обращения. Соотношение польза-риск ЛПП при экспертизе для целей регистрации устанавливает определенный уровень, который общество принимает исходя из существующей медицинской практики и медицинских потребностей. Это соотношение может значительно отличаться для разных ЛПП в зависимости от вида ЛПП и удовлетворения им текущих медицинских потребностей общества. В случае, если альтернативного лечения не существует, допускаются гораздо меньшие значения соотношения ожидаемая польза/возможный риск.

Допустимая величина риска будет зависеть: от уровня научных знаний о патогенезе и/или этиологии данного заболевания (мишенях), от знаний ме-

ханизма действия данного ЛПП, фармакокинетических, фармакодинамических характеристик, уровня научно-технического прогресса, обуславливающего технологический процесс производства ЛПП. Уровень научных знаний о механизмах течения данного заболевания позволяет с позиции доказательной медицины оценить степень воздействия на человеческий организм ЛПП и дальнейшие пути в организме, оценить рациональные терапевтические назначения для минимизации рисков его применения. Уровень технологического процесса производства ЛПП влияет на качество исходных компонентов (сырья, вспомогательных материалов), качество готового ЛПП, возможности установления отдельных показателей качества в нормативной документации, прогноз стабильности ЛПП при определенных условиях хранения в реальной практике применения.

На протяжении коммерческой стадии жизненного цикла ЛПП в результате деятельности по мониторингу безопасности:

- а) изменяются знания о ЛПП, выявляются новые аспекты пользы и риска;
- б) совершенствуются технология производства, методы и методики анализа нормативных показателей, требования к качеству исходных материалов.

Вследствие этого соотношение польза-риск может меняться как в сторону уменьшения, так и увеличения.

Развитие НР при применении ЛПП могут причинять вред здоровью, имеют негативные моральные и экономические последствия. По данным исследований [9] доля госпитализаций по причине возникших НР в ряде стран составляет около и более 10 % от общего количества госпитализаций, побочные реакции на ЛПП занимают 4-6 место среди причин смертности в США. В связи с этим отдел фармаконадзора ДРУ должен разработать систему качества ФН, учитывающую индивидуальные риски ЛПП, проводить оценку для каждого отдельного риска в соответствии с заранее разработанными критериями организации или контрольными индикаторами и принимать меры по предупреждению и минимизации рисков [10].

Целью исследования явилась разработка методологических основ создания типовой модели управления рисками для повышения эффективности управления рисками применения ЛПП.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

При формировании методологической и теоретической базы исследования были использованы

научные и нормативные документы по управлению рисками, в том числе ЕАЭС и РФ. Современные подходы к управлению рисками сформулированы в документах Международной организации по стандартизации (ISO). Система надлежащих практик, принятая международным Советом по гармонизации технических требований к лекарственным средствам (ICH) включает принципы риск-ориентированного подхода применительно к различным видам деятельности в области обращения ЛС и предусматривает систему качества и управления рисками. Риск-менеджмент предприятия в настоящий момент является обязательным элементом управления предприятием, целесообразно интегрировать систему качества ФН с общей системой управления качеством ДРУ.

В исследовании были применены методы научного познания: системный анализ, методы анализа, синтеза, экстраполяции.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Разработка ЛП начинается с установления факта неудовлетворенной медицинской потребности, выявления целевых точек, определения механизма действия ЛП. В дальнейшем на стадии ранней разработки, в доклинических, клинических исследованиях и при фармацевтической разработке устанавливается профиль безопасности ЛП [11,12]. В соответствии с GVP ЕАЭС [7] к рискам применения ЛП относятся риски, связанные с качеством, эффективностью и безопасностью. Профиль безопасности ЛП находится в прямой зависимости от качества, эффективности ЛП и в обратной зависимости от ущерба, т.е. последствий применения, связанных с качеством производимого ЛП и токсических эффектов на организм, связанных со свойствами активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, лекарственной формы при условии применения ЛП в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению (листу-вкладышу). Качество ЛП закладывается на стадии разработки ЛП, зависит от технологического процесса, используемых материалов и сырья. Качество, полученное при разработке и признанное приемлемым для государственной регистрации, должно оставаться, как минимум, постоянным на всем протяжении коммерческого применения. При обращении ЛП на рынке возникают риски, которые не определены при проведении экспертизы польза-риск, но которые будут влиять на это соотношение [13]. К ним относятся риски, возникающие на цепочках поставок [14], при назначении [15], применении ЛП [16].

Процесс разработки ЛП включает подтверждение профиля безопасности разработанного ЛП при существующем научно-техническом уровне в момент проведения экспертизы регистрационного досье для целей государственной регистрации. Для количественной оценки пользы и рисков при применении ЛП разработаны различные статистические и математические методики [17-19]. Оценка безопасности характеризуется: относительностью в зависимости от целей оценки, изменчивостью на протяжении всего времени коммерческого этапа жизненного цикла ЛП, а также на протяжении срока годности каждой серии ЛП. Безопасность ЛП отдельной серии складывается из различных опасностей на всех этапах от поступающего сырья для производства ЛП до его приема пациентом. На безопасность ЛП могут повлиять все причастные стороны (субъекты обращения ЛС) (таблица 1).

Качество, заложенное при производстве необходимо поддерживать на всей логистической цепочке поставок ЛП. Эффективность ЛП зависит от качества ЛП, рационального назначения и применения. В этом процессе участвуют медицинские работники, аптечные работники в рамках фармацевтического консультирования и информирования, пациенты. Безопасность ЛП зависит от качества ЛП, рационального назначения, применения, свойств активной фармацевтической субстанции и ЛП в целом. Эффективность, качество и допустимый уровень побочных реакций закладываются на этапе разработки ЛП. В дальнейшем при применении ЛП знания о побочном действии ЛП, а также стратегии терапии совершенствуются на протяжении всего срока обращения ЛП.

Оценка безопасности ЛП на протяжении жизненного цикла

Качество при обращении ЛП должно оставаться не ниже, чем при принятии решения о его государственной регистрации. Стабильность качества при серийном производстве гарантируется применением правил надлежащей производственной практики (GMP). Источники возникновения риска, связанного с качеством, по которым необходимо взаимодействие между службами ФН и отделом обеспечения качества, можно разделить на 3 группы: 1) качество сырья для производства, 2) производственный процесс 3) условия распространения ЛП по логистическим цепочкам от производственной площадки до пациента.

1 и 2 группы рисков регулируются GMP, специалисты по ФН также должны быть уведомлены о су-

Таблица 1

Уровни воздействия субъектов обращения ЛС на безопасность лекарственных препаратов (составлено автором)

Субъекты обращения	Аспект	Инструмент управления
Производитель	Качество	ФСК (GMP)
Держатель РУ	Качество, эффективность, безопасность	Фармаконадзор (GVP), пострегистрационные исследования (GCP)
Дистрибьютер, транспортная компания	Качество	Фармаконадзор (GVP), GDP
Медицинское сообщество (организации, специалисты)	Качество, эффективность, безопасность	Фармаконадзор (GVP), рациональная фармакотерапия (назначение)
Аптечные организации	Качество, эффективность, безопасность	Фармаконадзор (GVP), рациональная фармакотерапия (отпуск)
Регуляторные органы	Качество, эффективность, безопасность	Законодательное регулирование, контрольно-надзорные мероприятия
Профессиональные ассоциации	Качество, эффективность, безопасность	Саморегулирование членов
Пациентские организации	Эффективность, безопасность	Участие в разработке отраслевых документов, стимулирование подачи индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях пациентами
Потребитель (пациент, ухаживающее лицо)	Качество, эффективность, безопасность;	надлежащее хранение, подача индивидуальных сообщений пациентами, приверженность терапии

Примечание: ФСК-фармацевтическая система качества, GMP- надлежащая производственная практика, GVP- надлежащая практика фармаконадзора, GDP-надлежащая дистрибьютерская практика

ественных изменениях в производстве [20], чтобы обеспечить возможность обнаружения любых возникающих рисков как можно раньше до или сразу после внедрения изменений в производство ЛП [21].

Возникновение НР, связанных с качеством, может быть следствием функционирования ФСК и ФН, которые не полностью интегрированы на протяжении жизненного цикла ЛП.

Деятельность по ФН может выявить изменения в профилях безопасности ЛП, которые требуют взаимодействия с отделом обеспечения качества, чтобы определить, были ли причиной возникновения НР проблемы ФСК, влияющие на качество ЛП. Например, когда есть подозрение, что определенные группы НР – особенно если они происходят с одной и той же серией – могут быть следствием несоответствующего качества материала, использованного для производства ЛП. В других случаях выявленные отклонения в самом производственном процессе, обнаруженные после выпуска продукции, могут потребовать оценки потенциальной опасности для здоровья. Система качества ДРУ должна контролировать качество производимой продукции, на всех этапах движения ЛП от производственной площадки к потребителю [21]. Для этого отделам фармаконадзора необходимо взаимодействовать с отделами маркетинга.

Изучение рисков при применении ЛП

Согласно ICH Q9 изучение рисков включает

в себя установление опасностей, анализ и оценку рисков, связанных с каждой опасностью. Для выбора метода управления опасностями необходимо выявить их источники. Источники ущерба при применении ЛП возникают на всех этапах движения ЛП (рис. 1): производство, дистрибуция, транспортирование, распределение, реализация, отпуск, применение. Для поддержания качества ЛП, указанного в нормативной документации и регистрационном досье, предусмотрены надлежащие фармацевтические практики, принятые для каждого вида деятельности: надлежащая производственная практика (GMP), надлежащая дистрибьютерская практика (GDP), надлежащая практика хранения (GSP), надлежащая аптечная практика (GPP).

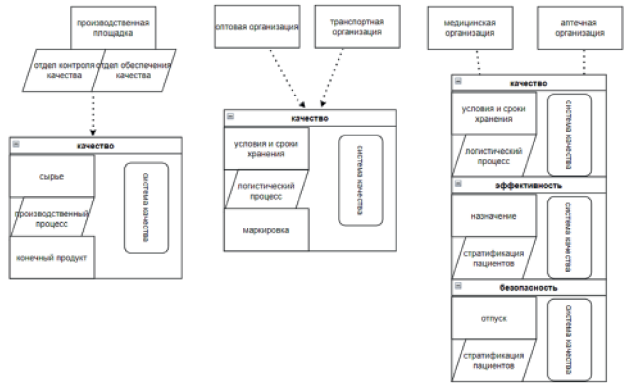


Рис. 1. Опасности (источники ущерба) при обращении ЛС и их управление

Для реализации риска должны проявиться факторы, приводящие к реализации рисковой ситуации. Факторами риска возникновения НР, связанных с ненадлежащим качеством ЛП, на этапе производства являются прежде всего - качество сырья для производства, особенности производственного процесса, неадекватный контроль дефектов качества, затрагивающих одну или несколько серий; неадекватная оценка воздействия изменений/вариаций производства, испытаний контроля качества, хранения. После выхода в гражданский оборот факторами рисков для качества будут: ненадлежащие процессы хранения и сбыта; недостаточный контроль за каналами сбыта, включая внедрение контрафактной или фальсифицированной продукции в цепочку поставок. Проблемы с качеством серии могут быть выявлены после ввода ЛП в гражданский оборот при выборочном контроле и плановом контроле стабильности на производстве. Возникновение НР, связанных с качеством, может быть следствием проблем недостаточного взаимодействия производственных отделов с отделом фармаконадзора. Эффективность и безопасность ЛП тесно связаны с атрибутом качества. Ненадлежащее качество может привести к неэффективности или возникновению НР. Отсутствие эффективности ЛП возможно при производственном браке, связанном с особенностями производства. Так, в клинических исследованиях ЛП Yescarta [22] определена вероятность 1% производственного брака, вследствие которого ЛП будет неэффективен. В данном случае источником риска является производство, а фактором риска - особенности технологии.

Факторами риска на этапе назначения и применения, являются ошибки при назначении и применении ЛП вне одобренных показаний, нерациональный выбор ЛП, взаимодействие ЛП между собой, а также с компонентами пищи, расхождения между назначенными и фактическими режимами применения ЛС, низкая приверженность пациентов к лечению, побочные реакции, передозировка, использование субтерапевтических доз лекарственных средств и необходимость в дополнительной медикаментозной терапии [12, 23].

Факторы риска могут управляться надлежащим построением и функционированием систем качества. Анализ факторов рисков, связанных с каждым источником опасности, определяет вероятность реализации риска и степень его тяжести. Выбор методов управления рисками зависит от вида риска. Виды рисков при применении ЛП можно разделить по типу факторов, зависящих или не за-

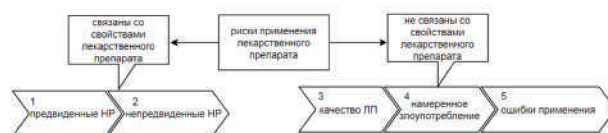


Рис. 2. Виды рисков применения лекарственных препаратов для пациентов

висящих от особенностей ЛП (рис 2).

К факторам, зависящим от ЛП нами отнесены: природа компонентов ЛП, токсикологические, фармакодинамические и фармакокинетические особенности, лекарственная форма, в которую облечено ЛС, особенности сырья, технологий, стабильности производственных процессов. Факторы, независящие от ЛП: предотвращение попадания брака, прослеживаемость логистической цепочки и недопущение к применению фальсифицированной, контрафактной продукции, сохранение качества ЛП от производственной площадки до пациента, рациональное назначение и применение. Факторы, независящие от природы ЛП, приобретают значение после изготовления ЛП надлежащего качества и выхода его в гражданский оборот. Эти факторы зависят от других субъектов фармацевтического рынка: дистрибьютеров, медицинских и аптечных организаций, пациентов и лиц, осуществляющих уход. Источники возникновения риска, связанного с намеренным или непреднамеренным использованием ЛП вне утвержденной инструкции по применению, также подлежат контролю и минимизации.

Комплексная оценка рисков применения ЛП в системе фармаконадзора

Каждый риск (одного типа, одной размерности) или группа рисков, рассчитывают [24] суммированием произведений возможных дискретных значений ущерба здоровью и жизни U_i на вероятность их наступления P_i :

$$R = \sum_{i=1}^N P_i U_i, \quad (1)$$

где N - количество дискретных значений возможных ущербов (одного типа, одной размерности) или объединяющих их групп, P - вероятность реализации ущерба, U - неблагоприятное событие, ущерб.

Далее необходимо выделить наиболее существенные риски. Разрабатывать мероприятия и планировать ресурсы для управления рисками согласно [7] следует пропорционально весомости риска. Величины отдельных рисков и коэффициентов весомости зависят от особенностей ЛП, являются расчетными переменными значениями и будут отличаться. На основе системы показателей [25] риски одного типа, одной размерности могут быть объеди-

нены в группу рисков. Каждая группа рисков будет иметь разную относительную долю в совокупном риске. Разные составляющие риска вносят разный вклад в совокупный риск при обращении ЛП в цепочке: производство - пациент. Поэтому в ходе исследования предложено представить совокупный риск в виде произведения отдельных групп рисков на коэффициент, выражающий их долю (существенность) в совокупном риске:

$$f(R) = \sum_1^i R \cdot k, \quad (2)$$

где R_{1-1} - величина отдельного риска, k - коэффициент весомости

В ходе исследования нами предложено разделить риски на 2 категории: I – риски до выхода готовой продукции; II – риски на последующих этапах движения готовой продукции от склада производителя до потребителя.

I категория рисков- управляется фармацевтической системой качества. Качество должно оставаться неизменным и регулируется выполнением принципов GMP. Источники ущерба - поставщики сырья и производственная площадка. Роль

специалистов по фармаконадзору в управлении рисками данной категории заключается в разработке и принятии мер по снижению рисков при взаимодействии с производственными отделами.

II категория рисков –характеризуется разнообразием источников опасностей и факторов рисков и, следовательно, мероприятиями по их контролю. Источниками ущерба являются все субъекты обращения рынка ЛП - причастные стороны. На данном этапе возникают риски для всех атрибутов ЛП - качества, эффективности, безопасности. Роль специалистов по фармаконадзору в управлении данной категории рисков заключается во взаимодействии с остальными причастными сторонами рынка ЛП: дистрибьютерами, медицинскими, аптечными организациями, пациентами. Эту категорию рисков можно разделить на отдельные группы рисков в зависимости от владельца риска (лицо или организационная единица, которые имеют полномочия и несут ответственность за управление рисками [5].

Нами предложен алгоритм управления рисками применения ЛП с использованием методологии

Таблица 2

*Алгоритм управления рисками лекарственного препарата держателем регистрационного удостоверения
[адаптировано автором по ICH Q9, ГОСТ Р ИСО 31000-2019]*

1. Определение компонентов совокупного риска	1.1 определение источника вреда 1.2. установление факторов риска 1.3 определение владельца процесса 1.4 классификация рисков 1.5 составление реестра рисков
2. Определение методов анализа и оценки	2.1 выбор методов анализа 2.2 выбор критериев оценки 2.3 определение уровня допущения риска 2.4 определение владельца риска
3. Анализ риска	3.1. анализ вероятности реализации 3.2. анализ потенциальной тяжести 3.3 анализ предотвратимости 3.4 анализ обратимости
4. Оценка риска	4.1 сравнение полученных данных о риске с заданными критериями риска, используя количественные или качественные методы определения значимости риска 4.2 оценка вероятности реализации 4.3 Оценка тяжести риска
5 Ранжирование риска	5.1. составление карты рисков 5.2 Обмен информацией о риске и анализе риска между лицом, принимающим решение, владельцем риска и другими сторонами 5.3 принятие решение о допустимости риска
6. Определение мер по предупреждению риска	6.1 Выделение источников опасности с наивысшим уровнем риска 6.2 Определение мер по предупреждению риска 6.3 Определение ответственных исполнителей владельцев риска 6.4 Выделение ресурсов на разработку мер 6.5 Разработка критериев оценки эффективности предложенных мер
7. Действия на снижение вероятности наступления и тяжести ущерба	7.1 Определение состава мероприятий 7.2 утверждение плана 7.3 Реализация 7.4 Мониторинг выполненных мероприятий 7.5 Оценка эффективности

«Plan-Do-Check-Act» (PDCA) (Планируй – Делай – Проверь – Действуй) [26], представленный в таблице 2. Для этого отделу фармаконадзора недостаточно только руководствоваться требованиями [7] необходимо расширить область своей деятельности и интегрироваться в общую систему качества ДРУ. На первом этапе важно выделить источники ущерба, общие и специфичные для данного ЛП или группы ЛП [27], установить факторы, способствующие реализации риска, владельцев риска (лицо или организационная единица, которые имеют полномочия и несут ответственность за управление рисками [5], составить реестр рисков. На следующем этапе ДРУ определяет методы анализа, критерии оценки риска, шкалу оценки риска, уровень допущения для каждого риска. Определение точного перечня рисков, характерного для любой организации, зависит от организации [28], поэтому нами составлен возможный перечень критериев наиболее характерных для любой организации рисков при применении ЛП (таблица 3).

Исходя из выбранных критериев и стратегии организации проводится анализ каждого риска, риски ранжируются по шкале оценки, составляется карта рисков. Далее принимаются организационно-управленческие решения по принятию комплекса мер по минимизации рисков. В комплекс мер входят: выбор приоритетов для каждого риска или группы

рисков, определяются конкретные меры, ресурсы, ответственные исполнители, сроки реализации. На последнем этапе мероприятия подразделяются на отдельные действия, направленные на снижение вероятности наступления ущерба и тяжести этого ущерба. Процесс является итерационным, то есть после выполнения мероприятий, как при любом управленческом процессе, идет оценка эффективности предпринятых действий, далее при необходимости, коррекция, возвращение на один из предыдущих этапов с повторением деятельности.

Также при управлении рисками ДРУ следует учитывать особенности других субъектов рынка обращения ЛС, являющихся владельцами риска. Следует учитывать различные представления, вкладываемые в определение «безопасность» ЛП. Определение портрета причастных сторон поможет построить индивидуальную стратегию повышения их эффективности в системе ФН. Нами предложено охарактеризовать причастные стороны по следующим признакам: 1) профессионал/непрофессионал; 2) степень объективности оценки ущерба или риска; 3) правовая ответственность за действия/бездействия при обеспечении безопасности применения ЛП; 4) функции и роль в системе ФН; 5) виды мотивации, оптимальные для стимулирования выполнения определенных/ожидаемых функций по ФН.

Таблица 3

Примеры рисков при применении лекарственных препаратов

Критерий	Описание
По роду опасности	
Медицинский	Серьезность нежелательной реакции
Этический	Этические аспекты нежелательных реакций, например, в педиатрической популяции
Нормативный	Риски невыполнения обязательных нормативных требований
Экономический	Финансовые потери при реализации риска
Операционные	Бизнес-процессы, приводящие к рискованной ситуации
Психологические	Риски, возникающие при проблемах с персоналом
Репутационные	Имиджевые риски, возникающие при реализации риска
По уровню возникновения	
Внутренние	Зависят от ДРУ
Внешние	Зависят от других субъектов обращения
По фактору риска	
Человеческий фактор	Риски, связанные с субъективным восприятием человека
Техногенный фактор	Риски, связанные с уровнем технологий, уставленных правил, требований, процедур
По степени предотвратимости	
Предвиденные/непредвиденные НР	Описаны/не описаны в информационных материалах на ЛП
Важные потенциальные/идентифицированные/отсутствующая информация	Требуются/не требуются дополнительные мероприятия
По этапам возникновения источника	
До выпуска в обращение	Производственный процесс и бизнес-процессы связанные производством
После выпуска в обращение	Выявление отклонений в качестве после ввода в гражданский оборот, логистическая цепочка, назначение, отпуск, применение

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При разработке мероприятий и выделении ресурсов на управление безопасностью ЛП, ДРУ следует принимать решения с учетом факторов и весомости риска, а также неопределенности.

Риски при обеспечении безопасного применения ЛП разнообразны, возникают на всех этапах жизненного цикла ЛП. Кроме рисков, связанных с фармакологическими характеристиками ЛП, деятельность по фармаконадзору должна включать другие риски, зачастую предотвратимые.

Так как разработка мероприятий по минимизации рисков должна быть соразмерна уровню риска, целесообразно сосредоточить внимание на наиболее значимых для данного ЛП рисках. Для оптимизации ранжирования рисков предложено создать типовую модель управления рисками для применения ДРУ. Ее применение позволит в режиме реального времени учитывать индивидуальные риски ЛП, рассчитывать весомость отдельных рисков, при этом учитывать риски для всех аспектов: качество, эффективность, безопасность. Данная модель предусматривает анализ всех рисков для безопасного применения ЛП, возникающих на этапе обращения ЛП от производственной площадки до потребителя и позволит оперативно определять слабые места в системе обеспечения безопасности ЛП и направлять ресурсы предприятия пропорционально существующему риску.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клименкова А.А., Геллер Л.Н., Скрипко А.А., Гравченко Л.А., Федоренко Н.В.. Система менеджмента качества фармацевтической организации: критерии и реализация. Фармация и фармакология. – 2019. – Т.7. – №3. – С. 170-179.
2. Пищалкина И.Ю., Сулоева С.Б. Современные методы и модели системы риск-менеджмента с учетом специфики промышленных предприятий // Организатор производства. – 2020. – Т. 28. – № 4. – С. 69- 79. DOI: 10.36622/VSTU.2020.12.34.007.
3. Трифонов Ю.В., Фомина Е.А. Разработка инструментария оценки рисков предприятий // Проблемы анализа риска. – 2021. – Т. 18. – № 5. – С. 38-47, <https://doi.org/10.32686/1812-5220-2021-18-5-38-47>
4. Третьякова А.Е., Орлов А.С. Совершенствование системы управления качеством на фармацевтическом предприятии за счет внедрения эффективного риск-менеджмента// Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2022. – Т. 24. – № 6. – С. 100-105.
5. ГОСТ Р ИСО 31000-2019 Менеджмент риска принципы и руководство.
6. ICH Q9 (R1) on quality risk management EMA/CHMP/ICH/24235/2006 Amsterdam: EMA; 2023
7. Решение Совета ЕАК №87 Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [Электронный ресурс].- Режим доступа: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511948/cncd_21112016_87_свободный.-\(дата обращения 16.04.2024\)](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511948/cncd_21112016_87_свободный.-(дата обращения 16.04.2024)).
8. Hagemann U. Risiko-Management bei neuartigen Arzneimitteln [Novel therapeutics risk management]. / U. Hagemann // Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. – 2009. – Vol. 103. – № 5. – P. 269-272. German. doi: 10.1016/j.zefq.2009.05.001.
9. Safety of Medicines A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. WHO/EDM/QSM/2002.2 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата доступа 16.04.2024)
10. Peters T. EFPIA International Pharmacovigilance Group. Effective Pharmacovigilance System Development: EFPIA-IPVG Consensus Recommendations/ T. Peters, N. Soanes, M. Abbas, J. Ahmad, J.C. Delumeau, E. Herrero-Martinez, M. Paramananda, J. Piper, F. Smail-Aoudia, W. van der Spuij, T. Veizovic, G. Winstanley// Drug Saf. – 2021. – Vol. 44.– №1. – P.17-28. 11. Hartford C.G. Pharmacovigilance during the pre-approval phases: an evolving pharmaceutical industry model in response to ICH E2E, CIOMS VI, FDA and EMEA/CHMP risk-management guidelines/ C.G. Hartford, K.S. Petchel, H. Mickail, S. Perez-Gutthann, M. McHale, J.M. Grana, P. Marquez// Drug Saf. – 2006. – Vol. 29. – №8. – P.657-73. doi: 10.2165/00002018-200629080-00003.
12. Таубэ А.А. Некоторые аспекты нормативно-правового регулирования обращения лекарственных средств для медицинского применения в ЕС и ЕАЭС. Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2019. – Т. 21. – № 10. – С. 12-19. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-10-12-19
13. Deawjaroen K. Characteristics of drug-related problems and pharmacist's interventions in hospitalized patients in Thailand: a prospective observational study/ K. Deawjaroen, J. Sillabutra, N. Poolsup, D. Stewart, N. Suksomboon// Sci Rep. – 2022. – Vol. 12. – P. 17107.
14. Fayzrakhmanov N.F. Fighting trafficking of falsified and substandard medicinal products in

Russia/ N.F. Fayzrakhmanov// Int J Risk Saf Med. –2015. – Vol. 27, №1. – P. 37-40.

15. De Pretis F. A smart hospital-driven approach to precision pharmacovigilance/ F. De Pretis, M. van Gils, M.M. Forsberg// Trends Pharmacol Sci. – 2022. – Vol. 43. – №6. – P.473-481. doi: 10.1016/j.tips.2022.03.009.

16. Montastruc J.L. Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication/ J.L. Montastruc, E. Bondon-Guitton, D. Abadie, I. Lacroix, A. Berreni, G. Pugnet, G. Durrieu, L. Sailer, J.P. Giroud, C. Damase-Michel, F. Montastruc// Therapie. – 2016. – Vol. 71, №2. – P.257-262. doi: 10.1016/j.therap.2016.02.012.

17. Patadia V.K. EU-ADR consortium. Using real-world healthcare data for pharmacovigilance signal detection - the experience of the EU-ADR project/ V.K. Patadia, P. Coloma, M.J. Schuemie, R. Herings, R. Gini, G. Mazzaglia, G. Picelli, C. Fornari, L. Pedersen, J. van der Lei, M. Sturkenboom, G. Trifirò// Expert Rev Clin Pharmacol. – 2015. – Vol. 8(1). – P. 95-102. doi: 10.1586/17512433.2015.992878.

18. Sauzet O. Generalised weibull model-based approaches to detect non-constant hazard to signal adverse drug reactions in longitudinal data/ O. Sauzet, V. Cornelius// Front Pharmacol. – 2022. – Vol. 23, № 13. P. 889088. doi: 10.3389/fphar.2022.889088.

19. Toriumi S. Examination of Risk Factors and Expression Patterns of Atypical Femoral Fractures Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database: A Retrospective Pharmacovigilance Study/ S. Toriumi, R. Mimori, H. Sakamoto, H. Sueki, M. Yamamoto, Y. Uesawa // Pharmaceuticals (Basel). – 2023. – Vol. 16. – №4. – P.626. doi: 10.3390/ph16040626.

20. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products 4 August 2016 EMA/168402/2014 Corr https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-or-population-specific-considerations-ii-biological-medicinal-products_en.pdf (дата доступа 16.04.2024)

21. Paul Beninger P., Opportunities for Collaboration at the Interface of Pharmacovigilance and Manufacturing/ P. P. Beninger// Clinical Therapeutics. – 2017. – Vol. 39, №4. – P. 702-712, <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.010>.

22. Escarta- axicabtagene ciloleucel suspension. Drug label information. Updated March 7, 2024 <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9b70606e-b99c-4272-a0f1-b5523cce0c59>

23. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Применение системы проблем, связанных с лекарственными препаратами (drug-related problems), на примере группы нестероидных противовоспалительных средств. Фармация и фармакология. – 2019.–Т.7, №4. – С. 215-223.

24. ГОСТ Р 12.0.010-2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Система стандартов безопасности труда. Системы управления охраной труда. Определение опасностей и оценка рисков.

25. Брыкалов С.М., Трифонов В.Ю., Гурьева Е.А. Разработка классификатора рисков как этап успешного риск-менеджмента // Проблемы анализа риска. – 2021. – Т. 18, №6. – С. 40-53, <https://doi.org/10.32686/1812-5220-2021-18-6-40-530>

26. ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования

27. Петров А.Г., Семенихин В.А., Филимонов С.Н., Сашко Ю.А., Абрамов Н.В., Хорошилова О.В., Марьин А.А. Концепции исследования риск-менеджмента как основа понимания снижения рисков событий фармацевтических организаций//Медицина в Кузбассе. – 2022. – №2. –С. 6-13.

28. Раскатова М.И. Принятие управленческих решений на основе совместного применения риск-менеджмента и сбалансированной системы показателей / М.И. Раскатова // Вестник ЮУрГУ. Серия «Экономика и менеджмент». – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 154-161. DOI: 10.14529/em190116

Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Минздрава России

*Таубэ А. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры экономики и управления
E-mail: Aleksandra.taube@pharminnotech.com

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health RF

Taube A.A., PhD, Associate Professor, department of Economics and Management
E-mail: Aleksandra.taube@pharminnotech.com

SAFETY OF DRUG USE: METHODOLOGICAL APPROACHES TO RISK CONTROL

A.A. Taube^{1,2}

¹*St. Petersburg University of chemistry and pharmacy*

²*Sechenov University*

Abstract. Monitoring the safety of medicinal products is the responsibility of marketing authorization holders (MAH) and regulatory authorities. However, ensuring the safety of drug use depends on all subjects of drug circulation. The role of the MAH is to ensure the creation of a drug risk control system during drug circulation for maximum safe use. The task of the MAH is to create an effective pharmacovigilance system taking into account the risk characteristics of each drug. Aim is to develop a methodological basis for creating a standard risk management model to improve the efficiency of risk management of drug use. The study used systematic and statistical methods and a process approach. The work examines the main criteria for evaluating drugs: quality, effectiveness and safety, and describes the factors on which they depend. Risk factors associated with inadequate quality of drugs at different stages of its circulation are analyzed. The levels of influence of subjects of medicines circulation (stakeholders) on ensuring the safety of medicines are presented. The risks of using drugs are divided according to the type of factors that depend or do not depend on the characteristics of the drug. A comprehensive assessment of safety and risks when using drugs in the pharmacovigilance system is presented. It has been established that the choice of risk management method depends on its type. A risk management algorithm for pharmacovigilance departments of the MAH is proposed. Since the development of measures to minimize risks must be proportionate to the level of risk, it is advisable to focus on the most significant risks for a given drug. To optimize risk ranking, it is proposed to create a standard risk management model for the use of MAH. Its use will make it possible to take into account individual drug risks in real time, calculate the weight of individual risks, while taking into account risks for all aspects: quality, effectiveness, safety. This model provides for the analysis of all risks for the safe use of medicines that arise at the stage of circulation of medicines from the production site to the consumer and will allow us to quickly identify weaknesses in the system for ensuring the safety of medicines and direct the resources of the enterprise in a targeted manner, commensurate with the existing risk.

Keywords: pharmacovigilance; quality; effectiveness; safety; pharmacotherapy; risk assessment; risk control; drug risk management; hazard

REFERENCES

1. Klimenkova A.A., Geller L.N., Skripko A.A., Gravchenko L.A., Fedorenko N.V. Quality management system of a pharmaceutical organization: criteria and implementation. *Pharmacy & Pharmacology*. – 2019. – Vol.7, № 3. – P. 170-179.
2. Pishchalkina I.Yu., Suloeva S. B. Modern methods and models of the risk management system taking into account the specifics of industrial enterprises// *Organizer of production*. – 2020. – Vol. 28, №. 4. – P. 69-79.
3. Trifonov Yu.V., Fomina E.A. Development of Risk Assessment Tools for Enterprises. *Issues of Risk Analysis*. – 2021. – Vol.18, №5. – P. 38-47.
4. Tretyakova A.E., Orlov A.S. Improvement of the quality management system at the pharmaceutical enterprise through the introduction of effective risk management. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. – 2022. – Vol. 24, №6. – P.100-105.
5. GOST R ISO 31000-2019 Menedzhment riska printsipy i rukovodstvo
6. ICH Q9 (R1) on quality risk management EMA/CHMP/ICH/24235/2006 Amsterdam: EMA; 2023
7. Reshenie Soveta EAK №87 Ob utverzhdenii Pravil nadležashhej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza. 8 Hagemann U. Risiko-Management bei neuartigen Arzneimitteln [Novel therapeutics risk management]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. – 2009. – Vol. 103. – № 5. – P. 269-272.
9. Safety of Medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. WHO/EDM/QSM/2002.2 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Peters T. EFPIA International Pharmacovigilance Group. Effective Pharmacovigilance System Development: EFPIA-IPVG Consensus Recommendations/ T. Peters, N. Soanes, M. Abbas, J. Ahmad, J.C. Delumeau, E. Herrero-Martinez, M. Paramananda, J. Piper, F. Smail-Aoudia, W. van der Spuij, T. Veizovic, G. Winstanley// *Drug Saf*. – 2021. – Vol. 44, №1. – P.17-28.

11. Hartford C.G. Pharmacovigilance during the pre-approval phases: an evolving pharmaceutical industry model in response to ICH E2E, CIOMS VI, FDA and EMEA/CHMP risk-management guidelines/ C.G. Hartford, K.S. Petchel, H. Mickail, S. Perez-Gutthann, M. McHale, J.M. Grana, P. Marquez// *Drug Saf.* – 2006. – Vol. 29, №8. – P.657-673.
12. Taube A.A. Nekotorye aspekty normativno-pravovogo regulirovaniya obrashheniya lekarstvennyh sredstv dlja medicinskogo primeneniya v ES i EAJeS. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's.* – 2019. – V. 21, № 10. – P. 12-19.
13. Deawjaroen K. Characteristics of drug-related problems and pharmacist's interventions in hospitalized patients in Thailand: a prospective observational study/ K. Deawjaroen, J. Sillabutra, N. Poolsup, D. Stewart, N. Suksomboon// *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12. – P. 17107.
14. Fayzrakhmanov N.F. Fighting trafficking of falsified and substandard medicinal products in Russia/ N.F. Fayzrakhmanov // *Int J Risk Saf Med.* – 2015. –Vol. 27, №1. – P. 37-40.
15. De Pretis F. A smart hospital-driven approach to precision pharmacovigilance/ F. De Pretis, M. van Gils, M.M. Forsberg// *Trends Pharmacol Sci.* – 2022. – Vol. 43, №6. – P.473-481.
16. Montastruc J.L. Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication/ J.L. Montastruc, E. Bondon-Guitton, D. Abadie, I. Lacroix, A. Berreni, G. Pugnet, G. Durrieu, L. Sailler, J.P. Giroud, C. Damase-Michel, F. Montastruc // *Therapie.* – 2016. – Vol. 71, №2. – P.257-262.
17. Patadia V.K. EU-ADR consortium. Using real-world healthcare data for pharmacovigilance signal detection - the experience of the EU-ADR project/ V.K. Patadia, P. Coloma, M.J. Schuemie, R. Herings, R. Gini, G. Mazzaglia, G. Picelli, C. Fornari, L. Pedersen, J. van der Lei, M. Sturkenboom, G. Trifirò // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 8(1). – P. 95-102.
18. Sauzet O. Generalised weibull model-based approaches to detect non-constant hazard to signal adverse drug reactions in longitudinal data/ O. Sauzet, V. Cornelius // *Front Pharmacol.* – 2022. – Vol. 23, № 13. – P. 889088.
19. Toriumi S. Examination of Risk Factors and Expression Patterns of Atypical Femoral Fractures Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database: A Retrospective Pharmacovigilance Study/ S. Toriumi, R. Mimori, H. Sakamoto, H. Sueki, M. Yamamoto, Y. Uesawa// *Pharmaceuticals (Basel).* – 2023. – Vol. 16, №4. – P. 626.
20. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products 4 August 2016 EMA/168402/2014 Corr https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-or-population-specific-considerations-ii-biological-medicinal-products_en.pdf
21. Paul Beninger P., Opportunities for Collaboration at the Interface of Pharmacovigilance and Manufacturing/ P. P. Beninger// *Clinical Therapeutics.* – 2017. – Vol. 39, №4. – P. 702-712, <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.010>.
22. Escarta- axicabtagene ciloleucel suspension. Drug label information. Updated March 7, 2024 <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9b70606e-b99c-4272-a0f1-b5523cce0c59>
23. Matveev A.V., Krashennnikov A.E., Egorova E.A., Konyaeva E.I. Application of drug-related problems approach to analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs' safety. *Pharmacy & Pharmacology.* – 2019. – Vol. 7, №4. – P.215-223.
24. GOST R 12.0.010-2009. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. Sistema standartov bezopasnosti truda. Sistemy upravleniya ohranoj truda. Opredelenie opasnostej i ocenka riskov.
25. Brykalov S.M., Trifonov V.Yu., Gureva E.A. Development of a Risk Classifier as a Stage of Successful Risk Management. *Issues of Risk Analysis.* – 2021. –Vol. 18, № 6. – P.40-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.32686/1812-5220-2021-18-6-40-53>
26. GOST R ISO 9001-2015. Sistemy menedzhmenta kachestva. Trebovaniya.
27. Petrov A.G., Semenihin V.A., Filimonov S.N., Sashko Ju.A., Abramov N.V., Horoshilova O.V., Marin A.A. Konceptii issledovaniya risk-menedzhmenta kak osnova ponimaniya snizheniya riskovyh sobytij farmacevticheskikh organizacij // *Medicina v Kuzbasse.* – 2022. – №2. – P. 6-13. (In Russ.).
28. Raskatova, M.I. Prinjatie upravlencheskih reshenij na osnove sovmestnogo primeneniya risk-menedzhmenta i sbalansirovannoj sistemy pokazatelej / M.I. Raskatova // *Vestnik JuUrGU. Serija «Jekonomika i menedzhment».* – 2019. –Vol. 13, № 1. – P. 154-161. (In Russ.). DOI: 10.14529/em190116