

Проследяване на лекарствената безопасност в новото европейско законодателство за лекарствата

Д-р Мария Попова

Изпълнителна агенция по лекарствата

Резюме

Този преглед има за цел да запознае медицинските специалисти с някои промени на европейското законодателство в областта на проследяването на лекарствената безопасност. Представени са промените, които имат значение и могат да повлияят пряко или косвено упражняваната от медицинските специалисти дейност: европейски лекарствен портал; лекарства, обект на допълнително наблюдение; спешни процедури на равнището на ЕС; системи за управление на риска на лекарствените продукти.

Ключови думи: проследяване на лекарствената безопасност; промени в европейското лекарствено законодателство; ръководство за добри практики на проследяване на лекарствената безопасност

The New European Pharmacovigilance Legislation

Maria Popova

Bulgarian Drug Agency

Abstract

This review aims to inform health care professionals about some changes in the European legislation in the field of pharmacovigilance. Changes of importance or impacting directly or indirectly the health care professional's activities are presented: European medicines web-portal; Urgent Union procedure; medicinal products subject to additional monitoring; Risk management systems.

Key words: pharmacovigilance, changes in the European legislation; guideline on good pharmacovigilance practices

Европейското законодателство за лекарствата се променя в частта „Проследяване на лекарствената безопасност“. От юли 2012 г. промените се пренасят в националните законодателства и се прилагат от държавите членки. Промените идват в името на рационализиране на дейностите в следните направления^{1, 2}:

- ✦ По-ясни правила и отговорности за всички участници – фармацевтична индустрия, медицински специалисти, пациенти, национални регулаторни органи, Европейска агенция по лекарства;
- ✦ Премахване на ненужни или дублирани дейности;
- ✦ Пропорционални на рисковете усилия и рационализиране на общоевропейските решения в областта на лекарствената безопасност;
- ✦ Максимална прозрачност и пълноправно участие на пациентите в съобщаването на нежелани реакции.

Промените представляват голямо предизвикателство за фармацевтичната индустрия и лекарствените регулаторни органи в Европейския съюз, но те също имат отражение и върху клиничната практика.

Система за управление на риска

Система за управление на риска се въвежда за всеки лекарствен продукт, получаващ разрешение за употреба след юли 2012 г. Известните и потенциалните рискове, както и областите с недостатъчна информация се анализират и се разработват подходи за допълнително проучване на характеристиките на лекарствата и мерки за предотвратяване или свеждане до минимум на риска при употреба. Такива мерки представляват допълнителни обучителни материали, напомнящи карти, ограничения в системата на доставка, програми за прегледване от бременност при тератогенни лекарства и др. Сред медицинските специалисти вече са разпрос-

трансявани писма, наречени „Пряко съобщение до медицинските специалисти“, или обучителни материали, свързани с безопасната употреба на даден лекарствен продукт. Новото законодателство изисква мерките да са пропорционални на риска, затова за лекарства с добре известни и контролирани рискове не се очаква разпространяване на допълнителни материали. За тях са валидни рутинни мерки, каквито са предупредителните текстове в кратката характеристика на продукта (т. 4.3; т. 4.4; т. 4.8) и листовката за пациента (раздел 4). Допълнително изискване в новото законодателство е измерването на ефикасността на мерките за предотвратяване или снижение на риска. Измерването на ефикасността от действията за снижение на риска е обект на отделен модул в разработваната „Добра практика на проследяване на лекарствена безопасност“ (Good PhVigilance practice, за която е въведено съкращението GVP)^{1, 6}.

Европейски лекарствен портал

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и националните органи на европейските държави, какъвто е Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ), ще предоставят на пациентите и медицинските специалисти подробна и актуална информация, свързана с лекарствата, чрез лекарствен интернет портал. В допълнение към предоставените досега одобрени листовки и кратки характеристики на продукта този портал ще съдържа задължително най-малко:

- ✦ оценъчни доклади за всеки лекарствен продукт, предназначени за обществото;
- ✦ обобщение на плановете за управление на риска за всеки лекарствен продукт;
- ✦ списък на лекарствени продукти, обект на допълнително наблюдение;
- ✦ информация относно начините за докладване на нежелани лекарствени реакции, включително формуляри за докладване от медицински специалисти и пациенти.

Призив за съобщаване

След разрешаването за употреба, в условията на реалната клинична практика, докладването на подозирани нежелани лекарствени реакции е важен метод за непрекъснато наблюдение на отношението полза/риск за лекарствените продукти. Поради това в т. 4.8 на кратките характеристики на лекарствените продукти и в раздел 4 на листовките за пациент ще бъде поместен призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции^{1, 2}.

Лекарства, обект на допълнително наблюдение за нежелани лекарствени реакции

Новото законодателство предвижда да се обособи група от лекарствени продукти, които са обект на засилено наблюдение по отношение на нежелани лекарствени реакции. Това са лекарствени продукти, разрешени за употреба след юли 2012 г. и които съдържат нови активни вещества или представляват биологични лекарствени продукти. В списъка за допълнително наблюдение се включват и други лекарствени продукти, за които са идентифицирани нови рискове, представляващи значим медицински проблем. В кратката характеристика на продукта и листовката на пациента на лекарствата от списъка ще бъде изобразен черен символ, последван от текст, изясняващ, че този лекарствен продукт е подложен на допълнително наблюдение, за да бъдат своевременно идентифицирани проблеми, свързани с безопасността. Понастоящем след провеждане на широки дискусии и консултации, изборът за черен символ пада върху обърнат с върха надолу черен равнобеделен триъгълник с големина на страните, съответстваща на шрифта, но поне 5 mm. Списъкът на лекарствените продукти, обект на допълнително наблюдение, се публикува на интернет страницата на ЕМА. Той включва електронна връзка към информацията на продукта и резюмето на плана за управление на риска. ЕМА отстранява даден лекарствен продукт от списъка след изтичане на пет години, но ако е необходимо този срок може да бъде удължен^{1, 2}.

Откриване на нова или променена информация за безопасността (сигнал)

Сигналят като понятие в проследяването на лекарствената безопасност има определен смисъл и е свързан с откриването на данни за нов риск, свързан с употребата на дадено лекарство, или с данни за промяна в честотата или тежестта на вече известен риск. Източници на такава нова информация са докладваните съобщения за нежелани лекарствени реакции НЛР, публикациите в научната литература, фармако-епидемиологичните изпитвания или клиничните проучвания. Откриването на сигнали е от основна важност за обществото и медицинската наука. Търсенето и обработването на сигналите е приоритетна отговорност на националните компетентни органи и фармацевтичните компании. Новото законодателство стимулира разпределянето на роли и отговорности в рамките на ЕС, които позволяват ускорено откриване на сигнали и вземане на адекватни хармонизирани решения, ва-

лидни за всички държави. Всички НЛР, получени от територията на ЕС, и всички сериозни нлр, получени от територии на други държави, се включват в единна база данни – EudraVigilance, и чрез одобрените статистически методи от нея се извлича информация за нови сигнали. Създадени са правила за периодичност на наблюдението на тази база и отговорностите за това наблюдение са в голяма степен разпределени между държавите членки, което позволява оптимално използване на човешките ресурси без губиране на дейности и същевременно качествен надзор на безопасността^{1, 2, 7}.

Допълнителни данни за безопасност и ефикасност след разрешението за употреба

Достигането на лекарството до пациента е важна цел, която не бива да бъде неоправдано отлагана. Поради това някои лекарствени продукти получават разрешение, обвързано със задължение за допълнително събиране на данни за ефикасност и безопасност от реалната медицинска практика, която може да бъде много по-различна от контролираните условия на клиничните изпитвания.

Събирането на допълнителни данни след разрешаването за употреба под формата на постмаркетингови изпитвания за безопасност (PASS) ще бъде все по-честа практика и медицинските специалисти трябва да познават своята основна роля в това. По определение „постмаркетингово изпитване за безопасност е всяко проучване, свързано с разрешен лекарствен продукт, провеждано с цел да се идентифицира, характеризира или определи размерът на риска по отношение на безопасността; да се потвърди профилът на безопасност на лекарствения продукт или да се измери ефикасността на мерките за управление на риска“. PASS могат да бъдат клинични изпитвания или неинтервенционни проучвания. Неинтервенционните проучвания се провеждат според условията на одобрената кратка характеристика на лекарствения продукт, без да бъдат включвани допълнителни изследвания и без пациентите да бъдат разпределени към предварително планирани схеми в лечението. PASS са дейности, познати и провеждани и досега, но новото законодателство променя разрешителния режим за неинтервенционните постмаркетингови изпитвания, които са регулаторно изискани от компетентните органи. В тези случаи протоколът на изпитването се оценява от европейския Комитет за оценка на риска (PRAC) при мултинационалните изпитвания или от националните лекарствено-ре-

гулаторни органи при изпитванията, провеждани само в една държава. В хода на оценката се оценява дали изпитването е неинтервенционно, дали отговаря по дизайн на поставеното условие и дали в него не са допуснати елементи на реклама. Изпитването може да започне само след положително становище от разрешителния орган. Новост в законодателството представлява възможността фармацевтични компании, които произвеждат лекарства, съдържащи едно и също активно вещество, обект на изискване за PASS, да представят общ протокол на изпитването и да го провеждат съвместно. Въпреки че все още няма опит с такива съвместни изпитвания, се счита, че те ще спестят много време и средства и по този начин ще отговорят на философията на новото законодателство за рационално разпределение на ресурсите.

Изпитванията за ефикасност след разрешаване за употреба (PAES) са нов, неизползван досега подход в лекарствената регулация. Те могат да бъдат регулаторно поискани, когато разбирането за болестта или клиничната методология посочва, че направените оценки на ефикасността се налага да бъдат ревизирани значително. За осъществяването на този тип изпитвания, с които до момента няма опит, се предвижда издаване на научни указания. Те се разработват от Европейската агенция по лекарствата в сътрудничество с държавите членки. Задължението за провеждането им се основава на делегирани актове^{1, 2, 5}.

Спешни процедури на равнището на ЕС

Правилата на Европейския съюз изискват хармонизиран подход по отношение на лекарствата за територията на всички държави. Ако една от държавите въведе забрана за разпространението или подновяването на разрешението за употреба или одобри нови противопоказания, намаляване на терапевтичните дози или ограничение на показанията за дадено лекарство, Европейската агенция по лекарствата ще координира процедура на единна оценка, резултатите от която важат за всички държави членки. Разрешенията за употреба ще се променят съответно, за да включат в продуктовата информация препоръчаните промени – противопоказания, предупреждения, условия при употреба. Всичко това води до промени в терапевтичната практика. В условията на максимална прозрачност промените се обявяват на лекарствения интернет портал и са достъпни както за медицинските специалисти, така и за пациентите.

Съобщаването от пациенти за нежелани лекарствени реакции, без необходимост от медицинско потвърждаване, става официална практика в държавите на Европейския съюз, макар че към пациентите остава основната препоръка да се обръщат за съвет към медицински специалисти. Съобщенията за подозирани нежелани лекарствени реакции от пациенти се изпращат в европейската база данни и участват в генерирането на нова информация за рисковете от лекарствените продукти. Лекарствените портали на националните компетентни органи ще предоставят онлайн форма за докладване от пациенти, както това вече е направено за медицинските специалисти. Ключовата информация в тези форми е вече приета от държавите членки, но всяка държава ще може да публикува своя форма. Основните полета в тази форма, както и при предназначената за медицински специалисти, трябва да осигуряват информация за идентифицируем пациент, без разкриване на самоличността му; да позволяват връзка със съобщителя; да идентифицират възможно най-точно употребения лекарствен продукт и да предоставят възможно най-изчерпателна информация за подозираната нежелана лекарствена реакция^{1, 4}. За биологични лекарствени

продукти е задължително съобщаването на партидният номер на употребения продукт.

Литература

1. Directive 2010/84/Eu Of The European Parliament And Of The Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
2. Regulation (Eu) No 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) No 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) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products.
3. Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council.
4. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products.
5. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post- authorization safety studies.
6. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems.
7. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management.