

Безпека лікарських засобів в Україні: оцінка системи фармаконагляду та її ефективності

Оксана Лебега
Джуд Нвокіке
Гелена Валков`як

Липень 2012 р.



Програма зміцнення фармацевтичних систем
Центр управління фармацевтичними системами
Управлінські науки для здоров'я (Management
Sciences for Health – MSH)
4301 North Fairfax Drive, Suite 400
Arlington, VA 22203 USA
Phone: 703.524.6575
Fax: 703.524.7898
E-mail: sps@msh.org

Цей звіт підготовлений завдяки щедрій підтримці з боку американського народу через Агентство США з Міжнародного Розвитку (USAID), за умов договору № AID-OAA-LA-10-00003 із MSH. Зміст є відповідальністю організації «Управлінські науки для здоров'я» (далі – MSH) і не обов'язково відображає позицію USAID чи уряду Сполучених Штатів Америки.

Про Програму зміцнення фармацевтичних систем

Метою Програми зміцнення фармацевтичних систем (далі – SPS – *Strengthening Pharmaceutical Systems*) є посилення структурного потенціалу у країнах, що розвиваються, та тих, що знаходяться на етапі перехідного економічного періоду для ефективного управління фармацевтичними системами та послугами. SPS зосереджується на тому, щоб удосконалити керівні процеси у фармацевтичній галузі, посилити фармацевтичні управлінські системи та механізми фінансування, не допустити поширення резистентності до антимікробних лікарських засобів, покращити доступність лікарських засобів та сприяти їх належному використанню.

Рекомендована форма цитування

Дані цього звіту можна використовувати з відповідними посиланнями за умов збереження авторських прав SPS. Будь ласка, використовуйте наведену нижче форму цитування.

Lebege O., J. Nwokike, and H. Walkowiak. 2012. *Safety of Medicinal Products in Ukraine: Assessment of the Pharmacovigilance System and its Performance*. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

Ключові слова

Фармаконагляд, безпека лікарських засобів, післяреєстраційний нагляд, побічна реакція лікарського засобу, Україна

Програма зміцнення фармацевтичних систем
Центр управління фармацевтичними системами
Управлінські науки для здоров'я
4301 North Fairfax Drive, Suite 400
Arlington, VA 22203 USA
Telephone: 703.524.6575
Fax: 703.524.7898
E-mail: sps@msh.org
Web: www.msh.org/sps

ЗМІСТ

Скорочення.....	v
Подяка.....	vii
Загальний огляд.....	ix
Вступ.....	1
Визначення й обсяг фармаконагляду.....	1
Що відбувається за відсутності системи фармаконагляду.....	2
Потреба у фармаконагляді для програм охорони суспільного здоров'я.....	3
Що таке система фармаконагляду?.....	4
Міжнародні стандарти для ФН.....	5
Система безпеки лікарських засобів ЕМА.....	6
Оцінка ФН на основі показників.....	8
До Історії питання.....	9
Задачі оцінювання.....	9
Методологія.....	9
Відбір місць проведення дослідження.....	10
Обмеження.....	12
Фармаконагляд в Україні — результати, аналіз, висновки та рекомендації.....	13
Вступ.....	13
Законодавча база та регулювання.....	14
Системи, структури та координація зацікавлених сторін.....	21
Генерування сигналу та управління даними.....	32
Аналіз та оцінка ризиків.....	37
Управління ризиками та повідомлення про ризики.....	45
Графічне представлення поточного положення системи фармаконагляду та нагляду за безпекою виробів медичного призначення на центральному, регіональному, локальному рівнях.....	56
Фармаконагляд в програмах охорони суспільного здоров'я України.....	59
Результати.....	59
Рекомендації.....	68
Фармаконагляд та післяреєстраційний моніторинг безпеки виробів медичного призначення у фармацевтичній промисловості.....	71
Вступ.....	71
Вибір місць дослідження.....	71
Результати.....	73
Огляд результатів: поточна ситуація систем фармаконагляду у фармацевтичній промисловості в Україні.....	83
Рекомендації.....	86
Підсумкові рекомендації.....	89
Політики, законодавство та підзаконні акти.....	89
Системи, структури та координація діяльності зацікавлених сторін.....	90
Генерування сигналу та управління даними.....	91
Визначення та оцінка ризиків.....	92
Управління ризиками та комунікації.....	93

Висновки.....	95
Додаток А. Підсумки показників ЮФП.....	97
Додаток В. Перелік переглянутих документів.....	103
Додаток С. Бібліографія для збору даних.....	107
Перелік основних довідкових матеріалів і джерел з фармаконагляду.....	107
Додаток D. Перелік досліджень з фармаконагляду та безпеки лікарських засобів, що були проведені в Україні.....	109
Додаток Е. Перелік поточних клінічних досліджень стадії III/IV в Україні, в яких безпека є цільовим результатом.....	111

СКОРОЧЕННЯ

Українські

АРВ ЛЗ	антиретровірусний лікарський засіб
АРТ	антиретровірусна терапія
БФРУ	Благодійний Фонд «Розвиток України»
ВВМП	виробник виробів медичного призначення
ВЕ	відсутність ефективності
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРП	власник реєстраційного посвідчення
ВТЛ	власник торгової ліцензії
ВФН	відділ фармаконагляду
ДЕЦ	Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
ДСУЛЗ	Державна служба України з лікарських засобів
ЄМЦФФ	Європейська мережа центрів фармакоепідеміології та фармаконагляду
ЄС	Європейський Союз
КДО	клінічна дослідна організація
КПФН	кваліфікований персонал з фармаконагляду
ЛНЗД	заходи з ліквідації наслідків та запобіжні дії
МВВМП	місцевий виробник виробів медичного призначення
МП	медичний працівник
МІБП	медичні імунобіологічні препарати
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МРТБ	мультирезистентний туберкульоз
МФВ	місцевий фармацевтичний виробник
НППВ	небажані події після вакцинації
НРО	національний регуляторний орган
НУО	неурядова організація
ПОСЗ	програма охорони суспільного здоров'я
ПР	побічна реакція
ПРЛЗ	побічна реакція на лікарський засіб
ПСНПР	підозрювані серйозні непередбачені побічні реакції
ПУР	план управління ризиками
СГГГ	спеціальна група з глобальної гармонізації
СНІД	синдром набутого імунодефіциту
СОП	стандартна операційна процедура
СРА	сувора регуляторна агенція
СУЯ	система управління якістю
ТБ	туберкульоз
ТКВВМП	транснаціональна компанія - виробник виробів медичного призначення
ТФК-ВГЛЗ	транснаціональна фармацевтична компанія - виробник генеричних лікарських засобів
ТФК-ВОЛЗ	транснаціональна фармацевтична компанія - виробник оригінальних лікарських засобів
ФК	формулярний комітет
ФН	фармаконагляд

Міжнародні

EMA	European Medicines Agency/ Європейська агенція з лікарських засобів
FDA	US Food and Drug Administration/ Управління США з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами
GMP	Good Manufacturing Practices/ Належна виробнича практика
GPV	Good Pharmacovigilance / Належна практика з фармаконагляду
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use individual case safety report / Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації фармацевтичних продуктів для споживання людьми
IPAT	Indicator-Based Pharmacovigilance Assessment Tool/ інструмент оцінки фармаконагляду на основі показників
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Медичний словник для нормативної діяльності
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme/ Конвенція по фармацевтичних інспекціях та Міжнародна система взаємодії фармацевтичних інспекцій
PSUR	Periodic Safety Update Reports/ Періодично оновлюваний звіт з безпеки досліджуваного лікарського засобу
SPS	Strengthening Pharmaceutical Systems/ Програма зміцнення фармацевтичних систем
UNAIDS	Об'єднана програма ООН з ВІЛ/ СНІДу
USAID	US Agency for International Development/ Агенція США з міжнародного розвитку
USD	долари США

ПОДЯКА

Фінансована Агенцією США з міжнародного розвитку Програма Зміцнення Фармацевтичних Систем (SPS) висловлює свою подяку Міністерству охорони здоров'я (МОЗ) та Державному експертному центру Міністерства охорони здоров'я України (ДЕЦ) за підтримку в проведенні оцінки системи фармаконагляду (ФН) та безпеки лікарських засобів (ЛЗ) в Україні. Щиру подяку висловлюємо також Державній службі України з лікарських засобів (ДСУЛЗ); Державній службі України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДУ, туберкульозу та інших соціально небезпечних захворювань; Українському центру СНІДу та Всеукраїнському центру контролю за туберкульозом.

Особливу подяку висловлюємо керівникам регіональних відділень з ФНДЕЦ, респондентам з територіальних підрозділів ДСУЛЗ та штатним працівникам закладів охорони здоров'я в місті Києві та Київській, Харківській, Хмельницькій, Рівненській та Житомирській областях, представникам фармацевтичних компаній і виробникам ЛЗ за їхню співпрацю при проведенні дослідження.

ЗАГАЛЬНИЙ ОГЛЯД

Система фармаконагляду забезпечує суспільний захист шляхом ефективного, своєчасного визначення, збору, оцінки та розповсюдження інформації щодо побічних подій, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів (ЛЗ).

Зважаючи на високий рівень захворюваності та розповсюдженості ВІЛ/СНІДу та мультирезистентного туберкульозу у світі, використання лікарських засобів для лікування цієї патології в останні роки набуло особливої актуальності та значущості. Останнє зумовлено тим, що АРВ та протитуберкульозні препарати досить часто спричиняють виникнення побічних реакцій (ПР), що може зменшувати прихильність пацієнтів до лікування. Така ситуація зумовила необхідність звернути особливу увагу на питання виявлення, інформування, аналізу, мінімізації наслідків побічних реакцій АРВ і протитуберкульозних ЛЗ спеціалістів-медиків, державних структур, міжнародних організацій дотичних до діагностики, лікування та забезпечення цього процесу ліками.

Використання усіх методів збору інформації про ПР ЛЗ (активний та пасивний моніторинг) та проведення її аналізу сприятиме розробці заходів з мінімізації несприятливих наслідків фармакотерапії, формуванню прихильності пацієнтів та покращанню результатів лікування, що має особливе значення для лікування АРТ та мультирезистентного туберкульозу.

Універсальна система фармаконагляду охоплює ширший діапазон, ніж збір даних про ПР ЛЗ. До сфери діяльності ФН належить виявлення, вивчення та мінімізація медичних помилок, наслідків нецільового використання ЛЗ, результатів взаємодії ліків, запровадження діяльності з ФН на різних рівнях системи охорони здоров'я, включаючи державні програми охорони здоров'я, ефективні механізми розповсюдження інформації щодо безпеки ЛЗ серед медичних працівників та широкого загалу споживачів ліків.

Програма «Зміцнення фармацевтичних систем» (Strengthening Pharmaceutical Systems – SPS) у співпраці з Державним експертним центром Міністерства охорони здоров'я України (ДЕЦ) здійснила оцінку системи фармаконагляду в Україні з метою визначення її можливостей та фактичного функціонування на кожному з рівнів системи охорони здоров'я та використала отримані результати для розробки рекомендацій щодо покращення безпеки ЛЗ та виробів медичного призначення в Україні. Оцінка здійснювалась з використанням розробленого SPS інструменту оцінки стану фармаконагляду по індикаторах (ІПАТ). Дані збирались з документальних матеріалів та з інтерв'ю з ключовими респондентами та спеціалістами по ФН із 55 установ в Україні.

Вибіркові результати дослідження

Політики, законодавство та нормативні акти

Україна рухається у вірному напрямку щодо розробки та запровадження відповідних законодавчих положень, які б регулювали здійснення всебічного та профілактичного фармаконагляду згідно з правовими нормами Європейського Союзу. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, ключові елементи ФН повинні бути інтегровані до національної політики шляхом розробки відповідної законодавчої бази¹. Наявність в Україні законодавчої бази, що регулює здійснення ФН, вказує на те, що країна приділяє значну увагу покращенню безпеки ЛЗ і відкриває широкі горизонти для її розвитку.

Проте в Україні не існує нормативно-правових актів, які б законодавчо обґрунтували післяреєстраційний моніторинг безпеки виробів медичного призначення. МОЗ та ДЕЦ зосереджують зусилля на впровадженні нещодавно ухваленого законодавства, розробляючи національні настанови з фармаконагляду. Значним зрушенням у цьому контексті також стало додання до Закону України «Про лікарські засоби» нового розділу з фармаконагляду, який вимагає обов'язкового або добровільного повідомлення про побічні реакції події.

Системи, структури та координація зусиль зацікавлених сторін

Реєстрація ЛЗ, включаючи медичні імунобіологічні препарати (МІБП), належить до повноважень Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України). Останнє відбувається за наявності обґрунтованих експертних висновків щодо ефективності, якості та безпеки ЛЗ, що надаються за результатами проведеної експертизи Державним підприємством «Державний експертний центр МОЗ України» (ДЕЦ), що підпорядкований МОЗ України.

ДЕЦ – це та державна структура, що уповноважена МОЗ України здійснювати ФН та проводити моніторинг безпеки ЛЗ, вакцин та інших МІБП. Функції ФН виконуються спеціально призначеним персоналом, із зазначенням відповідних обов'язків у посадових інструкціях персоналу. Структура, що займається ФН, має чітке коло повноважень, структуру, розподіл ролей та відповідальностей. Повноваження ДЕЦ щодо ФН зосереджені на діяльності, пов'язаній з ПР та/ або відсутністю ефективності (ВЕ) ЛЗ та іншими проблемами, що виникають при використанні ліків у клінічній практиці.

Одночасно в Україні існує Державна Служба України з лікарських засобів (ДСУЛЗ), до повноважень якої належить в тому числі здійснення контролю якості ЛЗ та виробів медичного призначення, а також реєстрація виробів медичного призначення.

Відсутність нагляду за безпекою виробів медичного призначення, бюджетних асигнувань на здійснення ФН, стандартних операційних процедур (СОП) щодо здійснення ФН у закладах охорони здоров'я, навчальних програм з ФН на етапі післядипломної освіти медичних працівників, посад клінічних провізорів у штатному розкладі закладів охорони здоров'я, недостатнє використання інформаційних ресурсів – є тими недоліками, які необхідно вирішити з метою оптимізації здійснення нагляду

за безпекою застосування ЛЗ та виробів медичного призначення та подальшого забезпечення застосування усієї медичної продукції в Україні.

Генерування сигналу та управління даними

Як показало дослідження, форма №137/о, згідно з якою відбувається звітування про випадки ПР та/ або ВЕ ЛЗ, широко застосовується всіма типами закладів охорони здоров'я на всіх рівнях системи охорони здоров'я. Проте в існуючій формі не передбачено розділів або спеціального місця для повідомлень про медичні помилки, а ДСУЛЗ немає аналогічної форми для звітування про незадовільну якість ЛЗ. ДЕЦ веде базу даних ПР/ ВЕ ЛЗ, вакцин та інших МІБП. Існування такої інформаційної технології дозволяє вручну генерувати сигнали стосовно питань безпеки ЛЗ, що є підґрунтям для прийняття МОЗ України і ДСУЛЗ відповідних регуляторних рішень з питань безпеки застосування ЛЗ. Однак, не існує уніфікованої бази даних, або взаємодії між існуючими базами даних ДЕЦ та ДСУЛЗ, що уможливила б обмін інформацією про безпеки ЛЗ і виробів медичного призначення після їх реєстрації.

ДСУЛЗ має централізовану базу даних, що містить всі відомості щодо якості лікарських засобів, виробів медичного призначення та обладнання. Однак, в Україні законодавством не врегульовано здійснення нагляду за безпекою виробів медичного призначення, а, відповідно, відсутня і база даних, де б зберігалася така інформація.

Визначення та оцінка ризиків

Україна має значні успіхи у вдосконаленні системи звітування про ПР та/ або ВЕ ЛЗ при їх медичному застосуванні. Починаючи з 2005р. спостерігається стійка динаміка зростання надходження повідомлень про випадки ПР ЛЗ. У 2011р. до бази даних було введено 8918 карт-повідомлень (195 повідомлень на мільйон населення), що на 21% більше, ніж у 2010р. Однак, понад 50% установ закладів охорони здоров'я не надають жодних повідомлень про ПР ЛЗ, а 21% повідомлень за даними минулого року, не увійшли до бази даних через неповні або непослідовні відомості, подвійне репортування або відсутність зворотного зв'язку з інформатором. Дослідження також виявило, що на даний час активні методи здійснення ФН широко не використовуються в Україні.

Управління ризиками та комунікації

Управління ризиками та комунікації є складовою частиною ФН та мають суттєве значення у попередженні та мінімізації шкоди від ЛЗ.

В Україні, як і в Європі, процес управління ризиками тільки розвивається. Дослідження показало, що в Україні існують деякі елементи управління ризиками. Однак, повідомлення та публікації з безпеки, листи-звернення заявників до лікарів з приводу виявлених проблем з безпеки ЛЗ, надходять не до всіх медичних працівників та закладів охорони здоров'я. Відповідно, потенційні можливості попередження шкоди від ЛЗ та вакцин використовуються не повною мірою.

Висновки дослідження вказують на те, що регіональні відділення з ФН ДЕЦ різною мірою залучені до комунікацій з питань управління ризиками. Відповіді респондентів у

відвіданих закладах охорони здоров'я свідчать про те, що інформування з питань безпеки ЛЗ всіх медичних працівників не є складовою їх звичайної діяльності.

Фармаконагляд та державні програми охорони здоров'я

Дослідження показало, що програма імунізації має структури для нагляду за безпекою ЛЗ та добре налагоджені зв'язки з ДЕЦ.

Щодо програм з ВІЛ та туберкульозу існує доцільність та є можливість їх більш активного залучення до фармаконагляду, не дублюючи зусиль в цьому напрямі інших державних структур та установ. Також існує необхідність на законодавчому рівні визначити механізми координації та взаємодії між структурами, що відповідають за реалізацію національних програм з ВІЛ та туберкульозу, та державними структурами відповідальними за ФН у напрямках, що дозволить ефективно використовувати результати здійснення ФН та дані щодо використання ЛЗ і проведення лікування.

Хоча форма №137/о широко застосовується у протитуберкульозних диспансерах та лікувальних закладах, що займаються лікуванням ВІЛ/СНІДу, показники звітування щодо ПР протитуберкульозних ЛЗ, у порівнянні із загальнодержавним рівнем звітування, мають бути вищими. Кількість епідеміологічних досліджень або досліджень з активного спостереження, здійснених протягом останнього року всіма 3-ма програмами, є незначною.

Висновки дослідження також вказують на те, що сьогодні комунікації в програмах туберкульозу та ВІЛ є мінімальними, та існує необхідність створення навчальних програм з безпеки ЛЗ.

Незважаючи на існування «гарячих ліній» у службі ВІЛ та туберкульозу, медичні інформаційні служби, що відповідають на запитання, пов'язані з ФН, потребують розвитку.

Створення навчальної тренінгової програми з ФН для фахівців з АРТ є важливим дієвим кроком з формування погляду лікарів на проблему безпеки АРВ ЛЗ та їх мотивації до здійснення ФН при лікуванні ВІЛ/СНІДу. Створення подібних навчальних програм є необхідністю сьогодення для спеціалістів протитуберкульозних програм.

Фармаконагляд та безпека лікарських засобів у фармацевтичній галузі

Загалом, висновки, що стосуються політик та систем ФН, структур та їх координації, були оптимістичними, незважаючи на певні відмінності між місцевими виробниками та міжнародними компаніями.

Хоча місцеві виробники, на відміну від своїх міжнародних колег, з якими були проведені інтерв'ю, не мали конкретних політик з фармаконагляду як частини їх внутрішньої корпоративної політики, це не було обов'язковою умовою з точки зору не лише українського, а й європейського законодавства на момент інтерв'ю (грудень 2011 року).

Відсутність у місцевих виробників систем для сканування глобальної літератури та офіційних тренінгових програм для персоналу є загальними прогалинами в структурах та процедурах таких установ.

Рівень повідомлень опитаними заявниками про ПР, що сталися в Україні є низьким. Жодна з компаній, де проводились інтерв'ю, не повідомила про заходи з активного спостереження протягом останніх п'яти років. У більшості міжнародних генеричних компаній та у місцевих виробників, з якими були проведені інтерв'ю, рівень комунікацій є мінімальним по всій досліджуваній вибірці.

Інтерв'ю з двома виробниками виробів медичного призначення виявили, що міжнародна компанія має певні політики, процедури, системи та структури для нагляду за своєю продукцією, але вони переважно стосуються моніторингу її якості на локальному рівні.

Політики та процедури національного виробника стосуються лише моніторингу якості на етапі виробництва продуктів та при їх реєстрації. На післяреєстраційному етапі цей процес як такий відсутній, а, відповідно, і комунікації з цих питань.

Вибіркові рекомендації

Повний текст рекомендацій, розроблених в результаті дослідження, надається в звіті. Нижче представлені вибіркові рекомендації для особливої уваги.

- МОЗ включити в закон про ЛЗ статтю про ФН. Спільно із ДСУЛЗ МОЗ розробити і впровадити законодавчі акти, пов'язані з післяреєстраційним наглядом за безпекою виробів медичного призначення.
- ДЕЦ посилювати впровадження нових положень законодавства про ФН в тому числі тих, що стосуються виробників.
- МОЗ та ДЕЦ розглянути можливість створення підрозділу з оцінки ризиків в Управлінні післяреєстраційного нагляду.
- МОЗ та ДЕЦ розробити національну настанову з ФН з включенням положень про моніторинг безпеки ЛЗ в ПОСЗ.
- Уряду України розглянути можливість бюджетного фінансування здійснення ФН у напрямку створення та забезпечення проведення тренінгових курсів для медичних працівників
- Фармацевтичній галузі розробити політики, системи і структури, необхідні для чіткого виконання положень законодавства з ФН.
- ДСУЛЗ розробити інструменти для покращення звітування медичним персоналом та споживачами щодо невідповідної якості ЛЗ та виробів медичного призначення

- МОЗ та ДЕЦ розробити систему звітування та оцінки інформації про потенційні та існуючі медичні помилки медичним персоналом та споживачами.
- Розвивати управління ризиками для безпечного використання ЛЗ та попередження ПР. ДСУЛЗ та ДЕЦ розглянути можливості для покращення обміну інформацією та інформування широкого загалу з питань безпеки та якості медичної продукції.
- Фармацевтичній галузі розвивати діяльність з управління ризиками у співробітництві з ДЕЦ з метою покращення інформування про безпеку ЛЗ і виробів медичного призначення медичних працівників і споживачів.

ВСТУП

Визначення й обсяг фармаконагляду

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає фармаконагляд як "науку та діяльність стосовно виявлення, оцінки, розуміння та запобігання небажаних дій або будь-яких інших можливих проблем, пов'язаних із лікарськими засобами"¹. На момент реєстрації лікарських засобів дані з їх безпеки є неповними, оскільки отримуються переважно з передреєстраційних клінічних досліджень в контрольованих умовах. Останні проводяться за участі обмеженої експозиції пацієнтів і є короткотривалими, коли досліджуються певні дози лікарського засобу, що звужує перспективу виявлення та оцінки побічних реакцій досліджуваного лікарського засобу. Тому існує необхідність продовжувати спостереження за безпекою лікарського засобу після його реєстрації при подальшому його широкому медичному застосуванні.²

Післяреєстраційний нагляд є критично важливим щодо виявлених під час клінічних досліджень побічних реакцій (ПР), а також тих ПР, що раніше не були виявлені, для оцінки ефективності лікарських засобів при їх застосуванні в реальних клінічних умовах та з метою зменшення несприятливих наслідків, пов'язаних з виникненням ПР, а зокрема, смертності.³

На сьогодні сфера діяльності фармаконагляду(ФН) значно розширена. Це не тільки традиційний нагляд за побічними реакціями, але й виявлення медичних помилок, відсутності ефективності лікування як опосередкованої ознаки фальсифікованих ЛЗ, продукції нецільового призначення ліків тощо. Хоча ПР ЛЗ доволі поширені, багатьом з них можна запобігти.

Завданнями фармаконагляду є⁴:

- покращення надання медичної допомоги та її безпеки в результаті застосування лікарських засобів та проведення медичних і парамедичних втручань;
- покращення суспільного здоров'я шляхом забезпечення застосування ЛЗ;
- виявлення проблем, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів шляхом вчасного звітування про це;
- оцінка користі, ризику ЛЗ та співвідношення «ризик – користь» при використанні лікарських засобів з метою запобігання шкоди та максимального збільшення користі;

1 WHO. 2004. *WHO Policy Perspectives on Medicines (Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines)*. Доступний за адресою http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf

2 Nwokike, J. 2009. Technical Assistance for the Establishment of a Pharmacovigilance and Medicine Safety System in Rwanda. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the SPS Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

3 Equale, T., et al. 2008. Detection of adverse drug events and other treatment outcomes using an electronic prescribing system. *Drug Safety* 31(11): 1005–16.

4 WHO. 2006. *The Safety of Medicines in Public Health Programmes*. Geneva: WHO.

- заохочення безпечного, раціонального та більш ефективного (включаючи рентабельне) використання лікарських засобів;
- сприяння розумінню, освіті та клінічній підготовці з ФН та ефективному інформуванню медичної громадськості та широкого загалу споживачів ЛЗ із питань безпеки ЛЗ.

Впровадження комплексної системи ФН потребує зусиль, які не обмежуються збиранням даних про ПР, і має включати механізми для виявлення, оцінки мінімізації ризиків, а також інформування про них. Спонтанні повідомлення про ПР та інші форми збору даних для раннього попередження про безпеку ЛЗ є інструментами у процесі виявлення ризиків. Активний ФН є одним із важливих інструментів в оцінці ризиків ЛЗ. Мінімізація ризику та комунікація (інформування про нього) є превентивними заходами, що дозволяють зменшити ймовірність виникнення та проявів відомих ризиків, що сприяє раціональному використанню ЛЗ та комунікації про їхню безпеку. Однак діяльність з фармаконагляду в багатьох країнах є непослідовною і часто не охоплює всі компоненти комплексного фармаконагляду та системи безпеки лікарських засобів.

Що відбувається за відсутності системи фармаконагляду

ПР ЛЗ виникають незалежно від існування та налагодженості системи фармаконагляду. За відсутності системи фармаконагляду у країні, обсяг та масштаб проблеми безпеки ЛЗ є загалом невідомими. Крім того, що ПР ЛЗ можуть вплинути на структуру захворюваності та смертності, вони можуть стати причиною додаткових видатків як для систем охорони здоров'я, так і для пацієнта. Зменшення прихильності до лікування, розвиток резистентності до ЛЗ, втрата довіри до системи охорони здоров'я, економічні збитки для фармацевтичної промисловості також можуть бути наслідками виникнення ПР ЛЗ⁵.

Так, за оцінкою програми Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) (2011), можна було б уникнути близько 70% ПР, котрі призвели до госпіталізації⁶. Продовження термінів госпіталізації також може статися через виникнення ПР. За даними Primohamed, M., S. James, S. Meakin та співавторів (2004)⁶ госпіталізація пацієнтів, у яких виникли ПР, тривала, у середньому на 8-12 днів довше у порівнянні з пацієнтами, у яких ПР ЛЗ не виникали, що коштувало на 16-24 тисячі доларів США більше⁷.

За відсутності системи ФН з поля зору держави «випадають» проблеми заміни ЛЗ, застосування дорожчих схем лікування, резистентності до ЛЗ, збільшення кількості пацієнтів, які полишають лікування, не дотримуються рекомендацій щодо проведення фармакотерапії, а також нецільове застосування ЛЗ. Останнє набуває особливого значення, оскільки, за оцінками ВООЗ, по всьому світу більше ніж 50% усіх ЛЗ прописуються, видаються або продаються неправильно. При цьому 50% пацієнтів

5 Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) Program. 2011. *Safety of Medicines in Sub-Saharan Africa: Assessment of Pharmacovigilance Systems and their Performance*. Submitted to the US Agency for International Development by the SPS Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health

6 Primohamed, M., S. James, S. Meakin, et al. 2004. Adverse Drug Reactions as Cause of Admission to Hospital: Prospective Analysis of 18,820 Patients. *British Medical Journal* July 3; 329(7456): 15-29.

7 Agency for Healthcare Research and Quality. Reducing and Preventing Adverse Drug Events To Decrease Hospital Costs. Доступний за адресою <http://www.ahrq.gov/qual/aderia/aderia.htm#ast>.

роблять помилки в прийомі прописаних їм ліків⁸. Всі ці фактори призводять до нанесення шкоди здоров'ю пацієнтів аж до летальних наслідків.

Потреба у фармаконагляді для програм охорони суспільного здоров'я

Останнім часом відбулося зростання кількості та застосування порівняно нових важливих лікарських засобів, таких як антиретровірусні лікарські ЛЗ (АРВ) для лікування ВІЛ/СНІДу та ЛЗ для лікування мультирезистентного туберкульозу (МРТБ). У зв'язку з цим значно зросла необхідність у нагляді за їх безпекою та ефективністю.

Застосування нових ЛЗ при лікуванні відповідних захворювань разом із визнаною користю може мати несприятливі наслідки. ВООЗ рекомендує зробити ФН невід'ємною частиною кожної програми охорони суспільного здоров'я (ПОСЗ), де використовуються ЛЗ. Це дасть можливість оптимізувати застосування обмежених ресурсів на охорону здоров'я та запобігти потенційним лікопов'язаними трагедіям.⁹

Застосування АРВ ЛЗ як життєзберігаючих, тим не менш, пов'язано з питаннями безпеки, а саме, з виникненням різних за ступенем тяжкості та серйозності ПР. Безпека ЛЗ суттєво залежить та може значно змінюватися за наявності таких чинників як: супутні захворювання, зокрема туберкульоз, недоїдання, застосування традиційних чи альтернативних методів лікування, наслідки взаємодії між ЛЗ. ПР ЛЗ є одним з найважливіших чинників, що призводять до переривання антиретровірусної терапії (АРТ)^{10,11} та протитуберкульозного лікування.^{12,13} Тому моніторинг ПР АРВ та протитуберкульозних ЛЗ є вкрай необхідним.

У міру того як ПОСЗ розширюють доступ до АРВ та резервних ЛЗ для лікування мультирезистентного туберкульозу, зростає розуміння та визнання потреби у систематичному здійсненні ФН в рамках цих програм. У такий спосіб стає реальним виявлення потенційних проблем, пов'язаних з безпекою АРВ та ПТТБ ЛЗ, та чинників ризику для конкретних груп пацієнтів, що є інформаційним підґрунтям для перегляду протоколів лікування.

Зважаючи на зазначене вище, країнам слід включати як активний, так і пасивний ФН до програм лікування ВІЛ/СНІДу та ТБ у форматі загальнодержавного здійснення ФН. Це сприятиме об'єктивізації оцінки безпеки ЛЗ, що застосовуються при лікуванні зазначених захворювань, інформуванню медичних працівників та пацієнтів з питань несприятливих наслідків лікування, формуванню прихильності до проведення

8 WHO Policy Perspectives on Medicines—Promoting Rational Use of Medicines: Core Components. Доступний за адресою <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf>.

9 WHO Policy Perspectives on Medicines—Promoting Rational Use of Medicines: Core Components. Доступний за адресою <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf>.

10 d'Arminio Monforte A., A. C. Lepri, G. Rezza, et al. 2000. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS* 14(5): 499–507.

11 Zhou et al. 2007. Experience with the use of a first-line regimen of stavudine, lamivudine and nevirapine in patients in the TREAT Asia HIV Observational Database. *HIV Medicine* 8: 8–16.

12 Nathanson E. et al Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 8(11):1382–1384.

13 Xia Y. et al Design of the Anti-tuberculosis Drugs induced Adverse Reactions in China National Tuberculosis Prevention and Control Scheme Study (ADACS). *BMC Public Health* 2010, 10:267 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/10/267>.

фармакотерапії, оптимізації призначень ЛЗ, тривалості лікування, можливих замінів препаратів¹⁴.

Що таке система фармаконагляду?

Система ФН та безпеки лікарських засобів представляє собою координовані та взаємопов'язані дії, спрямовані на підвищення користі та зменшення шкоди від застосування ЛЗ шляхом ефективною мобілізації різних зацікавлених сторін і ресурсів на всіх рівнях та в усіх секторах.¹⁵ Система ФН країни повинна включати діяльність і ресурси від рівня лікувального закладу до державного національного та міжнародного рівнів і підтримувати співпрацю серед широкого кола партнерів та організацій, залучених до вирішення питань безпеки ЛЗ. На малюнку 1 представлена схема комплексної системи ФН, в якій зазначені структури, спеціалісти та функції, які необхідні для прийняття національних і місцевих рішень, що запобігають проблемам, пов'язаним із ЛЗ, та зменшують викликану ними захворюваність і смертність.

Такий підхід підкреслює необхідність зміцнення спроможності для впровадження як пасивних, так і активних методів ФН, взаємодоповнення цих методів для забезпечення надійної системи для вирішення питань безпеки застосування ЛЗ.



Малюнок 1. Схема фармаконагляду¹⁶

14 Bissona, G., R. Gross, V. Miller, et al. 2003. Monitoring of Long-Term Toxicities of HIV Treatments: An International Perspective. *AIDS* 17: 2407–17.

15 Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) Program. 2009. Indicator-Based Pharmacovigilance Assessment Tool: Manual for Conducting Assessments in Developing Countries. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the SPS Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

16 Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS). 2009. *Supporting Pharmacovigilance in Developing Countries: The Systems Perspective*. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the SPS Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.



Малюнок 2. Модель розбудови спроможності для ФН

Джерело: адаптовано з Potter, C., and R. Brough. 2004. Systemic Capacity Building: A Hierarchy of Needs. *Health Policy Planning* 19:336–45.

Розробка, впровадження та підтримка комплексної системи безпеки ЛЗ потребує:

- державного потенціалу для подолання недоліків, пов'язаних із структурою, системами та ролями в сфері охорони здоров'я;
- штату та інфраструктури;
- навичок та інструментів.

На малюнку 2 зображені ключові потреби в розбудові спроможності для кожного рівня, що необхідні для досягнення ефективного та стабільного функціонування системи ФН. Розбудова спроможності структури та систем потребує розробки ефективної й надійної регуляторної й організаційної структури та настанов для здійснення моніторингу безпеки ЛЗ.

Необхідно чітко визначити ролі та відповідальність різноманітних зацікавлених сторін, включаючи експертні дорадчі комітети, державні установи, ПОЗ, лікарні та інші заклади охорони здоров'я, фармацевтичну промисловість та споживачів ЛЗ. Адекватний кадровий потенціал, наявність ресурсів та інфраструктури, розвиток нових навичок та компетенцій у відповідних спеціалістів, використання сучасного інструментарію є тими основними потужностями, що дозволяють покращити процеси інформування про випадки ПР ЛЗ, їх збирання та аналізу.

Міжнародні стандарти для ФН

Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ, що використовуються для людини (ICH), розробляє настанови з метою сприяння гармонізації регуляторних вимог, які повинні забезпечити розробку та реєстрацію найбільш безпечних, ефективних та високоякісних ЛЗ, за використання ресурсів у найефективніший спосіб.

Зокрема, принципи ICH від E2A по E2F висвітлюють принципи створення, планування, звітування та оцінки даних з безпеки до та після реєстрації, а також функціонування

систем ФН.¹⁷ Ці теми включають управління даними з клінічної безпеки щодо прискороного звітування, повідомлення про окремі випадки, що стосуються безпеки ЛЗ, періодично оновлювані повідомлення з безпеки підзвітного лікарського засобу (PSUR), післяреєстраційне управління даними з безпеки, планування ФН для галузі та розробку періодично оновлюваних звітів з безпеки за результатами клінічних досліджень. Ці настанови ухвалюють авторитетні регуляторні агенції, такі як Європейська агенція з лікарських засобів (ЕМА) та Управління США з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами (FDA). Стандартизація та гармонізація настанов є позитивним чинником, оскільки вони допомагають запобігти дублюванню зусиль, покращити обмін інформацією, мінімізувати ризики при застосуванні ЛЗ та скоротити час і ресурси, необхідні для розробки ЛЗ.

Такі країни як Україна можуть отримати користь використовуючи матеріали ІСН при розробці своїх положень і політики або, як мінімум, гармонізуючи національне законодавство з настановами ІСН. У такий спосіб забезпечується відповідність їх регуляторних практик найбільш суворим вимогам, а також зменшується регуляторне навантаження на регуляторну систему та фармацевтичну індустрію, зокрема це стосується фармацевтичних компаній, що виконують вимоги ІСН

Система безпеки лікарських засобів ЕМА

Постанова ЄС № 1235/201034 та Директива 2010/84/EU35, прийняті Європейським Парламентом та Європейською Радою в 2010 році, регламентують функціонування системи ФН у регуляторних органах країн-членів ЄС та фармацевтичних компаніях.

У Томі 9А (Настанова з ФН для ЛЗ, що застосовуються користувачами ЄС), викладено принципи ФН для власників реєстраційного посвідчення (ВРС), регуляторних органів, електронного обміну інформацією з ФН в ЄС та комунікації з питань ФН.¹⁸

До регуляторної системи ФН ЄС входять компетентні органи країн-членів, Європейська Комісія як центральний компетентний орган ЄС щодо ЛЗ та ЕМА, що координує взаємодію системи ФН та її функціонування в ЄС. На момент опитування робоча група з фармаконагляду ЕМА розробила рекомендації щодо безпеки ЛЗ та розслідування ПР, пов'язаних із ЛЗ, на ринку ЄС для комітету з ЛЗ для споживання людьми.¹⁹ Цей комітет несе відповідальність за проведення як перед-, так і післяреєстраційних оцінок ЛЗ в ЄС.

Сектор ФН та управління ризиками ЕМА керує *Eudravigilance* – центральною базою даних, куди надходять та зберігаються повідомлення про випадки ПР ЛЗ від більш ніж 40 регуляторних агенцій країн-членів ЄС та від фармацевтичних компаній. Відповідно

17 The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Efficacy Guidelines. Доступний за адресою <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html/>.

18 The European Commission. 2008. Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. Доступний за адресою http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf.

19 EMA. 2005. Mandate, Objective and Rules of Procedure for the CHMP Pharmacovigilance Working Party. Доступний за адресою http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500073703.pdf.

до директиви ІСНЕ2В, Том 9А вимагає, щоб всі ПР в базі даних були закодовані згідно з термінологією Медичного словника для нормативної діяльності (MedDRA). Том 9А вимагає додаткового звітування про вплив несприятливих наслідків ЛЗ, що виникли під час годування грудьми, застосування ЛЗ дітьми, про медичні помилки, передозування ЛЗ, випадки неналежного чи надмірного використання ЛЗ та неефективності лікування.

ВТЛ повинні подавати повідомлення про ПР ЛЗ та PSUR в електронному вигляді через національні регуляторні органи (НРО) до ЕМА. За новими положеннями ВРС зможуть подавати повідомлення безпосередньо до електронної бази даних ЕМА. Європейська мережа центрів фармакоепідеміології та фармаконагляду (ЕНСеРР), заснована ЕМА в 2006 для посилення післяреєстраційного моніторингу ЛЗ в Європі,²⁰ складається з дослідницьких установ ЄС, бази даних і реєстрів, що містять дані з рідкісних хвороб, терапевтичних спеціалізацій та ПР, що становлять інтерес.

На додаток до сприяння багатоцентровим незалежним післяреєстраційним дослідженням, що зосереджуються на вивченні співвідношення «ризик – користь», ЕНСеРР в 2010 році створила електронний реєстр, що представляє загальнодоступний ресурс для реєстрації фармакоепідеміологічних досліджень та досліджень з ФН.

Члени ЄС, ЕМА та Європейська Комісія обмінюються інформацією стосовно нових проблем з безпеки ЛЗ, а саме таких, що призводять до змін в статусі торгової ліцензії, її відкликання або відкликання продукції через системи швидкого оповіщення та системи управління надзвичайними ситуаціями ЄС. Швидке оповіщення працює в межах одного дня для проблем, які потребують негайної уваги для захисту здоров'я громадян (наприклад, коли країна-член ЄС припиняє продаж та застосування ЛЗ). Система швидкого оповіщення також використовується для відсилання повідомлень стосовно дефекту якості або фальсифікації ЛЗ.²¹ ЕМА має систему управління ризиками, яка відповідає директиві ІСН-Е2Е, котра вимагає від ВТЛ подати план управління ризиками ЄС (ПУР) (RMP) стосовно всіх нещодавно зареєстрованих ЛЗ. Такий план містить специфікацію з безпеки, план з ФН, оцінку потреби в діяльності з мінімізації ризику, та, у разі необхідності, у додатковій діяльності з мінімізації ризику, а також план мінімізації ризику.^{22,23}

Особливо цікавим є нове законодавство ЄС з ФН, що набуває чинності з 21 липня 2012 року. Очікується, що нове законодавство та нова політика посилять систему ФН ЄС; вона стане більш стабільною та прозорою, що дасть можливість забезпечувати надійну охорону здоров'я громадян. Ключові зміни в законодавстві включають заснування комітету фармаконагляду з оцінки ризиків; прояснення ролі та відповідальності всіх дійових осіб, які залучені до моніторингу безпеки й ефективності

20 Веб-сайт Європейської мережі центрів з фармакоепідеміології та фармаконагляду (ЄМЦФФ). Доступний за адресою <http://www.encepp.eu/events/index.html>

21 ЕМА. 2011. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information. Доступний за адресою

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf.

22 Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010. Доступний за адресою

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>.

23 The European Commission. 2008. Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. Доступний за адресою http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf.

ЛЗ в Європі, та посилення координації, що приведе до більш стабільного та швидкого процесу прийняття рішень в ЄС.

Залучення пацієнтів і медичних працівників галузі охорони здоров'я до регуляторного процесу, включаючи безпосереднє звітування споживачами про підозру щодо побічних дій на препарат, поліпшення збирання ключової інформації про ЛЗ, наприклад, шляхом впровадження, відповідно до ризиків, обов'язкових післяреєстраційних досліджень ефективності та безпеки препарату; інші значні зміни, що забезпечують більшу прозорість та кращу комунікацію, включаючи публікацію порядку денного та протоколів комітету ФН з оцінки ризиків, а також можливість публічних слухань.²⁴ Також нещодавно для досягнення більшої прозорості розпочав функціонувати веб-сайт ЕМА для он-лайн публікації звітів про підозри на ПР.²⁵

Оцінка ФН на основі показників

У 2009 році Програма зміцнення фармацевтичних систем (SPS), що фінансується Агенцією США з міжнародного розвитку (USAID), розробила інструмент оцінки фармаконагляду на основі показників (ІРАТ) для визначення ступеня прогресу країни щодо створення ефективної системи ФН.²⁶ ІРАТ — комплексна система показників ефективності для моніторингу та оцінки системи ФН в країнах, що розвиваються. Цей інструмент підтримує доказовий аналіз варіантів і розробку релевантних і здійснених рекомендацій, які відображають місцеві реалії кожної країни, а також її регуляторні спроможності та пріоритети; виявляє прогалини в системі, а також наявність ресурсів. На додаток, стандартизований та заснований на стандартизованих показниках підхід (ІРАТ) дозволяє оцінювати динаміку процесу після введення в дію рекомендованих втручань, визначаючи показники в різні моменти часу. ІРАТ має 43 показники — 26 базових та 17 додаткових, які стосуються п'яти компонентів ФН та систем безпеки ЛЗ, а саме:

- політики, законодавство та регулювання;
- системи, структури та координація зацікавлених сторін;
- генерування сигналу та управління даними;
- аналіз та оцінка ризиків;
- управління ризиками та повідомлення про ризики.

Цей інструмент має модульну структуру, тому різні сегменти системи охорони здоров'я, наприклад, управління ПОСЗ, можуть застосовувати показники, які для них релевантні, для відстеження різноманітних проблем безпеки ЛЗ. Показники ІРАТ представлено в Додатку А.

24 European Medicines Agency. New pharmacovigilance legislation comes into operation http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/07/news_detail_001553.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

25 Європейська база даних звітів про підозрювані побічні реакції на лікарські засоби. <http://www.adrreports.eu/EN/index.html>.

26 Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) Program. 2009. *Indicator-Based Pharmacovigilance Assessment Tool: Manual for Conducting Assessments in Developing Countries*. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the SPS Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

ДО ІСТОРІЇ ПИТАННЯ

Задачі оцінювання

Програма SPS отримала фінансування від Місії Агенції США з міжнародного розвитку (USAID) в Україні за грантом підтримки SPS в Україні для допомоги Міністерству охорони здоров'я України та іншим місцевим партнерам у розв'язанні питань фармацевтичного управління, пов'язаних із управлінням ПТБ ЛЗ та АРВ ЛЗ, що використовуються для АРТ.

Задачі технічної допомоги включають підтримку розробки відповідних стандартів фармацевтичного управління для гарантування якості та безпеки ЛЗ для лікування ТБ та ВЛЛ/СНІДу. У 2011 програма SPS співпрацювала з Державним експертним центром (ДЕЦ) Міністерства охорони здоров'я України над адаптацією ІРАТ, а у 2012 році — над проведенням комплексної оцінки системи ФН України та системи безпеки ЛЗ.

Ця оцінка надає додаткову цінність визначенню ефективності та спроможності системи ФН України на кожному рівні системи охорони здоров'я. Задачі оцінювання полягали у наступному:

- дати комплексний опис та аналіз системи ФН України та задокументувати поточний рівень ефективності;
- виявити потенціал стратегії посилення спроможності та ефективності системи ФН.

Методологія

ДЕЦ переглядав показники ІРАТ та питання перед проведенням оцінки. SPS внесла запропоновані зміни та адаптувала питання для опитування фармацевтичних компаній та виробників ЛЗ та виробів медичного призначення про їх системи та процедури ФН. Співробітники Бюро ВООЗ в Україні також переглядали показники ІРАТ та внесли свої пропозиції, які були враховані.

Оцінка, в основному, полягала в розгляді документів (Додаток В) та проведенні структурованих інтерв'ю з ключовими респондентами. Для визначення ключових респондентів закладів охорони здоров'я, фармацевтичних компаній і виробників ЛЗ та виробів медичного призначення, які слід залучити до дослідження, SPS співпрацювала з ДЕЦ в організації таких заходів:

- проведення структурованих інтерв'ю з ключовими респондентами на національному та регіональному рівнях та з респондентами закладів охорони здоров'я. Для проведення інтерв'ю використовувався інструмент ІРАТ(Додаток А), який включає великий ряд показників для оцінки ФН та системи безпеки ЛЗ. Також були проведені інтерв'ю з представниками університетів, де навчають фармацевтів та лікарів, з локальними неурядовими організаціями, які працюють в сфері охорони здоров'я;

- проведення структурованих інтерв'ю з фармацевтичними компаніями та виробниками ЛЗ та виробів медичного призначення з використанням адаптованих питань IPAT;
- пошук літератури з метою виявлення надрукованих досліджень з ФН та безпеки ЛЗ, що були проведені в Україні. Також SPS провела пошук в базі даних клінічних досліджень²⁷, яку підтримує Національний інститут здоров'я США, з метою пошуку активних клінічних досліджень III та IV стадій, в яких питання безпеки було зазначене як ключовий результат;
- збирання додаткових відгуків респондентів щодо питань, актуальних на місцевому рівні, та питань для розробки рекомендацій.

Термін “система ФН” використовується в цьому звіті для позначення системи моніторингу безпеки продукції, включаючи ПР, медичні помилки, якість продукції та відсутність терапевтичної ефективності ЛЗ.

Відбір місць проведення дослідження

Для оцінки системи ФН України з використанням IPAT було необхідно відібрати ключових респондентів на національному рівні, як того вимагає IPAT, включаючи співробітників ДЕЦ та Державної служби України з лікарських засобів (ДСУЛЗ), ПОЗ, фармацевтичних компаній, факультетів університетів та місцевих громадських організацій, які опікуються питаннями безпеки ЛЗ. Використовувалася зручна вибірка для забезпечення представлення кожної зацікавленої сторони в системі ФН України.

На регіональному рівні було обрано шість областей, де були проведені інтерв'ю із співробітниками регіональних відділень з ФН ДЕЦ та територіальних підрозділів ДСУЛЗ. Також обиралися представники для вибірки закладів охорони здоров'я різних рівнів. У закладах охорони здоров'я дані, зазвичай, отримували від осіб, відповідальних за здійснення ФН або від їхніх представників. Попередньо для оцінки були обрані ключові респонденти та організації, однак, кінцевий відбір був сформований із урахуванням логістичних проблем та наявності на місцях ключових респондентів.

Недоступними для інтерв'ю виявилися респонденти з таких закладів:

- Департамент клінічних та доклінічних випробувань ДЕЦ
- Відділ державної реєстрації виробів медичного призначення ДСУЛЗ
- Територіальні відділення ДСУЛЗ м. Києва та Київської області.

У Таблиці 1 наведено перелік закладів, відвіданих для збору даних. Інтерв'ю на національному, регіональному рівнях, ПОСЗ та в закладах охорони здоров'я проводилися із березня по травень 2012 року, у фармацевтичних компаніях – у грудні 2011 р., з виробниками виробів медичного призначення – у квітні 2012 р.

27 <http://www.clinicaltrials.gov/>

Таблиця 1. Перелік закладів, відвіданих для збору даних

Заклади, де збиралися дані	Кількість респондентів
Міністерство охорони здоров'я, ДЕЦ, ДСУЛЗ, та національний рівень	
ДЕЦ	2
ДСУЛЗ	2
Університети	2
Громадські організації, що працюють у сфері охорони здоров'я	3
Фармацевтичні компанії	11
Виробники ЛЗ та виробів медичного призначення	2
ПОСЗ	
Державна служба України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДУ, туберкульозу та інших соціально небезпечних захворювань	2
Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом, Міністерство охорони здоров'я України	1
Адміністрація Міністерства охорони здоров'я з охорони суспільного здоров'я, Департамент запобігання інфекційним захворюванням	1
Український Центр СНІДУ	1
Регіональний рівень	
Регіональні відділи з ФН ДЕЦ	6
Територіальні підрозділи ДСУЛЗ	4
Заклади охорони здоров'я (32)	
Кількість місць	
Обласні лікарні	7
<i>Для дорослих</i>	5
<i>Дитячі</i>	2
Міські та районні лікарні	7
<i>Для дорослих</i>	5
<i>Дитячі</i>	2
Поліклініки	6
<i>Для дорослих</i>	3
<i>Дитячі</i>	3
Протитуберкульозні диспансери обласного рівня	6
Центри СНІДУ обласного рівня	6
Заклади охорони здоров'я за регіонами (32)	
місто Київ	6
Київська область	7
Харківська область	6
Хмельницька область	4
Рівненська область	4
Житомирська область	5

Обмеження

У процесі проведення оцінювання не було отримано даних у представників багатьох закладів охорони здоров'я, зокрема, першого рівня надання медичної допомоги. Тому аналіз ситуації щодо безпеки ЛЗ в галузі охорони здоров'я у лікувальних закладах може бути непридатним для узагальнень чи порівняння регіональних відмінностей. Інші обмеження, які можуть впливати на дані проведеного оцінювання, включають відсутність перевірки відповідей на питання в процесі оцінювання, суперечливі відгуки респондентів, залежність від думки збирачів даних та неточності в перекладі відповідей.

ФАРМАКОНАГЛЯД В УКРАЇНІ — РЕЗУЛЬТАТИ, АНАЛІЗ, ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

Вступ

Україна як країна із населенням 45,8 мільйонів осіб (дані на 1 січня 2011 р.)²⁸ має обсяг валового національного продукту 3061 доларів США на душу населення (2011 р.). Видатки на охорону здоров'я склали загалом 445 доларів США на душу населення у 2009 р.,²⁹ тобто близько 7% валового національного продукту. Приблизний обсяг ринку фармацевтичної продукції країни – 3353 мільярди доларів США (2011 р.); при цьому, роздрібні продажі складають 86%, а госпітальні – 13,9% загальної суми.³⁰ В Україні зареєстровано 13272 ЛЗ³¹, з яких генеричні препарати складають 80% від загальної кількості. Наявність³² великої кількості ЛЗ в обігу в Україні значно ускладнює здійснення післяреєстраційного нагляду і потребує раціонального застосування існуючих систем і структур ФН, їх зміцнення та розбудови, зокрема шляхом впровадження методів активного збирання інформації з управління ризиками ЛЗ для захисту населення від їх шкоди.

В Україні визначають найбільш серйозну епідемію ВІЛ серед країн Східної Європи та Центральної Азії і другу за серйозністю епідемію туберкульозу в європейському регіоні після Росії. За підрахунками Об'єднаної програми ООН з ВІЛ/СНІД (UNAIDS), 350 тисяч осіб у віці від 15 років та старші жили з ВІЛ в Україні у 2009 р. При цьому коефіцієнт розповсюдженості серед дорослих дорівнював 1,1%.³³ Приблизно вирахована захворюваність туберкульозом у 2010 р. складала 101 на 100 тисяч населення. При цьому МРТБ складав близько 16% всіх нововиявлених випадків.³⁴ Покращення охоплення АРТ осіб, котрі її потребують, є пріоритетним завданням для Міністерства охорони здоров'я України та його партнерів.

Наприкінці 2010 року АРТ отримували 22 697 осіб, близько 13% від тих, хто її потребують.³⁵ Згідно з робочим планом поточної Національної програми протидії ВІЛ/СНІД (2011–2013 рр.), за мету було поставлено забезпечення АРТ 40 тисяч пацієнтів до 2013 р.³⁶, а також проведення заходів для збільшення масштабів діагностики та лікування пацієнтів із МРТБ. Поліпшений доступ до АРВ ЛЗ та препаратів для лікування МРТБ потребуватиме відповідних зусиль з відстеження та оцінки ризиків та переваг цієї продукції, особливо для пацієнтів із супутніми захворюваннями.

28 Державна служба статистики України: населення станом на 1 січня 2011 р.
<http://www.ukrstat.gov.ua/>

29 WHO National Health Observatory data base (2009)

30 http://medpharmconnect.com/Ukrainian_market/Ukrainian_Pharmaceutical_Market.htm

31 Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, веб-сайт 13 червня 2012 р.
<http://www.pharma-center.kiev.ua/view/index>

32 Дані Департаменту регуляторної політики Міністерства охорони здоров'я, 12 березня 2012 р.

33 UNAIDS. 2010. *Report on the Global AIDS Epidemic 2010*. Geneva: UNAIDS.

34 WHO. 2011. *WHO Report 2011 Global Tuberculosis Control*. Geneva: WHO.

35 WHO. 2011. *Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access: progress report 2011*. Geneva: WHO.

36 UNAIDS 2009. *Comprehensive External Evaluation of the National AIDS Response in Ukraine*. Kyiv: UNAIDS.

Законодавча база та регулювання

Існування законодавчої бази, що містить основні положення стосовно ФН, вказує на те, що країна приділяє значну увагу покращенню безпеки та якості ЛЗ і відкриває широкі горизонти для їх розвитку. Існування відповідних законів та підзаконних актів вимагає їх виконання відповідними зацікавленими сторонами та створює законодавче підґрунтя для моніторингу безпеки ЛЗ та пов'язаних із цим дій. ВООЗ рекомендує інтегрувати ключові елементи ФН до національної політики шляхом розробки законодавчої бази.³⁷

Настанови СРА, таких як ЕМА та FDA, потребують від ВТЛ звітувати про ПР ЛЗ або виробу медичного призначення, які трапляються в усіх країнах, де продається їх продукція. В ЄС постанови (ЄС) № 726/2004 (а саме, Розділ 3) та Директива 2001/83/ЄС (а саме, Частина ІХ) з поправками Директив 2004/24/ЄС, 2004/27/ЄС і 2010/84/ЄС, та постанови (ЄС) № 1235/2010 регламентують зобов'язання компетентних органів та ВТЛ щодо створення системи ФН з метою забезпечення збору, аналізу та оцінки інформації про підозрювані побічні реакції та вимоги щодо термінового та періодичного звітування ВТЛ.

ЕМА і FDA висувають суворі вимоги стосовно здійснення нагляду за безпекою зареєстрованих ЛЗ, що виробляються у фармацевтичній галузі. ЕМА і FDA вимагають від ВТЛ проводити післяреєстраційні дослідження з безпеки та впроваджувати заходи з мінімізації ризику лікарських засобів та продукції з високим ступенем ризику й актуальними проблемами безпеки.^{38, 39} ЕМА також вимагає від ВТЛ наявності кваліфікованого персоналу, відповідального за ФН (КПФН). Принципи звітування про ПР, пов'язані із використанням виробів медичного призначення в ЄС, викладені у MEDDEV 2.12/1 rev.7⁴⁰ (система нагляду за виробами медичного призначення) та MEDDEV 2.12/2 rev.2⁴¹ (післяреєстраційні клінічні подальші дослідження), де прописано стандартний підхід, що відповідає принципам SG2 нагляду за виробами медичного призначення Спеціальної групи з глобальної гармонізації (СГПГ).

Результати оцінки законодавчої бази в Україні щодо здійснення нагляду за безпекою ЛЗ та виробів медичного призначення наведені в Таблиці 2. Накази, видані Міністерством охорони здоров'я для регулювання діяльності з фармаконагляду, містять базові положення, які підкреслюють зобов'язання Уряду з поліпшення безпеки ЛЗ, включаючи вакцини. Однак, з відповідей ключових респондентів та перегляду відповідних документів можна зробити висновок, що національна політика щодо лікарських засобів з відповідними регламентами про здійснення фармаконагляду знаходиться на етапі розробки. Останнє зумовлено тим, що законотворення в Україні здійснюється за його адаптації до законодавства ЄС згідно із Законом України від 18.03.2004 №1629-IV «Про загальнодержавну програму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу». Станом на сьогодні ЄС має

37 WHO. 2004. Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines. WHO Policy Perspective on Medicines (9). Доступний за адресою <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>

38 European Union. Legislation Volume 9: Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human and veterinary use. Доступний за адресою http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9_10-2004_en.pdf

39 FDA. Draft guidance for industry: postmarketing safety reporting for human drug and biological products including vaccine. 2001. Доступний за адресою <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074850.htm#INTRODUCTION>

40 Доступний за адресою http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_12_1_ol_en.pdf

41 Доступний за адресою http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_12_2_ol_en.pdf

затверджені у липні 2012 р. законодавчі документи, що набули чинності. На етапі обговорення та затвердження знаходиться Настанова з фармаконагляду (Good pharmacovigilance practices (GVP)). На сьогодні лише певні модулі є затвердженими у ЄС, а в Україні розпочато процес їх офіційного перекладу.

Таблиця 2. Політики, законодавство та регулювання

	Лікарські засоби	Медичні імунобіологічні препарати (МІБП)	Вироби медичного призначення
Політики з фармаконагляду (ФН)	Заплановано	Заплановано	
Законодавство або регулювання ФН	✓	✓	
Положення наказу, за яким заявник/ВРП повинен звітувати про ПР ЛЗ	✓	✓	
Положення наказу, за яким ВТЛ/ВРП має здійснювати ФН	✓	✓	
	Потреба у моніторингу ПР	✓	✓
Основні компоненти політики та регулювання ФН	Заснування центру ФН	✓	✓
	Обсяг ФН ^а	✓	✓
	Пасивний та активний підходи	✓	✓
	Ролі та відповідальність зацікавлених сторін	✓	✓
	Обмін інформацією	✓	✓

^а побічні реакції (НПР, поствакцинальні побічні реакції [ПВПР], побічні реакції на медичний виріб чи проблеми з його безпекою), якість продукції, помилки застосування та неефективність лікування лікарськими засобами

В Україні законодавство щодо ЛЗ представлено Законом України “Про лікарські засоби” від 4 квітня 1996 р. №124/96-ВР (із змінами) (далі – Закон), Указами Кабінету Міністрів та Наказами і рекомендаціями Міністерства охорони здоров'я.⁴² Лікарські засоби, за визначенням Закону, це речовини або їх суміші природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, які застосовуються для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму.

Закон регламентує розробку, проведення доклінічних та клінічних досліджень, з урахуванням прав пацієнтів та державну реєстрацію ЛЗ, виробництво, державний контроль якості (органи влади, компетенцію державних виконавчих органів влади та захист згідно із законодавством), імпорт, експорт та продаж ЛЗ. Формулювання Закону мають загальний характер. Зазначені вище процеси більш детально врегульовані Указами Кабінету Міністрів та Наказами Міністерства охорони здоров'я, що

42 Спільна місія ВООЗ/EURO з оцінки, делегація Комісії ЄС в Україні та Регіональна місія USAID в Україні, Білорусі та Молдові. Липень 2008 р. *Управління закупівлями і постачанням лікарських засобів для лікування ВІЛ/СНІД та туберкульозу та споріднених товарів в Україні.*

розроблені у відповідності до нормативно-законодавчих актів ЄС.⁴³ Закон не містить статті «Фармаконагляд» чи інших розділів, що передбачають здійснення нагляду за безпекою ЛЗ в Україні.

Проект статті «Фармаконагляд» розроблявся подавався у 2008, 2009 та 2010 роках до Кабінету Міністрів України. У 2012р., згідно із Рішенням Колегії МОЗ України від 17.07.2012 р., проект статті «Фармаконагляд» Закону має бути поданим на затвердження. Статті 13 - 16 Закону «Про лікарські засоби» доручають ДСУЛЗ контролювати якість ЛЗ і наділяють цей орган відповідними повноваженнями, викладеними в Указі Президента України (2011 р.) №440 «Про затвердження Положення про Державну службу України з лікарських засобів».

Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 грудня 2006 р. №898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування» (із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я №778 від 14 вересня 2010 р., № 568 від 6 вересня, 2011 р. та №1005 від 29 грудня 2011 р.), є регуляторною базою щодо моніторингу безпеки ЛЗ на післяреєстраційному етапі ЛЗ в Україні. Він був створений у відповідності до Директиви Європейської Комісії 2001/83/ЕС та постанови Ради Європи 726/2004.

Згідно із Наказом №898, МОЗ України вповноважує ДЕЦ проводити нагляд за ПР ЛЗ, надає визначення термінам, що є ключовими при здійсненні ФН, визначає критерії для встановлення частоти ПР ЛЗ та встановлює вимоги щодо здійснення ФН у системі охорони здоров'я та у заявника, а також щодо звітування про випадки ПР та ВЕ ЛЗ; затверджує форми звітності часові межі надання інформації про несприятливі наслідки застосування ЛЗ, принципи обміну інформацією, а також окремі вимоги до досліджень про безпеку.

Зміни, внесені у 2011р. до Наказу №898, значно розширили можливості ФН в Україні, а саме:

- Посилено роль МОЗ як центрального органу виконавчої влади у сфері охорони здоров'я щодо здійснення ФН у лікувальному процесі та контролю за виконанням положень наказу.
- Врегульовано взаємовідносини між усіма державними структурами з питань здійснення нагляду за безпекою ЛЗ.
- Здійснення нагляду за безпекою усіх ЛЗ, включаючи біологічні (вакцини та препарати крові) та інші препарати.
- Удосконалено форми подання інформації про побічні реакції/ відсутність ефективності лікарських засобів і залучено до процесу інформування про побічні реакції ліків усіх медичних працівників (лікарів, медичних сестер, фельдшерів, акушерів, провізорів, фармацевтів) та споживачів ліків чи їх представників.

43 Спільна місія ВООЗ/EURO з оцінки, делегація Комісії ЄС в Україні та Регіональна місія USAID в Україні, Білорусі та Молдові. Липень 2008 р. *Управління закупівлями і постачанням лікарських засобів для лікування ВІЛ/СНІД та туберкульозу та споріднених товарів в Україні.*

- Посилено вимоги щодо здійснення ФН у закладах охорони здоров'я та на рівні управліннь охорони здоров'я шляхом удосконалення державної статистичної звітності.
- Посилено вимоги щодо здійснення ФН з боку заявника/ виробника ліків шляхом обов'язкового створення системи ФН (елементами якої є наявність особи, відповідальної за ФН, документування процедур з ФН (СОП та ін.), створення та ведення баз даних з ФН тощо) та системи управління ризиками, вдосконалення структури та наповнення регулярно оновлюваних звітів з безпеки, проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки та ефективності ліків.
- Проведення аудиту системи ФН заявника.
- Задекларовано політики прозорості та інформування з питань ФН.

Накази Міністерства охорони здоров'я №531,⁴⁴ №654⁴⁵ та №736⁴⁶ стосуються нагляду за безпекою ЛЗу розрізі здійснення моніторингу безпеки та ефективності ЛЗ у закладах охорони здоров'я за використання фахового потенціалу спеціалістів - клінічних провізорів. Існують й інші накази Міністерства охорони здоров'я, що регулюють процеси взаємодії формулярних комітетів та післяреєстраційного моніторингу,⁴⁷ координації та обміну інформацією між ДЕЦ та ДСУЛЗ для посилення ефективності контролю якості ЛЗ, що знаходяться в обігу,⁴⁸ а також процедури заборони⁴⁹ та перереєстрації лікарських засобів,^{50,51} включаючи вимоги щодо додаткових

44 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 липня 2009 р. № 531 "Про затвердження Порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я"

45 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 1 вересня 2009 р. № 654 "Про затвердження Плану заходів щодо покращення здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю лікарських засобів та моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я"

46 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31 серпня 2010 р. № 736 "Про заходи щодо впровадження моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я"

47 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 липня 2009 р. № 529 "Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я. Положення про формулярні комітети Міністерства охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, управліннь охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій"

48 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 червня 2005 р. № 287 "Про затвердження Порядку взаємодії між Державною інспекцією з контролю якості лікарських засобів МОЗ України та Державним фармакологічним центром МОЗ України в сфері обігу лікарських засобів"

49 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 листопада 2011 р. № 809 "Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України"

50 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 р. № 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"

51 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 січня 2010 р. № 55 "Про затвердження Порядку проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби обмеженого застосування, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію)"

досліджень⁵² та звітування про підозри на серйозні непередбачені побічні реакції під час клінічних досліджень.⁵³

Для вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного Наказ Міністерства охорони здоров'я від 16 серпня 2011 р. №595 “Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів” регламентує додаткові вимоги щодо моніторингу безпеки МБП, дії та деталі щодо відповідальності лікарів, керівників закладів охорони здоров'я та установ, включаючи Міністерство охорони здоров'я та Департамент медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДЕЦ.

Наказ №595 містить календар профілактичної імунізації та медичні протипоказання до них і вимагає, щоб особи, які проходять вакцинацію та їхні опікуни, були поінформовані про можливі несприятливі наслідки вакцинації, з наданням детальних рекомендацій стосовно порядку дій у разі виникнення поствакцинальних ПР (ПВПР) або відсутності ефективності, групових реакцій, госпіталізації або смерті (форми, звітування, часові обмеження, розслідування, включаючи організацію груп швидкого реагування, часові обмеження на проведення розслідувань та звітування про виявлені результати).

Проведена оцінка відповідей респондентів та оцінка офіційних сайтів МОЗ та ДЕЦ виявила, що станом на сьогодні в Україні впроваджені такі регуляторні вимоги ЄС до системи ФН як інтерактивне звітування про випадки ПР та/ або ВЕ ЛЗ медичними працівниками, заявниками, пацієнтами та їх представниками.

З відповідей ключових респондентів було зроблено висновок, що в Україні відсутнє законодавче поле щодо здійснення моніторингу безпеки виробів медичного призначення після їх реєстрації. Для покриття цієї прогалини існує нагальна потреба розробки відповідних нормативно-правових актів.

Можливі наслідки відсутності політик та законодавства

Загалом, характеризуючи можливі впливи відповідних політик та законодавчої бази на процес здійснення моніторингу безпеки ЛЗ у будь-якій країні, варто зазначити, що відсутність відповідних законів та регуляторних актів у країні призводить до фундаментальних обмежень у моніторингу безпеки ЛЗ.

Відсутність положень щодо фармаконагляду в Законі про лікарські засоби, які забезпечували б зобов'язання з післяреєстраційної безпеки ВТЛ, обмежує можливості НРО щодо покладення відповідальності за нагляд за продукцією на ВТЛ. Але Україна вже просувається у вірному напрямку, створивши більшість потрібних положень законодавчих актів.

До позитивних тенденцій розвитку ФН в Україні варто віднести включення нових і оновлення існуючих положень законодавства щодо ФН, що відбувається у форматі

52 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 серпня 2007 р. № 190 “Про затвердження Порядку проведення додаткових випробувань лікарських засобів при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів”

53 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 р. № 690 “Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики”

гармонізації українського законодавства із законодавством ЄС. Також позитивним є включення нових принципів електронного звітування, залучення споживачів ЛЗ до кола репортерів про випадки ПР та/ або ВЕ ЛЗ та декларування політики прозорості в управлінні даними про ПР ЛЗ.

Недоліком законодавчої бази є відсутність законодавчого підґрунтя щодо післяреєстраційного нагляду за виробами медичного призначення. Тому залучення та відповідальність виробників виробів медичного призначення до здійснення нагляду за безпекою цієї продукції є мінімальною.

Рекомендації

МОЗ України варто ініціювати розробку українського законодавства щодо:

- регулювання здійснення післяреєстраційного нагляду за виробами медичного призначення за використання наявного кадрового потенціалу щодо здійснення ФН. В основу законодавчої бази, що регулюватиме цей процес в Україні, повинні бути покладені принципи СГГГ, представлені у посібнику «Післяреєстраційний нагляд за виробами медичного призначення СГГГ: міжнародні принципи звітування про побічні реакції виробів медичного призначення»⁵⁴ та подальші вказівки із регуляторної політики в галузі виробів медичного призначення шляхом участі України у міжнародному форумі ЄС регуляторів виробів медичного призначення»;
- внесення змін до Закону «Про лікарські засоби» щодо включення статті «Фармаконагляд» з урахуванням положень законодавства ЄС з цих питань включно із новим законом про ФН (№ 1235/2010 і положення 2010/86/EU, чинне із липня 2012 р. Крім цього, слід переглянути всі інші законодавчі акти, що регулюють процеси обігу ЛЗ та моніторинг їх безпеки, на предмет відповідності законодавству ЄС, оскільки надмірна вимогливість щодо виконання може бути перешкодою для доступу до лікарських засобів, в той час як занадто поблажливі положення можуть завдати шкоди пацієнтам. МОЗ та ДЕЦ включити до положень української законодавчої бази у сфері обігу та безпеки ЛЗ таке:
 - вимоги до заявника проводити огляд доступних офіційних джерел інформації з питань безпеки ЛЗ;
 - вимоги щодо обов'язкового надання заявником опису системи фармаконагляду та системи управління ризиками для отримання реєстраційного посвідчення чи внесення змін до чинних дозвільних документів;
 - вимоги до заявника щодо інформування ДЕЦ про об'єми продажів ЛЗ.
- ДЕЦ має реалізувати положення чинного законодавства України з ФН, гармонізованого із законодавством ЄС, щодо:
 - вимог до заявника про своєчасне та достовірне надання інформації, що передбачає зміни співвідношення «ризик – користь» ЛЗ;
 - вимог до здійснення ФН заявником шляхом делегування третім сторонам, здійснення ФН, через прописані внутрішні положення, контракти та процедури;
 - вимог до заявника щодо інформування ДЕЦ про початок будь-яких післяреєстраційних досліджень з безпеки, звітування про випадки ПР ЛЗ, що

54 Global Harmonization Task Force. 2006. Medical Devices Post Market Surveillance: Global Guidance for Adverse Event Reporting for Medical Devices. Доступний за адресою <http://www.ghhf.org/documents/sg2/SG2-N54-R8-2006-Proposed.pdf>

- виникли під час їх проведення, надання поточних та остаточного звітів дослідження та публікації результатів проведеного дослідження;
- вимог до заявника щодо створення та надання ПУР, які відповідають стандартам ЕМА, та містять специфікацію з безпеки, план з ФН, план управління ризиками та, у разі необхідності, план мінімізації ризику;
 - вимог до заявника щодо розбудови власної системи ФН у розрізі оптимізації отримання інформації про випадки ПР та/ або ВЕ ЛЗ від медичних працівників та пацієнтів України.
- МОЗ та ДЕЦ повинен розробити національну настанову з фармаконагляду. Національна постанова повинна стати дієвим інструментом для здійснення ФН в Україні для всіх учасників, залучених до процесу обігу ЛЗ. Вона повинна включати всі інструменти для здійснення ФН: політики, процедури, керівні принципи, механізми взаємодії з НРА і регульованими галузями, механізми обміну інформацією між усіма зацікавленими сторонами, гарантувати безпеку всім, хто використовує медичну продукцію, спираючись на обов'язання уряду. Також настановою має бути передбачено розширення сфери діяльності фармаконагляду щодо виявлення, вивчення та мінімізації медичних помилок, нагляду за безпекою виробів медичного призначення, моніторингу безпеки препаратів крові та інших питань, які є актуальними для державної системи охорони здоров'я.
 - ДЕЦ розробити відповідні методичні рекомендації, спрямовані на покращення виконання заявником законодавства України з ФН. До розробки цих матеріалів слід залучати всіх учасників процесу.
 - Оскільки Україна стала членом Конвенції про фармацевтичні інспекції та Міжнародної системи взаємодії фармацевтичних інспекцій (PIC/S), слід максимально використовувати можливості для обміну отриманою в результаті інспекцій інформацією та регуляторною інформацією. Також повинен бути оптимізований обмін інформацією з безпеки медичної продукції між усіма учасниками процесу обігу ЛЗ в Україні.
 - МОЗ та ДЕЦ розробити інструменти для здійснення активного ФН та зосередити зусилля на впровадженні цього методу збору інформації про ПР ЛЗ у системі охорони здоров'я України. МОЗ та ДЕЦ мають розвивати у національній системі ФН практики управління ризиками для запобігання ПР та ВЕ ЛЗ шляхом активного нагляду. Розвивати практики оптимального використання отриманої інформації з безпеки ЛЗ для прийняття регуляторних рішень, включаючи ті, що стосуються медико-технологічних документів процесу лікування.
 - МОЗ та ДЕЦ мають стимулювати надання повідомлень про випадки ПР ЛЗ медичними працівниками та заявниками за допомогою інтерактивної форми звітування в електронному вигляді.
 - ДЕЦ має дослідити можливості подання повідомлень про ПР ЛЗ, що ДЕЦ отримує від ВРП, до ЕМА, яка може включити їх до Eudravigilance.

- Доцільним є розвиток напрямку аудиту системи ФН системи охорони здоров'я та заявника за використання відповідних інструментів, структури та кадрового потенціалу.

Системи, структури та координація зацікавлених сторін

Комплексна програма ФН та безпеки ЛЗ потребує розробки стабільних систем і структур, які ефективно функціонують, а також чітко визначених ролей та меж відповідальності для організацій та органів, що потрібні для здійснення відповідних дій. Ці компоненти допомагають впровадити ефективне застосування людських ресурсів, навичок та інструментів для виконання головних функцій генерування сигналу та управління даними, аналізу та оцінки ризиків, а також управління ризиками та повідомлення про ризики. Ефективна координація зацікавлених сторін і зв'язки між національними службами та програмами фармаконагляду різних країн, ПОЗ забезпечують відсутність прогалин, комунікацію та можливості спільного використання ресурсів.

В Україні головним органом виконавчої влади у сфері охорони здоров'я є Міністерство охорони здоров'я. До функцій МОЗ, серед багатьох інших, належить реєстрація та перереєстрація ЛЗ, заборона (тимчасова) застосування ЛЗ та здійснення ФН. При цьому слід зазначити, що МОЗ затверджує накази про реєстрацію та перереєстрацію ЛЗ на підставі вмотивованих висновків про якість, ефективність та безпеку ЛЗ, отриманих від експертної установи Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» (ДЕЦ), що є у його підпорядковані. Щодо здійснення ФН, то відповідно до чинного законодавства України, здійснення нагляду за ПР ЛЗ, дозволених до медичного застосування, покладено МОЗ України на ДЕЦ (п.1.3 наказу МОЗ України від 27.12.2006р. зі змінами 2011р. №898).

Особливістю організаційної структури системи забезпечення безпеки ЛЗ в Україні є те, що нарівні з Міністерством охорони здоров'я також існує Державна служба України з лікарських засобів (ДСУЛЗ), яка теж є органом, наділеним повноваженнями виконавчої влади, який не підпорядковується МОЗ України, а підпорядковується напряму Кабінету Міністрів України. До повноважень ДСУЛЗ належить реєстрація виробів медичного призначення, здійснення контролю якості ЛЗ, та виробів медичного призначення, ліцензування суб'єктів господарювання фармацевтичного ринку України, тимчасова та повна заборона обігу (застосування) ЛЗ.

Повноваження ДЕЦ у розрізі здійснення ФН зосереджені на ПР та/ або ВЕ ЛЗ, включаючи МІБП, на медичних помилках, нецільовому використанні ЛЗ, випадках передозування, наслідках взаємодії ЛЗ, тобто на несприятливих наслідках проведення фармакотерапії, безпосередньо пов'язаних із застосуванням ЛЗ у клінічній практиці. До повноважень ДСУЛЗ належить контроль якості ЛЗ та виробів медичного призначення. Однак, ДСУЛЗ не здійснює нагляд за безпекою виробів медичного призначення, хоча реєструє цю медичну продукцію.

Таким чином, процедури реєстрації ЛЗ та виробів медичного призначення в Україні відбуваються в різних установах, адміністративно не взаємопов'язаних між собою. При цьому, нагляд за безпекою виробів медичного призначення не врегульований

законодавчо та залишається поза увагою ДСУЛЗ як організації, що реєструє та надає дозвільні документи до їх обігу (застосування).

Особливістю обігу ЛЗ в Україні є те, що заборонити застосування ЛЗ в Україні може як МОЗ, так і ДСУЛЗ. Однак, ДСУЛЗ забороняє застосування ЛЗ на підставі висновків про невідповідну якість препаратів, а МОЗ – у разі виявлення раніше невідомих властивостей ЛЗ, що призводять до погіршення стану здоров'я та життя людей, змін співвідношення «ризик – користь» ЛЗ у бік ризику, особливо за наявності альтернативи або коли ризики ЛЗ стають некерованими. Респонденти також повідомляли, що в Україні трапляються випадки, коли ДСУЛЗ забороняє використання ЛЗ з причин, що не пов'язані з якістю ЛЗ, а на підставі повідомлень про випадки передбачених ПР ЛЗ. Тобто було виявлено дублювання функцій державних органів, наділених виконавчою владою. Ще однією особливістю здійснення ФН України є те, що між ДЕЦ та ДСУЛЗ відбувається обмін інформацією про випадки непередбачених ПР, відсутності ефективності та летальних наслідків ПР. Така інформація надається ДЕЦ до ДСУЛЗ з метою встановлення останньою відповідності якості ЛЗ. На період проведення контролю якості підозрюваних у виникненні зазначених ситуацій ЛЗ, препарати тимчасово вилучаються з обігу (не застосовуються). На малюнку 3 Представлено розподіл функцій державних органів, відповідальних за післяреєстраційний нагляд за ЛЗ.



Джерело: Презентація ДЕЦ “Система фармаконагляду в Україні: історія, результати, задачі”

Малюнок 3. Державні органи, відповідальні за післяреєстраційний нагляд за ЛЗ в Україні

Управління післяреєстраційного нагляду (Управління) є структурним підрозділом ДЕЦ. Основними видами діяльності Управління у розрізі здійснення ФН є: координація здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою ЛЗ в Україні (збирання, аналіз повідомлень про випадки ПР та/ або відсутності ефективності ЛЗ, ведення національної бази ПР ЛЗ), розробка методологічної та організаційної допомоги з питань здійснення ФН у системі охорони здоров'я та у заявників, обмін інформацією з безпеки з усіма вітчизняними організаціями, залученими до процесу регулювання в Україні обігу ЛЗ, міжнародними та громадськими організаціями, координація роботи регіональних відділень з фармаконагляду ДЕЦ, проведення робіт з експертизи матеріалів, представлених заявником при проведенні процедури перереєстрації, та внесення змін; підготовка пропозицій МОЗ України щодо заборони (тимчасової заборони) застосування ЛЗ в Україні, виконання зобов'язань України перед ВООЗ як країни-члена міжнародної програми з моніторингу безпеки ЛЗ.

Структуру Управління представлено на малюнку 4. Управління складається з трьох відділів: фармаконагляду, бази даних та координації регіональної служби. Штатний розклад Управління включає 14 співробітників. Три штатні співробітники Департаменту імунобіологічних лікарських засобів та імунопрофілактики ДЕЦ виконують аналогічні види діяльності щодо вакцин та інших МБП.



Малюнок 4. Структура Управління післяреєстраційного нагляду ДЕЦ

Регіональні відділення (РВ) з ФН (27) створені та функціонують в усіх територіально-адміністративних одиницях України (в усіх областях та містах Києві і Севастополі). У РВ працює на договірній основі 72 співробітники. Як було зазначено вище, післяреєстраційний контроль якості ЛЗ належить до сфери відповідальності ДСУЛЗ. ДСУЛЗ має 30 штатних співробітників на центральному рівні, територіальні відділення ДСУЛЗ (27), де також здійснюється післяреєстраційний контроль якості ЛЗ.

Дані, отримані у процесі дослідження структур центрального рівня, що відповідають за безпеку ЛЗ в Україні, зведені в Таблиці 3. Дослідження виявило значні досягнення МОЗ, ДСУЛЗ та ДЕЦ у запровадженні на центральному рівні систем, структур та процесів для покращення системи безпеки ЛЗ. В Україні існують структури, які мають відповідні повноваження для здійснення ФН⁵⁵ за ЛЗ, включаючи МІБП, та для здійснення післяреєстраційного нагляду за якістю. Усі вони мають штатних співробітників, сфера відповідальності яких визначена у посадових інструкціях. Ці структури мають чіткі повноваження, ролі та сфери відповідальності. Варто зазначити, що існують певні відмінності щодо процесів фінансування ДЕЦ та ДСУЛЗ. На відміну від бюджетного фінансування ДСУЛЗ, діяльність ДЕЦ фінансується з коштів, отриманих при проведенні процедур експертизи матеріалів, що подаються на реєстрацію (перереєстрацію та зміни) та інших процедур.

Таблиця 3. Центральний рівень фармаконагляду та контролю якості ЛЗ: структури, системи, процедури

Національний рівень			
Національна настанова з ФН	У процесі розробки		
Форум координації зацікавлених сторін (включаючи ПОСЗ)/ Національна рада	✓ Рада національної безпеки і оборони України		
Участь у міжнародному процесі моніторингу безпеки ЛЗ	✓ Україна є дійсним членом міжнародної Програми моніторингу безпеки ЛЗ ВООЗ		
Центральні державні органи	Фармаконагляд		Контроль якості
	МОЗ України		
	ДЕЦ (ЛЗ)	ДЕЦ (МІБП)	ДСУЛЗ
Підрозділ зФН/ контролю якості	✓	✓	✓
Є особа, яка очолює підрозділ з ФН/ контролю якості; її обов'язки прописані в посадовій інструкції	✓	✓	✓
Державне фінансування ФН/ контролю якості			✓
Національний дорадчий комітет з питань безпеки медикаментів/ вакцин			
СОПи для ФН/ нагляду за якістю	✓		✓
Є інформаційне обслуговування з ФН	✓	✓	✓
Періодичне видання з питань ФН, публікації	✓		✓

Відповіді ключових респондентів вказують на те, що існує підрозділ для контролю якості виробів медичного призначення, але до його повноважень не входить здійснення післяреєстраційного нагляду за їх безпекою. Проведений аналіз нормативно-правової бази України виявив відсутність законних та підзаконних актів щодо врегулювання післяреєстраційного нагляду за безпекою виробів медичного призначення.

⁵⁵ Система фармаконагляду в цьому звіті означає систему, що здійснює моніторинг безпеки ЛЗ шляхом збору та аналізу інформації про випадки ПР та/ або ВЕ ЛЗ, медичні помилки, нецільове використання ЛЗ, передозування, взаємодію ЛЗ, безвідповідальне самолікування тощо, тобто, проблеми застосування ЛЗ, що зумовлені фармакологічними властивостями ЛЗ, особливостями реакцій організму на введення препаратів та медичними помилками, які не пов'язані з невідповідною якістю ЛЗ.

Записані та формально ухвалені СОП існують в ДЕЦ для післяреєстраційного моніторингу ЛЗ (43 СОП) та для діяльності з контролю якості в ДСУЛЗ, але СОПи ще мають бути розроблені для нагляду за МІБП. Всі три підрозділи мають службу відповідей на запити, яка надає інформацію стосовно безпеки ЛЗ. ДЕЦ видає журнал „Рациональна фармакотерапія”, який розповсюджується за передплатою і друкується щоквартально. Управління та регіональні відділи з ФН ДЕЦ та ДСУЛЗ регулярно пишуть статті до спеціалізованих друкованих видань. Департамент МІБП та імунопрофілактики на даний час у зв'язку із процесом реорганізації не публікує статей.

Питаннями національної безпеки, зокрема пов'язаними із здоров'ям та життям людини, в Україні займається Рада національної безпеки й оборони України (РНБОУ) до складу якої входить Віцепрем'єр-міністр, Міністр охорони здоров'я України.

На різних рівнях існують експертні ради та дорадчі групи, а також щомісяця збирається Експертна рада ДЕЦ, до складу якої входять провідні експерти МОЗ України, де обговорюються питання безпеки ЛЗ. В Україні на сьогодні відсутня національна настанова з ФН: документ, який допоміг би стандартизувати служби фармакогляду на всіх рівнях та координувати зусилля зацікавлених сторін для забезпечення надійної комунікації, ефективного спільного використання ресурсів та обміну інформацією. Тим не менше, варто зауважити, що такої настанови з ФН немає не тільки в Україні, а й в ЄС.

На сьогодні цей документ знаходиться на етапі розробки та затвердження у ЄС, і ті модулі європейської настанови з ФН, що вже набули чинності, паралельно перекладаються в Україні, і відбувається процес створення національної настанови з ФН.

На рівні підзаконних актів в Україні існують процедури, що регулюють взаємодію між майже всіма зацікавленими сторонами, наприклад, між МОЗ, ДЕЦ, ДСУЛЗ та їх територіальними підрозділами з питань безпеки ЛЗ. Однак, відсутність єдиної глобальної законодавчої платформи не дозволяє гармонізувати діяльність усіх напрямків зацікавлених сторін.

Ключові респонденти повідомляють, що в Україні ФН інтегрований до навчальних програм вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів. Однак, зазвичай, це лише елективний курс в рамках викладання курсу фармакології або клінічної фармакології. Більшість ключових тем, включаючи регуляторний фармакогляд, виявлення ризиків, а також гарантування безпеки пацієнтів шляхом управління ризиками та повідомлення про ризики, входять до програм з ФН.

Проте, викладання питань ФН не інтегровано до програм навчальних закладів, де готують середній медичний персонал. Останнє зумовлене тим, що до 4 квітня 2012р., коли набули чинності зміни, внесені до наказу МОЗ №898, що регулює здійснення ФН в Україні, середній медичний персонал не входив до кола інформаторів про ПР та/ або ВЕ ЛЗ. На післядипломному етапі освіти медичних працівників питання ФН сьогодні не включені до навчальних програм.

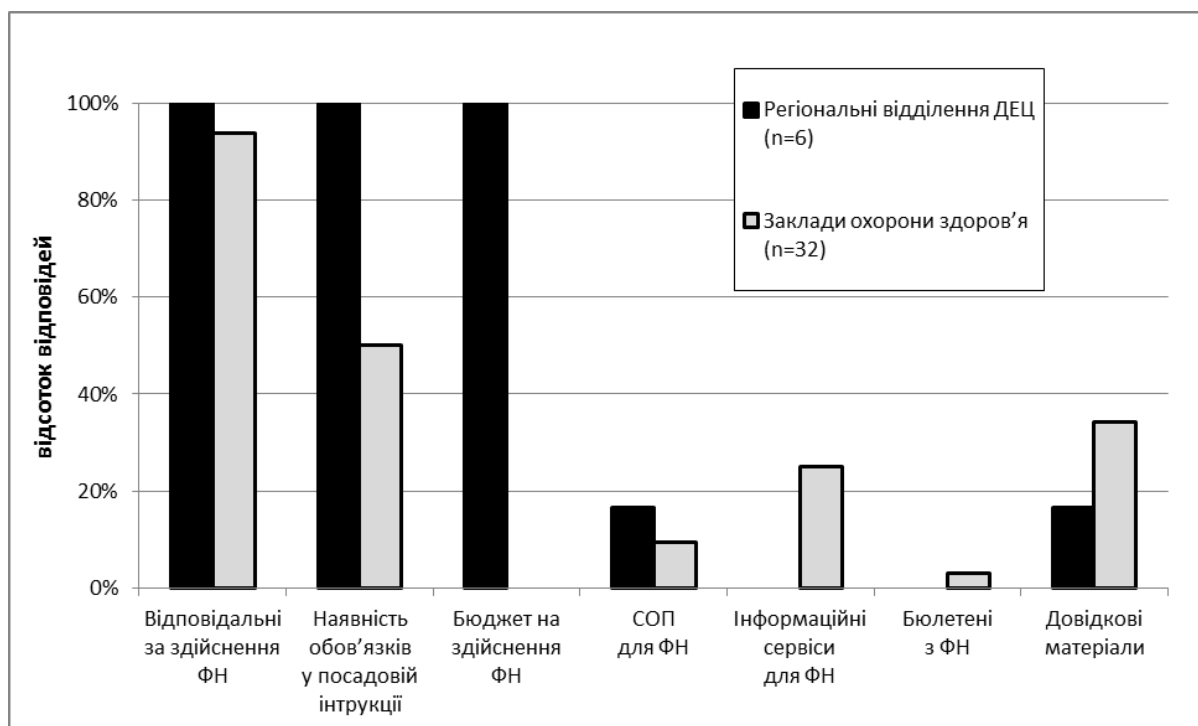
На локальному рівні інтерв'ю були проведені в у шести регіональних відділеннях з ФН ДЕЦ та у 32 закладах охорони здоров'я шести областей України⁵⁶. Особи, які відповідають за здійснення ФН у закладах охорони здоров'я, не отримують коштів за виконання обов'язків щодо здійснення ФН, що є додатковими до їх основної лікувальної діяльності. Жоден із закладів охорони здоров'я не має бюджету на здійснення фармаконагляду. Опитування виявило, що на регіональному рівні за здійснення ФН відповідає підрозділ ДЕЦ – регіональне відділення з ФН, а на локальному рівні (у лікувальних закладах) відповідальність за фармаконагляд, покладається на осіб, відповідальних за здійснення ФН, як і передбачено чинним законодавством України. Обов'язки регіональних відділень ДЕЦ визначені у договорі та відповідно до даних, одержаних від ДЕЦ на центральному рівні, також зазначені в їх посадових інструкціях регіональних представників ДЕЦ з ФН. При опитуванні було виявлено, що лише в одному з лікувальних закладів існує підрозділ із декількох співробітників, що відповідає за здійснення ФН. У більшості відвіданих лікувальних закладах була конкретна особа, призначена займатися фармаконаглядом (94%) (винятками були один протитуберкульозний диспансер та один центр СНІДу). Обов'язки відповідальних за здійснення ФН у лікувальних закладах визначалися в наказі закладу охорони здоров'я, і лише у половини з них були зазначені у посадових інструкціях. Переважна більшість опитаних підкреслювала потребу у наявності клінічних провізорів у закладах охорони здоров'я для надання допомоги при звітуванні про ПР ЛЗ та можливості здійснення активного моніторингу ПР ЛЗ.

ДЕЦ щорічно виділяє кошти на зарплатню співробітників регіональних відділень з ФН і покриває видатки, пов'язані з відрядженнями співробітників по регіону відповідно до фінансового законодавства України.

Хоча деякі респонденти повідомляли, що наказ, виданий керівником закладу охорони здоров'я або обласним управлінням охорони здоров'я ОДА, включає основні інструкції із заповнення та подання повідомлень про ПР та ВЕ ЛЗ, лише в шести областях (17%) та в трьох з 32 закладів охорони здоров'я (9%) була наявна детальна СОП для ФН. У той час як відповіді респондентів у філіалах регіональних відділень з ФН ДЕЦ про діяльність з ФН були подібними, відповіді на рівні закладів охорони здоров'я дуже різнилися. Усі, за винятком одного закладу (де не робиться нічого), отримують та подають до ДЕЦ повідомлення про випадки ПР ЛЗ. Більшість виявляє сигнали зі спонтанних повідомлень. Відповіді про визначення серйозності, терміновості та обґрунтованості причинно-наслідкового зв'язку між ПР та підозрюваним ЛЗ були непослідовними в різних типах закладів охорони здоров'я у різних областях.

Рівень інформаційного забезпечення з питань здійснення ФН на регіональному та локальному рівнях оцінювався за допомогою переліку основних довідкових матеріалів і джерел з фармаконагляду (додаток С). Опитування виявило достатній рівень обізнаності на обох рівнях. Усі респонденти вказали, що використовують при здійсненні ФН такі довідкові матеріали як Наказ МОЗ №898 та Державний реєстр ЛЗ.

56 Інтерв'ю проводились із штатними працівниками в обласних лікарнях (7), міських та районних лікарнях (7), поліклініках (6), протитуберкульозних диспансерах (6) та центрах СНІДу (6) в шести областях.



Малюнок 5. Регіональні відділення ДЕЦ та заклади охорони здоров'я: системи та структури для фармаконагляду

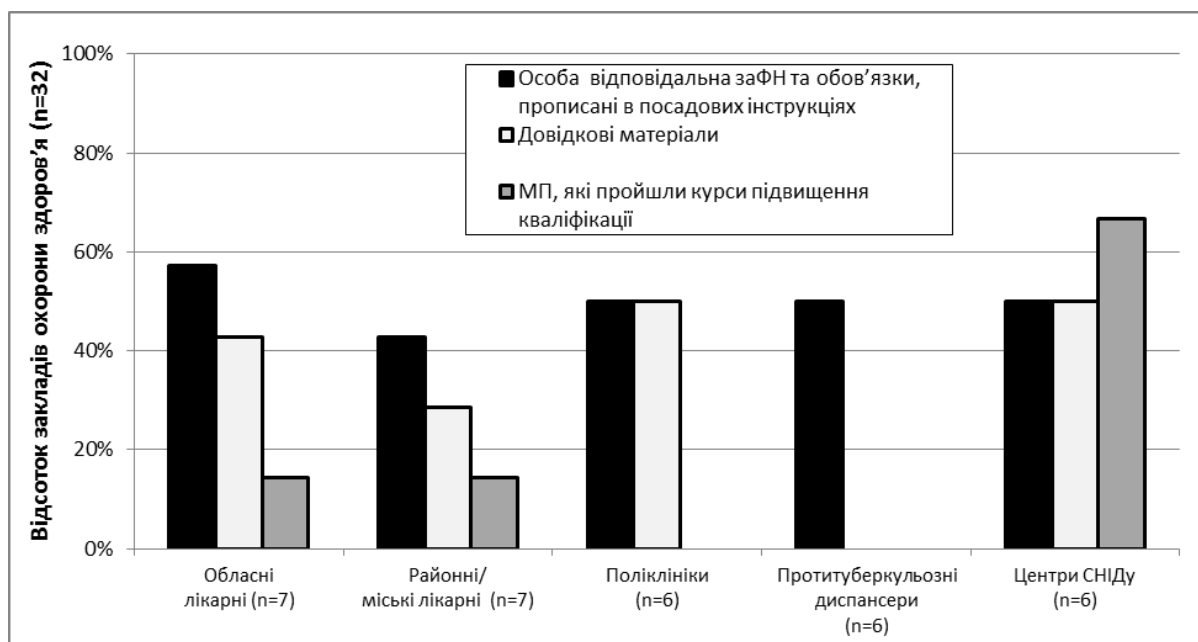
Два регіональних відділення (33%) не зазначили, крім Закону та Наказу №898, решту довідкових матеріалів. Одне регіональне відділення (17%) зазначило не тільки представлені у переліку матеріали, але й багато інших, включаючи міжнародні документи. Респонденти решти регіональних відділень (50%) зазначили, що у своїй роботі вони використовують усі із зазначених у переліку довідкових матеріали. Із лікувальних закладів 24 із 32-ох (75%) зазначили наявність всіх матеріалів.

При опитуванні респондентів у закладах охорони здоров'я було виявлено, що близько 34% з них використовують усі зазначені у переліку довідкові матеріали. На першому місці респонденти зазначили такі документи як Закон України «Про лікарські засоби» та Наказ МОЗ України №898, далі – Державний формуляр лікарських засобів. Один із регіональних відділень з ФН ДЕЦ (17%) та 13 з 32 закладів охорони здоров'я (41%) повідомили про наявність журналу «Рациональна Фармакотерапія».

Вимірювання показника «підвищення кваліфікації» зазвичай починається з визначення граничного рівня. Команда SPS використала в якості граничного рівня 5% працівників сфери охорони здоров'я, які пройшли підвищення кваліфікації, що брали участь у навчальних курсах з фармаконагляду, а не в семінарах. Це цільове значення було досягнуто лише в шести (19%) закладах охорони здоров'я (центрах ВІЛ/СНІДу) та в усіх регіональних відділеннях з ФН ДЕЦ. Однак, як повідомили регіональні відділення, респонденти з регіональних відділень в усіх областях щонайменше 5% професіоналів сфери охорони здоров'я в минулому році відвідали як мінімум одну лекцію або семінар з цієї теми.

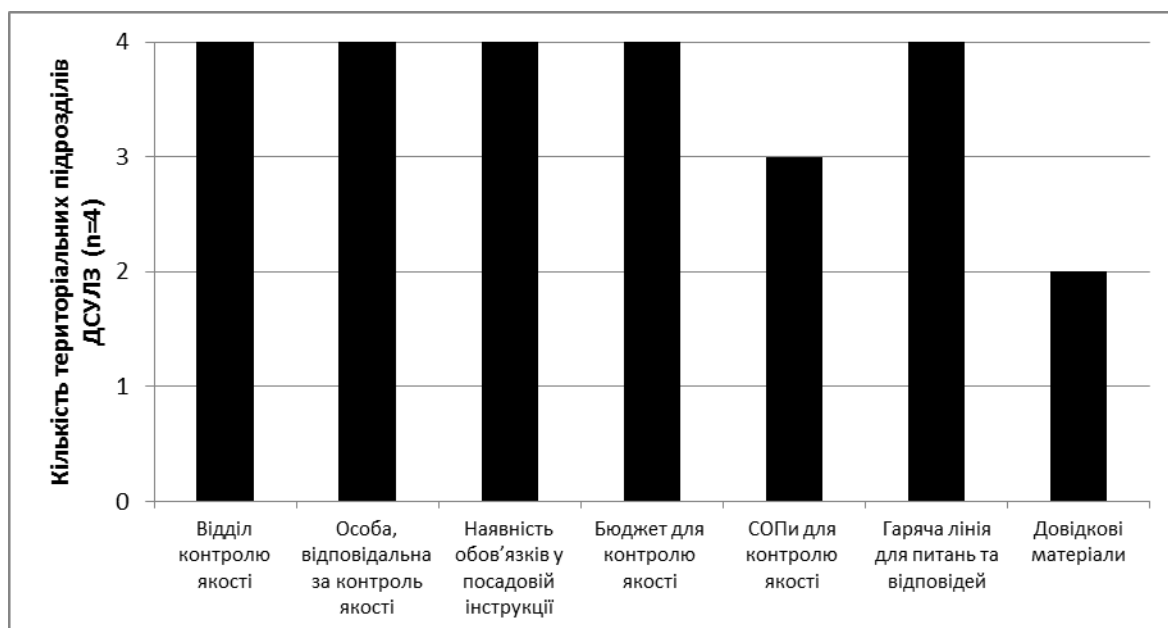
Малюнок 6 ілюструє мінливість трьох ключових показників (наявність у посадових інструкціях обов'язків, пов'язаних із здійсненням ФН, наявність довідкових матеріалів (додаток С) та участь співробітників у тренінгах) у лікувальних закладах різного рівня медичної допомоги. У той час як наявність осіб, призначених для фармаконагляду, чії обов'язки прописані в посадових інструкціях, була на однаковому рівні в усіх відвіданих закладах охорони здоров'я (40%-60%), то ступінь використання базових довідкових матеріалів суттєво різнилася. Обізнаність лікарів, які займаються лікуванням ВІЛ/СНІДу пропорційно відображається на динаміці надходження карт-повідомлень про ПР АРВ ЛЗ.

Щодо фтизіатрів, то рівень їх обізнаності з питань безпеки застосування ЛЗ має бути кращим, як і рівень кадрового та технічного потенціалу протитуберкульозних диспансерів загалом, які потребують значних інвестицій як в ресурси, так і в підвищення кваліфікації спеціалістів.



Малюнок 6. Наявність окремих систем та структур в різних типах закладів охорони здоров'я

Результати дослідження стосовно систем та структур територіальних підрозділів ДСУЛЗ представлено на малюнку 7. Інтерв'ю з персоналом ДСУЛЗ було проведено лише в чотирьох з 6 обраних областей. За результатами опитування було виявлено, що інформаційні системи та обладнання для моніторингу якості наявні в цих чотирьох підрозділах, за винятком базових довідкових джерел.



Малюнок 7. Територіальні підрозділи ДСУЛЗ: системи та структури для післяреєстраційного нагляду за якістю

Можливі наслідки недоліків системи, структури та координації зацікавлених сторін

У країнах, де регуляторні функції щодо обігу ЛЗ розділені між двома або більше державними установами, важливо, щоб їх взаємодія була чітко скоординована. В Україні на законодавчому рівні ці питання є врегульованими через визначення функцій та повноважень таких органів виконавчої влади як МОЗ (центральний орган виконавчої влади системи охорони здоров'я) з його структурними підрозділами та ДСУЛЗ (Закон України «Про лікарські засоби», Положення про МОЗ і ДСУЛЗ та Наказ МОЗ України №175 «Про затвердження порядку взаємодії Міністерства охорони здоров'я з центральними органами виконавчої влади, діяльність яких спрямовується і координується Кабінетом Міністрів України через Віце-прем'єр-міністра України – міністра охорони здоров'я» та Наказом №898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування»).

Оптимізація процесів, виконання яких покладено на відповідні структури, що визначені зазначеними документами, можлива за їх чіткого виконання. Крім чинного законодавства, структуризації та координації дій з питань безпеки застосування ЛЗ усіх зацікавлених сторін, безперечно, сприятиме розробка національної настанови з фармаконагляду, яка на сьогодні за об'єктивних причин відсутня не лише в Україні, а й в країнах ЄС. Наявність цього документу, який знаходиться на етапі розробки у ЄС та паралельно в Україні, сприятиме оптимізації здійснення фармаконагляду при реалізації національних програм з туберкульозу та ВІЛ/СНІД за залучення центральних установ. Відсутність в Україні нагляду за безпекою виробів медичного призначення (як на законодавчому, так і на виконавчому рівні), бюджетного фінансування на здійснення фармаконагляду, СОП щодо здійснення ФН у більшості закладів охорони здоров'я, курсу з фармаконагляду у навчальних програмах післядипломної освіти медичних працівників, кадрів, які завершили навчальні курси із ФН (наприклад, клінічних

провізорів), відсутність довідкових матеріалів є тими недоліками, які необхідно усунути з метою оптимізації нагляду за безпекою застосування ЛЗ та виробів медичного призначення та подальшого забезпечення застосування усієї медичної продукції в Україні.

Рекомендації

- Розглянути доцільність і можливість створення постійно діючого дорадчого комітету з безпеки ЛЗ з метою вирішення питань безпеки застосування ЛЗ, підтримки національної системи ФН та забезпечення високої якості її діяльності.
- За набуття чинності настанови з фармаконагляду у ЄС, розробити відповідну національну настанову з фармаконагляду, де відобразити обсяги, принципи та методи (спонтанне звітування та активний моніторинг) фармаконагляду за ЛЗ та нагляду за безпекою виробів медичного призначення, функції та відповідальність зацікавлених сторін, систему національного інформування з питань безпеки ЛЗ та виробів медичного призначення, принципи та методи обміну інформацією про безпеку та ефективність ЛЗ та виробів медичного призначення між усіма зацікавленими сторонами, етичні принципи просування медичної продукції, принципи та інструменти для оцінки ризиків та аналізу співвідношення «ризик– користь» ЛЗ, принципи моніторингу й оцінки діяльності з фармаконагляду та інше.
- ДЕЦ розробити та затвердити у МОЗ наказ про проведення аудиту системи ФН в закладах охорони здоров'я. На виконання положень Наказу МОЗ №898 щодо проведення аудиту системи ФН у заявників розробити плани проведення планових аудитів з наданням попереднього повідомлення-запиту, де буде зазначено перелік питань, з яких буде проводитися аудит, та документів, які необхідно підготувати та надати аудитору для ознайомлення. Розробити стратегію та план заходів на підставі ризиків.
- МОЗ та ДЕЦ створити у рамках Управління післяреєстраційного нагляду підрозділ з оцінки ризиків ЛЗ. До сфери діяльності цього підрозділу можна віднести визначення пріоритетності та необхідності проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки та ефективності ЛЗ, визначення пріоритетних напрямків та методів для проведення активного моніторингу безпеки ЛЗ, наприклад, проведення когортного моніторингу безпеки АРВ, протитуберкульозних ЛЗ та тих, що використовуються для лікування ревматологічних захворювань, систему реєстрації та використання результатів досліджень, які мають вплив на безпеку ЛЗ та зв'язки з міжнародними структурами з дослідження безпеки ЛЗ (EMA ENCepp, US OMOP, і.т. ін.). У цьому підрозділі також має бути викладено систему реєстрації поточних та завершених досліджень з безпеки ЛЗ та визначено кроки для застосування інформації, отриманої в результаті проведення таких досліджень для прийняття рішень.
- МОЗ та ДЕЦ розробити та забезпечити виконання законодавчої бази щодо здійснення нагляду за безпекою виробів медичного призначення.

- МОЗ, ДЕЦ та ДСУЛЗ оптимізувати координацію при здійсненні ФН. Вчасний обін інформацією та співпраця щодовипадків ПР та /або ВЕ ЛЗ у прийнятті регуляторних рішень з питань безпеки ЛЗ можуть сприяти покращенню координації та діяльності щодо здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою ЛЗ в Україні.
- Для посилення ФН шляхом навчальних програм:
 - Уряду України та МОЗ України розглянути можливість бюджетного фінансування здійснення ФН у напрямку створення та забезпечення проведення тренінгових курсів для медичних працівників, у першу чергу, у рамках реалізації пріоритетних національних програм охорони здоров'я.
 - МОЗ України розглянути можливість фінансування та проведення курсів підвищення кваліфікації медичних працівників в галузі фармакогляду без відриву від виробництва.
 - МОЗ та ДЕЦ розробити Наказ про включення до навчальних програм перед- та післядипломної середньої та вищої медичної та фармацевтичної освіти курс з вивчення питань ФН та ПР ЛЗ.
 - МОЗ залучити провідних фахівців системи охорони здоров'я до розробки спеціалізованих навчальних тренінгових програм зі здійснення ФН та безпеки застосування ЛЗ.
 - ДЕЦ розробити спеціалізовані навчальні тренінгові програми зі здійснення ФН за залучення провідних фахівців системи охорони здоров'я та сертифікувати їх у Київській медичній академії післядипломної освіти. У першу чергу, розробити тренінговий курс з безпеки застосування протитуберкульозних ЛЗ.
 - ДЕЦ, за співпраці з академічними вищими медичними навчальними закладами, розробити навчальну програму з фармакогляду для студентів, які здобувають вищу та середню медичну та фармацевтичну освіту, з метою формування позитивного погляду майбутніх медичних працівників на проблему необхідності та доцільності здійснення ними ФН для посилення безпеки ЛЗ та результатів лікування.
- ДЕЦ переглянути організаційну структуру існуючої системи ФН на регіональному рівні у напрямку посилення кадрового потенціалу регіональних відділень з ФН ДЕЦ з метою посилення кадрового ресурсу. Створення підрозділів аудиту системи ФН системи охорони здоров'я з метою оптимізації здійснення ФН на локальному рівні. У процесі перегляду також варто звернути увагу на виявлення способів покращення ефективності ФН через залучення наявних ресурсів до здійснення післяреєстраційного нагляду.
- ДЕЦ посилити методологічне забезпечення регіонального та локального рівнів системи ФН закладів охорони здоров'я України шляхом розробки та перегляду відповідних СОП з ФН, враховуючи зміни, внесені до Наказу МОЗ України №898, створення методичних рекомендацій з питань здійснення ФН для медичних працівників, використання інформаційного потенціалу МОЗ України та регулярного оновлення інформації з безпеки ЛЗ рубрики «Фармакогляд» офіційних сайтів ДЕЦ та МОЗ.
- ДЕЦ посилити координаційну роботу регіональних відділень з ФН у закладах охорони здоров'я шляхом удосконалення планування та звітності щодо

виконуваної роботи та проведення аудиту здійснення ФН на усіх рівнях системи охорони здоров'я.

- Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, головам обласних та міських адміністрацій м. Києва та Севастополя у співпраці з ДЕЦ оптимізувати здійснення ФН у закладах охорони здоров'я на локальному рівні шляхом розробки та реалізації виконання СОП із звітування медичними працівниками про випадки ПР та / або ВЕ ЛЗ. Впровадження активного моніторингу стаціонарів закладів охорони здоров'я. Останнє є можливим за розробки ДЕЦ інформаційної технології з моніторингу безпеки та ефективності ЛЗ та наявності у закладі охорони здоров'я спеціаліста-клінічного провізора. Останнє є можливим за внесенням змін до Наказу МОЗ №33 та введення до штатного розкладу закладів охорони здоров'я спеціалістів - клінічних провізорів. Це дозволить здійснювати моніторинг закладів охорони здоров'я, зокрема з питань ефективності та безпеки ЛЗ, виявлення та вивчення медичних помилок, ідентифікації систематичних медичних помилок та розробки заходів з їх мінімізації, покращення інформування медичних працівників з питань безпеки ЛЗ та виробів медичного застосування доступним для закладу охорони здоров'я способом. Наявність таких спеціалістів у закладах охорони здоров'я не лише сприятиме оптимізації здійснення ФН на локальному рівні, але й забезпечить реальний взаємозв'язок усіх рівнів системи ФН (локального, регіонального та центрального) відповідно до рекомендацій Тома 9А.
- Оптимізувати інформаційне забезпечення медичної громадськості з питань безпеки ЛЗ за використання потенціалу МОЗ та ДЕЦ.

Генерування сигналу та управління даними

Здійснення ФН передбачає виявлення сигналу, його генерацію, підтвердження та оцінку. ВООЗ визначає сигнал як “надане повідомлення про можливий причинно-наслідковий зв'язок між побічною реакцією та ЛЗ, що раніше був невідомий або неповно задокументований.”⁵⁷

Сигнал може бути як передвісником нової, раніше невідомої побічної реакції, так і характеризувати зміни в характері або частоті вже відомої ПР ЛЗ. Сигнал безпеки визначається як “інформація, котра походить з одного або кількох джерел (включаючи спонтанні повідомлення, спостереження та дослідження) і з якої можна зробити висновок про новий причинно-наслідковий зв'язок, або нові аспекти відомого зв'язку між застосуванням ЛЗ та ПР, або низкою пов'язаних реакцій, котрий потребує регуляторної, громадської або клінічної уваги та вважається достатньо надійним та доказовим для того, щоб у разі необхідності вжити лікувальних заходів.”⁵⁸

57 The Uppsala Monitoring Centre, WHO. 2000. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Center. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/>

58 Hauben, M and Aronson, J. Defining 'Signal' and its Subtypes in Pharmacovigilance Based on a Systematic Review of Previous Definitions. Drug Safety 2009; 32 (2): 99-110.

ФН включає моніторинг ВЕ ЛЗ, медичних помилок та інших проблем, пов'язаних із застосуванням ЛЗ.⁵⁹ Неєфективність — це подія в ФН, яка підлягає звітуванню.⁶⁰ Формат карти-повідомлення про ПР передбачає поля, необхідні для надання інформації про ПР ЛЗ. При цьому карти-повідомлення про несприятливі наслідки застосування ЛЗ не завжди містять поля, призначені для звітування про медичні помилки, відсутність ефективності, невідповідну якість ЛЗ. Існують спеціальні карти-повідомлення про спеціальне репортування перерахованого вище.

В Україні Наказом МОЗ №898 затверджено карту-повідомлення про ПР та/ або ВЕ усіх ЛЗ, дозволених до медичного застосування, включаючи МІБП, вакцини та туберкульозний алерген (форма 137/о), що відповідає вимогам ІСН. У полі «Категорія несприятливої події після імунізації або туберкулінодіагностики» карти-повідомлення можна позначити, що ПР сталася через помилку програми.⁶¹

Форма 137/о використовується медичними працівниками (лікарями, медсестрами, акушерами, фельдшерами, провізорами та фармацевтами) для подачі інформації про випадки ПР та/ або ВЕ ЛЗ. Розширення кола репортерів про ПР та/ або ВЕ ЛЗ та зміни карти-повідомлення відбулися в Україні у 2012р. за набуття чинності змін до Наказу МОЗ №898, внесених Наказом МОЗ №1005. На сьогодні в Україні про випадки ПР та/ або відсутності ефективності ЛЗ мають право репортувати також пацієнти, їх представники та організації, що захищають їх права та безпеку. Для цього Наказом №898 затверджено форму карту-повідомлення, яку повинен заповнити пацієнт, його представник або організація, що захищає його права та безпеку у разі виникнення ПР та/ або ВЕ ЛЗ.

Результати оцінки показують, що форма №137/о є широко доступною в усіх типах закладів охорони здоров'я та на всіх рівнях системи охорони здоров'я. З 32 відвіданих закладів в усіх, крім одного центру СНІДу (97%), повідомили, що бланк наявний і доступний, хоча в одному протитуберкульозному диспансері сказали, що ним не користувались.

Усі регіональні відділення з ФН ДЕЦ, територіальні підрозділи ДСУЛЗ та опитані керівники ПОСЗ знали про існування цієї форми. Респонденти сказали, що в Україні немає спеціально призначених форм бланків для звітування про медичні помилки та невідповідну якість ЛЗ. Декілька респондентів повідомили, що форма №137/о також призначена для звітування про ті побічні реакції, які сталися в силу медичних помилок та поганої якості продукції. Певною мірою такі відповіді мали сенс, оскільки в процесі аналізу карт-повідомлень, що відбувається на регіональному та центральному рівнях, саме ці карти є джерелом інформації про медичні помилки, а відсутність ефективності може бути наслідком невідповідної якості ЛЗ чи навіть фальсифікованої продукції. Однак у формі 137/о немає окремих полів для звітування про медичні помилки та невідповідну якість ЛЗ.

59 Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS). *Supporting Pharmacovigilance in Developing Countries: The Systems Perspective*. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the SPS Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

60 Meyboom, R.H.B., M. Lindquist, A-K Flygare, C. Biriell, and I. R. Edwards. 2000. The Value of Reporting Therapeutic Ineffectiveness as an Adverse Drug Reaction. *Drug Safety* 23(2): 95–99 .

61 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 р. № 898 "Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування" (зі змінами, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я № 778 14 вересня 2010 р., № 568 6 вересня 2011 р. Та № 1005 29 грудня 2011 р.)

Карти-повідомлення надаються до Управління післяреєстраційного нагляду ДЕЦ в електронному та паперовому вигляді, рідко – факсом. Після аналізу карт-повідомлень, дані, які вони містять, вводяться вручну до бази даних ПР та ВЕ ЛЗ ДЕЦ операторами відділу бази даних Управління ДЕЦ.

Сигнал може походити з декількох джерел — спонтанні повідомлення, література, повідомлення про епідеміологічне дослідження, історії хвороб пацієнтів, реєстри, клінічні дослідження, систематичні обстеження груп людей. Зазвичай потрібно більше, ніж одне повідомлення, щоб згенерувати сигнал, хоча в окремих випадках навіть одне повідомлення про ПР ЛЗ може стати підґрунтям для генерування сигналу, – все залежить від серйозності випадку, обсягу та якості інформації, що представлена у повідомленні. Для виявлення, генерування та підтвердження сигналу потрібна достатня система управління даними, отриманими в результаті звітування про випадки ПР ЛЗ. Розробка та наявність у країні інформаційної технології у форматі бази даних про ПР ЛЗ, яка містить та дозволяє проводити аналіз усієї інформації, отриманої з різних джерел, допомагає покращити синтез, інтерпретацію та застосування інформації з питань безпеки.

ДЕЦ використовує спеціально розроблену базу даних для отримання та співставлення даних про випадки ПР ЛЗ, вакцин та інших МІБП з багатьох джерел. На сьогодні бази даних ПР МІБП та інших ЛЗ мають різні формати, на етапі розробки знаходиться створення єдиної бази даних ДЕЦ, що передбачає створення єдиного формату ведення баз даних МІБП та інших ЛЗ.

Можливості бази даних ДЕЦ передбачають пошук та проведення аналізу щодо ПР ЛЗ фармакотерапевтичних груп, ЛЗ за МНН чи за торговою назвою, за виробником. Може бути проведений аналіз щодо кількості, передбачуваності, серйозності ПР, їх наслідків, наявності причинно-наслідкового зв'язку. База даних спроможна аналізувати випадки ПР в залежності від регіону, де вони сталися, лікувальних закладів, за певний період часу. У базі даних можна проводити аналіз залежності ПР від віку, статі пацієнтів, наявності у них основних та супутніх захворювань, застосування інших ЛЗ разом із підозрюваним препаратом, тривалості застосування, способу та кратності введення ЛЗ тощо.

У разі потреби з бази отримується інформація, що стосується ПР ЛЗ, які використовуються при лікуванні певних захворювань, включаючи національні програми охорони здоров'я, наприклад, ВІЛ/СНІДу, туберкульозу. Зведені повідомлення зазвичай генеруються лише для Загальнодержавної програми імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб, на вимогу надаються для проведення аналізу службі ВІЛ/СНІДу, а також онкологічній та фтизіатричній.

База даних ПР ЛЗ ДЕЦ дає можливість генерувати сигнали в Україні. Це відбувається вручну, що зумовлено кількістю повідомлень, що містяться у ній. Протягом 2009-2011 рр. в Україні було підтверджено 6 сигналів на ЛЗ, що стало підґрунтям внесення змін до їх інструкцій для медичного застосування.

Звітування ПР відбувається в письмовому та електронному вигляді. Доступ до бази даних ДЕЦ є обмеженим, оскільки там міститься конфіденційна інформація (дані карт-повідомлень). Лише у співробітників Управління післяреєстраційного нагляду є до неї доступ. При цьому, працівники відділу бази даних Управління можуть вводити дані,

що містяться у картах-повідомленнях, та виправляти помилки у разі їх виявлення. Решта співробітників можуть лише проглядати її зміст.

Оскільки регіональні відділення є технічно оснащеними, вони мають можливість вести регіональні бази даних ПР ЛЗ, однак, це не є обов'язковою умовою їх роботи у розрізі здійснення ФН в регіоні. Серед опитаних керівників регіональних відділень з ФН ДЕЦ троє (50%) повідомили про те, що ведуть регіональну базу даних вручну та в електронному вигляді. Співробітники регіональних відділень не мають безпосереднього доступу до бази даних ПР ЛЗ ДЕЦ. Керівникам регіональних відділень з ФН ДЕЦ інформація, що міститься у картах-повідомленнях, які надійшли з їх регіону та були введені до бази даних ДЕЦ, в електронному форматі направляється щоквартально, а також на їх запит за обґрунтування чи для виконання доручень керівництва Управління та ДЕЦ. При цьому розголошення отриманої інформації про випадки ПР ЛЗ та її використання з комерційними намірами є неможливим в силу того, що усі співробітники ДЕЦ підписують документ про нерозголошення конфіденційної інформації.

Загальнодоступним в Україні є Державний реєстр лікарських засобів (далі – Реєстр), де міститься уся об'єктивна інформація про ЛЗ, що характеризує його ефективність, фармакологічні властивості та безпеку. У разі оновлення інформації з безпеки в Інструкції для медичного застосування, ця інформація негайно оновлюється в Реєстрі.

ДЕЦ веде облік навантаження, що припадає на співробітників як Управління, так і регіональних відділень.

ДСУЛЗ веде загальнодоступний реєстр зареєстрованих виробів медичного призначення та має центральну базу даних, яка називається *MegapolisLaboratorySystemUniversalSystem*, користувачами якої є всі підрозділи ДСУЛЗ.

У цій базі даних міститься уся інформація щодо якості лікарських засобів, медичних приладів та обладнання, а також відстеження діяльності та навантаження співробітників. Однак, у ДСУЛЗ відсутня база даних про випадки несприятливих наслідків виробів медичного призначення. Відсутність такої бази даних зумовлена тим, що здійснення нагляду за безпекою виробів медичного призначення в Україні законодавчо не врегульовано та не проводиться. Тому ні медичні працівники, ні пацієнти не можуть звітувати про випадки несприятливих наслідків використання виробів медичного призначення. Також в Україні відсутня форма карти-повідомлення про невідповідну якість ЛЗ, що призвела до виникнення несприятливих наслідків їх застосування. Процес інформування медиками та пацієнтами з цього приводу також не врегульований законодавчо та не здійснюється в Україні.

Можливі наслідки відсутності адекватних систем для генерування сигналу та управління даними

Генерування сигналу є можливим лише при надходженні інформації про випадки ПР ЛЗ від медичних працівників сфери охорони здоров'я та інших зацікавлених сторін. Відсутність форми карти-повідомлення або інших інструментів звітування про ПР, медичні помилки та проблеми з якістю медичної продукції може бути однією з причин низького рівня виявлення цих проблем. Можливості координувати, звіряти та

співставляти дані з різних джерел, наприклад, дореєстраційних та післяреєстраційних даних безпеки, втрачаються, якщо ведуться окремі бази даних між якими немає жодної кореляції. Координоване використання різних баз даних може бути корисним інструментом при визначенні проблем із безпекою; наприклад, проблеми з безпеки, що виявляються на післяреєстраційному етапі, можуть мати зв'язок із аналогічними проблемами, що виникали ще на етапі дореєстраційних досліджень. Можливість порівняти бази даних перед- та післяреєстраційного нагляду спрощує процес вивчення та пояснення проблем безпеки ЛЗ.⁶²

Рекомендації

- ДСУЛЗ, за узгодження з МОЗ та його структурними підрозділами, впровадити звітування медичними працівниками, пацієнтами, їх представниками та організаціями, що займаються захистом їх прав та безпеки про несприятливі наслідки використання виробів медичного призначення та невідповідної якості ЛЗ шляхом розробки спеціальних форм звітності.
- МОЗ та ДЕЦ розробити систему звітування та оцінки інформації про потенційні та існуючі медичні помилки медичним персоналом з метою інформування про розвиток стратегій їх мінімізації.
- ДЕЦ та провідним установам МОЗ і НАМН України, що займаються питаннями переливання крові та виготовленням препаратів крові, розробити інструменти для звітування про несприятливі наслідки застосування препаратів крові.
- Дослідити можливості використовувати інформаційні технології для покращення звітування про побічні реакції. Застосування інтерактивних форм PDF та текстових повідомлень через мобільні телефони є одним із прикладів стратегій, котрі можна розглянути для покращення звітування про побічні реакції працівниками системи охорони здоров'я та громадськістю. Мобільні телефони в Україні широко розповсюджені. У 2010 році на 100 мешканців припадало 118,66 абонентських підписок на мобільні телефони; мобільні телефони можуть бути хорошим інструментом для післяреєстраційного моніторингу безпеки. Споживачі ЛЗ можуть надсилати повідомлення про ПР ЛЗ, які вони використовували, або повідомлення про підозрілу якість продукції. Ці повідомлення можуть надсилатися на безкоштовні для абонентів передплачені лінії. Такого типу система інформування зараз впроваджується і в інших країнах.⁶³
- Мотивувати медичних працівників до звітування про медичні помилки, невідповідну якість ЛЗ, несприятливі наслідки застосування виробів медичного призначення.
- Згідно із нещодавно прийнятими стандартами для електронної передачі регуляторної інформації ДЕЦ розробити плани на оновлення бази даних для передачі та обміну звітів на підставі схеми ICSRXML.

62 O'Neill R. 1998. Biostatistical considerations in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: linking quantitative risk assessment in pre-market licensure application safety data, post-market alert reports and formal epidemiological studies. *Statist. Med.* 17, 1851-1858.

63 mPedigree. The use of SMS messaging to report fake medicines in Ghana. <http://mpedigree.net/>.

- Уряду та органам обласного та місцевого самоврядування сприяти використанню наявних інформаційних ресурсів у процесі інформування МОЗ, ДЕЦ, ДСУЛЗ, медичних працівників та громадян з питань безпеки медичної продукції.

Активізувати процес репортування про побічні реакції від ПОСЗ шляхом формування мотивації медичних працівників до цього процесу всіма можливими способами. ДЕЦ розробити єдину базу даних.

Аналіз та оцінка ризиків

Коли сигнал — особливо потенційний сигнал, який є вкрай важливим для охорони громадського здоров'я — надходить з одного або більше джерел, його необхідно розслідувати на предмет оцінки співвідношення «ризик – користь» ЛЗ. Ця процедура включає підтвердження обґрунтованості сигналу, літературний пошук та аналіз баз даних, отримання висновків експертів, а потім прийняття рішення і вживання відповідних дій для мінімізації ризиків.⁶⁴

Спонтанне звітування може генерувати якісний сигнал, котрий надає нові та важливі дані, якщо якість, повнота, причинно-наслідковий зв'язок у надісланих повідомленнях достатні. Кількісний сигнал можна виявити лише тоді, коли буде спостерігатися збільшення частоти випадків певних ПР в епідеміологічних дослідженнях, клінічних дослідженнях або в процесі моніторингу за певним контингентом населення.⁶⁵

Активний нагляд включає широкий спектр підходів для виявлення та оцінки ризиків, таких як моніторинг групи людей, реєстрів, реперні ділянки, епідеміологічні дослідження (дослідження за методом «випадок – контроль», дослідження групи людей, когортне дослідження) та IV стадія клінічних досліджень.⁶⁶

Періодичний перегляд природи клінічних проявів, серйозності та специфіки побічних реакцій через пасивний нагляд та оцінка виявлених сигналів безпеки через активний нагляд є фундаментальними в побудові комплексного та систематичного ФН і системи безпеки ЛЗ. Активні підходи до нагляду є особливо цінними для ПОСЗ, таких як програми з ВІЛ/СНІД, туберкульозу, малярії, та можуть надати корисну інформацію для оцінки нових ЛЗ для масового лікування та прийняття доказових рішень, що включають перегляд принципів лікування та протоколів імунізації.

64 Cobert, B. L. and P. Biron. 2002. Pharmacovigilance from A to Z: Adverse Drug Event Surveillance. Blackwell Science.

65 Meyboom, R. H., A. C. Egberts, I. R. Edwards, et al. 1997. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. Drug Safety 16(6):355-65.

66 European Medicines Agency. Pharmacovigilance Planning: Note for Guidance on Planning Pharmacovigilance Activities. 2006 CPMP/ICH/5716/03. Доступний за адресою http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/документ_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002818.pdf

Спонтанне звітування в системі ФН України

Сигнали можна згенерувати лише тоді, коли надходять повідомлення про ПР ЛЗ. Навряд чи можна вважати ефективною систему фармаконагляду, коли щорічно відсилається одне чи два повідомлення. Було запропоновано застосування порогових показників для визначення того, чи кількість відзвітованих побічних реакцій відповідає такій, яка очікується від мінімально ефективної системи. Однак, на сьогодні не існує єдиної точки зору щодо мінімальної прийнятної кількості повідомлень на рік з однієї країни, що характеризує стан дієвості її системи ФН.

У відповідності до Програми міжнародного моніторингу ЛЗ ВООЗ (моніторинговий центр м. Уппсала), ВООЗ вважає оптимальною ситуацію, коли національні центри фармаконагляду надсилають до бази даних ВООЗ більше 200 повідомлень на мільйон осіб населення на рік.⁶⁷ Існує також думка, що 100 повідомлень на мільйон осіб населення є пороговим значенням для ефективної системи фармаконагляду в країнах, що розвиваються.⁶⁸ На думку дослідників, таке порогове значення, можливо, є достатнім для країн, що розвиваються, і де порівняно небагато зареєстрованих ЛЗ; при цьому, більшість із них мають вже сформовані профілі безпеки або довгу історію застосування. У країнах із десятками тисяч зареєстрованих ЛЗ, включаючи нові хімічні, біологічні та змішані продукти з несформованими профілями безпеки, можна очікувати вищу кількість повідомлень.

Якщо використовувати порогове значення у 100 повідомлень на мільйон осіб населення на рік, Україна із населенням 45,8 мільйони (на 1 січня 2011 р.) мала б згенерувати 4 518 звітів про побічні реакції на рік. У 2011 р. ДЕЦ отримала 11 347 звітів про побічні реакції на ЛЗ, з яких 8 918 було внесено в національну базу даних,⁶⁹ що еквівалентно 195 звітам за цей рік на мільйон мешканців. Дванадцять випадків серйозних ПР з доведеним причинно-наслідковим зв'язком із застосуванням ЛЗ закінчилися летально.

Як можна бачити на малюнку 8, в Україні відбувся дуже значний прогрес у звітуванні про ПР ЛЗ. Кількість отриманих та внесених до бази даних повідомлень постійно збільшувалася з 1996 року, коли був заснований осередок фармаконагляду в ДЕЦ у вигляді відділу фармаконагляду. Минулого року звітування збільшилося на 21%, порівняно з показниками 2010 року.

ДЕЦ повідомляє, що в кінці 2011 року національна база даних містила 52800 повідомлень. Близько 21 % (2429) повідомлень, за даними за минулий рік, не було внесено до бази даних. Серед основних причин, що не дозволяють внести інформацію до бази даних, ДЕЦ зазначає: невідповідну якість та недостатній рівень наповнення надісланих карт-повідомлень, наявність дублюючих повідомлень, відсутність зворотнього зв'язку із особою, яка подала звіт,⁷⁰ з метою отримання додаткової

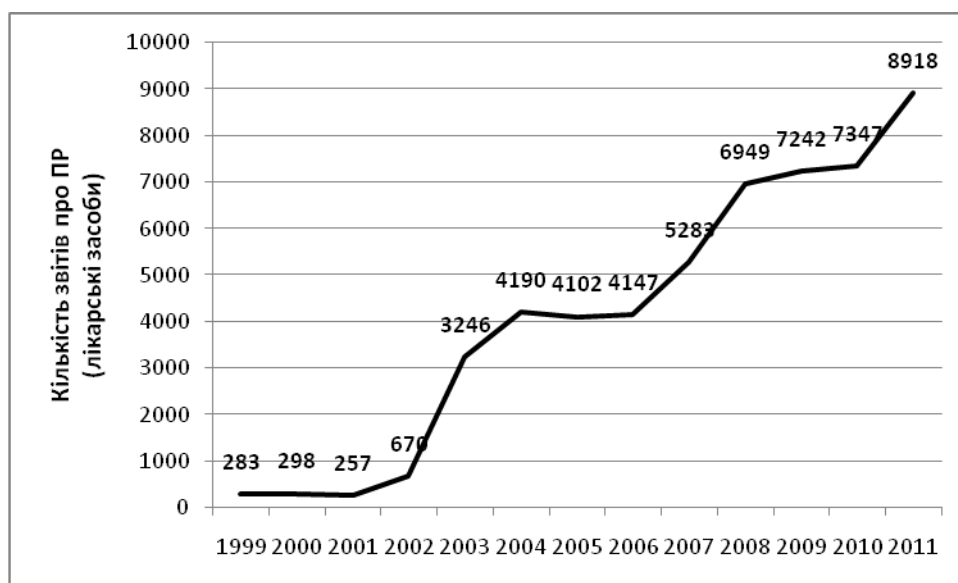
67 WHO Uppsala Monitoring Centre
<http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=98082&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7326>

68 Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) Program. 2009. Indicator-Based Pharmacovigilance Assessment Tool: Manual for Conducting Assessments in Developing Countries. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the SPS Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health
http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNADS167.pdf

69 Державний експертний центр, Міністерство охорони здоров'я України. 2012. *Основні показники ефективності системи фармаконагляду в Україні в 2011 р.*

70 Державний експертний центр, Міністерство охорони здоров'я України. 2012. *Основні показники ефективності системи фармаконагляду в Україні в 2011 р.*

інформації, що є важливою, але не зазначеною у карті-повідомленні. Усе зазначене призводить до значної втрати потенційно корисних даних з безпеки ЛЗ.



Джерело: (1) презентація ДЕЦ "Система фармаконагляду в Україні: історія, результати, задачі" ; (2) Державний експертний центр, Міністерство охорони здоров'я України. 2012. *Основні показники ефективності системи фармаконагляду в Україні в 2011 р.*

Малюнок 8. Спонтанне звітування ПР ЛЗ в Україні — лікарські засоби (з 1996 по 2011 рр.)

У 2011 році Департамент медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДЕЦ отримав інформацію про 34213 ПР після застосування МІБП, з яких 34163 були внесені в національну базу даних. Таким чином, загальна кількість повідомлень на кінець грудня 2011 року складала 1 040 974⁷¹ Для порівняння, у США система звітування про ПР на вакцини (VAERS) отримує близько 30000 повідомлень щорічно.⁷²

У річному звіті ДЕЦ також доповідає про ступінь активності різних регіонів України у контексті надання повідомлень про ПР ЛЗ.⁷³ У 2011 році 22 з 27 областей (81%) перевищили поріг 100 повідомлень на мільйон населення на рік, а звітування в дев'яти областях (33%) перевищило 200 звітів на мільйон (мал. 9).

ДЕЦ також щорічно звітує про відсоток закладів охорони здоров'я, звідки надходили повідомлення про ПР ЛЗ. У 2011 році ДЕЦ звітує, що 44% закладів подали принаймні одне повідомлення протягом року, і цей показник збільшився порівняно з 27,2% в 2010 р.⁷⁴ Хоча цей результат є значно кращим порівняно із 2010 роком, однак більше 50% закладів охорони здоров'я й досі не подають жодного повідомлення про ПР ЛЗ.

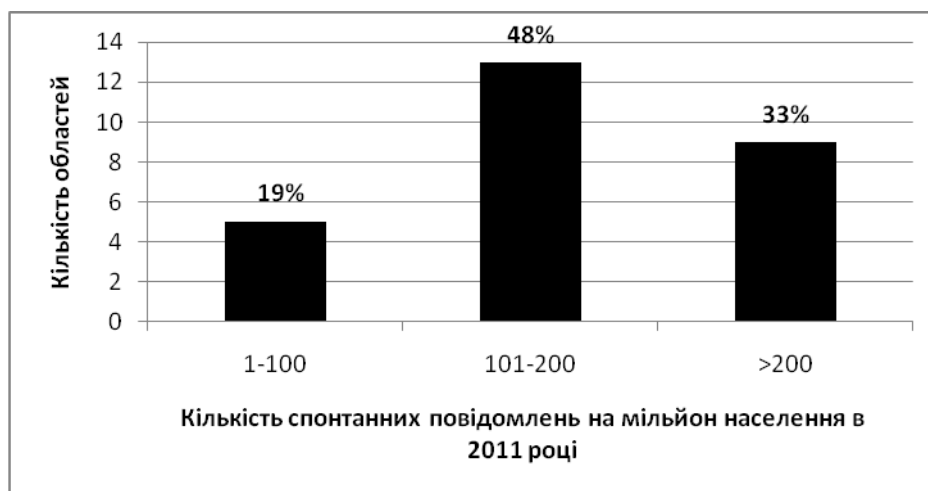
71 Цитовано з того ж джерела.

72 Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Program. <http://vaers.hhs.gov/about/index>

73 Державний експертний центр, Міністерство охорони здоров'я України. 2012. *Основні показники ефективності системи фармаконагляду в Україні в 2011 р.*

74 Цитовано з того ж джерела.

Зрозуміло, що в Україні значно зросло надходження повідомлень про ПР ЛЗ, однак, це не привід зупинятися на досягнутому; потрібно рухатися далі й прагнути до кращого. Згідно зі звітом міжнародної бази даних безпеки ПР ЛЗ ВООЗ, за період із червня 2007 року по червень 2012 всі країни Скандинавії та Куба (країна, що розвивається), подавали більше 500 звітів на мільйон мешканців на рік.⁷⁵ УКХПЛЗ отримала в 2010 році 758 890 звітів.⁷⁶



Джерело даних: Державний експертний центр, Міністерства охорони здоров'я України. 2012. Основні показники ефективності системи фармаконагляду в Україні в 2011

Малюнок 9. Кількість спонтанних звітів, отриманих в 2011 р., за областями

Для проведення оцінки SPS дані було зібрано у закладах охорони здоров'я у шести областях. Рівень звітування для цих областей у 2011 році представлено у річному звіті ДЕЦ за 2011 рік (Таблиця) 4. У 2011 році два відвіданих регіони мали рівень звітування 100 або менше, два — між 101 та 200, а ще два — більше 200 звітів на мільйон осіб населення.

Таблиця 4. Звітування про рівень ПР ЛЗ (2011 р.) для областей, відвіданих в ході оцінки SPS

Область/регіон	Кількість звітів про ПР ЛЗ на мільйон мешканців
Місто Київ	187
Київська область	99
Харківська область	436
Хмельницька область	408
Рівненська область	78
Житомирська область	133

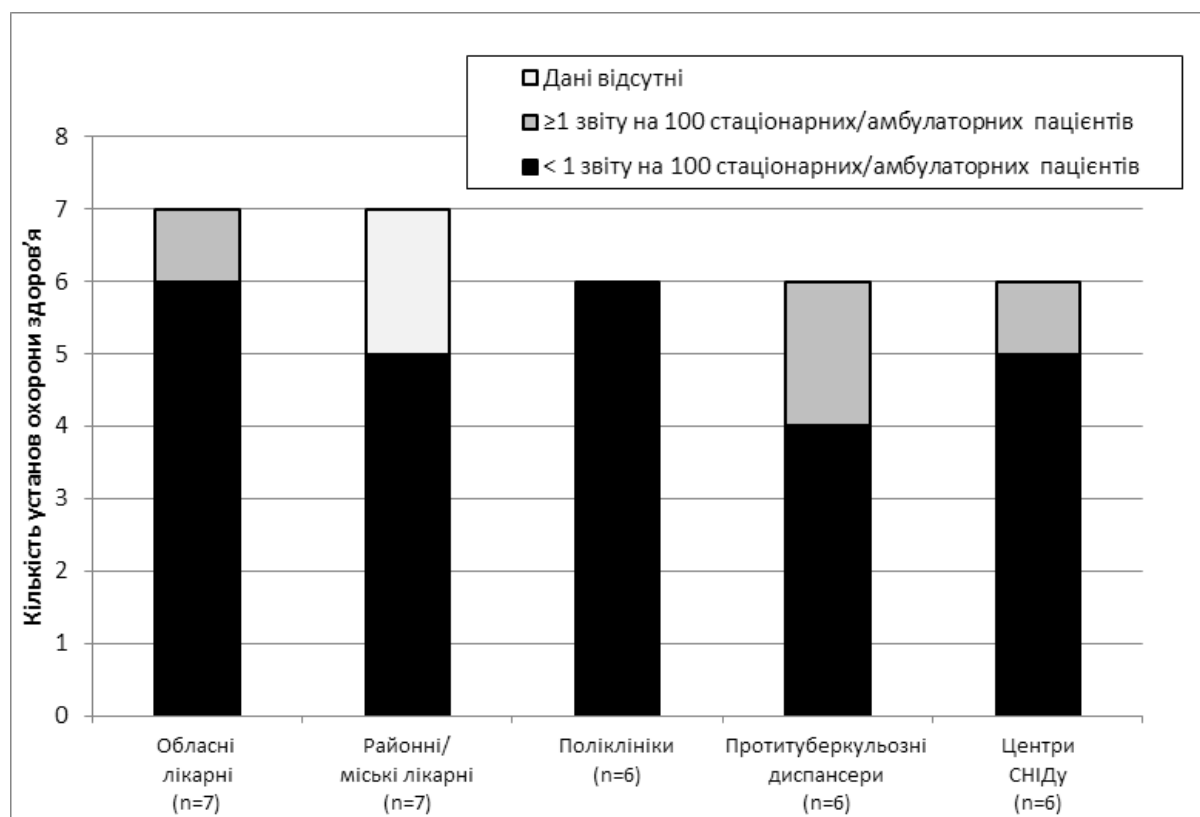
Джерело даних: Державний експертний центр, Міністерство охорони здоров'я України. 2012. «Основні показники ефективності системи фармаконагляду в Україні в 2011 р.».

75 The Uppsala Monitoring Center. Active ICSRs in the WHO Global ICSR database per million inhabitants and year. <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=108476&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7558>

76 USFDA. Reports Received and Reports Entered into AERS by Year. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070434.htm>

Під час оцінки респондентам в 32 закладах було поставлено запитання про кількість повідомлень про ПР ЛЗ, поданих цим закладом в 2011 р. Оскільки даних про населення території, яку обслуговує кожен заклад, не було, кількість звітів про ПР ЛЗ для оцінки відсотку звітування вираховувалася на 100 відвідувань амбулаторних пацієнтів або на 100 перебувань в стаціонарі в 2011 р.

Тільки в чотирьох із 32 закладів (13 %) було досягнуто порогового показника в 1 звіт на 100 відвідувань/ перебувань пацієнтів — в одній обласній лікарні, в одному туберкульозному диспансері та в двох центрах СНІДу (Малюнок 10). Два з чотирьох закладів, які досягли порогового показника, розташовані в Харківській області і два – у Хмельницькій області. Вісім із 32 відвіданих закладів (25%) повідомили, що не подали жодного звіту про ПР ЛЗ у 2011 році.



Обласні лікарні: рівень звітування підраховано з використанням показників перебувань пацієнтів в стаціонарі в шести закладах, та відвідувань амбулаторних пацієнтів – для одного закладу.

Міські/ районні лікарні: рівень репортування підраховано з використанням показників перебувань пацієнтів в стаціонарі в чотирьох закладах, та відвідувань амбулаторних пацієнтів – для одного закладу (даних для двох закладів не було).

Поліклініки: рівень звітування підраховано з використанням показників перебувань пацієнтів в стаціонарі в трьох закладах, та відвідувань амбулаторних пацієнтів – в трьох закладах.

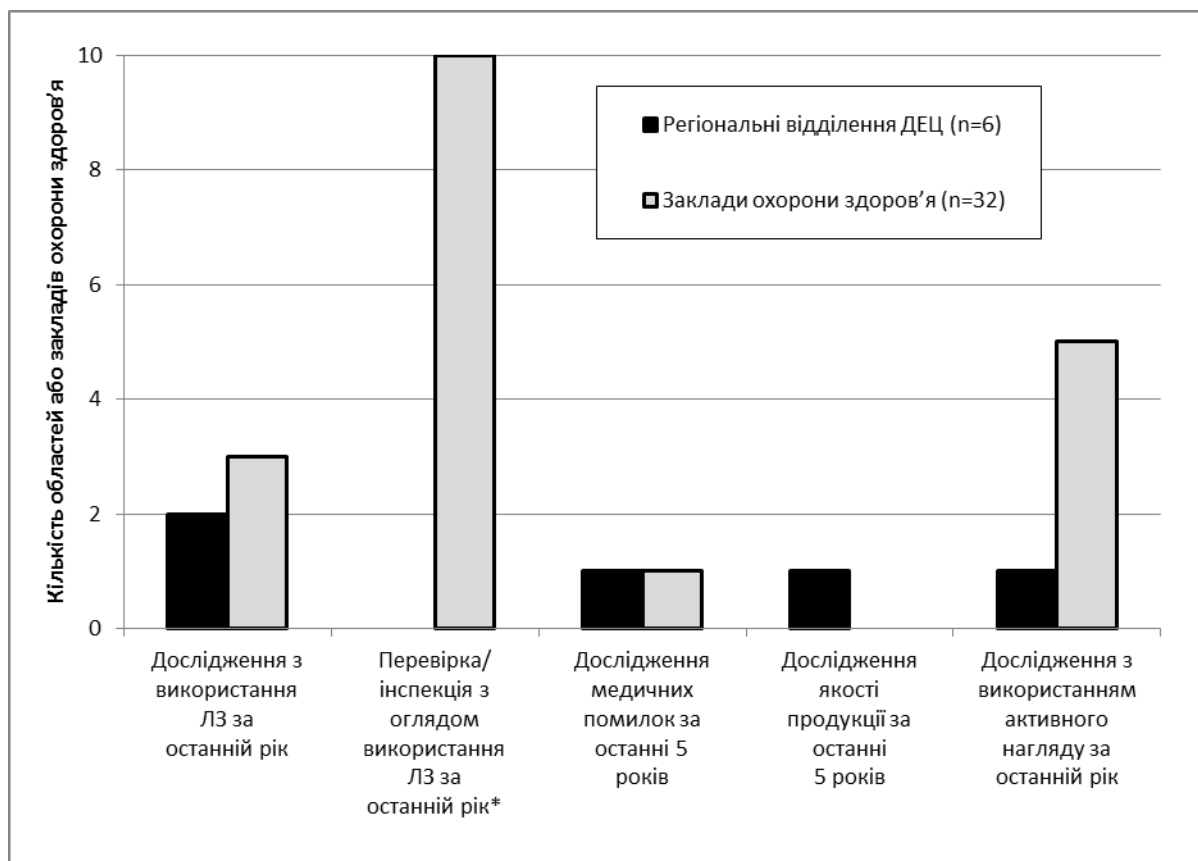
Туберкульозні диспансери: рівень звітування підраховано з використанням показників перебувань пацієнтів в стаціонарі в чотирьох закладах, та відвідувань амбулаторних пацієнтів – в двох закладах.

Центри СНІДу: рівень звітування підраховано з використанням показників перебувань пацієнтів в стаціонарі в шести закладах.

Малюнок 10. Аналіз звітів про ПР ЛЗ, поданих у 2011 році відвіданими закладами охорони здоров'я

Активний нагляд та дослідження з оцінки ризику

У рамках вивчення аналізу та оцінки ризиків команда SPS також запитувала про дослідження щодо застосування ЛЗ, дослідження якості продукції, та дослідження для визначення рівня медичних помилок, а також дослідження з активного нагляду. Відповіді обласних філіалів ДЕЦ та відвіданих закладів охорони здоров'я представлені на малюнку 11.



*не застосовується до звітування обласного рівня

Малюнок 11. Діяльність з оцінки ризику, проведена в відвіданих областях та закладах охорони здоров'я

У відвіданих областях та закладах охорони здоров'я незначна кількість респондентів повідомила про проведені дослідження щодо застосування ЛЗ або участь в них за минулий рік. Однак, 10 з 32 відвіданих закладів (31%) повідомили про те, що протягом минулого року почалося активне впровадження формулярної системи в Україні. Більшість таких заходів була ініційована та проведена членами центрального формулярного комітету і включала деякі елементи перегляду раціонального застосування медичних препаратів. Докладені зусилля є фундаментом для проведення у подальшому раціональної фармакотерапії на засадах доказової медицини та розбудови системи ФН.

П'ять відвіданих закладів (16%) повідомили, що за минулий рік вони брали участь у реалізації пілотного проекту з активного фармаконагляду. Пілотний проект з моніторингу безпеки та ефективності ЛЗ у стаціонарах закладів охорони здоров'я

Житомирської області був реалізований у 2009-2010рр. за участі ДЕЦ та Благодійної організації «Лікарняна каса Житомирської області». В результаті було отримано підтвердження гіпотези, що активний збір інформації про випадки ПР та/ або ВЕ ЛЗ є значно більш результативним, ніж метод спонтанних повідомлень. При цьому отримана інформація є корисною не лише в контексті збору та оцінки даних з безпеки ЛЗ на локальному рівні, але й оцінки якості медичної допомоги, виявленні та мінімізації медичних помилок, проведенню ABC та VEN аналізу тощо. Також стало зрозуміло, що впровадження активного моніторингу стаціонарів з питань безпеки та ефективності ЛЗ в Україні є можливим у закладах охорони здоров'я України.

Команда SPS здійснила пошук публікацій про дослідження з фармаконагляду та безпеки лікарських засобів, які були проведені в Україні. Пошук проводився в повному тексті MEDLINE з використанням пошукової системи EBSCOhost та бази даних PubMed за такими ключовими словами: «Україна», «активний моніторинг медикаментів», «активний моніторинг безпеки», «дослідження з активного нагляду», «нагляд за безпекою», «небажані дії препарату», «активний нагляд за безпекою медикаменту», «побічна дія», «моніторинг побічної дії», «когортний моніторинг», «когортний нагляд», «реакція на медикамент», «моніторинг безпеки медикаменту», «нагляд за безпекою медикаменту», «токсичність медикаменту», «безпека лікарських засобів», «моніторинг безпеки лікарських засобів», «нагляд за медичним препаратом», «післяреєстраційний нагляд», «післяреєстраційний нагляд за продукцією», «моніторинг безпеки», «нагляд за безпекою» та «наглядовий моніторинг». За базою даних GoogleScholar було проведено пошук за такими самими ключовими словами.

Загалом було знайдено шість публікацій – як через пошук, так і за повідомленнями від респондентів (Додаток D). З шести досліджень, проведених в Україні, два використовували методологію активного нагляду, а чотири були побудовані на пасивному (спонтанному) звітуванні (Таблиця 5).

Таблиця 5. Кількість опублікованих досліджень з безпеки ЛЗ та цільових клінічних досліджень з безпеки(ст.ІІІ/ІV), що здійснюються в Україні

	Методологія дослідження/ Фаза дослідження	Загальна кількість	Сектор програм суспільного здоров'я			
			Імунізація/ Вакцинація	ВІЛ/СНІД	Антибіотики	Інші
Опубліковані дослідження з безпеки ЛЗ	Активний нагляд	2	0	0	0	2
	Пасивний нагляд	4	0	0	0	4
	Всього (опубліковані дослідження)	6	0	0	0	6
Активні клінічні дослідження Фаза ІІІ/ІV	Фаза ІІ/ІІІ	8	0	0	0	8
	Фаза ІІІ	106	1	0	9	96
	Фаза ІІІ/ІV	0	0	0	0	0
	Фаза ІV	6	0	1	0	5
	Всього (дослідження)	120	1	1	9	109

SPS також звернули увагу на клінічні дослідження в рамках вивчення досліджень, проведених в Україні, особливо на ті клінічні дослідження (III та IV фази), метою яких було дослідження проблем безпеки ЛЗ. Члени команди SPS провели пошук на ClinicalTrials.gov, базі даних клінічних досліджень⁷⁷, яку підтримує Національний інститут охорони здоров'я США — це реєстр та база даних результатів досліджень, котрі підтримує федеральний уряд та приватні компанії/ особи і які проводяться в США та по всьому світу. Пошук виявив 124 клінічних дослідження, що проводяться в Україні (Додаток Е).

Результати вказують на те, що активні методи ФН в Україні не є масштабними. Зараз в Україні тривають численні клінічні дослідження, однак небагато з них пов'язані із сферами охорони суспільного здоров'я і мають безпеку за цільовий результат.

Можливі наслідки обмежень в аналізі та оцінці ризиків

Коли у сфері суспільного здоров'я не докладено зусиль до генерування та оцінки сигналів, втрачається можливість дізнатися більше про безпеку та ефективність ЛЗ під час їх медичного застосування. За результатами оцінки в Україні відзначається позитивна динаміка щодо звітування про ПР на ЛЗ.

Що стосується ПОСЗ дані про ПР ЛЗ, які проявляються в пацієнтів на АРВ лікуванні, надаються для перегляду та створення протоколів лікування та використовуються при створенні навчальних тренінгових курсів. Щодо фтизіатричної служби, то дані про ПР протитуберкульозних ЛЗ надходять до ДЕЦ у недостатній кількості, що обмежує їх значущість для лікувального процесу. Хоча основні вимоги до активного ФН знаходяться в Наказі МОЗ №898, додатки 9-12, реальне впровадження активного ФН і розробку систем для використання результатів можна покращити.

Рекомендації

- ДЕЦ має продовжувати розробляти стратегії для оптимізації звітування про ПР ЛЗ на рівні закладів охорони здоров'я. Загальний рівень інформування про випадки ПР ЛЗ та вакцин в Україні є дуже високим, однак потенціал для покращення звітування.
- Стратегія ДЕЦ для покращення звітування може включати використання інформаційних технологій для того, щоб зробити цей процес частиною рутинної медичної практики.
- ДЕЦ має розробити стратегії для покращання якості повідомлень про ПР ЛЗ та зменшення надходження дубльованих звітів (згідно з річним звітом ДЕЦ за 2011 р.,⁷⁸ 21% звітів не можна було внести через неповноту заповнення або дублювання).
- ДЕЦ має розробити додаткові методології та інструменти для здійснення аналізу та оцінки ризиків ЛЗ. Оскільки кількість повідомлень в базі даних ДЕЦ

77 <http://www.clinicaltrials.gov/>

78 Державний експертний центр, Міністерство охорони здоров'я України. 2012. *Основні показники ефективності системи фармаконагляду в Україні в 2011 р.*

збільшується, це створює оптимальні умови для аналізу та оцінки ризиків. У зв'язку з цим є сенс з'ясувати можливості інформаційних баз, які використовуються для здійснення аналізу та оцінки ризиків ЛЗ, у тому числі імунобіологічних препаратів

- ДЕЦ має розробити стратегії для впровадження активного ФН в Україні. Дослідження виявило, що метод спонтанного звітування в Україні, як і в усьому світі, є основним методом отримання інформації про ПР ЛЗ. Варто зазначити, що пасивний та активний методи здійснення ФН є взаємодоповнюючими та корисними для виявлення ризиків ЛЗ, їх аналізу та оцінки. При цьому пасивний ФН частіше застосовується для виявлення ризиків, а активний – з метою їх підтвердження. Потреба в активному ФН для оцінки ризиків та/ або сигналу є більш нагальна для ПОСЗ, коли потенційні можливості спонтанного звітування поступаються можливостям активного моніторингу.
- ДЕЦ розглянути можливості залучення об'єднань пацієнтів до здійснення активного ФН
- Асоціаціям споживачів разом із ДЕЦ посилити заходи щодо поліпшення звітування серед споживачів.

Зважаючи на високу захворюваність на туберкульоз та ВІЛ/СНІД в Україні, оптимальним є зосередження можливостей активного ФН у ПОСЗ. Групи для спостереження на базі закладів охорони здоров'я є потенційно цінними джерелами інформації стосовно застосування ЛЗ, ефективності лікування, ПР, припинення лікування, наявного лікування на основі програм/ системи (або, як варіант, дефіциту ЛЗ) та резистентності до ЛЗ.⁷⁹ Прикладом співпраці у когортному ВІЛ - аналізі, яка включає активний нагляд, є співпраця з Міжнародною епідеміологічною базою Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health-sponsored International Epidemiologic Database) при оцінці когортної мережі з ВІЛ/СНІДу. Іншим прикладом співпраці у нагляді за безпекою нових біологічних препаратів є Бразильський Реєстр Біологічних Препаратів.⁸⁰ За співпраці усіх зацікавлених сторін, за умови впровадження реєстрів, пацієнтів ПОСЗ, в Україні варто впроваджувати активний ФН, в першу чергу, у ПОСЗ.

Управління ризиками та повідомлення про ризики

Все частіше визнається необхідність використання даних ФН з метою більш безпечного застосування ЛЗ.^{81,82} Останнім часом акцент зміщується на зосередження зусиль на запобіганні або мінімізації ризиків ЛЗ, а не просто виявленні та зменшенні шкоди ЛЗ після того, як вона вже була заподіяна. Інструмент IPATSPS має ряд

79 Miller, V., J. Nwokike, and A. Stergachis. 2012. Pharmacovigilance and global HIV/AIDS. *Curr Opin HIV AIDS*, 7:299–304

80 Titton, D. et al. Brazilian Biologic Registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(2):145-160

81 U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Safe Use Initiative: Collaborating to Reduce Preventable Harm from Medications. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm187806.htm>.

82 SPS.2009. *Supporting Pharmacovigilance in Developing Countries: The Systems Perspective*. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the SPS Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

показників стосовно управління ризиками та повідомлення про ризики у ФН. Якщо ефективно застосувати такі попереджувальні підходи, то наслідки та кількість випадків заподіяння шкоди через використання ЛЗ значно зменшується.

Використання інформації із зовнішніх джерел

Актуальні для України питання безпеки ЛЗ можна вирішити за використання інформації із зовнішніх джерел, таких як рішення СРА, міжнародних організацій (ВООЗ), що сприяє запобіганню спричиненню можливої шкоди ЛЗ народу України. Ці джерела інформації, до яких країни можуть легко отримати доступ та застосувати для отримання інформації про актуальні на місцевому рівні проблеми – розсилка листів щодо безпеки від ВООЗ,⁸³ такі публікації як *ReactionWeekly*⁸⁴ та попередження з питань безпеки від СРА,⁸⁵ таких як FDA⁸⁶ та ЕМА.⁸⁷

Країни, які не мають оптимальної спроможності генерувати сигнали та оцінювати ризики, можуть та повинні використовувати напрацювання країн з більшою регуляторною потужністю, відстежуючи їх регуляторні рішення та оцінку ризиків ЛЗ. Застосування актуальної регуляторної інформації та інформації з фармаконагляду із зовнішніх джерел — ефективна стратегія для вчасних регуляторних дій.

Управління післяреєстраційного нагляду ДЕЦ має ретельну систему для моніторингу нових повідомлень з безпеки із зовнішніх джерел. Співробітники Управління щоденно перевіряють веб-сайти СРА, в обов'язковому порядку ЕМА та FDA, і проводять перегляд опублікованих даних літератури із використанням систем PubMed та G-I-N (Guidelines International Network website).⁸⁸

У 2011 році, як повідомляє ДЕЦ, в інструкції для медичного застосування 1973 ЛЗ було внесено зміни та доповнення, що ґрунтуються на даних з бази даних ПР ЛЗ ДЕЦ, а також отриманих в результаті моніторингу міжнародних джерел, на основі яких були вжиті зазначені заходи.⁸⁹ Департамент медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДЕЦ в плані подібної інформації в основному, покладається на повідомлення від ВООЗ. У 2011 році Департамент виявив та вжив заходів по одній проблемі з безпеки та розіслав один лист-повідомлення про ще одну окрему проблему.

ДСУЛЗ отримує інформацію про пов'язані із якістю ЛЗ попередження через PIC/S⁹⁰ щодо тієї продукції, яка імпортується в Україну та інші країни Співдружності

83 WHO. 2010. Pharmaceutical Newsletters, issues 1 to 6 .Доступний за адресою <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>

84 Цей журнал пропонує комплексну інформацію про нові надруковані повідомлення про випадки НДП, відкликання препаратів через питання безпечності, зміни в етикетках, дослідження щодо безпечності та інші поточні питання, пов'язані із безпечністю медикаментів; ця інформація надходить від журналів, медіа-релізів, веб-сайтів регуляторних установ і фармацевтичних компаній та бюлетенів з національних центрів. Доступний за адресою <http://adisonline.com/reactions/pages/default.aspx>

85 Members, observers, or associates of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). . Доступний за адресою www.ich.org

86 FDA. 2010. Safety Alerts For Human Medical Products. Доступний за адресою <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm196258.htm>

87 ЕМА.Monthly reports of the CHMP Pharmacovigilance Working Party.Доступний за адресою http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000198.jsp&mid=VC0b01ac0580033aa1

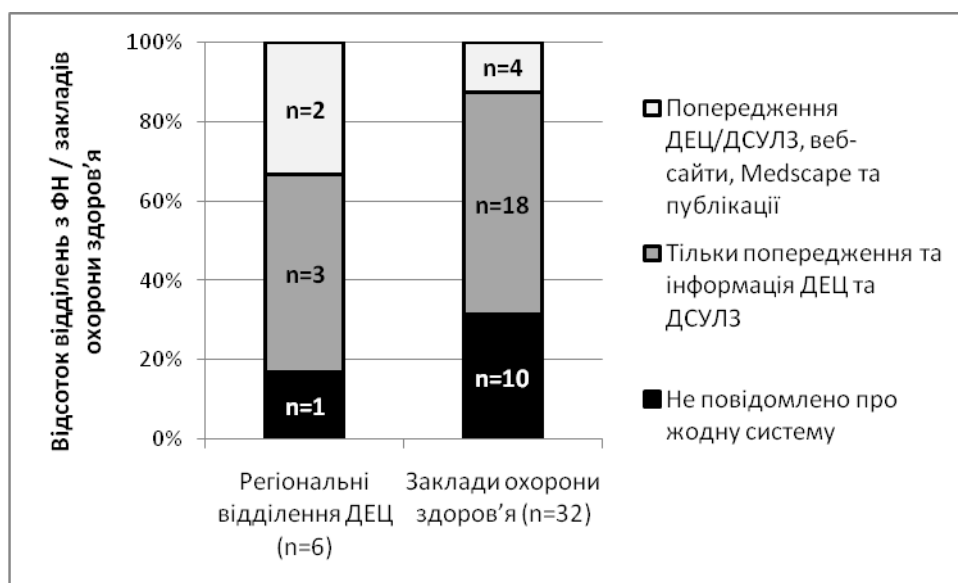
88 <http://www.g-i-n.net/>

89 Державний експертний центр, Міністерство охорони здоров'я України. 2012. *Основні показники ефективності системи фармаконагляду в Україні в 2011 р*

90 <http://www.picscheme.org/>

Незалежних Держав. Ці попередження передаються до територіальних підрозділів ДСУЛЗ через програмне забезпечення *Megapolis*.

Результати дослідження показують, що регіональні відділення з ФН ДЕЦ та заклади охорони здоров'я при вирішенні питань безпеки ЛЗ переважно керуються регуляторними актами МОЗ та ДСУЛЗ (малюнок 12). Два з шести регіональних відділень з ФН ДЕЦ (33%) та чотири з 32 опитаних закладів охорони здоров'я (13%) повідомили, що для виявлення інформації з безпеки ЛЗ ними проводиться перегляд веб-сайтів FDA, Medscape або інших організацій та/ або шляхом перегляду публікацій. В одному з регіональних відділень з ФН ДЕЦ (17%) та в десяти закладах охорони здоров'я (31%) повідомили, що їм не відомі зазначені вище міжнародні пошукові системи, і тому вони не користуються ними у своїй діяльності.



Малюнок 12. Регіональні відділення з ФН ДЕЦ та заклади охорони здоров'я: системи для моніторингу безпеки ЛЗ та вакцин із зовнішніх джерел

Управління ризиками

Управління ризиками включає виявлення, вивчення ризиків та розробку заходів з їх мінімізації у разі потреби. Обов'язковим елементом управління ризиками є оцінка заходів з мінімізації ризиків та їх корекція, якщо це необхідно, та інформування як медперсоналу, так і хворих. Вивчати ризики можна за здійснення ФН рутинним методом, а у разі виникнення проблем (ризиків) – за посиленого ФН.

Рутинний ФН включає спонтанне репортування, збір повідомлень, зворотній зв'язок, виявлення сигналів, аналіз отриманої інформації, своєчасне звітування, створення та надання PSURs. Рутинний ФН також передбачає взаємодію з медичними працівниками, пацієнтами та іншими джерелами надходження інформації.

Додаткові методи ФН передбачають:

- Посилення пасивного/ рутинного нагляду шляхом підготовки стандартизованих форм для ПР ЛЗ, що потребують посиленого нагляду і стимулювання звітування
- Активний нагляд: реперні точки, схеми інтенсивного моніторингу (рецептурного, стаціонарів), реєстри. Фармакоепідеміологічні дослідження: моніторинг ЛЗ, перебіг хвороби, застосування ЛЗ, обсерваційні дослідження, дослідження використання баз даних тощо.
- Післяреєстраційні дослідження

Щодо мінімізації ризиків, то це є можливим шляхом застосування рутинних методів або вжиття додаткових заходів з мінімізації ризиків.

До рутинних заходів належать:

- На етапі розробки ЛЗ:
 - надання назви (щоб запобігти дублюванню іншими продуктами з подібною назвою); форма випуску (розмір, форма та колір лікарської форми та упаковки);
 - інструкція для застосування ЛЗ (наприклад, щодо способу введення, визначення дози тощо);
 - етикетка (особливо для осіб з порушеннями зору);
 - правовий статус відпуску ЛЗ тощо.
- На етапі використання:
 - розробка заходів із попередження можливості введення ЛЗ неправильним/ небезпечним шляхом, особливо, коли ЛЗ вводиться з іншими ЛЗ, що застосовуються небезпечним шляхом;
 - настанови з практик безпеки ін'єкцій для програм імунізації та лікарень з метою убезпечення вживання ін'єкційних ЛЗ;
 - розробка профілактичних заходів випадкового застосування дітьми ЛЗ всередину чи іншим способом;
 - розробка заходів з попередження медичних помилок, заходів з обмеження їх виникнення.

До додаткових методів з мінімізації ризиків належать оповіщення та контроль поставчань.

Оповіщення – навчання, план з інформаційного оповіщення, тобто донесення інформації з безпеки до медичних працівників (листи лікарям, інструкції для лікарів, фармацевтів) і пацієнтам (пам'ятки для пацієнтів, інформація для пацієнтів, картки моніторингу пацієнтів тощо). Оповіщення про ризик – це будь-який обмін інформацією, що стосується наявності, природи, форми, серйозності ризику для здоров'я пацієнта або навколишнього середовища, що передбачає: тренінги, навчальну інформацію для лікарів, форму інформованої згоди для пацієнта (для усвідомлення ризику), спеціальну упаковку для розуміння правильного застосування ЛЗ, сертифікацію та навчання лікарів, фармацевтів, спеціалізовані системи або записи, які використовуються для підтвердження безпеки (наприклад, підтвердження знань лікаря), включення пацієнтів в реєстри (добровільне або обов'язкове).

Контроль поставчань і використання:

- обмежені поставчання тільки в певні установи (наприклад, лікарні);
- поставчання тільки певним лікарям;

- підтвердження відпуску продукції для кожного постачання;
- аудит записів пацієнтів (наприклад, тривалість лікування);
- застосування у пацієнтів тільки за наявності лабораторного контролю тощо.

Політики управління ризиками у в ЄС набули чинності з 22 липня 2012р. не у повному обсязі (модуль VGPVP), оскільки модуль XVI GPVP «Заходи з мінімізації ризиків: набір інструментів та індикаторів ефективності (Risk-minimization measures: selection of tools and effectiveness indicators) планується оприлюднити у III кварталі 2012р.. В ЄС, управління ризиками складається з трьох компонентів – специфікація безпеки, план ФН та оцінка. У деяких НРО є практика, за якою вони повідомляють широкий загал медичних працівників про продукцію, яка вимагає управління ризиками, та публікують відповідні ПУР. Наприклад, у Великій Британії Регуляторне агентство лікарських препаратів та продукції сфери охорони здоров'я кожний місяць публікує список нових ЛЗ та вакцин, що потребують інтенсивного нагляду.⁹¹

В Україні існують окремі елементи управління ризиками. Респонденти Управління ДЕЦ повідомили про те, що існують такі інструменти по управлінню та мінімізації ризиків як інструкції для медичного застосування, листи-оповіщення медичним працівникам «Шановний лікарю», публікації у спеціалізованих медичних виданнях, оприлюднення нової інформації з безпеки ЛЗ на сайті МОЗ та ДЕЦ, проведення лекцій для медичного загалу.

При проведенні опитування SPS використало перелік продукції, визначений FDA як такий, що потребує оцінки ризику та стратегії зменшення шкоди⁹².

Усі респонденти регіональних відділень з ФН ДЕЦ повідомили, що заходи з мінімізації ризиків реалізуються на місцях. З 32 закладів охорони здоров'я, що були відвідані, 24 (75%) мали хоча б один медичний препарат зі списку FDA, і 18 з цих 24 закладів (75 %) повідомили про певні заходи з контролю застосування цих ЛЗ з високим ступенем ризику (малюнок 13). Найчастіше повідомляли про такі стратегії як нагадування або рекомендації системи клінічного або лабораторного моніторингу (наприклад, печінковий моніторинг для невірапіну), обмеження розподілу через спеціалізовані підрозділи третинного рівня, моніторинг ПР ЛЗ протягом прийому ЛЗ, запобігання та моніторинг вагітності, інформаційні матеріали для пацієнтів та тих, кому виписано препарат, а також вимоги до етикетки на продукції.

Стратегії управління ризиками, попри їх існування, не виконувалися в шести з 24 закладів (25%), які повідомили про те, що мають в наявності ЛЗ з високим ступенем ризику, включаючи три з шести обласних лікарень, три з п'яти туберкульозних диспансерів, та один з шести центрів СНІДу.

Програма прекваліфікації ЛЗ, що проводиться ВООЗ та/ або СРА, які, зазвичай, належать до країнРІС/С, є певною гарантією якості, ефективності та безпеки ЛЗ. Прекваліфіковані ЛЗ згодом можуть бути закуплені організаціями з відповідним фінансовим фондом та відсутнім експертним потенціалом з метою подальшого постачання цих ЛЗ у країни з обмеженими фінансовими можливостями для реалізації

91 MRHA. The Black Triangle List June 2012 - UK marketed drugs under intensive surveillance.

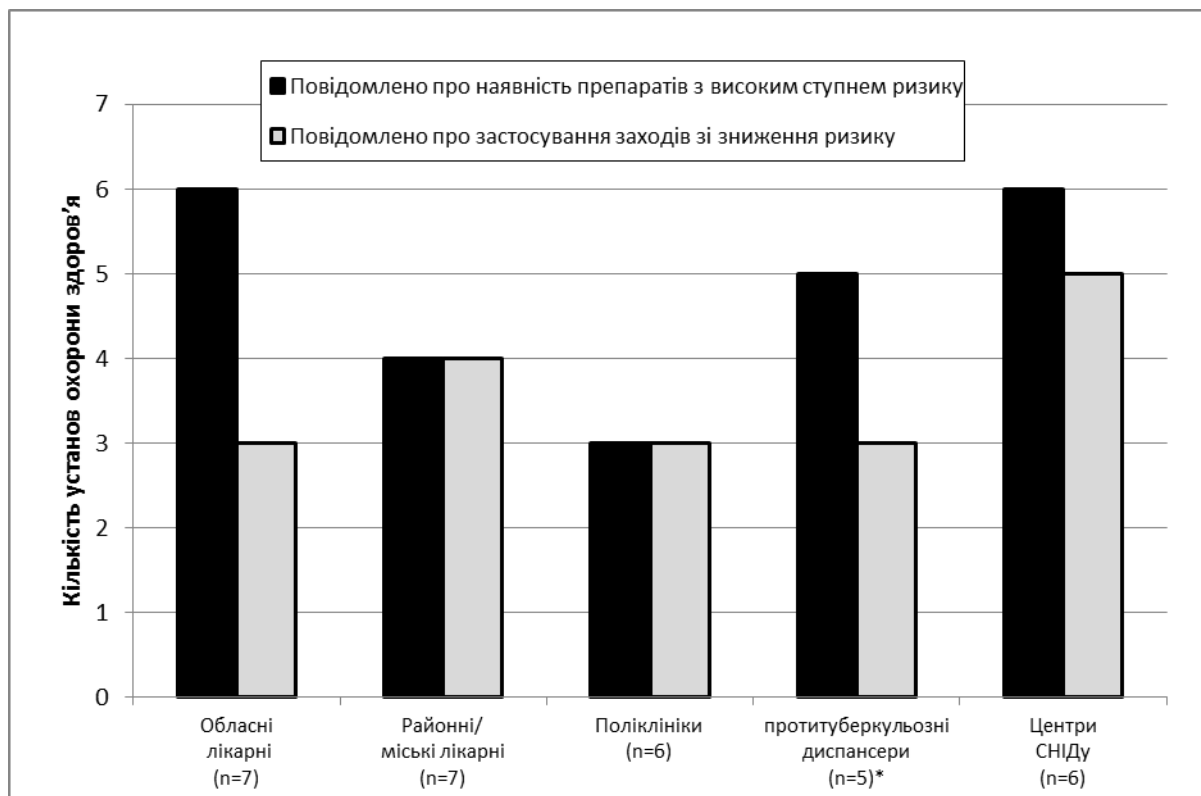
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con152736.pdf>

92 Доступний за адресою

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>

ПОСЗ (лікування туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, малярії). Наприклад, обов'язковою умовою закупівлі ЛЗ за кошти Глобального фонду з метою їх подальшого використання у зазначених національних програмах є вимога для постачальника ЛЗ пройти попередній кваліфікаційний відбір. У разі, якщо його продукція пройшла попередню прекваліфікацію ВООЗ, вона може бути закуплена за кошти Глобального фонду.

Команда SPS запитувала про те, які підходи існують в Україні для відбору постачальників ЛЗ при здійсненні державних закупівель, що забезпечують потреби ПОСЗ, зокрема, шляхом ознайомлення із кваліфікаційними звітами інших країн, які є учасниками PIC/S щодо ЛЗ, які закуповуються. Україна приєдналася до PIC/S 1 січня 2011 р. в якості дійсного члена, що дозволяє їй ознайомлюватися з інформацією про результати інспекцій інших країн - учасниць PIC/S. У результаті проведеного аналізу чинного законодавства України щодо державних закупівель ЛЗ та відповідей ключових респондентів впливає, що в Україні не проводиться прекваліфікація постачальників, а наявність результатів прекваліфікації ВООЗ та СРА не є обов'язковою умовою закупівлі ЛЗ та не розглядається при закупівлі ЛЗ за державні кошти у ПОСЗ.



*В одному з шести відвіданих туберкульозних диспансерів дані були недоступні

Малюнок 13. Заклади охорони здоров'я: впровадження діяльності із запобігання ризикам

Формулярна система та безпека пацієнтів

Фармакотерапевтичні комісії закладів охорони здоров'я (також відомі в деяких країнах як комітети з ЛЗ та терапії) можуть забезпечити надання пацієнтам медичної допомоги, яка виправдовує витрати. Фармакотерапевтичні комісії відповідають за адаптацію, розробку та впровадження ефективного та рентабельного формуляру ЛЗ та за моніторинг всіх ЛЗ, виписаних та виданих пацієнтам з гарантуванням того, що вони безпечні та якісні.

Фармакотерапевтичні комісії можуть мати значний вплив на запобігання появи небажаних наслідків медичного застосування ЛЗ, в тому числі, ПР ЛЗ, шляхом моніторингу та виправлення медичних помилок тощо.⁹³

Наказ Міністерства охорони здоров'я від 22 липня 2009 р. №529⁹⁴ встановлює та призначає сферу відповідальності формулярних комітетів усіх рівнів (Центрального формулярного комітету МОЗ України, регіональних формулярних комітетів, фармакотерапевтичних комісій закладів охорони здоров'я). На додаток до розробки та оновлення формулярів ЛЗ, ці комітети відповідають за здійснення післяреєстраційного моніторингу ЛЗ, внесених до формулярів. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 9 січня 2009 р. №654⁹⁵ встановлює механізми співпраці між ДЕЦ та регіональними (обласними) формулярними комітетами та фармакотерапевтичними комісіями закладів охорони здоров'я (малюнок 14). Регіональні відділення з ФН ДЕЦ беруть участь в роботі формулярних комітетів; клінічні провізори, що входять до складу фармакотерапевтичних комісій, відповідають за моніторинг, аналіз та подання даних з ПР ЛЗ до ДЕЦ як доповнення до моніторингу раціонального застосування ЛЗ.

Під час проведення оцінки команда SPS робила запит про існування формулярних комітетів на кожному рівні та їхню діяльність за минулий рік у вирішенні питань безпеки ЛЗ. ДЕЦ повідомив, що Центральний формулярний комітет МОЗ існує та у разі необхідності розглядає питання безпеки ЛЗ та ФН, включаючи ПР та ВЕ ЛЗ. На регіональному рівні п'ять із шести філіалів регіональних відділень з ФН ДЕЦ (83%) підтвердили, що регіональний формулярний комітет існує, та три з п'яти комітетів за минулий рік впроваджували хоча б один вид діяльності, пов'язаний із безпекою ЛЗ. Оскільки 2011р. був другим роком існування формулярної системи в Україні, то, відповідно, ці комітети зосередили свої зусилля на розробці формулярів і у значно меншій мірі – на питаннях ФН.

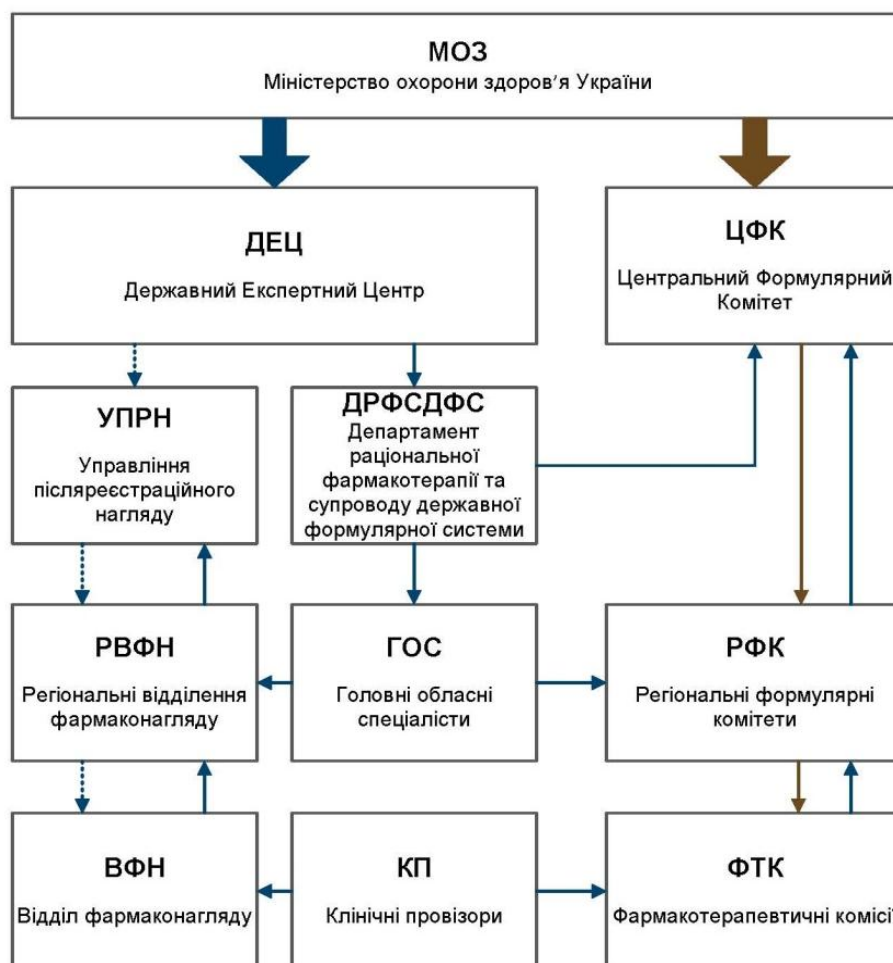
Станом на 01.05.2012 за відповідями ключових респондентів у закладах охорони здоров'я 12 із 32 відвіданих закладів (38 %) мали фармакотерапевтичні комісії, які займалися питаннями створення локальних формулярів. Лише шість з цих 12 комітетів (всі, крім однієї, обласні або міські/ районні лікарні), як було повідомлено, за минулий рік були залучені до діяльності, пов'язаної з безпекою ЛЗ. Жоден із

93 Green, T. and K. Holloway. 2003. Drug and Therapeutic Committees: A Practical Guide. Geneva: WHO. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4882e/>

94 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 липня 2009 р. № 529 "Положення про формулярні комітети Міністерства охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, управлінь охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій"

95 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 9 січня 2009 р. № 654 "Про затвердження Плану заходів щодо покращання здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю лікарських засобів та моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я"

протитуберкульозних диспансерів, за повідомленнями, не має такого комітету і лише один із шести центрів СНІДу має таку структурну одиницю.



Джерело: Державний Експертний Центр

Малюнок 14. Співпраця між структурами, відповідальними за фармаконагляд, та формулярною системою в Україні

Обнадійливо виглядає те, що такі комітети заснуються; деякі вже розробили формуляри і тепер провадять діяльність з раціонального застосування ЛЗ. Регіональні формулярні комітети та фармакотерапевтичні комісії закладів охорони здоров'я можуть потенційно бути ефективним механізмом впровадження раціональної фармакотерапії та безпеки ЛЗ в системі охорони здоров'я України.

Комунікація та дії

Безпосереднім результатом діяльності з ФН є запобіжні заходи щодо несприятливих наслідків застосування ЛЗ, наприклад, внесення змін до етикетки ЛЗ, протоколів лікування, у формуляр, рішення про заборону (тимчасову) застосування ЛЗ, припинення дії реєстраційного посвідчення ЛЗ, розробка та впровадження заходів щодо управління та мінімізації ризиків ЛЗ. Перераховані заходи зазвичай призводять до забезпечення пацієнтів щодо застосування ЛЗ та покращення результатів лікування.

Інформація від респондентів та перегляд документів вказують на те, що обмін інформацією щодо ключових ризиків та дії, вжиті в результаті діяльності з фармаконагляду в 2011р. в Україні на національному рівні, включають:

- щорічне видання всіх чотирьох запланованих випусків журналу “*Раціональна фармакотерапія*”;
- участь Департаменту медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДЕЦ у п’яти телевізійних та радіопередачах, які торкалися питань безпеки вакцин;
- публікацію 37 статей в медичних журналах та їх презентацію на національних семінарах із закордонними учасниками⁹⁶;
- сто двадцять сім листів, що їх ДЕЦ надіслав до відповідальних за здійснення ФН фармацевтичних компаній стосовно випадків неочікуваних ПР ЛЗ, летальних наслідків ПР ЛЗ та випадків відсутності ефективності ЛЗ⁹⁷;
- чотири надісланих листи “Шановний лікарю”: три надіслали компанії стосовно ЛЗ за погодження із Управлінням ДЕЦ, і один надіслав Департамент медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДЕЦ стосовно вакцини.
- щодо інструкцій з медичного застосування препарату: в результаті діяльності ДЕЦ з фармаконагляду та на основі інформації, отриманої з міжнародних джерел, внесено 1 973 зміни і доповнення⁹⁸;
- одна зміна етикетки медичної продукції.
- упродовж 2011 року ДСУЛЗ здійснила п’ятсот три тимчасових припинення, з яких 110 сталися через повідомлення про ПР, 314 в силу незадовільної якості продукції, а 80 – за підозрою у фальсифікації.⁹⁹ При цьому, не відбулося припинення дії жодного реєстраційного посвідчення з приводу невідповідної якості ЛЗ;
- жодне найменування медичної продукції не було відкликано в 2011р. через проблеми з безпекою (за результатами здійснення ФН два найменування було відкликано в 2010 р., три– у 2009р.).

Майже всі ключові респонденти на національному й регіональному рівні та на рівні закладів охорони здоров’я повідомили про те, що повідомлення, пов’язані з безпекою (ПР та/ або ВЕ) ЛЗ швидко передаються співробітникам системи охорони здоров’я зазвичай упродовж 24 - 48 годин.

96 Державний експертний центр, Міністерство охорони здоров’я України. 2012. *Основні показники ефективності системи фармаконагляду в Україні в 2011 р.*

97 Цитовано з того ж джерела.

98 Цитовано з того ж джерела.

99 Державна служба України з лікарських засобів. 10 січня 2012 р. *Основні показники діяльності підрозділів Державної служби України з лікарських засобів, 2011 р.*

Варто зазначити, що це питання порушили багато респондентів на різних рівнях під час проведення оцінки впливу тимчасової заборони застосування ЛЗ на доступ до них. У деяких випадках в Україні наявні були лише одна або дві серії продукції на всю країну, так що її відкликання негайно спричинило нестачу важливої продукції, особливо, коли йшлося про життєво необхідні ЛЗ.

У шести опитаних областях кількість звернень пацієнтів до регіональних відділень з ФН ДЕЦ з питань несприятливих наслідків ЛЗ відрізнялась та коливалась у межах від 8 до 240. Команда SPS використовувала порогове значення в 12 звернень пацієнтів на рік, як критерій активності надання інформації на регіональному рівні з питань безпеки ЛЗ, виходячи з тих міркувань, що будь-який функціонуючий центр може отримувати як мінімум один запит на місяць. У 2011 р. чотири з шести філіалів (67 %) отримували 12 або більше запитів, що стосувалися ФН.

Три з шести філіалів (50%) повідомили про отримання та пересилку за минулий рік хоча б одного листа "Шановний лікарю". Чотири з шести регіональних відділень з ФН ДЕЦ (67%) повідомили про проведення громадської просвітницької роботи з питань ФН як мінімум один раз у 2011 році, а саме: публікацію статей в місцевих засобах масової інформації та виступи на телебаченні/ радіо. Ключові респонденти з усіх чотирьох територіальних підрозділів ДСУЛЗ повідомили про публікацію як мінімум однієї статті, яка стосувалася безпеки ЛЗ, в місцевих засобах масової інформації та/ або про телевізійний виступ на рік. Респонденти також повідомляли, що ЗМІ не виявляли зацікавленості в оприлюдненні об'єктивної інформації з питань безпеки ЛЗ.

На рівні закладів охорони здоров'я розпочинається робота з пацієнтами з питань несприятливих наслідків застосування ЛЗ, зокрема, ПР ЛЗ. Згідно з чинним законодавством України ведення обліку надання таких послуг не передбачається, тому записи такої діяльності рідко реєструються в закладах охорони здоров'я. Ось чому при опитуванні були отримані приблизні дані. Кількість консультацій стосовно питань безпеки ЛЗ, що надавалися у восьми закладах охорони здоров'я, коливалась у межах від 2 до 70 запитів на рік. П'ять із 32 відвіданих закладів (16%) вказали, що проводили пов'язану із фармаконаглядом просвітницьку діяльність для своїх пацієнтів або для широкого загалу щонайменше один раз. .

Респонденти семи з 32 опитаних закладів охорони здоров'я повідомили про те, щовони не отримували листів-звернень «Шановний лікарю» у 2011 р. Інформація щодо безпеки ЛЗ загалом передається персоналу в усній формі на щоденних або щотижневих зборах. Із 32 опитаних закладів 13 (57%) повідомили про те, що не ведуть реєстру документів стосовно призупинення, заборони застосування ЛЗ на ринку у зв'язку з їх невідповідною якістю.

Можливі наслідки обмежень в управлінні ризиками та повідомлення про ризики

Управління ризиками та повідомлення про ризики – компонент ФН, що має суттєвий вплив на запобігання шкоді від ЛЗ. Оцінка виявила, що в Україні вже існують елементи управління ризиками на місцях, однак численні види продукції на ринку потребують певних заходів управління ризиками, а інформація щодо безпеки

лікарських препаратів, яка вже відома, не повністю використовується для поліпшення лікування пацієнтів.

Результати оцінки вказують на те, що в Україні існують інструменти запобігання шкоді від застосування ЛЗ та вакцин. Однак їх використання повинно охоплювати усі цільові групи медичних працівників, бути дієвим, більш потужним та своєчасним у ситуаціях, пов'язаних з безпекою застосування ЛЗ.

Рекомендації

У рамках стратегії управління ризиками:

- МОЗ та ДЕЦ повинні оптимально використовувати практики управління ризиками ЛЗ та регулярно оцінювати вжиті заходи з метою забезпечення застосування ЛЗ.
- МОЗ та ДЕЦ – максимально використовувати наявний інформаційний потенціал з метою активного інформування медичної громадськості з питань безпеки та раціонального використання ЛЗ.
 - МОЗ та ДЕЦ мають розробити та забезпечити функціонування термінової системи оповіщення з питань безпеки ЛЗ.
 - Виробникам ЛЗ слід активізувати процес інформування МОЗ, ДЕЦ та медичної громадськості з питань безпеки ЛЗ.
 - Міністру охорони здоров'я АР Крим, начальникам управлінь охорони здоров'я обласних держадміністрацій та держадміністрацій Києва та Севастополя слід забезпечити надходження інформації з питань безпеки застосування ЛЗ до всіх закладів охорони здоров'я України та медичних працівників у разі її надходження від МОЗ, ДЕЦ та з інших джерел інформації (від ВРП).
- МОЗ та ДЕЦ мають розглянути можливість звернення уваги медичної громадськості та пацієнтів до певних ЛЗ шляхом створення відповідних списків та/ або нанесення позначок на упаковку ЛЗ, чи зазначення інформації в інструкції для їх медичного застосування.
- МОЗ та ДЕЦ, ДСУЛЗ сприяти оприлюдненню об'єктивної інформації з питань безпеки та ефективності ЛЗ та виробів медичного призначення у ЗМІ для широкого загалу медичних працівників та громадян України. Розглянути можливість широкого інформування громадян України щодо наявності Державного реєстру ЛЗ, де міститься офіційна інформація про ЛЗ.
- МОЗ та ДЕЦ розробити інформаційну технологію для виявлення та запобігання наслідкам взаємодії ЛЗ.
- МОЗ, ДЕЦ та Центральному формулярному комітету забезпечити взаємодію системи фармаконагляду та формулярної системи на всіх рівнях
- МОЗ, ДСУЛЗ та ДЕЦ використовувати можливості, які дає членство України в PIC/S в плані доступу до інформації GMP інспекцій та інших регуляторних інформаційних звітів, завдяки чому знизити ризик роботи з ненадійними виробниками ЛЗ та запобігти використанню продукції невідповідної якості ЛЗ

від таких виробників, зменшивши в такий спосіб виникнення несприятливих наслідків використання такої продукції.

- Уряду України надавати підтримку ДЕЦ у залученні та розповсюдженні інформації про безпеку ЛЗ серед ЗМІ.

Графічне представлення поточного положення системи фармаконагляду та нагляду за безпекою виробів медичного призначення на центральному, регіональному, локальному рівнях

Візуалізація системи ФН в цілому та її складових зокрема, а також нагляду за безпекою виробів медичного призначення України була здійснена з використанням інструментів та оціночної шкали ІРАТ. При цьому різні рівні здійснення ФН та нагляд за безпекою виробів медичного призначення оцінювалися за допомогою різних переліків запитань, що передбачено самим оціночним інструментом (ІРАТ).

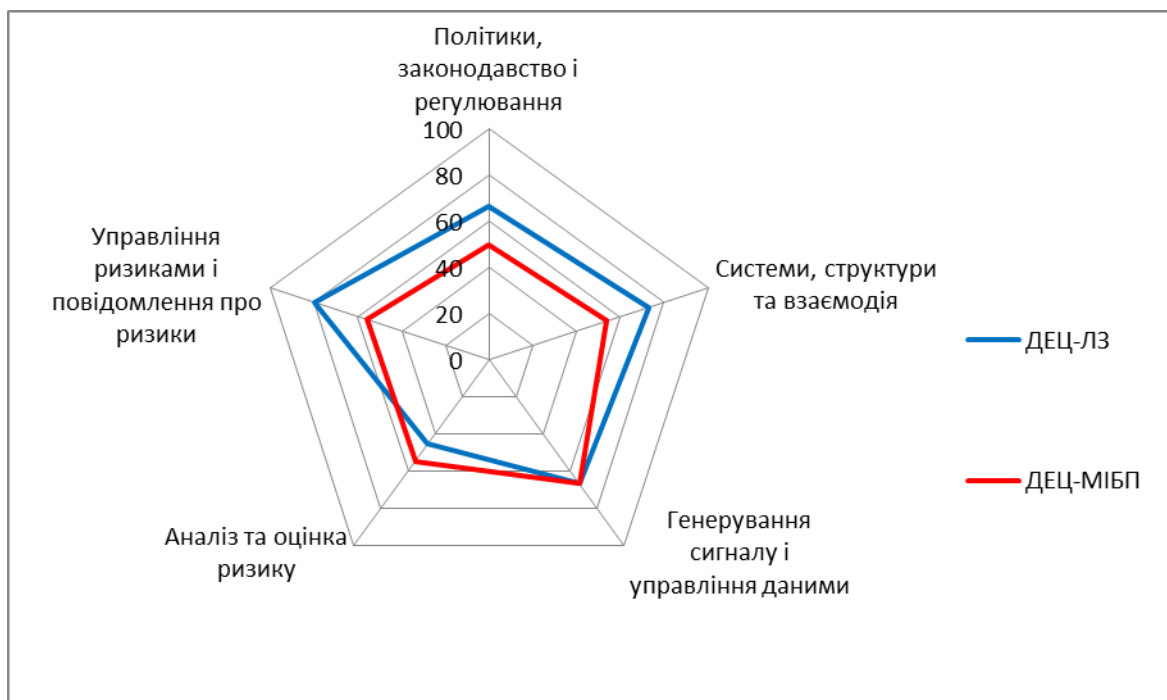
Цифри, що використовувалися при створенні малюнків, були отримані шляхом конвертування відповідей респондентів на запитання оцінки за основними та додатковими показниками у формі «Так» чи «Ні» та з використанням зваженого нарахування балів. Відповідь “Так” щодо основного показника оцінювалась у два бали, додаткового показника – в один бал.

Результати опитування дозволили у графічній формі представити реальну картину сьогодення щодо законодавчої бази, оцінки ризиків, управління ризиками і комунікації, генерування сигналу й управління даними, системи структури та координації системи ФН та нагляду за безпекою виробів медичного призначення в Україні на різних рівнях. Створені діаграми дозволили не тільки оцінити теперішній стан справ щодо здійснення ФН в Україні, але дохнуть у майбутньому відслідковувати динаміку їх змін.

При оцінці ФН на центральному рівні, Управління післяреєстраційного нагляду ДЕЦ використано 25 основних та 15 додаткових показників, а для департаменту МІБП використано 25 основних та 14 додаткових показників, що представлені у додатку А. При оцінці ФН на регіональному рівні (у регіональних відділеннях з ФН ДЕЦ та територіальних підрозділів ДСУЛЗ) було використано 20 основних показників та 12 додаткових. При оцінці ФН на локальному рівні (у закладах охорони здоров'я) було використано 17 основних показників та 11 додаткових.

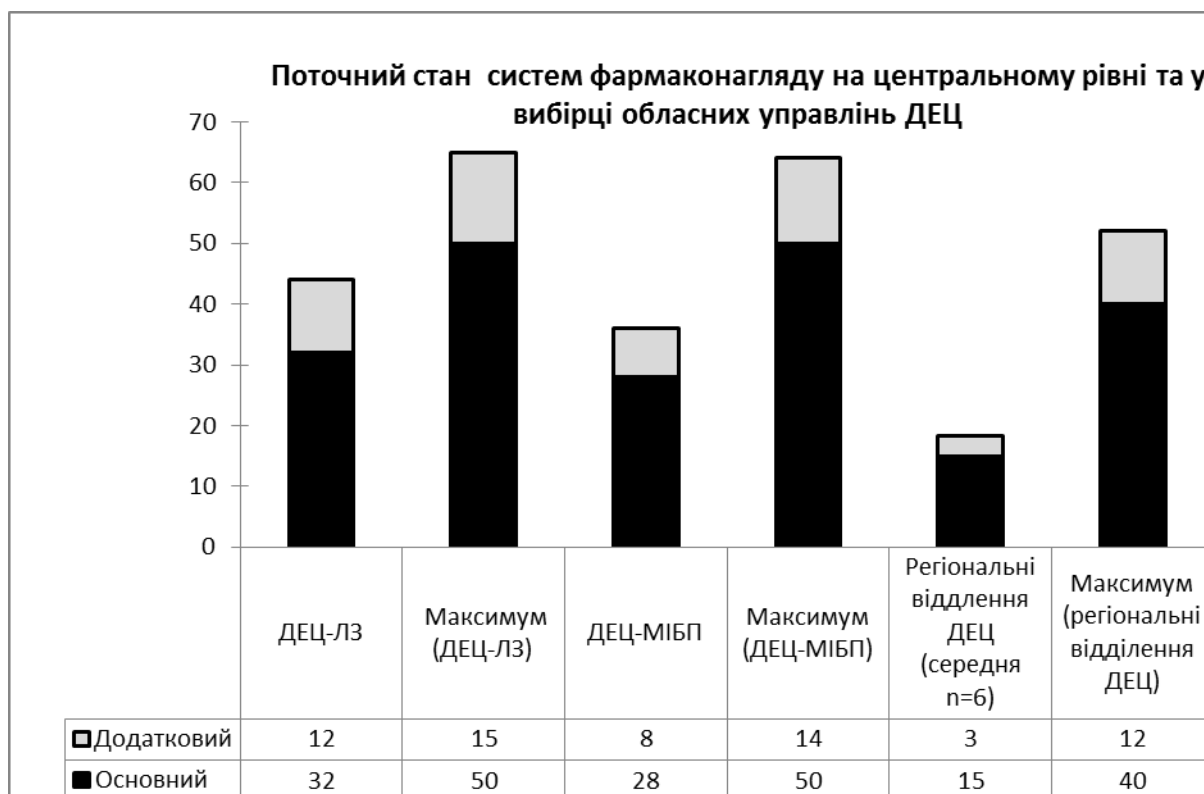
На малюнках 15, 16 та 17 графічно представлено поточну ситуацію щодо ФН на центральному та регіональному рівнях. На малюнку 15 показані бали, що їх набрали Управління післяреєстраційного нагляду ДЕЦ на центральному рівні (синя лінія) і Департамент МІБП та імунопрофілактики ДЕЦ (червона лінія) у формі пелюсткової діаграми. На малюнку 16 показані загальні бали для цих двох центральних відділів і бали регіональних відділень з ФН ДЕЦ.

На малюнку 18 представлений післяреєстраційний нагляд за якістю ЛЗ силами ДСУЛЗ на центральному рівні та середні показники вибірки 4 територіальних підрозділів ДСУЛЗ. На центральному рівні були використані 17 основних та 7 додаткових індикаторів; для територіальних підрозділів такі показники становили 11 та 7 індикаторів відповідно.

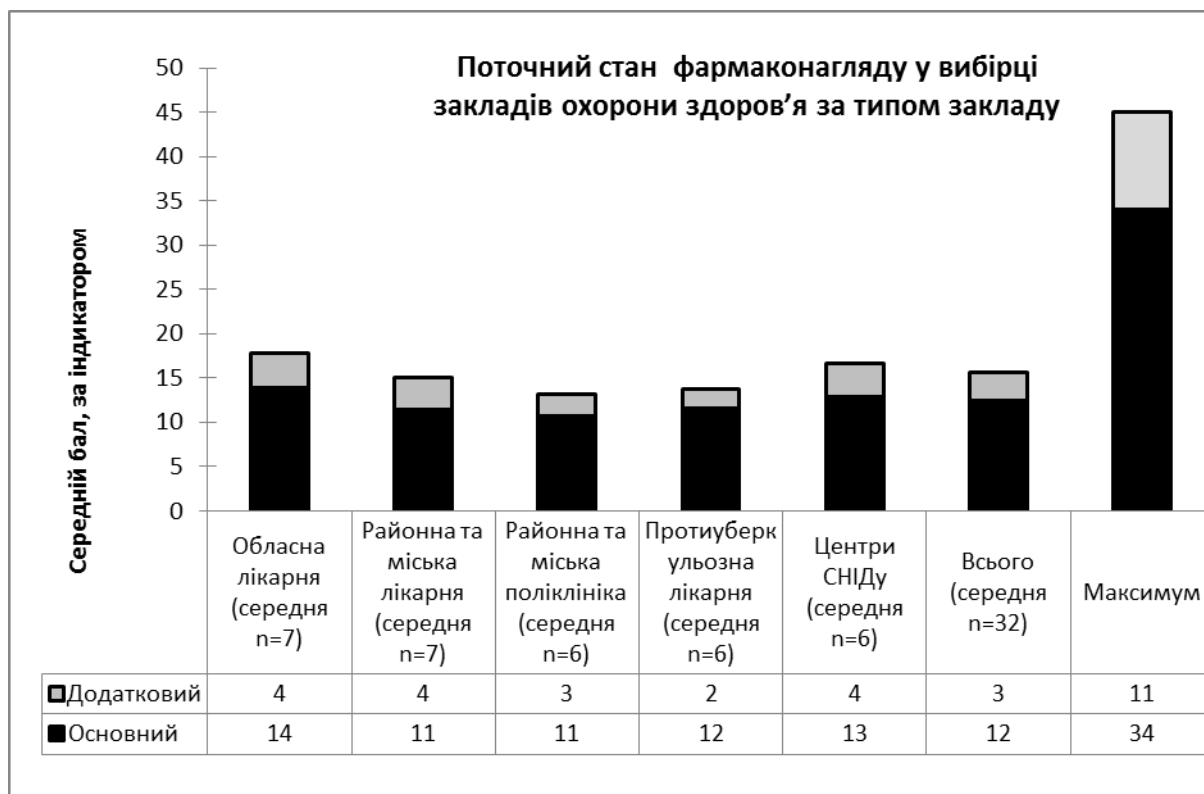


ДЕЦ-ЛЗ: Управління післяреєстраційного нагляду ДЕЦ (лікарські засоби);
 ДЕЦ-МІБП: Департамент медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДЕЦ (вакцини та інші імунобіологічні продукти)

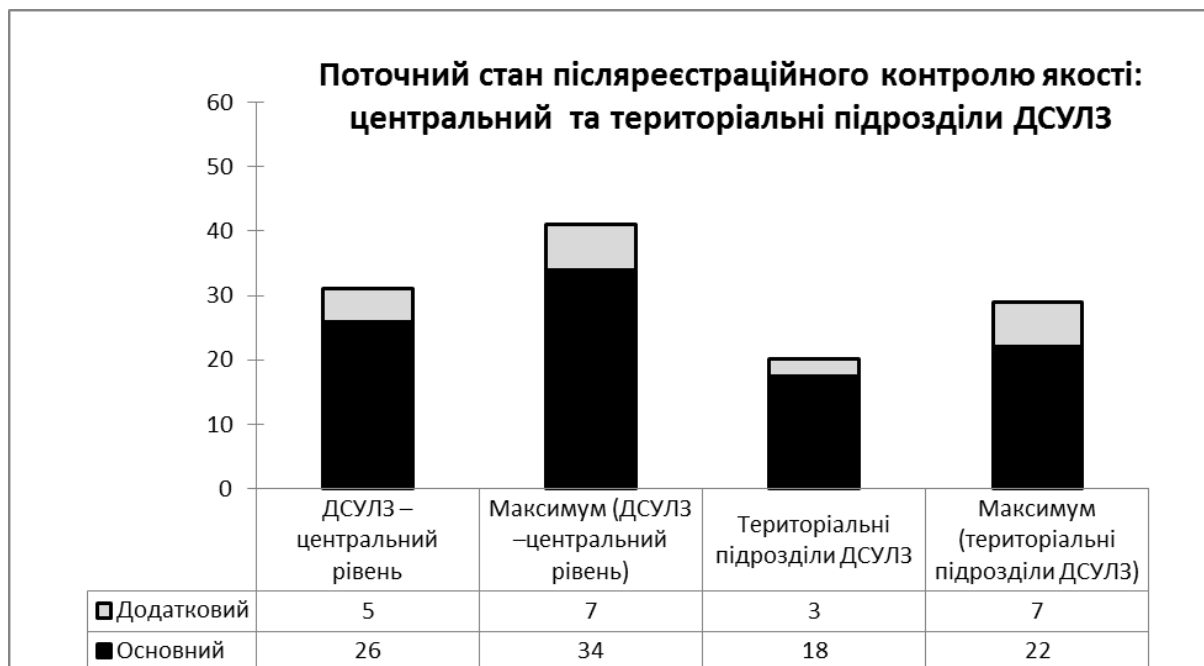
Малюнок 15. Пелюсткова діаграма поточної ситуації національних систем фармаконагляду



Малюнок 16. Поточна ситуація систем фармаконагляду: ДЕЦ (центральный рівень) та вибірка з шести обласних управлінь ДЕЦ



Малюнок 17. Поточна ситуація систем фармаконагляду у вибірці з 32 закладів охорони здоров'я за типом закладу



Малюнок 18. Поточний стан післяреєстраційного контролю якості: ДСУЛЗ (центральний рівень) та вибірка з чотирьох територіальних відділень ДСУЛЗ

ФАРМАКОНАГЛЯД В ПРОГРАМАХ ОХОРОНИ СУСПІЛЬНОГО ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Команда SPS збрала дані щодо рівня здійснення ФН у національних програмах України з імунізації, ВІЛ/СНІДу, туберкульозу та використання отриманих результатів на центральному рівні. Як було зазначено в попередньому розділі, спеціалісти, які збирали дані, інтерв'ювали персонал обласних протитуберкульозних диспансерів та центрів СНІДу в Києві та п'яти областях України. У багатьох з відвіданих закладів охорони здоров'я також здійснюється імунізація громадян, тому там також проводилося опитування щодо безпеки вакцин.

Отримані дані ілюструють ситуацію щодо здійснення нагляду за безпекою ЛЗ у місцях надання медичної допомоги. У цьому розділі надані ключові результати з ФН в програмах з ВІЛ, туберкульозу та імунізації.

Результати

Політики та настанови

Політики та настанови, закладені в основу ПОСЗ, передбачають здійснення нагляду за безпекою та ефективністю ЛЗ, зокрема таких як вакцини, протитуберкульозні та АРВ ЛЗ у форматі загальнодержавного здійснення ФН. Дотримання таких підходів при реалізації ПОСЗ свідчить про те, що країна приділяє належну увагу цим питанням та сприяє забезпеченню належного рівня безпеки ЛЗ та вакцин.

У розрізі реалізації державних програм охорони здоров'я України SPS переглянула протоколи лікування туберкульозу, ВІЛ та імунізації на предмет виявлення у них політик, пов'язаних із здійсненням ФН. У результаті було виявлено, що ці документи містять інформацію щодо ПР відповідних ЛЗ, їх клінічних проявів та заходів з їх усунення чи мінімізації.

Національні протоколи лікування та контролю хіміорезистентного туберкульозу,¹⁰⁰ коінфекцію ВІЛ/ туберкульоз¹⁰¹ та СНІДу¹⁰² містять інформацію щодо токсичності та заміни протитуберкульозних ЛЗ та АРВ ЛЗ, неефективності лікування та заміни, клінічні ознаки та контроль ПР ЛЗ і потенційну взаємодію між ЛЗ.

Протокол від 2006 року стосовно лікування туберкульозу¹⁰³ містить інформацію про перехід на іншу схему лікування у випадку виникнення резистентності до ЛЗ. Як позитивний факт констатуємо про те, що у протоколі АРТ для дорослих та підлітків зазначено про важливість надання пацієнтам інформації про потенційні ПР ЛЗ та

100 "Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз", ухвалений наказом Міністерства охорони здоров'я № 600 (2008) з поправками, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я № 108 (2012)

101 "Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання - туберкульоз та ВІЛ-інфекцію", ухвалений наказом Міністерства охорони здоров'я № 276 (2008)

102 "Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків" ухвалений наказом Міністерства охорони здоров'я № 551(2010)

103 "Про затвердження Інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз" ухвалений наказом Міністерства охорони здоров'я № 385 (2006)

взаємодію між ЛЗ, моніторинг ПР ЛЗ та репортування про них; також згадано про процедуру подання повідомлень про ПР ЛЗ до ДЕЦ, відповідно до Наказу МОЗ України № 898. За винятком резистентності до протитуберкульозних ЛЗ та до АРВЛЗ, операційні плани для національних програм з туберкульозу¹⁰⁴ та ВІЛ¹⁰⁵ не стосуються безпосередньо питань фармаконагляду.

Стосовно вакцин, антитоксинів та алергену туберкульозного, Накази МОЗ України №898, та № 595 “Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів” є підставою щодо здійснення нагляду за безпекою ЛЗ, що використовуються для реалізації Закону України “Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення” та Наказу МОЗ України “Про затвердження Загальнодержавної програми імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб на 2009–2015 роки”.

Системи, структури, та координація зацікавлених сторін

Програми з туберкульозу та ВІЛ не містять підрозділів, де були би визначені питання здійснення ФН, а також у них не йдеться про призначення ключової особи, яка б займалася ФН (Таблиця 6), що не суперечить рекомендаціям ВООЗ щодо інтеграції ФН у державні системи охорони здоров'я¹⁰⁶. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, здійснення фармаконагляду у програмах охорони здоров'я повинно зміцнювати процеси ФН у масштабах країни, виключаючи дублювання активностей у цьому напрямку шляхом оптимізації взаємодії, обміну інформацією та її раціональному використанню та розбудови спроможностей.

Як було зазначено раніше, п'ять із шести відвіданих протитуберкульозних диспансерів (83%) та п'ять із шести відвіданих центрів СНІДу (83%) мають особу, яка є відповідальною за здійснення ФН у закладі охорони здоров'я, хоча ці обов'язки описані у посадовій інструкції лише в трьох з п'яти протитуберкульозних диспансерів та в трьох з п'яти центрів СНІДу.

У кількох з опитаних закладів охорони здоров'я повідомили, що в їх лікувальних установах є накази і внутрішні інструкції щодо здійснення ФН та надання повідомлень про випадки ПР ЛЗ. Детальні СОП щодо зазначених видів діяльності, підписані і формально прийняті, наявні лише в двох з шести центрів СНІДу (33%) і відсутні в усіх шести відвіданих протитуберкульозних диспансерах.

Відповідальність за безпеку післяреєстраційного застосування вакцин та алергену протитуберкульозного, згідно з чинним законодавством України (Наказ МОЗ України №595), покладено на Департамент медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДЕЦ. Ця структура ДЕЦ тісно співпрацює із відділом профілактики інфекційних захворювань Управління громадського здоров'я МОЗ. У разі госпіталізації чи летальних наслідків несприятливих подій після імунізації, як передбачено процедурою, викладеною в Наказі МОЗ № 595, створюються групи центрального або регіонального оперативного реагування.

104 Загальнодержавна програма протидії захворюванню на туберкульоз у 2007-2011 роках.

105 Загальнодержавна програма забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 роки

106 WHO. 2006. The Safety of Medicines in Public Health Programmes. Geneva: WHO.

Таблиця 6. Системи, структури та процедури ФН в програмах з туберкульозу, ВІЛ та імунізації

	Туберкульоз	ВІЛ	Імунізація
Програма виділяє кошти на ФН в бюджеті		X	✓(Міністерство охорони здоров'я та ДЕЦ)
Комунікаційні технології для полегшення звітування та надання інформації про безпеку	✓	✓	✓
Програма має діючу інформаційну службу з питань ФН		✓	✓
Програма видає бюлетень, який містить теми ФН або регулярно друкує такі статті в інших друкованих виданнях			
Програма надавала минулого року навчальний курс підвищення кваліфікації з ФН		✓	

Із цих трьох програм тільки програма імунізації отримує бюджетні кошти на ФН. ВБО «Час життя плюс» на реалізацію цього просвітницького проекту отримала фінансову підтримку від Всеукраїнської мережі людей, які живуть з ВІЛ (Мережа), яка надала кошти в рамках гранту 6 Раунду Глобального Фонду. Розробка матеріалів навчального циклу та проведення тренінгів здійснювалася за участі спеціалістів Управління ДЕЦ, Українського національного тренінгового центру, фахівців з АРТ клініки СНІДу ДУ «ІЕІХ ім. Л.В.Громашевського НАМНУ» за сприяння бюро ВООЗ в Україні.

Згідно з чинним законодавством України (Наказ МОЗ №898) лікарі, які займаються лікуванням та профілактикою туберкульозу та ВІЛ/СНІДу, надають повідомлення про випадки ПР ЛЗ до Управління ДЕЦ через регіональні відділення з ФН ДЕЦ. Для державних програм з ВІЛ/СНІДу та туберкульозу у чинному законодавстві України не прописані чіткі механізми взаємодії та координації діяльності з питань безпеки та ефективності ЛЗ між цими програмами та установами, що займаються питаннями післяреєстраційного нагляду за ефективністю та безпекою ЛЗ. Винятком є програма з імунізації, про що було зазначено вище.

Міністерство охорони здоров'я має денну «гарячу» телефонну лінію, куди людина може подзвонити, щоб отримати загальну інформацію щодо надання медичної допомоги та проведення фармакотерапії. При цьому питання стосовно конкретних ПОСЗ адресуються безпосередньо до персоналу програм.

Програма з ВІЛ має цілодобову безкоштовну телефонну "гарячу лінію", яка фахово інформує абонентів з питань ВІЛ, включаючи інформацію про ПР та безпеку ЛЗ. Благодійний Фонд «Розвиток України» (БФРУ) із грудня 2011 має цілодобову телефонну "гарячу лінію" з питань туберкульозу для реагування на запити від громади та пацієнтів. Згідно з відповідями ключових респондентів серед запитань, на які відповідає БФРУ, не було зазначено ФН або ПР ЛЗ. Однак, серед трьох тисяч отриманих протягом місяця дзвінків поодинокі стосувалися побічних реакцій.

У відвіданих протитуберкульозних диспансерах та центрах ВІЛ/СНІДу респонденти відповідали, що пацієнтів інформують про ПР ЛЗ в аспекті здійснення лікування згідно

із протоколом. Один із шести центрів СНІДу повідомив, що в них є “телефон довіри”, куди можна подзвонити та отримати консультацію з питань передачі ВІЛ - інфекції, підходів до її діагностики та лікування, а також поцікавитися питаннями ПР АРВ ЛЗ. У двох центрах повідомили, що у них є конкретна людина, яка призначена відповідати на запити пацієнтів про ПР ЛЗ.

Жодна з трьох ПОСЗ не видає на регулярній основі бюлетеня з безпеки ЛЗ та ФН та не публікує регулярно статті про ПР ЛЗ, наприклад, у журналі “*Раціональна фармакотерапія*”.

У 2011р. Український національний тренінговий центр Всеукраїнської благодійної організації (ВБО) «Час Життя Плюс», у рамках проекту «Кадровий потенціал та якісні послуги як ланки надання допомоги ЛЖВ в Україні», який реалізовується в рамках програми «Підтримка профілактики ВІЛ та СНІД, лікування та догляд для найуразливіших верств населення в Україні», що впроваджується ВБО «Всеукраїнська мережа ЛЖВ» за підтримки Глобального фонду для боротьби зі СНІД, туберкульозом та малярією, здійснив розробку циклу тематичного удосконалення лікарів «Фармаконагляд: контроль побічних реакцій та ефективності антиретровірусних лікарських засобів при лікуванні пацієнтів з ВІЛ-інфекцією» (38 академічних годин + 1 година тестування). Цей цикл було затверджено у системі державної медичної післядипломної освіти на базі Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (експертна технічна підтримка у розробці, проведенні та сертифікації навчальних програм для підготовки кадрів національної системи лікування та підтримки хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, ВІЛ/ТБ та ВІЛ/ТБ/СНІД в Україні). Здійснено фінансування розробки навчальної програми та проведення трьох тренінгів для 72 спеціалістів, які опікуються профілактикою та лікуванням ВІЛ/СНІДу, та співробітників регіональних відділень з ФН ДЕЦ.

Чотири із шести відвіданих центрів СНІДу (67%) повідомили, що більше 5% їх лікарів відвідали ці навчання. Жодних тренінгів з ФН не було організовано та проведено у рамках реалізації державної програми з туберкульозу в 2011 році, хоча Державна служба висловила зацікавлення в запровадженні такої діяльності. Жоден із шести відвіданих протитуберкульозних диспансерів не повідомив, що їх персонал відвідував будь-яке навчання з питань ФН.

Двоє фахівців Департаменту МІБП та імунопрофілактики ДЕЦ були учасниками семиденного навчання ВООЗ в минулому році, котре включало теми ФН. Один фахівець Управління ДЕЦ у 2010р. пройшов тренінг ВООЗ з ФН у м.Женеві. П'ять фахівців Управління ДЕЦ у листопаді 2011р. пройшли п'ятиденний тренінг ВООЗ, організований в Україні з питань ФН та когортного моніторингу несприятливих подій лікування ВІЛ/СНІДу.

Співробітники ДЕЦ та Відділу профілактики інфекційних захворювань Управління громадського здоров'я МОЗ беруть участь у запланованих тренінгах і семінарах МОЗ, де розповідають про безпеку вакцин.

Генерування сигналу та управління даними

Програми з туберкульозу та ВІЛ не ведуть власних баз даних ПР ЛЗ. Однак, програма з ВІЛ збирає дані про заміни АРВ, зокрема через виникнення ПР ЛЗ та відсутність ефективності, котрі аналізує та відображає у своїх звітах.

Управління ДЕЦ веде національну базу даних про ПР ЛЗ, а Департамент МІБП та імунопрофілактики ДЕЦ веде центральну базу даних для ПВПР.

Персонал усіх трьох ПОСЗ знав про існування форми №137/о для спонтанного звітування про ПР та ВЕ ЛЗ, затвердженої Наказом МОЗ № 898. Ця форма була наявна в усіх шести протитуберкульозних диспансерах (100%) та в п'яти з шести відвіданих центрів СНІДу (83%), хоча в одному протитуберкульозному диспансері повідомили, що ніколи її не використовували.

Аналіз та оцінка ризиків

Без наявності надійних механізмів для відстеження та оцінки ризиків та переваг нових АРВ ЛЗ у програмах, що є можливим у співпраці із національними центрами з ФН, поява серйозних ПР в контексті швидкого поширення АРТ може відчутно зашкодити авторитетові та результативності програми.¹⁰⁷ Подібні проблеми можуть виникнути і при впровадженні інших нових ЛЗ, наприклад, МІБП та нещодавно схвалених вакцин. У рамках реалізації ПОСЗ слід збирати і фіксувати дані про те, в якій кількості пацієнтів виникали ПР серед загальної кількості пацієнтів, котрі отримують лікування.¹⁰⁸ Цю інформацію можна буде використовувати для розрахунку частоти виникнення ПР ЛЗ (відомий знаменник – кількість пацієнтів, які отримали лікування).

У разі виникнення ПР ЛЗ лікар зазначає це у первинній медичній документації пацієнта та надає карту-повідомлення про випадок ПР ЛЗ до Управління ДЕЦ. Управління ДЕЦ надає інформацію, що міститься у базі даних ПР ЛЗ ДЕЦ, про ПР протитуберкульозних та АРВ ЛЗ, повідомлення про які надійшли від лікарів закладів охорони здоров'я, протитуберкульозних диспансерів та центрів ВІЛ/СНІДу протягом 2011 р. (табл. 7).

Як можна побачити з таблиці 7, поточний рівень звітування про ПР, що виникли при медичному застосуванні протитуберкульозних ЛЗ, є дуже низьким, хоча відомо, що ПР на протитуберкульозні ЛЗ є досить поширеними та виникають у межах від 5,5% до 57,8% пацієнтів¹⁰⁹. При цьому, ПР протитуберкульозних ЛЗ можуть стати причиною відміни препарату у 43,42% випадків.¹¹⁰

Із шести відвіданих протитуберкульозних диспансерів два (33%) повідомили, що ведуть реєстр пацієнтів, у яких виникали ПР при застосуванні ЛЗ, тому вони змогли

107 WHO. 2009. *A Practical Handbook on the Pharmacovigilance of Antiretroviral Medicines*.

Доступний за адресою http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547949_eng.pdf

108 WHO. 2006. *Safety of Medicines in Public Health Programs: Pharmacovigilance, an Essential Tool*.

Доступний за адресою

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf

109 Xia Y. et al Design of the Anti-tuberculosis Drugs induced Adverse Reactions in China National Tuberculosis Prevention and Control Scheme Study (ADACS). *BMC Public Health* 2010, 10:267

<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/10/267>

110 Николаева О.Д.: [Побічні ефекти хіміотерапії в пацієнтів із туберкульозом легенів та супутніми хворобами]. Лікувальна справа 2003:74-78.

повідомити про відсоток пацієнтів, у яких виникали ПР або чиє лікування виявилось неефективним.

П'ять із шести відвіданих центрів СНІДу (83%) ведуть такі реєстри і змогли надати дані щодо відсотку пацієнтів, які отримували АРТ та у яких виникли ПР (від 0,35% - 13%), але лише в одного з центрів були наявні дані щодо неефективності лікування.

Таблиця 7. Аналіз повідомлень про ПР протитуберкульозних, АРВ ЛЗ та МІБП, що надійшли до ДЕЦ упродовж 2011 р.

		Протитуберкульозні ЛЗ	АРВ ЛЗ	Вакцини, антитоксини та алерген туберкульозу
Спонтанні повідомлення про ПР та ПВПР (всі)	Кількість повідомлень	281	387	34286
	Розрахунковий відсоток	0,06%	1,45%	0,27%
	Кількість повідомлень на один мільйон осіб	562	14484	2,743
	Очікуваний відсоток	5,5 % ^a	8% ^b	Немає даних
Повідомлення про серйозні непередбачені ПР та ПВПР	Кількість повідомлень	0	0	Немає даних
	Розрахунковий відсоток	0%	0%	Немає даних
	Кількість повідомлень на один мільйон осіб	0	0	Немає даних
	Очікуваний відсоток	0-0,1% ^c	0-0,1% ^c	0-0,1% ^c

a = мінімальна кількість пацієнтів на протитуберкульозних лікарських препаратах, які зазнали побічних реакцій. Ця цифра може змінюватись залежно від кількості населення, яке отримує лікування, визначення побічних реакцій та тривалості лікування.

b = джерело: *MSF Antiretroviral therapy in primary healthcare: experience of the Khayelitsha programme in South Africa: case study*. <http://www.who.int/hiv/amds/case8.pdf>. Ці дані щодо кількості пацієнтів, яким потрібно змінити конкретний препарат через побічні реакції.

c = SPS Program. 2009. Indicator-Based Pharmacovigilance Assessment Tool: Manual for Conducting Assessments in Developing Countries. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the SPS Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNADS167.pdf

Токсичність, викликана ЛЗ, часто є найпоширенішою причиною заміни чи припинення лікування в пацієнтів, які отримують АРТ.^{111,112} Програма з ВІЛ в Україні регулярно збирає дані про заміни та припинення АРТ. Відстеження заміни АРТ та припинення лікування у ПОСЗ через виникнення ПР, з одного боку, може бути одним з інструментів для відстеження і обліку ПР та вивчення проявів ПР ЛЗ у великій когорти

111 d'Arminio Monforte A., A. C. Lepri, G. Rezza, et al. 2000. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS* 14(5): 499–507.

112 Zhou et al. 2007. Experience with the use of a first-line regimen of stavudine, lamivudine and nevirapine in patients in the TREAT Asia HIV Observational Database. *HIV Medicine* 8: 8–16.

людей з ВІЛ, а з другого – буди дієвим чинником, що впливає на підходи до проведення лікування та раціонального вибору ЛЗ.

Також дані, зібрані в програмі *eTB Manager*, яку наразі поширює по всій країні програма з туберкульозу за допомоги SPS та за фінансування USAID, покращить процеси відстеження замін та припинення лікування в пацієнтів, які лікуються від туберкульозу та МРТБ.

Департамент медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДЕЦ надав дані про частку пацієнтів, які зазнали ПВПР, серед загальної кількості пацієнтів, які отримували вакцини, антитоксини та алергени туберкульозний за 2011 рік (Таблиця 7).

Із вересня 2011 року Департамент почав збирати інформацію про підозрювані випадки неефективності МІБП, згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 595 та №898. Упродовж вересня-грудня 2011 року було отримано 83 повідомлення про такі випадки.

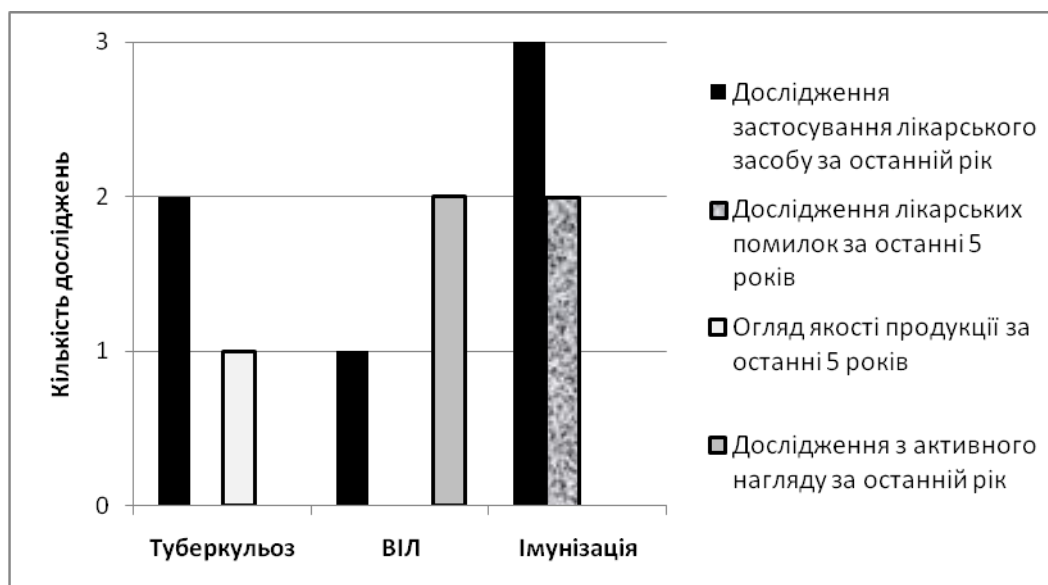
У рамках збору інформації про аналіз та оцінку ризиків команда SPS оцінила зусилля програм з туберкульозу, ВІЛ та імунізації щодо безпеки ЛЗ та вакцин, їх якості та раціонального застосування. Поточні зусилля є мінімальними (малюнок 19) та відображають обмежену участь ПОСЗ у ФН.

У 2011 р. було проведено кілька розслідувань застосування ЛЗ, переважно програмою з імунізації. Розслідування стосувалися медичних помилок, включаючи пов'язані із проведенням щеплення вакциною БЦЖ.

На момент цієї оцінки програма з туберкульозу готувалася проводити дослідження практики призначень ЛЗ у протитуберкульозних диспансерах за підтримки USAID. Україна була однією з країн, включених до списку досліджень ВООЗ, яке проводилося в багатьох країнах стосовно якості протитуберкульозних ЛЗ.¹¹³

За останні п'ять років лише програма з ВІЛ була активно задіяна у заходах ФН: в одному дослідженні за підтримки ВООЗ вивчався рівень резистентності до АРВ препаратів. Крім цього, один центр СНІДу брав участь у регіональному дослідженні, яке включало різні типи закладів охорони здоров'я. Пошук в літературі не дав результатів щодо додаткових досліджень, окрім вищезазначених.

113 WHO. 2011 Survey of the quality of anti-tuberculosis medicines circulating in selected newly independent states of the former Soviet Union. Geneva: WHO. Доступний за адресою http://apps.who.int/prequal/info_applicants/qcclabs/monitoring_documents/TBQuality-Survey_Nov2011.pdf



Малюнок 19. Діяльність з оцінки ризику, проведена в програмах з туберкульозу, ВІЛ та імунізації

Управління ризиками та повідомлення про ризики

Програма з туберкульозу та програма з ВІЛ не займаються регулярним моніторингом нової інформації з питань безпеки застосування ЛЗ та їх якості з усіх доступних джерел інформації, оскільки ці питання належать до компетенції ДЕЦ та ДСУЛЗ. Такого плану інформацію зазначені структури надають до ПОСЗ, надсилають напряму до закладів охорони здоров'я через систему інформування МОЗ та використовуючи ресурс регіональних відділень з ФН. У свою чергу, персонал ПОСЗ центрального рівня надсилає інформацію з питань безпеки, яку вони отримують, до відповідних установ.

Жодна з програм не веде обліку вилучення ЛЗ через проблеми якості, що не суперечить положенням чинного законодавства України. Останнє зумовлено тим, що вилучення з обігу неякісних ЛЗ передбачає заборону їх медичного застосування. Процеси заборони неякісної фармацевтичної продукції та обліку вилучених з обігу ЛЗ є компетенцією ДСУЛЗ.

Респонденти поінформували про випадок заборони імунобіологічного ЛЗ, оскільки при перевірці не було виявлено проблем із якістю даного ЛЗ, заборону було скасовано. Але на період дії заборони ЛЗ імунізацію було припинено у зв'язку з обмеженим числом серій цього ЛЗ на ринку, що призвело до порушення графіку імунізації.

Головні респонденти повідомили про наявність невідповідностей між положеннями чинного законодавства, зокрема Наказів №809 та № 898, у частині взаємодії ДЕЦ та ДСУЛЗ при виявленні ПРЛЗ. Згідно з одним з положень Наказу №809, повідомлення від МОЗ та територіальних підрозділів ДСУЛЗ про неочікуваній ПР та/ або летальні випадки внаслідок використання однієї або кількох серій ЛЗ є підставою для тимчасового призупинення їх обігу до з'ясування якості ЛЗ. Наказ №809 стверджує, що однією з підстав вилучення ЛЗ з обігу «є підтвердження повідомлення про виникнення непередбаченої ПР та/ або смерть людини в результаті застосування серії

або серій ЛЗ», але Наказ не визначає, хто саме має підтверджувати таке повідомлення. Відповідно до Наказу №898 відповідальність за оцінку причинно-наслідкового зв'язку між ПР та підозрюваним ЛЗ несе ДЕЦ при надходженні такої інформації до ДЕЦ. Як наслідок такої невідповідності процес призупинення обігу ЛЗ є недостатньо чітким і призводить до передчасного вилучення серії (серій) ЛЗ з обігу, тобто до моменту встановлення причинно - наслідкового зв'язку між застосуванням підозрюваного ЛЗ та ПР. Респонденти також повідомляли про необхідність введення до Наказу №809 додаткових положень стосовно повернення до обігу серії (серій) ЛЗ, включаючи МБП, у випадку відсутності причинно-наслідкового зв'язку між ПР та застосуванням підозрюваного ЛЗ і стосовно зазначення точного місця відбору зразків у разі необхідності проведення контролю якості серії (серій) ЛЗ, що підозрюється у виникненні ПР

Відповіді ключових респондентів вказують на те, що участь персоналу програми з туберкульозу на центральному рівні в управлінні ризиками передбачає перегляд протоколів лікування щодо їх відповідності міжнародним рекомендаціям та врахування локальних даних стосовно безпеки ЛЗ, а також надання рекомендацій з клінічного управління ПР ЛЗ.

Національні принципи передбачають дотримання певних підходів до проведення лікування МРТБ у закладах охорони здоров'я третинного рівня¹¹⁴. Відповідно незабаром виникне потреба у навчанні лікарів перед тим як вони зможуть почати лікувати пацієнтів протитуберкульозними ЛЗ другого ряду відповідно до умов нещодавно отриманого гранту від фонду «GlobalDrugFacility».

У програмі ВІЛ/СНІДу діяльність з управління ризиками, крім періодичного перегляду протоколів лікування та рекомендацій щодо профілактики та надання допомоги при виникненні ПР ЛЗ, передбачає проходження усіма лікарями сертифікаційного курсу, перш ніж вони почнуть призначати АРВ. Темі цього навчального курсу включають конкретні рекомендації стосовно протипоказань до застосування АРВ ЛЗ і вимоги до проведення початкового та поточного моніторингу стану пацієнтів, наприклад, функції печінки, нирок, стану імунної системи перед призначенням відповідних АРВ ЛЗ, з метою зменшення ймовірності виникнення ПР.

Щодо програми імунізації: департамент медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДЕЦ на пряму співпрацює з відділом профілактики інфекційних захворювань Управління громадського здоров'я МОЗ у діяльності з управління ризиками та обміну повідомленнями про ризики. Крім перегляду протоколів імунізації, ДЕЦ допомагає Міністерству охорони здоров'я проводити тренінги з питань безпеки та розсилає листи до закладів обласного та місцевого рівнів із запитом на проведення конкретних тренінгів. Департамент також допомагає виявляти та просувати впровадження технологій, таких як самознищувальні шприци, які зменшують ризики застосування ЛЗ.

У 2011 році програма ВІЛ провела кілька громадських та місцевих просвітницьких заходів, один з яких стосувався безпосередньо безпеки ЛЗ (це була стаття про ЛЗ, котрі можуть бути шкідливим під час вагітності). Представники SPS запитували у

114 "Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз" ухвалений Наказом Міністерства охорони здоров'я № 600 (2008) зі змінами, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я № 108 (2012).

представників трьох НУО України про проведення ними роботи з питань безпеки застосування ЛЗ, включаючи просвітницьку діяльність серед громадськості та пацієнтів ПОСЗ з туберкульозу та ВІЛ в Україні. Лише НУО «ЛЖВ» повідомила про проведені ними заходи із зазначених питань у 2011 році. Департамент медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДЕЦ в 2011 році отримав приблизно 600 дзвінків, однак не всі вони стосувалися питань безпеки: багато з них стосувались доз та показань.

У 2011 році фахівці ДЕЦ та відділу профілактики інфекційних захворювань Управління громадського здоров'я МОЗ дали приблизно 15 радіо- та телевізійних інтерв'ю, хоча не всі з них стосувалися безпосередньо питань безпеки вакцин.

Рекомендації

- МОЗ визначити мінімальні вимоги до здійснення ФН у ДПОЗ. Таким вимогами можуть бути: створення плану заходів щодо здійснення ФН у рамках ДПОЗ, призначення фахівця, який би відповідав за реалізацію цих планів у ДПОЗ та був би сполучною ланкою з ДЕЦ, включення індикаторів ФН до загальних програмних індикаторів (наприклад, показника замін, що сталися через виникнення ПР ЛЗ).
- Державній службі України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДУ та інших соціально небезпечних захворювань (Держслужба України з соцзахворювань) висвітлити у Загальнодержавній програмі забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД та у Загальнодержавній програмі протидії захворюванню на туберкульоз питання здійснення ФН.
- Удосконалити репортування ПР та управління даними по всіх загальнодержавних програмах:
 - Згідно з чинним законодавством України у розрізі загальнодержавних підходів до здійснення ФН та реалізації ПОСЗ з ВІЛ/СНІДУ та туберкульозу, керівникам закладів охорони здоров'я, де застосовуються протитуберкульозні та АРВ ЛЗ, забезпечити відповідне надання інформації про випадки ПР цих ЛЗ медичними працівниками.
 - З метою активації та оптимізації звітування про ПР ЛЗ, МОЗ та Держслужбі України соцзахворювань розглянути можливість включення інтерактивної форми карти-повідомлення про ПР та/ або ВЕ ЛЗ до електронної медичної документації у форматі електронної технології eTV Manager.
- МОЗ, ДЕЦ та Державним службам, відповідальним за ПОСЗ з ВІЛ/СНІДУ та туберкульозу, на законодавчому рівні розробити та впровадити підходи щодо взаємодії усіх зацікавлених сторін (заклади охорони здоров'я, аптечні установи, МОЗ, ДЕЦ, ДСУЛЗ та їх територіальні підрозділи, Державні служби, відповідальні за ПОСЗ з ВІЛ/СНІДУ та туберкульозу) з питань обміну та оцінки інформації про ПР ЛЗ та управління ризиками.
- Використати набутий досвід з питань моніторингу НППВ та взаємодії усіх дотичних до цієї проблеми зацікавлених сторін, що існує у національній програмі вакцинації в інших ПОСЗ.

- МОЗ, ДЕЦ та ДСУЛЗ вжити нагальних заходів з узгодження або доповнення положень чинних нормативно-правових актів, що регулюють обіг ЛЗ, зокрема, протитуберкульозних, АРВ ЛЗ та МІБП з питань взаємодії та прийняття регуляторних рішень, пов'язаних з безпекою ЛЗ і забезпечити їх чітке виконання.
- Розробити тренінгові програми з ФН у складі загальнодержавних програм:
 - ДЕЦ та Держслужбі України соцзахворювань розробити навчальний курс з ФН та ПР протитуберкульозних ЛЗ.
 - МОЗ, ДЕЦ та Держслужбі України соцзахворювань забезпечити навчання медичних працівників фтизіатричної служби на регулярній основі використовуючи розроблений модуль навчального курсу з ФН та ПР протитуберкульозних ЛЗ.
 - ДЕЦ розробити навчальний курс з ФН та ПР МІБП.
- МОЗ, ДЕЦ та Державним службам, відповідальним за ПОСЗ з ВІЛ/СНІДУ та туберкульозу:
 - забезпечити прозоре інформування медичних працівників та пацієнтів з питань безпеки ЛЗ за умови створення та використання усіх інформаційних ресурсів («гарячих» телефонних ліній, бюлетенів, публікацій статей у спеціалізованих медичних виданнях, ЗМІ тощо);
 - розробити методичні рекомендації для працівників, відповідальних за функціонування «гарячих» телефонних ліній, де відобразити дані щодо ФН, ПР ЛЗ, що дозволить стандартизувати відповіді на запитання;
 - Державним службам, відповідальним за ПОСЗ з ВІЛ/СНІДУ та туберкульозу на усіх рівнях їх реалізації забезпечити реєстрацію та проведення аналізу запитів, що надходять по «гарячих» телефонних лініях чи з інших джерел, з метою розуміння наявних проблем щодо безпеки ЛЗ та спрямування зусиль у напрямку проведення роз'яснювальної роботи серед пацієнтів для формування їх прихильності до лікування та підвищення авторитету ПОСЗ.
- Державним службам, відповідальним за ПОСЗ з ВІЛ/СНІДУ та туберкульозу, розглянути можливість висвітлення даних з безпеки протитуберкульозних та АРВ ЛЗ та активності звітування відповідних закладів охорони здоров'я про ПР та/ або ВЕ ЛЗ у своїх періодичних звітах (бюлетенях). У такий спосіб можна мотивувати медичних працівників до звітування про ПР та/ або ВЕ ЛЗ, а отримані дані використовувати для оцінки безпеки та доцільності використання ЛЗ при реалізації ПОСЗ. МОЗ та Держслужбі України соцзахворювань у «Завданнях та заходах з подолання епідемії туберкульозу в Україні» Загальнодержавної програми протидії захворюванню на туберкульоз відобразити положення щодо здійснення ФН та моніторингу ПР та/ або ВЕ ЛЗ.
- МОЗ, ДЕЦ та Держслужбі України соцзахворювань розробити підходи до реалізації активного моніторингу безпеки та ефективності протитуберкульозних та АРВ ЛЗ у стаціонарах закладів охорони здоров'я з метою об'єктивізації оцінки безпеки ЛЗ та їх раціонального використання.

ФАРМАКОНАГЛЯД ТА ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНИЙ МОНІТОРИНГ БЕЗПЕКИ ВИРОБІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ПРОМИСЛОВОСТІ

Вступ

Фармацевтична промисловість – одна із зацікавлених сторін, що несе відповідальність за забезпечення здійснення ФН в країні. ВТЛ/ВРП мають запровадити та підтримувати відповідні системи нагляду за безпекою ЛЗ та виробів медичного призначення на виконання відповідальності, в тому числі, і фінансової, за якість своєї продукції. ВТЛ також повинні відслідковувати та повідомляти про випадки ПР ЛЗ, пов'язані із застосуванням їх продукції всюди, де вона продається. СРА, такі як ЕМА та FDA, вимагають від ВТЛ звітувати про випадки ПР ЛЗ або несприятливі наслідки використання виробів медичного призначення в усіх країнах, де їхня продукція є на ринку. Ці установи також вимагають від компаній проводити післяреєстраційні дослідження з безпеки та здійснювати заходи для мінімізації ризиків при застосуванні ЛЗ з високим ступенем ризику та продукції з нерозв'язаними проблемами з безпеки,^{115,116} відповідно до рекомендацій ІСН.

В Україні вже набули чинності правові норми, що вимагають від ВРП звітувати про випадки ПР ЛЗ до ДЕЦ. Вимоги до ВРП щодо здійснення післяреєстраційного нагляду за ЛЗ були впроваджені Наказом Міністерства охорони здоров'я № 898 ще у 2006 р. та посилені доповненнями до цього Наказу, внесеними Наказом МОЗ № 1005 від 29 грудня 2011 р. Проте оцінка ситуації щодо здійснення ФН в Україні свідчить про те, що в Україні законодавчо не врегульований процес післяреєстраційного нагляду за безпекою застосування виробів медичного призначення.

Вибір місць дослідження

За результатами пошуку в мережі Інтернет у 2007 році в Україні існувало понад 600 фармацевтичних компаній.¹¹⁷ Загальний розмір фармринку, який оцінюється за обсягом продажів провідних корпорацій, сягав в Україні у 2011 році близько 3,3 мільярди доларів США¹¹⁸, а його госпітальний сектор складав 14% цієї суми. Близько 72% продукції, що використовується в роздрібному секторі в Україні, є імпортованою. Всього в Україні зареєстровано 13 272 лікарських засоби¹¹⁹, з яких переважна більшість (80%) є генеричними ЛЗ.¹²⁰

115 EU. Legislation Volume 9: Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human and veterinary use. Доступний за адресою http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9_10-2004_en.pdf

116 FDA. Draft guidance for industry: post-marketing safety reporting for human drug and biological products including vaccine. 2001. Доступний за адресою <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074850.htm#INTRODUCTION>

117 Roland Berger Strategy Consultants. 2009. New investment opportunities in the Ukrainian pharmaceutical industry. Доступний за адресою http://www.rolandberger.ua/media/pdf/Roland_Berger_PharmalInvestmentOpportunities_Eng_20090223.pdf

118 MedPharmConnect. Доступний за адресою http://medpharmconnect.com/український_market/український_фармацевтичні_Market.htm

119 Веб-сайт Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України, 13 червня 2012 р. <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/index>

120 Дані відділу регуляторної політики Міністерства охорони здоров'я України. 12 березня 2012 р.

Із 12 по 22 грудня 2011 року SPS провела опитування представників 11 фармацевтичних компаній: п'яти транснаціональних фармацевтичних компаній – виробників оригінальних (інноваційних) лікарських засобів (ТФК-ВОЛЗ), двох транснаціональних фармацевтичних компаній – виробників генеричних ЛЗ (ТФК-ВГЛЗ) та чотирьох місцевих фармацевтичних виробників (МФВ). Всі ЛЗ, що представлені на фармринку України, ТФК-ВОЛЗ та ТФК-ВГЛЗ, вироблені за межами країни та імпортовані для продажу. Троє з чотирьох МФВ мають місцевих власників, а четвертий є частиною транснаціональної корпорації, що має виробничі потужності не тільки в Україні, але й в Індії.

Таблиця 8 надає інформацію про кількість ЛЗ, представлених на фармринку України кожною з компаній - респондентів.

Таблиця 8. Фармацевтичні компанії, що досліджувалися: кількість ЛЗ на ринку України

Кількість ЛЗ на ринку України	Фармацевтичні компанії		
	ТФК-ВОЛЗ	ТФК-ВГЛЗ	МФВ
1–50	2	1	
51–100	1	1	2
101–150			
151–200	1		1
201–250	1		1

У квітні та травні 2012 року команда SPS опитала дві компанії, що реалізують виробництво медичного призначення в Україні, для оцінки їх систем післяреєстраційного моніторингу безпеки виробів медичного призначення та мінімізації ризику від цієї продукції.

Вироби медичного призначення у 2011 році посідали близько 30% фармринку.¹²¹ Невелика вибірка опитаних включала:

- одну транснаціональну компанію, що виробляє вироби медичного призначення (ТКВВМП) з одним продуктом класу III на ринку України;
- одного місцевого виробника виробів медичного призначення (МВВМП) з вісьмома найменуваннями продукції класу I, IIa, IIb та III на ринку України.

121 MedPharmConnect. Доступний за адресою http://medpharmconnect.com/Ukrainian_market/Ukrainian_Pharmaceutical_Market.htm

Застереження та обмеження

Декілька фармацевтичних виробників відмовилися від участі в оцінці, тож SPS довелося обмежитися опитуванням 11 із 20 запланованих іноземних виробників ЛЗ та чотирьох місцевих виробників ЛЗ із семи запланованих.

Тільки два ВВМП погодилися на інтерв'ю (один з яких представляє на фармринку України одне найменування продукції), тому підсумки цих інтерв'ю не можна вважати репрезентативними, вони можуть лише вказувати на певні загальні тенденції.

SPS також зверталася до багатьох КДО із проханням про надання ними інтерв'ю, але від усіх отримала відмови, в основному, мотивовані посиланням на пункти про конфіденційність та нерозголошення в контрактах з клієнтами.

По можливості SPS намагалася перевірити вірність відповідей, отриманих від ключових респондентів, шляхом, наприклад, подання запиту на ознайомлення із копіями внутрішніх політик, СОПів та бланків, які підтверджують існування цих політик. Однак, в декількох випадках респонденти не представили цих документів через міркування конфіденційності. При цьому, слід зауважити, що в більшості випадків SPS запитувала про документи, доступні широкому загалу, наприклад, незаповнені бланки та узагальнені дані з реєстрів. Не було запитів щодо документів, які б ідентифікували конкретного пацієнта або щодо будь-якої іншої конфіденційної інформації.

Результати

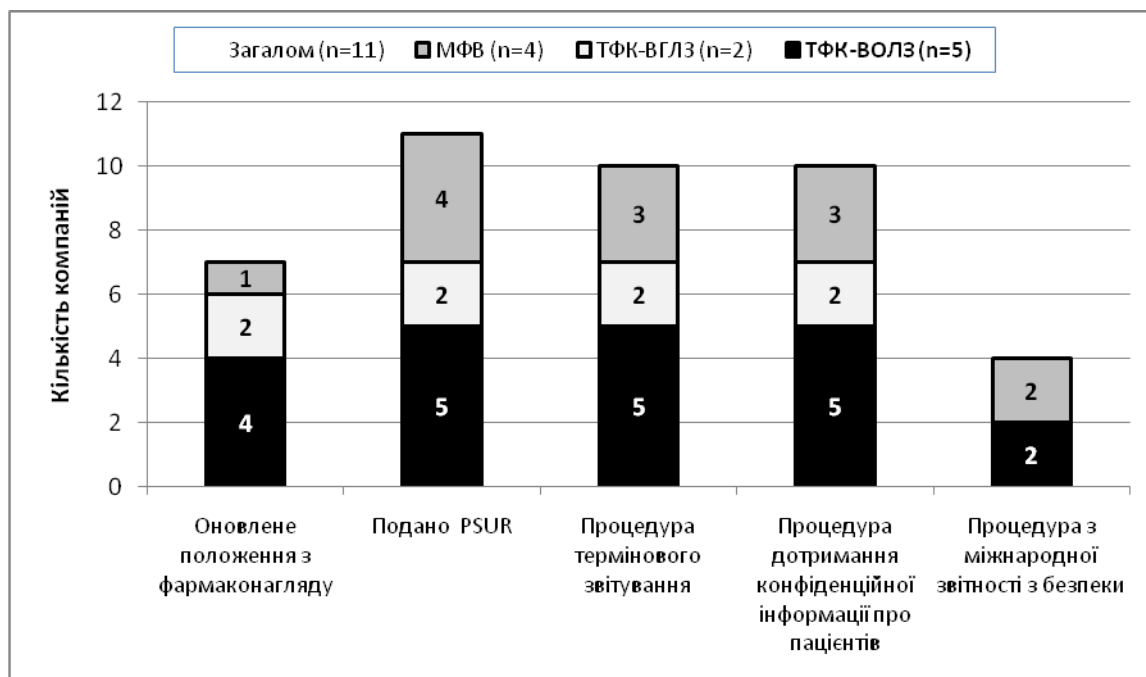
Політики, законодавство та регулювання

Фармацевтичні компанії

Малюнок 20 відображає ключові результати дослідження стосовно політики ФН в фармацевтичній промисловості та дотримання національного законодавства й нормативів України при здійсненні цього виду діяльності.

Сім з 11 компаній (64%), які було опитано, включаючи більшість ТФК-ВОЛЗ, дві ТФК-ВГЛЗ та лише одного з чотирьох МФВ, повідомили про існування внутрішніх нормативів, якими передбачені основні положення щодо ФН або моніторингу безпеки ЛЗ, що оновлювалися п'ять років.

Три компанії, що повідомили про відсутність положень щодо ФН у внутрішніх нормативах, вказали, що ці положення включено до СОП; один МФВ не мав таких положень ні у внутрішніх нормативах, ні в СОП. Усі, крім однієї компанії (один МФВ), повідомили, що їх системи контролю якості включають процедури з ФН, які відповідають нормам українського законодавства, викладеним у Наказі МОЗ № 898. Так само, за винятком одного МФВ, компанії мають СОП для термінового звітування про серйозні ПР ЛЗ, і всі 11 компаній поінформували про подачу PSUR згідно з вимогами національного законодавства (вісім компаній продемонстрували SPS свої PSUR).



Малюнок 20. Фармацевтичні компанії: існування стандартів та процедур з ФН згідно з вимогами чинного законодавства

Як видно з малюнка 20, за винятком одного МФВ, більшість компаній мають внутрішні політики та/ або процедури щодо збереження конфіденційних даних про пацієнтів у звітності, що відповідають національним регуляторним вимогам.

Чотири з 11 опитаних компаній (36%) повідомили про існування у них процедур щодо звітування до ДЕЦ про ситуацію з безпеки їх ЛЗ в інших країнах.

Компанії, які виробляють вироби медичного призначення

У Таблиці 9 показано наявність існуючих політик і процедур щодо післяреєстраційного моніторингу безпеки виробів медичного призначення в двох ВВМП.

Транснаціональна компанія, що реалізує вироби медичного призначення (ТКВВМП), повідомила, що оновила внутрішні політики, котрі включають основні положення з післяреєстраційного моніторингу безпеки виробів медичного призначення, а процедури з вирішення питань безпеки виробів медичного призначення включені до системи контролю якості компанії.

Політики та процедури місцевих компаній, що виробляють вироби медичного призначення (МВВМП), стосуються лише моніторингу якості та, в основному, зосереджені на процесах виробництва та реєстрації цієї продукції, а не післяреєстраційному нагляді за їх безпекою. В одній компанії є процедура для

запобіжних заходів та ліквідації наслідків, котра встановлює послідовність дій для такого процесу та їх документування.

Станом на сьогодні, в Україні відсутнє законодавче регулювання, згідно з яким ВРП повинні звітувати про несприятливі наслідки застосування виробів медичного призначення та проводити післяреєстраційний нагляд за їх використанням. Тому в усіх з опитаних компаній немає процедури звітування про несприятливі наслідки застосування виробів медичного призначення, включаючи звітування про ці події в інших країнах світу, до відповідних установ в Україні. У той самий час „ТКВВМП мають процедури, які відповідають міжнародним стандартам (СГГГ)¹²², в центральному офісі компанії для звітування регуляторним органам, таким як ЕМА та FDA.

Як було зазначено респондентами, в жодній з опитаних компаній немає внутрішніх політик і процедур дотримання конфіденційності щодо персоніфікованих даних про пацієнта при звітуванні.

Таблиця 9. Компанії, що виробляють вироби медичного призначення, в Україні: політики та процедури з безпеки для виробів медичного призначення

	ТКВВМП (1)	МВВМП (1)
Політика з безпеки виробів медичного призначення, оновлені в період останніх 5 років	✓	
Процедури, що стосуються безпеки виробів медичного призначення, в системі якості	✓	
Процедура заходів із запобіжних дій та ліквідації наслідків	✓	
Процедури для дотримання Міжнародних рекомендацій із звітування про ПР на вироби медичного призначення (СГГГ/SG2/N54R8:2006)		
Відповідність рекомендаціям СГГГ щодо термінів подання повідомлень про ПР виробів медичного призначення (СГГГ N21R8 та СГГГ/SG2/N33)		
Політика відповідності національним постановам і нормам з конфіденційності даних пацієнта		
Процедура обов'язкового звітування про міжнародні ситуації з питань безпеки		

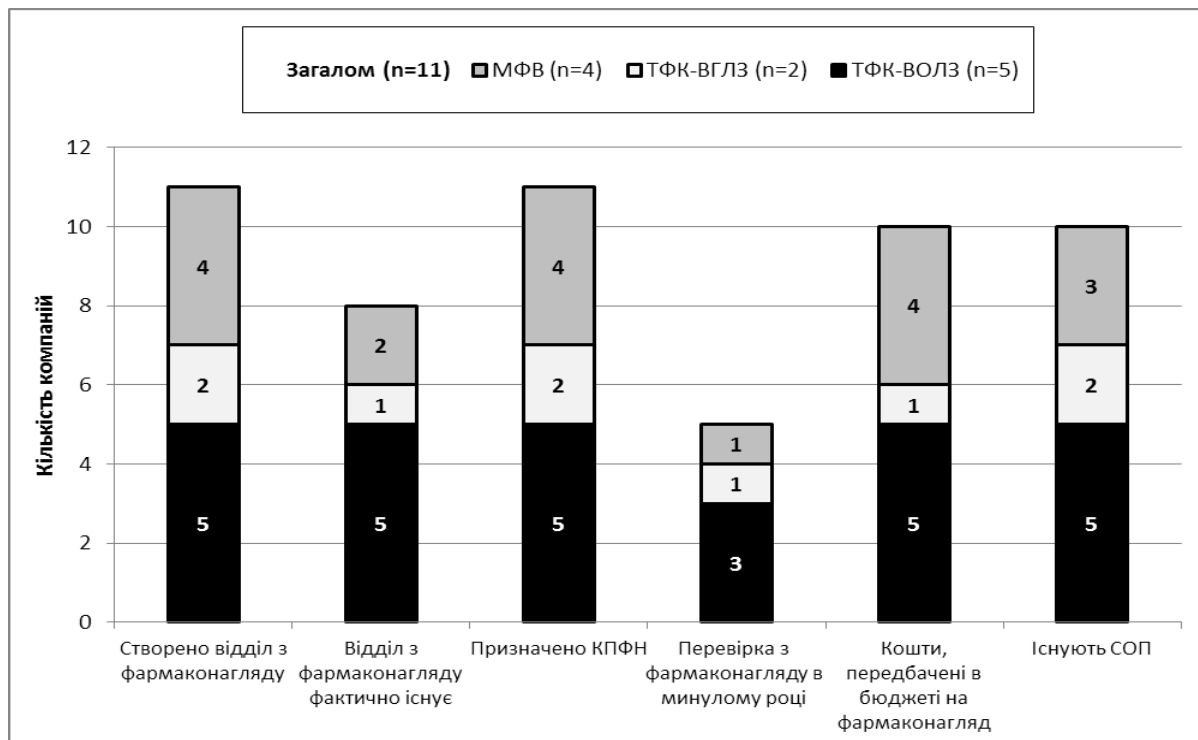
Система, структура та координація зацікавлених сторін

Фармацевтичні компанії

Більшість компаній-респондентів мають базові структури для здійснення ФН (малюнок 21). Усі компанії мають відділ ФН, хоча він фізично існує лише у восьми з 11 опитаних компаній (64%). За винятком одного МФВ, ці підрозділи мають чіткі повноваження та обов'язки, визначений порядок звітування.

122 Global Harmonization Task Force (GHTF) SG2-N54R8:2006. Medical Devices Post Market Surveillance: Global Guidance for Adverse Event Reporting for Medical Devices. <http://www.ghf.org/documents/>

Десять компаній (91%) мають передбачені бюджетом кошти на здійснення ФН. В усіх компаніях є особа, відповідальна за здійснення ФН (кваліфікований персонал для здійснення ФН — КПФН), за винятком одного МФВ. Сфера відповідальності такої особи описана в її посадових обов'язках. Хоча в шести компаніях (55%) ця посада передбачає неповну зайнятість, три з п'яти ТФК-ВОЛЗ та два з чотирьох МФВ мають одну чи декілька посад, що передбачають повну зайнятість з питань ФН.



Малюнок 21. Фармацевтичні компанії: системи та структури для фармаконагляду

Письмові та авторизовані СОП з ФН, як було повідомлено, існують в 10 з 11 опитаних компаній (у 7 компаніях вони були наочно продемонстровані); один МФВ поки що не розробив СОП. Усі ТФК-ВОЛЗ та більшість ТФК-ВГЛЗ і МФВ зазвичай здійснюють ФН на місцевому рівні, або, у випадку однієї транснаціональної компанії, основні процеси ФН відбуваються на рівні центрального офісу головної компанії, або ж і на центральному, і на локальному рівнях. Винятки зазначені в дужках.

Основними напрямками діяльності з ФН є:

- збирання інформації про випадки ПР ЛЗ на території України;
- формування сигналів з безпеки із спонтанних повідомлень про ПР ЛЗ в Україні та повідомлень з інших країн (не проводить одна ТФК-ВГЛЗ та один МФВ);
- оцінка серйозності та передбачуваності випадків ПР ЛЗ, із використанням міжнародних принципів та термінології (кодування MedDRA) (не проводять два МФВ);
- визначення значущості повідомлення про ПР ЛЗ;
- визначення причинно-наслідкового зв'язку між ПР та ЛЗ;
- підготовка та подання термінових повідомлень про ПР ЛЗ;

- підготовка та подання PSUR.
- оцінка співвідношення «ризик- користь» (не виконує один з МФВ);
- прийняття рішень та вживання заходів для мінімізації відомих ризиків зареєстрованих ЛЗ (не проводять два МФВ);
- обмін інформацією з ДЕЦ та ДСУЛЗ;
- управління базою даних або архівом інформації (не виконує один з МФВ);
- перевірка ефективності внутрішнього ФН (не проводить один з ТФК-ВОЛЗ та два МФВ).

Дев'ять з 11 опитаних компаній (82%) мають процедури для перевірок внутрішнього ФН; однак, лише п'ять компаній (45%) проводили такий аудит минулого року. Частота перевірок для більшості компаній становить, в середньому, один раз на 2–3 роки (від аудитів щопівроку до одного аудиту на чотири роки).

Оскільки вимог до проведення процедури аудиту системи ФН компаній до кінця 2011 року в законодавстві з ФН України не було (передбачене доповненнями, внесеними Наказом МОЗ № 1005 від 29 грудня 2011 р. до Наказу МОЗ № 898), жодна з компаній не мала процедури для зовнішніх перевірок.

Усі компанії повідомили, що мають відповідні інформаційні технології та добре функціонуючі комунікаційні технології. Однак, вони використовуються нерегулярно. П'ять з 11 компаній (45%) підрахували, що за останній рік вони отримали менше 20 запитів на інформацію стосовно ФН, і тільки одна з них отримала більше 100 запитів.

П'ять компаній (45%), включаючи тільки одного з чотирьох МФВ, мають «гарячу лінію» або виділений номер телефону, який працює цілодобово, а дві мають відділ медичної консультації чи інформаційний відділ. Хоча дві компанії мають у складі співробітників, які навчені відповідати на запитання, що стосуються безпеки ЛЗ, в більшості випадків такі запити переадресовуються до КПФН.

Рівень наявності довідкових джерел з ФН щодо надання інформації про ПР ЛЗ в опитаних компаніях виявився різним. Деякі компанії поінформували про доступ до широкого кола журналів (вітчизняних та світових) та використання пошукових систем, таких як PubMed; причому декілька транснаціональних компаній отримували доступ до цих ресурсів через центральний офіс компанії. Інші (переважно місцеві) поклалися на місцеві публікації та веб-сайт ДЕЦ як основні джерела інформації.

Вісім компаній (73%) включаючи всі п'ять ТФК-ВОЛЗ, обидва ТФК-ВГЛЗ та один МФВ, заявили, що мають навчальні програми з ФН для персоналу, затверджені головним офісом. Ці програми передбачають навчання нового персоналу при прийнятті на посаду та додатковий тренінг для працюючого персоналу щонайменше щороку. Більшість компаній веде записи навчання персоналу, які переглядаються в рамках внутрішніх перевірок. Дві компанії мали програми навчання через Інтернет.

У чотирьох з опитаних МФВ повідомили про існування більш простих підходів до проведення процесу навчання персоналу компанії з ФН. При цьому, лише один з опитаних МФВ вимагає обов'язкового навчання персоналу та ведення записів про таке навчання.

Компанії, що виробляють вироби медичного призначення

Наявність систем і структур з безпеки виробів медичного призначення суттєво відрізнялася у двох з опитаних ВВМП. (Таблиця 10). При цьому, місцева компанія не мала нічого, крім технології комунікацій. УТКВВМП в штатному розкладі виділена посада відповідального за якість ЛЗ та безпеку виробів медичного призначення. До СОП компанії включені процедури щодо здійснення нагляду за безпекою виробів медичного призначення, але її діяльність зосереджена головним чином на моніторингу якості продукції на місцевому рівні та перевірці дотримання вимог щодо якості продукції дистриб'юторами, згідно із процедурами центрального офісу компанії та укладеними контрактами.

Тільки одна компанія (ВВМП) мала процедури оцінки інформаційних запитів щодо виробів медичного призначення для виявлення несприятливих наслідків їх використання, оцінки причинно-наслідкового зв'язку або звітування, що вимагає СГГГ/SG2/N36 у центральному офісі, але не в Україні. На момент опитування дана процедура не була передбачена чинним законодавством України.

Таблиця 10. Компанії, що виробляють вироби медичного призначення в Україні: системи і структури для ФН

	ТКВВМП (1)	МВВМП (1)
Відділ безпеки виробів медичного призначення створений і фактично існує	✓	
Відділ має чіткі повноваження, організаційну структуру та порядок звітності	✓	
Особа, відповідальна за безпеку виробів медичного призначення	✓	
Бюджетні асигнування на безпеку виробів медичного призначення	✓	
Існують СОП з безпеки виробів медичного призначення	✓	
Існують процедури для перевірки безпеки виробів медичного призначення		
Перевірка безпеки виробів медичного призначення проведена в минулому році		
Комунікаційні технології для покращення звітування про несприятливі наслідки виробів медичного призначення	✓	✓
Наявне інформаційне обслуговування безпеки виробів медичного призначення		
Кваліфікований персонал для моніторингу безпеки виробів медичного призначення		

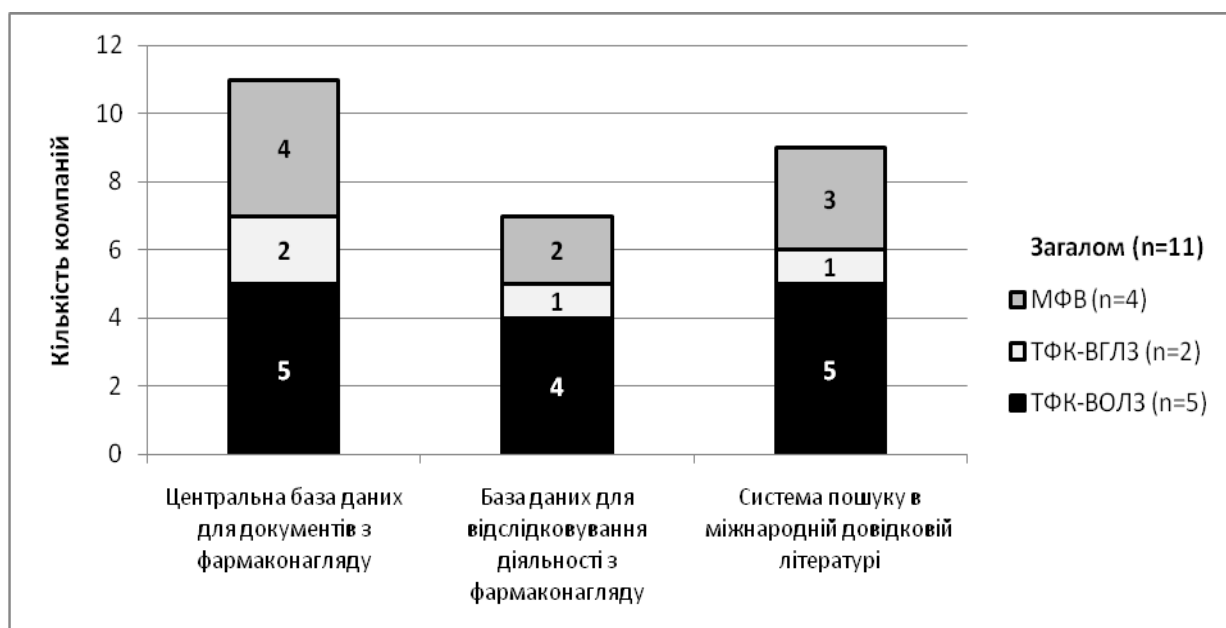
Генерування сигналів та управління даними

Фармацевтичні виробники

Усі компанії мають центральну базу даних для архівування та зберігання даних з ФН (малюнок 22). Однак, у двох з чотирьох МФВ така база містить лише спонтанні повідомлення про ПР ЛЗ.

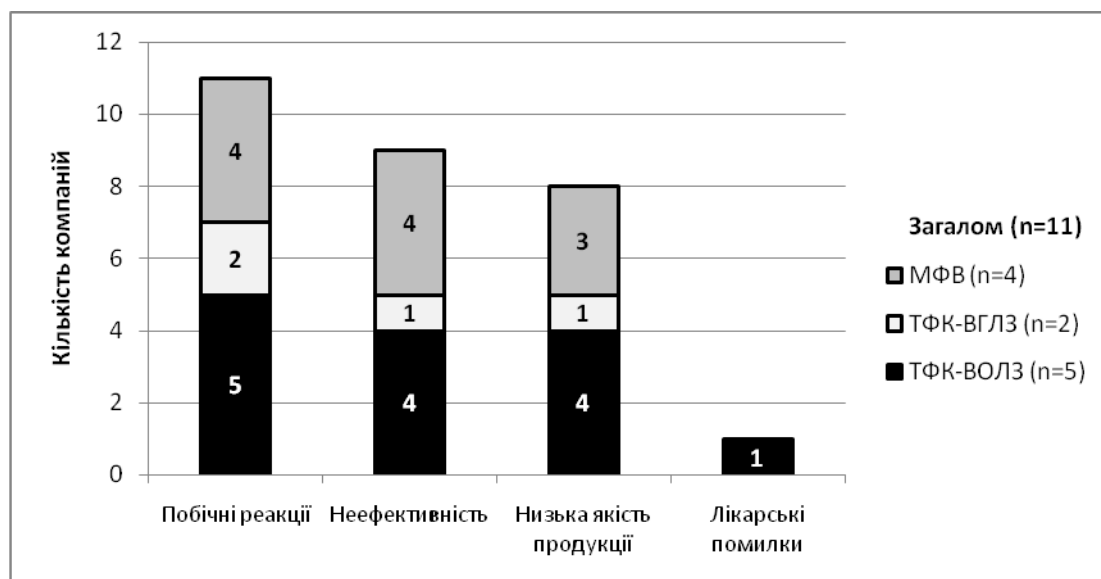
У чотирьох компаніях (три з п'яти ТФК-ВОЛЗ та одна з двох ТФК-ВГЛЗ) ця база даних ведеться на глобальному рівні; локальні представництва відсилають інформацію з безпеки до глобальної бази даних, але не завжди можуть отримати безпосередній доступ до неї. Сім компаній (64%) також мають базу даних, побудовану на принципах ICH E2B.

Більшість опитаних компаній (82%) заявили, що мають стандартизовану систему пошуку міжнародних даних з безпеки ЛЗ, що актуальні на місцевому рівні. Майже усі опитані повідомили, що вони регулярно використовують ці ресурси для виявлення нових повідомлень про ПР їхньої продукції. Всі транснаціональні компанії отримують допомогу від центрального офісу своєї компанії у виконанні цього завдання.



Малюнок 22. Фармацевтичні компанії: існування баз даних ФН і систем для пошуку в міжнародній довідковій літературі на предмет проблем з безпеки

На малюнку 23 відображена наявність форм для звітування про можливі проблеми з безпеки ЛЗ в опитаних компаніях. Усі компанії, паралельно із затвердженою Наказом МОЗ №898 формою карти-повідомлення про ПР та/ або ВЕ ЛЗ, мають власні форми для спонтанного звітування про ПР та ВЕ ЛЗ, доступні як в паперовому, так і в електронному форматі. У всіх, крім одного МФВ, формат цих форм відповідає стандартам E2B (наочно перевірено в 9 з 11 компаній). Вісім компаній (73%) також мали форму для повідомлення проблем з якості продукції. Тільки одна з опитуваних компаній мала форми для звітування про ПР та/ або ВЕ ЛЗ, які містили поле про медичні помилки.



Малюнок 23. Фармацевтичні компанії: існування форм повідомлень про підозрювані ПР ЛЗ

Компанії, що виробляють вироби медичного призначення

Із двох опитаних ТКВВМП одна має базу даних щодо безпеки виробів медичного призначення, яка містить отримані скарги, а також перед- та післяреєстраційні дані. У ТКВВМП є система сканування міжнародної літератури для виявлення проблем безпеки виробів медичного призначення, актуальних на місцевому рівні. МВВМП повідомив про використання з цією метою PubMed. Однак, жодна з опитаних компаній не переглядає ресурси в плановому порядку для виявлення нових повідомлень про безпеку із зовнішніх джерел. Жодна з компаній не має форми для спонтанного звітування про випадки підозрюваних несприятливих наслідків, пов'язаних із використанням виробів медичного призначення, або про помилки при їх використанні.

Аналіз та оцінка ризиків

Фармацевтичні компанії

Результати опитування усіх компаній свідчать про те, що зусилля, докладені фармацевтичною промисловістю щодо виявлення сигналів з безпеки та оцінки ризиків, є недостатніми.

Команда SPS звернулася з проханням показати повідомлення про ПР ЛЗ, отримані в Україні за минулий рік. Кількість таких повідомлень коливалася від нуля до 644 на компанію. Вісім з 10 компаній (80%), які надали ці дані, отримали, в середньому, менше одного повідомлення на один ЛЗ у відповідній лікарській формі (Таблиця 11). Кількість серйозних та непередбачених ПР, отриманих за минулий рік, коливалася у межах від нуля до 40 на компанію; п'ять компаній таких повідомлень взагалі не отримували.

Таблиця 11. Кількість повідомлень про ПР ЛЗ, отриманих та введених до бази даних ПР за 2011 рік

Кількість повідомлень про ПР, отриманих на один ЛЗ у відповідній лікарській формі	Кількість компаній		
	ТФК-ВОЛЗ	ТФК-ВГЛЗ	МФВ
Жодного	1	1	0
Менше 1 повідомлення на вид продукції	3	0	3
Від 1 до 5 на вид продукції	0	1	1
Дані не були розкриті	1	0	0

Десять з 11 компаній (91%) зазначили, що вони ведуть паперові або електронні записи кількості пацієнтів, у яких виникали ПР ЛЗ (одна ТФК-ВГЛЗ не веде такого обліку). П'ять компаній змогли підрахувати, що відсоток пацієнтів, у яких виникла ПР при застосовуванні їх продукції, становив менше 0,02 від їх загальної кількості. Шість компаній з опитаних (55%), включаючи лише одного з чотирьох МФВ, мають статистичні або математичні інструменти для аналізу даних на місцевому або на центральному рівні. Методи, які використовуються: Байесова нейромережа поширення статистичної достовірності, відносний ризик та емпіричне Байесове середнє геометричне. Кожен із методів використовується лише однією компанією на рівні центрального офісу. Три з шести компаній не змогли назвати інструмент, який використовують з метою проведення аналізу даних про ПР ЛЗ.

Команда SPS провела опитування щодо здійснення активного ФН, а також дослідження медичних помилок та проведення будь-яких досліджень щодо ЛЗ (Таблиця 12). Активний ФН не проводився чи майже не проводився в усіх опитаних компаніях, і було виявлено дуже мало інших досліджень або перевірок з питань безпеки ЛЗ, що були проведені або проходились на той час.

Таблиця 12. Кількість проведених досліджень/ перевірок з аналізу та оцінки ризиків

	Кількість проведених досліджень або перевірок		
	ТФК-ВОЛЗ (кількість=5)	ТФК-ВГЛЗ (кількість=2)	МФВ (кількість=4)
Дослідження застосування ЛЗ, проведене за минулий рік	1	0	0
Дослідження з активного нагляду, ініційоване або проведене в останні 5 років	0	0	0
Інспекція/ огляд для визначення рівня медичних помилок за минулий рік	1	0	1

Компанії, що виробляють вироби медичного призначення

Наразі жодна з двох досліджених компаній на локальному рівні (в Україні) не виявляє сигналів з безпеки та оцінки ризиків, пов'язаних з використанням виробів медичного призначення. Ці компанії не збирають в Україні спонтанні повідомлення, не ведеться активний збір інформації про випадки несприятливих наслідків виробів медичного призначення, не проводяться дослідження використання та визначення рівня медичних помилок при використанні виробів медичного призначення та помилок користувачів.

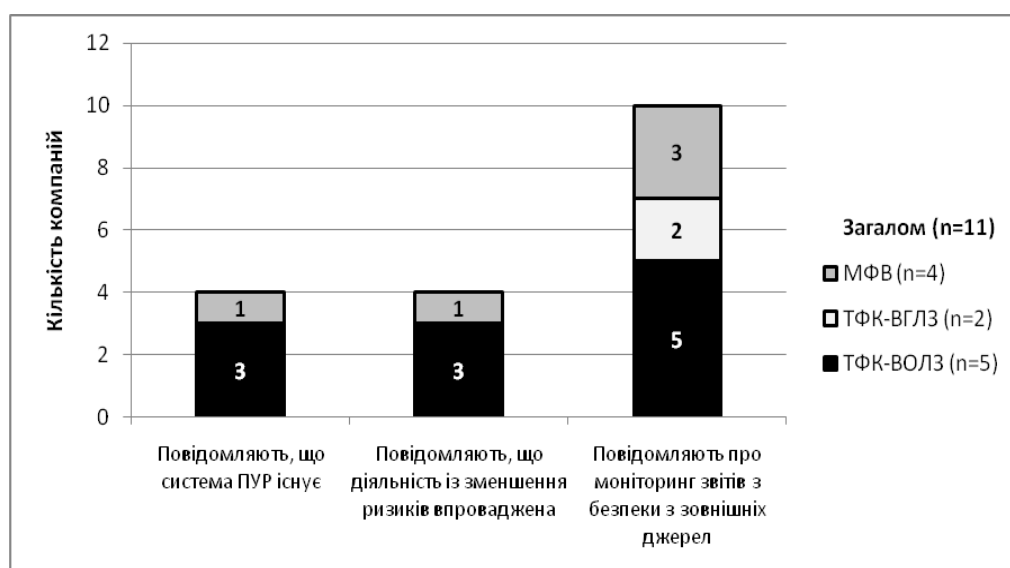
Управління ризиками та повідомлення про ризики

Фармацевтичні компанії

На час проведення опитування в Україні не було правових норм, які б вимагали від ВРП генерувати та подавати ПУР або провадити діяльність з мінімізації ризиків. Не зважаючи на це, більшість компаній, які було досліджено, були знайомі з вимогами ЕМА та FDA стосовно управління ризиками. Вісім опитаних компаній представляли на ринку України принаймні одне найменування продукції, для якої FDA вимагає ПУР.

Однак, лише чотири компанії (35%) — три ТФК-ВОЛЗ та один МФВ — запровадили такий план та вжили певних заходів для зменшення ризиків в Україні (малюнок 24). Більшість з опитаних компаній не проводили діяльності зі зменшення ризиків ЛЗ у рамках реалізації ПУР в силу об'єктивної відсутності вимог законодавчої бази України. При цьому, компанії зменшували ризики застосування ЛЗ шляхом використання такого наявного ресурсу як проведення маркетингових презентацій у закладах охорони здоров'я, навчання та підвищення рівня знань про свою медичну продукцію медичних працівників, а також шляхом розповсюдження серед лікарів статей та листів-звернень. Дві ТФК-ВГЛЗ (в основному через відсутність потреби для генеричної продукції) та більшість МФВ рідко мінімізували ризики ЛЗ через реалізацію ПУР.

Заходи з комунікації були мінімальними в більшості фармацевтичних компаній на час опитування. В Україні ДЕЦ та ДСУЛЗ відіграють провідну роль в забезпеченні швидкої передачі важливої інформації з питань безпеки ЛЗ та сигналів працівникам сфери охорони здоров'я та громадськості. Ці установи здійснюють інформаційну діяльність шляхом публікації регуляторних рішень, повідомлень тощо з питань безпеки ЛЗ на своїх веб-сайтах та у засобах масової інформації. За минулий рік лише три з опитаних компаній (27%) — одна ТФК-ВОЛЗ та два МФВ — співпрацювали із ДЕЦ над розробкою та розповсюдженням одного чи більше листів формату “Шановний лікарю”.



Малюнок 24. Фармацевтичні компанії: впровадження ПУР, діяльність зі зниження ризиків та моніторинг проблем безпеки із зовнішніх джерел

Компанії, що виробляють вироби медичного призначення

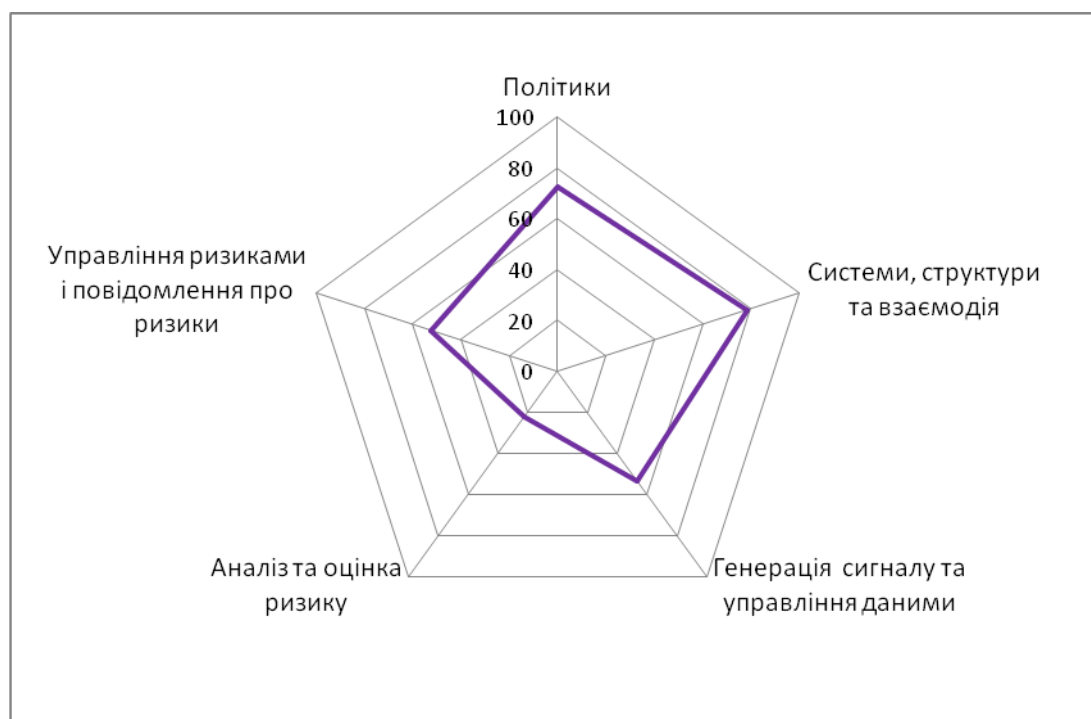
Жоден з двох виробників виробів медичного призначення не мав ПУР для будь-яких найменувань своєї продукції і не проводив заходів для зниження їх ризиків в Україні. Також в Україні не існує законодавчої бази, що зобов'язувала би їх це робити. ТКВВМП зазначили, що вони інформують працівників сфери охорони здоров'я та громадськість про проблеми з якістю виробів медичного призначення як тільки вони отримують на це підтвердження та дозвіл з головного офісу; однак, потреби це робити минулого року не було.

Огляд результатів: поточна ситуація систем фармаконагляду у фармацевтичній промисловості в Україні

Фармацевтичні компанії

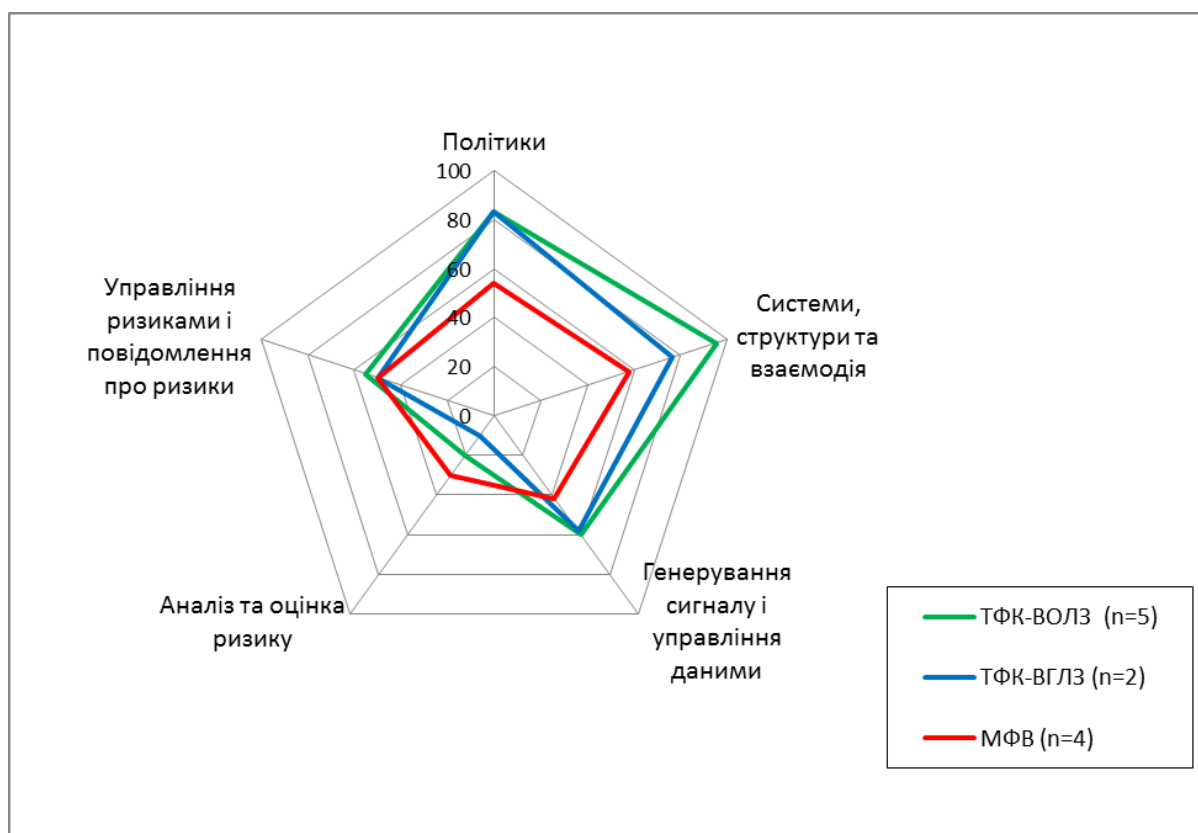
Результати оцінки ситуації з системами ФН в 11 опитаних фармацевтичних компаніях, наведені у графічному вигляді на малюнках 25 та 26.

Із 43 показників ІРАТ 30 були релевантними для фармацевтичної промисловості — 19 базових та 11 другорядних. Ці цифри отримані шляхом переведення відповідей на питання щодо оцінок та показників (із розбивкою на основні та допоміжні) у форму “Так/ Ні” та використання зваженого підрахунку балів. За відповіді “Так” на питання щодо основних показників нараховувалося по 2 бали, а на питання щодо допоміжних показників – 1 бал.



Малюнок 25. Фармацевтичні компанії: поточна ситуація в системі ФН на прикладі 11 компаній (середнє з 5 ТФК-ВОЛЗ, 2 ТФК-ВГЛЗ, та 4 МФВ)

Малюнок 25 демонструє середні набрані бали для всіх 11 компаній, а малюнок 26 – середні набрані бали для 5 ТФК-ВОЛЗ (зелена лінія), 2 ТФК-ВГЛЗ (синя лінія), та 4 МФВ (червона лінія).



Малюнок 26. Фармацевтичні компанії: поточна ситуація в системі ФН на прикладі п'яти ТФК-ВОЛЗ, двох ТФК-ВГЛЗ та чотирьох МФВ

Загалом, отримана інформація щодо стандартів здійснення ФН, структур та координації в 11 фармацевтичних компаніях - респондентах є обнадійливою, хоча є певні розбіжності між місцевими виробниками та транснаціональними компаніями.

Що стосується підходів до здійснення ФН у заявників та їх відповідності національному законодавству, то на момент проведення опитування розбіжності не були виявлені. При цьому, варто зазначити, що вітчизняні виробники, на відміну від іноземних представництв, не мали окремих політик щодо здійснення ФН у загальних політиках компаній. У той самий час, це не суперечило законодавству України щодо здійснення ФН. Варто зазначити, що іноземні фармкомпанії мали окремі політики щодо здійснення ФН у загальних політиках компаній. Таку ситуацію можна пояснити відповідністю загальних політик іноземних виробників ЛЗ світовим законодавчим вимогам. Тому більшість транснаціональних компаній (ТФК-ВОЛЗ та ТФК-ВГЛЗ) мають системи і структури ФН.

В усіх компаніях послуги з надання інформації про ЛЗ загалом та з питань безпеки зокрема розвинені слабо і, схоже, наразі мало використовуються. Що ж до МФВ, три з чотирьох компаній мають багато процедур і систем, однак, у них відсутні довідкові матеріали з ФН та обов'язкові програми підвищення кваліфікації персоналу.

В усіх компаніях було виявлено, що процедура зовнішніх перевірок системи ФН не проводилася. Останнє зумовлено відсутністю законодавчих вимог щодо їх здійснення на момент опитування.

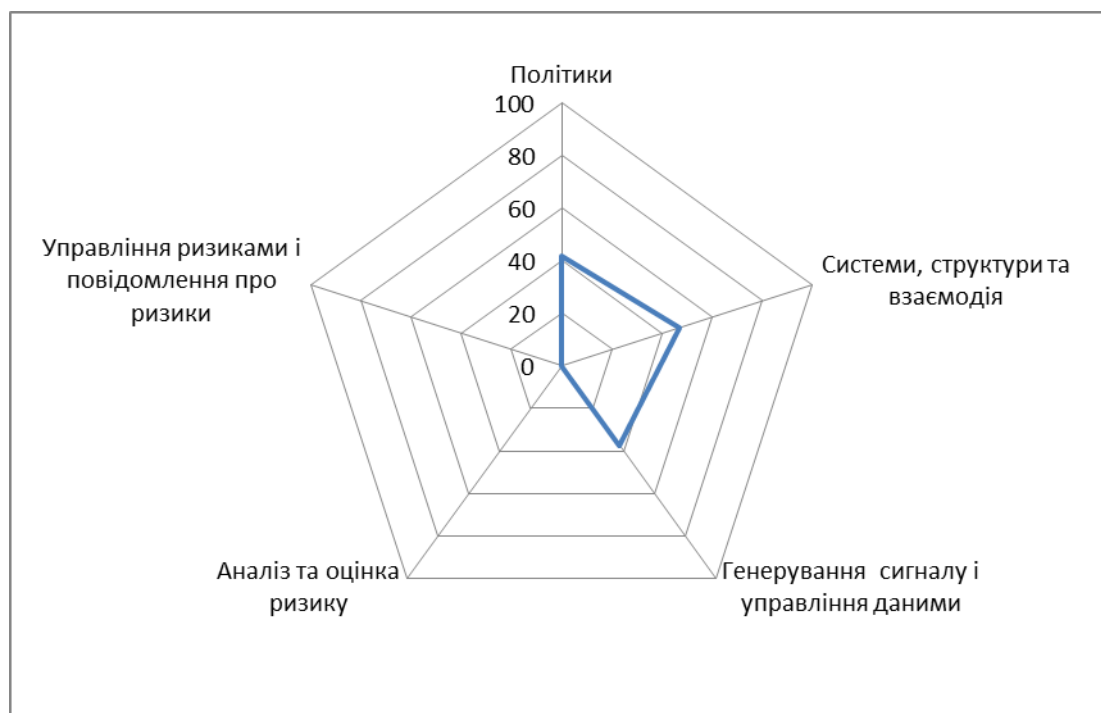
Що стосується формування сигналу й управління даними, то, хоча всі компанії мають центральну базу даних для зберігання даних з безпеки і управління ними, місцеві представництва чотирьох з семи опитаних транснаціональних компаній не мають до них прямого доступу. У двох з чотирьох МФВ база даних включає лише спонтанні повідомлення, однак, цей ресурс не використовується належним чином.

Системи для відслідковування заходів з ФН та сканування міжнародної літератури – інструменти, що дають можливість покращити здійснення ФН МФВ. Окремо розроблені форми для повідомлення про можливі медичні помилки та неякісну продукцію є тими потенційними інструментами, що можуть та повинні бути використані з метою ідентифікації ризиків та розробки і реалізації заходів з їх мінімізації.

Низькою є активність фармвиробників щодо звітування про випадки ПР ЛЗ. Дані, надані Управлінням ДЕЦ про кількість повідомлень про ПР та/ або ВЕ ЛЗ, надіслані виробниками ЛЗ та отримані власними зусиллями, свідчить лише про тенденцію, а не закономірні динамічні процеси нарощування потенціалу щодо здійснення цього виду діяльності. Низьким є рівень використання методів активного ФН усіма опитаними компаніями протягом останніх п'яти років. ПУР та діяльність зі зниження ризиків не провадиться більшістю опитаних ТФК-ВГЛЗ та МФВ, а заходи з комунікації в усіх типах досліджених компаній були мінімальними.

Компанії, що виробляють вироби медичного призначення

На малюнку 27 показані результати опитування компаній, які виробляють вироби медичного призначення. У ТКВВМП існують певні політики та процедури, а також системи і структури для нагляду за виробами медичного призначення, але вони, в основному, стосуються моніторингу якості продукції на місцевому рівні. Результати опитування щодо аналізу та оцінки ризиків, а також управління ризиками та комунікації при цьому свідчать, що така діяльність у двох опитаних компаніях не ведеться.



Малюнок 27. Компанії, що виробляють вироби медичного призначення: поточна ситуація в системі нагляду за несприятливими наслідками їх використання на прикладі двох компаній (одна ТКВВМП та один МВВМП)

Рекомендації

- Виходячи з того, що фармацевтична промисловість має прагнути до високих стандартів для забезпечення здоров'я пацієнтів, існує нагальна необхідність розробити політики, системи та структури для здійснення ФН, що відповідатимуть чинному законодавству України щодо ФН.
- Фармацевтичній промисловості слід тісно співпрацювати з ДЕЦ та МОЗ для впровадження в Україні стандартів з ФН, гармонізованих з ЄС. Повинна існувати можливість для діалогу між ДЕЦ та фармкомпаніями для обговорення питань та проблем, пов'язаних із дотриманням положень та удосконаленням законодавства України з ФН.
- МФВ повинні посилити свої системи ФН відповідно до законодавства. Хоча лише чотири МФВ брали участь в дослідженні, але складається враження, що вони відстають у дотриманні вимог з ФН.
- МФВ мають забезпечити кадрову, технічну та фінансову підтримку створення та розбудови власних систем ФН. ДЕЦ має надавати більшу організаційну та методичну підтримку МФВ для розробки їх систем ФН.
- МФВ мають забезпечити кадрову, технічну та фінансову підтримку створення та розбудови власних систем ФН. ДЕЦ має надавати більшу організаційну та методичну підтримку МФВ для розробки їх систем ФН.
- У рамках реалізації практик управління ризиками усім фармвиробникам на регулярній основі варто переглядати усі офіційні джерела інформації з питань

безпеки ЛЗ. Останнє дозволить якнайшвидше та уповні отримувати інформацію про проблеми з безпеки щодо їх продукції, яка зареєстрована та використовується в Україні, для невідкладного реагування та інформування про це ДЕЦ, медичних працівників, споживачів.

- Галузь має забезпечити зберігання всіх даних, що стосуються безпеки, в одному центрі в межах країни і швидкий доступ до них, на вимогу ДЕЦ, працівників сфери охорони здоров'я або пацієнтів. Проведене дослідження демонструє, що в чотирьох компаніях (трьох з п'яти ТФК-ВОЛЗ та одного з двох ТФК-ВГЛЗ) база даних побічних реакцій ведеться на центральному рівні, що відповідає міжнародній практиці; однак, місцеві представництва хоч і відсилають туди інформацію, не завжди можуть отримати до неї прямий доступ. Це хибна практика. Дані, що стосуються безпеки, мають бути доступні за першою вимогою регуляторного органу в Україні.
- Галузі розробити мінімальні стандарти (інфраструктуру та ресурси) для здійснення послуг надання фармакологічної інформації про ЛЗ.
- Зміцнити систему повідомлень про якість ЛЗ шляхом забезпечення електронних звітних форм всюди, де такий ЛЗ є доступним, з тим, щоб медичні працівники та споживачі мали змогу повідомляти про підозру на його невідповідну якість.
- Активізувати усіма зацікавленими сторонами здійснення активного ФН в Україні (ДЕЦ, фармакомпаніями, науковими та спеціалізовані організаціями, закладами охорони здоров'я) для об'єднання ресурсів з метою вивчення проблем безпеки, важливих для охорони суспільного здоров'я.
- Компанії мають впроваджувати практику управління ризиками. ДЕЦ слід розробити реєстр ЛЗ, які потребують ПУР, та вести графік виконання положень ПУР компаніями. ПУР має відповідати подібним вимогам та вимогам інших компетентних органів ЄС.
- Удосконалити процес інформування про проблеми з безпеки ЛЗ. Компанії повинні співпрацювати з ДЕЦ для покращення донесення інформації з питань безпеки до працівників сфери охорони здоров'я та споживачів. Компанії цієї сфери промисловості мають забезпечити активне розповсюдження листів типу "Шановний спеціаліст сфери охорони здоров'я", схвалені ДЕЦ, з метою досягнення цільової аудиторії.
- Компанії повинні подавати дані з продажів та дані з використання їх продукції до ДЕЦ. Відповідно до вимог Розділу 9А щодо ролей та сфери відповідальності власників реєстраційних посвідчень ...власник реєстраційного посвідчення також відповідає за поточну оцінку ФН у післяреєстраційному періоді та за забезпечення того, щоб компетентні органи отримували повні та вчасні відповіді на будь-які запити щодо надання додаткової інформації, необхідної для оцінки ризиків та користі медичної продукції, включаючи надання інформації про обсяг продажів або про призначення медичної продукції, про яку йде мова."

- Компанії повинні підтримувати проведення регуляторної оцінки впливу для продукції, випущеної на ринок, щодо якої ДЕЦ прийняв регуляторне рішення. Компаніям варто повідомляти про випадки використання їх ЛЗ не за призначенням (показаннями) та про свої плани щодо обмеження такої практики (інформація про це зазначається у 10 розділі PSUR).
- МОЗ та фармацевтична галузь має спрямувати свої зусилля у напрямку розробки та впровадження законодавства України щодо здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою застосування виробів медичного призначення. Положення законодавства мають бути адаптованими до нормативів ЄГГГ.

ПІДСУМКОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Політики, законодавство та підзаконні акти

- МОЗ України оновити Закон України «Про лікарські засоби» шляхом введення до нього статті «Фармаконагляд» та внести зміни у відповідні підзаконні акти, що регулюють процеси обігу ЛЗ, з урахуванням оновлених положень у законодавстві ЄС щодо ФН (Regulation (EU) No 1235/2010), Directive 2010/84/EU). Запропоновані нововведення до законодавства допоможуть вирішити питання надання легітимних повноважень ДЕЦ щодо вимог до ВРП стосовно здійснення ФН, включаючи створення системи ФН та управління ризиками, проведення післяреєстраційних досліджень ЛЗ.
- МОЗ, ДЕЦ та ДСУЛЗ вжити нагальних заходів з узгодження або доповнення положень чинних нормативно-правових актів, що регулюють обіг ЛЗ, зокрема, протитуберкульозних, АРВ ЛЗ та МІБП з питань взаємодії та прийняття регуляторних рішень, пов'язаних з безпекою ЛЗ і забезпечити їх чітке виконання.
- МОЗ України, за залученням ДСУЛЗ, розробити та впровадити національну законодавчу базу (закони, накази, настанови), щодо післяреєстраційного нагляду за безпекою застосування виробів медичного призначення. Підґрунтям цієї регуляторної інфраструктури мають бути нормативи СГГГ: глобальні настанови звітування про ПР ЛЗ тощо.
- МОЗ та ДЕЦ сприяти впровадженню положень з ФН, нещодавно внесених до українського законодавства (наказ МОЗ України від 27.12.2006р. №898 зі змінами, внесеними наказом МОЗ України від 29.12.2011р. №1005), вимагаючи їх чіткого дотримання та виконання в ключових напрямках як від галузі охорони здоров'я, так і від фармпромисловості. Щодо вимог з ФН до заявників, то вони стосуються PSUR, оцінки співвідношення «користь – ризик» ЛЗ, проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки, активізації звітування та відстеження ПР ЛЗ, включаючи МІБП тощо.
- Після набуття чинності настанови ЄС з ФН, відповідно до її положень, ДЕЦ, за залучення усіх зацікавлених сторін, розробити та затвердити у МОЗ настанову з ФН, що сприятиме виконанню та дотриманню положень вітчизняного законодавства з ФН усіма зацікавленими сторонами та розбудові системи в цілому.
- ДЕЦ розробити та затвердити в МОЗ план заходів з метою реалізації положень чинного оновленого законодавства з ФН.

Системи, структури та координація діяльності зацікавлених сторін

- Розглянути доцільність створення дорадчого комітету з безпеки ЛЗ з метою надання технічних рекомендацій та наукових висновків з питань безпеки ЛЗ та виробів медичного призначення, а також надання стратегічних рекомендацій щодо зміцнення національної системи ФН та покращення якості цього виду діяльності.
- МОЗ визначити мінімальні вимоги до здійснення ФН у ДПОЗ. Такими вимогами можуть бути: створення плану заходів щодо здійснення ФН у рамках ДПОЗ, призначення фахівця, який би відповідав за реалізацію цих планів у ДПОЗ та був би сполучною ланкою з ДЕЦ, включення індикаторів ФН до загальних програмних індикаторів (наприклад, показника замін, що сталися через виникнення ПР ЛЗ).
- Уряду України розглянути можливість бюджетного асигнування ФН для підтримки розробки та проведення тренінгових курсів для медичних працівників з першочерговою увагою до національних програм охорони здоров'я.
- МОЗ, ДЕЦ, ДСЛЗ, ДПОЗ забезпечити навчання медичних працівників та персоналу, залученого до моніторингу безпеки ЛЗ та виробів медичного призначення, з питань ФН, ПР ЛЗ та несприятливих наслідків застосування виробів медичного призначення, включаючи процедурні питання, викладені у законодавчій базі щодо цих видів діяльності, з метою покращення післяреєстраційного моніторингу безпеки медичної продукції в Україні.
- МОЗ та ДЕЦ розробити та затвердити на законодавчому рівні порядок введення курсу з ФН до навчальних програм перед- та післядипломної освіти медичних та фармацевтичних працівників.
- ДЕЦ, за узгодженням із МОЗ, розробити довідкові та методичні матеріали, спрямовані на реалізацію положень чинного законодавства з ФН як для системи охорони здоров'я, так і для фармгалузі.
- ДСЛЗ, за узгодженням із МОЗ, розробити довідкові та методичні матеріали щодо здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою застосування виробів медичного призначення як для системи охорони здоров'я, так і для фармгалузі.
- ДЕЦ переглянути організаційну структуру існуючої системи ФН на регіональному рівні у напрямку посилення кадрового потенціалу регіональних відділень з ФН ДЕЦ з метою посилення кадрового ресурсу. Створення підрозділів аудиту системи ФН системи охорони здоров'я з метою оптимізації здійснення ФН на локальному рівні. У процесі перегляду також слід звернути увагу на виявлення способів покращання ефективності ФН через залучення існуючих ресурсів до здійснення післяреєстраційного нагляду.
- МОЗ та ДЕЦ сприяти зміцненню ФН на рівні закладів охорони здоров'я шляхом запровадження активних методів здійснення ФН (моніторингу безпеки та ефективності ЛЗ у стаціонарах закладів охорони здоров'я) шляхом:
 - включення клінічних провізорів до штатного розкладу закладів охорони здоров'я через внесення змін до наказу МОЗ України №33;

- розробки інформаційної технології, що дозволить реалізувати проведення активного моніторингу стаціонарів з безпеки та ефективності ЛЗ
- розробки інформаційної технології щодо взаємодії ЛЗ
- Фармгалузі (включаючи виробників виробів медичного призначення) терміново розробити політики, системи та структури, які б забезпечили дотримання законодавчих локальних вимог з ФН. Галузь має прагнути до високих стандартів захисту здоров'я пацієнтів та взяти на себе зобов'язання щодо тісної співпраці з ДЕЦ, МОЗ з метою впровадження в Україні гармонізованих з ЄС стандартів ФН.
- Фармгалузі визначити, які аспекти чинного законодавства, що регулює обіг ЛЗ та здійснення ФН, є для неї незрозумілими, та звернутись за роз'ясненнями до МОЗ, ДЕЦ та ДСЛЗ.
- Галузь має забезпечити зберігання всіх даних, що стосуються безпеки, в одному центрі в межах країни і швидкий доступ до них, на вимогу ДЕЦ, працівників сфери охорони здоров'я або пацієнтів.

Генерування сигналу та управління даними

- ДЕЦ вивчити можливості інформаційного обміну щодо ПР з Європейською агенцією з лікарських засобів через Eudravigilance.
- ДСУЛЗ, за узгодження з МОЗ та його структурними підрозділами, впровадити звітування медичними працівниками, пацієнтами, їх представниками та організаціями, що займаються захистом їх прав та безпеки, про несприятливі наслідки використання виробів медичного призначення та невідповідної якості ЛЗ шляхом розробки спеціальних форм звітності.
- МОЗ та ДЕЦ розробити систему звітування та оцінки інформації про потенційні та наявні медичні помилки медичним персоналом з метою інформування про розвиток стратегій їх мінімізації.
- ДЕЦ та провідним установам МОЗ і НАМН України, що займаються питаннями переливання крові та виготовленням препаратів крові, розробити інструменти для звітування про несприятливі наслідки застосування препаратів крові.
- ДЕЦ вивчити можливості використання інформаційних технологій (включаючи введення форми ПР в електронні історії хвороб та інші електронні інструменти в галузі охорони здоров'я, такі як e-TB Manager, використання мобільних телефонів для повідомлень від медичних працівників та споживачів ЛЗ і т.ін.) та розглянути можливість розробити інструменти для покращення можливостей та стимулювання активності звітування про ПР ЛЗ
- ДЕЦ забезпечити суспільний доступ до інформації з безпеки шляхом підвищення прозорості розподілу, публікацій та комунікацій стосовно ПР ЛЗ.
- МОЗ вимагати від медичних закладів та ДПОЗ покращення звітування про ПР.

- ДПОЗ стимулювати пацієнтів, які проходять довготривале лікування, до процесу інформування про випадки ПР/ІЕ ЛЗ. МОЗ та ДЕЦ розробити стратегію збору даних про ПР/ІЕ ЛЗ від пацієнтів, включених до ДПОЗ.
- ДЕЦ розробити стратегію, спрямовану на покращення якості повідомлень про ПР/ІЕ ЛЗ.
- ДЕЦ розробити електронний документообіг, зокрема з метою об'єктивної оцінки та відстеження робочого навантаження та діяльності персоналу.
- ДЕЦ створити додаткові методики та інструменти для підтримки оцінки ризиків та аналізу даних. У міру збільшення кількості звітів в базі даних ДЕЦ з'являється чудова можливість оцінки ризиків.
- Згідно із нещодавно прийнятими стандартами для електронної передачі регуляторної інформації, ДЕЦ розробити плани на оновлення бази даних для передачі та обміну звітів на підставі схеми ICSR XML.

Визначення та оцінка ризиків

- МОЗ та ДЕЦ розглянути доцільність та можливість створення підрозділу з оцінки ризиків ЛЗ в межах Управління післяреєстраційного нагляду. Деякі з потенційних ролей такого підрозділу можуть стосуватися розробки систем активного нагляду в Україні, визначення пріоритетності досліджень з безпеки медичної продукції, визначення критеріїв та необхідності проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки ЛЗ, визначення досліджуваних груп для активного нагляду та підключення України до глобальних мереж нагляду за безпекою ЛЗ. Такий підрозділ також має розробити системи для реєстрації поточних та завершених досліджень, метою яких є вивчення безпеки ЛЗ, а також розробити кроки для використання отриманої від таких досліджень інформації для прийняття регуляторних рішень щодо подальшого застосування ЛЗ.
- ДЕЦ розробити стратегію вдосконалення активного ФН. Необхідність в активному нагляді при оцінці сигналів безпеки є більш нагальною для ДПОЗ, де спонтанні повідомлення не в змозі ідентифікувати події з тривалим латентним періодом. Маючи значний рівень захворюваності на туберкульоз, а також на ВІЛ/СНІД, Україна має розробити системи активного нагляду та когортного моніторингу. Обсерваційні когортні дослідження є потенційно цінним джерелом інформації стосовно використання ЛЗ, ефективності та безпеки застосування АРВ та протитуберкульозних ЛЗ.
- Запровадити в Україні електронний інструмент, який можна буде використати ДПОЗ як надійну платформу для діяльності з активного нагляду, а також для нагляду за деякими препаратами та вакцинами для лікування хронічних захворювань. Такі платформи є доцільними при запровадженні активного нагляду в ДПОЗ для полегшення розрахунку потреби в ЛЗ, характеристики захворюваності та ризиків коротко- та довготривалої фармакотерапії у пацієнтів ДПОЗ. Зібрана при такому активному нагляді інформація може бути використана для перегляду стандартних протоколів лікування, попередження ПР, покращення прихильності до лікування та його результатів. Важливо створити надійну систему, ніж брати участь

у ситуативних окремих дослідженнях, для яких питання безпеки не є пріоритетними, а згенеровані дані не аналізуються для ухвалення стратегічних рішень.

- Усім зацікавленим сторонам удосконалити здійснення ФН, особливу увагу приділяючи управлінню ризиками, виявляючи, оцінюючи та мінімізуючи ризики, оскільки це є перспективним та результативним напрямком ФН, що активно розвивається. Вони мають запроваджувати діяльність з активного ФН, співпрацювати у створенні інфраструктури, яка б сприяла об'єднанню ресурсів для вивчення проблем безпеки суспільного здоров'я.

Управління ризиками та комунікації

- ДЕЦ та фармагалузі розвивати практику управління ризиками з метою забезпечення застосування ЛЗ, попередження та мінімізації проявів ПР ЛЗ.
- ДЕЦ вдосконалити надання інформації у комплексі заходів з покращення безпеки та раціонального використання ЛЗ.
- ДСУЛЗ розробити підходи та забезпечити надання інформації з питань безпеки виробів медичного призначення.
- ДСУЛЗ та ДЕЦ вивчити можливості вдосконалення взаємного та суспільного інформаційного обміну щодо безпеки та якості медичної продукції в Україні.
- Зі вступом України до Конвенції по фармацевтичних інспекціях та до Міжнародної системи взаємодії фармацевтичних інспекцій можливості обміну інспекційною та регуляторною інформацією мають максимально зрости, що сприятиме виникненню нових шляхів інформаційного обміну щодо безпеки ЛЗ. Завдяки членству в таких структурах Україна зможе знизити ризики співпраці з ненадійними виробниками та в такий спосіб попередити виникнення певних ПР, які могли б виникнути внаслідок використання ЛЗ неналежної якості.
- ДЕЦ співпрацювати з формулярними комітетами та удосконалювати цю взаємодію з метою проведення моніторингу дотримання закладами охорони здоров'я клінічних протоколів лікування, що є складовою стратегії управління ризиками.
- Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, головам управлінь охорони здоров'я обласних та міських держадміністрацій міст Києва та Севастополя забезпечити своєчасне розповсюдження інформації з безпеки ЛЗ, яка надійшла від МОЗ та ДЕЦ, а також з інших інформаційних джерел, включаючи ВРП, серед всіх медичних установ та медичних працівників України.
- ДЕЦ покращити інформування медичної громадськості та споживачів ЛЗ з питань безпеки ЛЗ. Для цього варто використовувати наявний інформаційний потенціал, розповсюджуючи повідомлення та публікації з безпеки ЛЗ, та розглянути можливість запровадження системи ургентних повідомлень щодо небезпечних ЛЗ.

- Розглянути можливість створення організації безкоштовних «гарячих ліній» з питань охорони здоров'я, де дотримуватися стандартів при відповідях на запитання стосовно ПР та безпеки ЛЗ.
- Фармгалузі покращити системи сканування глобальних звітів з безпеки, включаючи придбання відповідних ресурсів для забезпечення того, щоб отримана з зовнішніх джерел інформація з безпеки зареєстрованого та використовуваного в Україні ЛЗ негайно передавалась до ДЕЦ, медичних працівників та споживачів.
- Фармгалузі сприяти покращенню інформаційного забезпечення МОЗ, ДЕЦ та медичних працівників з питань безпеки ЛЗ
- Фармгалузі розробити мінімальні стандарти, які б спрямовували процес надання послуг з медичної інформації. Такі стандарти мають визначати мінімальну інфраструктуру та ресурси, необхідні для надання послуг з медичної інформації, які б задовольняли вимогам регуляторної установи.
- Фармгалузі співпрацювати з ДЕЦ з метою покращення комунікацій з питань безпеки ЛЗ з медичними працівниками та споживачами. Галузь має забезпечити активне розповсюдження схвалених ДЕЦ звернень з підтвердженням того, що вони досягли цільової аудиторії.

ВИСНОВКИ

Проведена оцінка системи фармаконагляду та безпеки ЛЗ в Україні виявила значні досягнення Міністерства охорони здоров'я та ДЕЦ у встановленні базових структур, систем та процесів для покращення безпеки ЛЗ та МБП. Під час оцінювання Україна показала найкращий результат із 40 країн, в яких також проводилося дослідження фармаконагляду та системи безпеки ЛЗ із використанням інструменту ІРАТ. Втім, у системах і процесах існують недоліки; особливо це стосується нагляду за безпекою виробів медичного призначення, активного ФН, та здійснення ФН на локальному рівні.

Проведена оцінка та аналіз системи ФН виявили недоліки та надали рекомендації щодо їх усунення та вдосконалення здійснення ФН. Відповідно, потрібні подальші зусилля для інтеграції рекомендаційних заходів з метою розбудови існуючої системи ФН та збільшення її потужності.

Використання активних методів із одночасним посиленням системи пасивного ФН, впровадження методик управління ризиками медичної продукції, координація діяльності усіх зацікавлених сторін, створення законодавчої бази та впровадження нагляду за безпекою виробів медичного призначення сприятимуть покращенню якості медичної допомоги та безпеці пацієнтів. Можливості усіх зацікавлених сторін потрібно використовувати на впровадження рекомендацій, викладених у цьому звіті.

ДОДАТОК А. ПІДСУМКИ ПОКАЗНИКІВ ІОФП¹²³

Номер показника	Показник	Основний/ Додатковий	Тип показника	Рівень збору даних	Рекомендована частота вимірювання
Компонент 1. Політики, законодавство та регулювання					
1.1	Існування документу стосовно стандартів, який містить? положення про фармаконагляд або безпечність лікарських засобів (окремий або як частина якогось іншого документу стосовно стандартів)	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ	Кожні 5 років
1.2	Існування конкретних юридичних положень з фармаконагляду в національному законодавстві щодо лікарських засобів або у подібному законодавстві	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я	Кожні 5 років
1.3	Юридичні положення вимагають, щоб власник реєстраційного свідоцтва в обов'язковому порядку повідомляв про всі серйозний ПР ЛЗ до національного органу з регулювання лікарських засобів	Додатковий	Структурний	Міністерство охорони здоров'я	Кожні 5 років
1.4	Юридичні положення вимагають, щоб власник реєстраційного свідоцтва проводив таку саму чи подібну післяреєстраційну діяльність з нагляду за продукцією, як це вимагають жорсткі регулятивні органи	Додатковий	Структурний	Міністерство охорони здоров'я	Кожні 5 років
Компонент 2. Системи, структури та координація зацікавлених сторін					
2.1	Існування центру або відділу фармаконагляду	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Кожні 5 років
2.2	Центр або відділ фармаконагляду має чіткі повноваження, структуру, ролі та відповідальність	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Кожні 5 років

123 SPS Program. 2009. *Indicator-Based Pharmacovigilance Assessment Tool: Manual for Conducting Assessments in Developing Countries*. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the SPS Program. Arlington, VA: Management Sciences для Health.

Номер показника	Показник	Основний/ Додатковий	Тип показника	Рівень збору даних	Рекомендована частота вимірювання
2.3	Існування служби інформації про лікарські засоби або фармаконагляду, яка надає інформаційні послуги з питань ПР ЛЗ та безпеки лікарських засобів	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
2.4	Окремо призначений персонал, відповідальний за діяльність з фармаконагляду або безпеку лікарських засобів	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
2.5	Виділені в бюджеті кошти на діяльність із фармаконагляду	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
2.6	Існування національного консультативного комітету з безпеки лікарських засобів або підкомітету із подібними функціями, котрий зустрічався, щонайменше, один раз за минулий рік	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я	Щорічно
2.7	Існування національних принципів фармаконагляду, котрі оновлювалися за останні п'ять років	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я	Кожні 5 років
2.8	Існування протоколів або СОП для поліпшення безпеки пацієнтів стосовно застосування лікарських засобів	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
2.9	Існування мінімального основного переліку комунікаційних технологій, щоб поліпшити доступ до звітування з питань безпеки та надання інформації про лікарські засоби	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно

Додаток В. Перелік переглянутих документів

Номер показника	Показник	Основний/ Додатковий	Тип показника	Рівень збору даних	Рекомендована частота вимірювання
2.10	Існування бюлетеню з ПР ЛЗ або безпеки лікарських засобів (або будь-якого іншого інформаційного бюлетеню з питань здоров'я, в якому регулярно висвітлюються питання ПР ЛЗ або безпечності лікарських засобів) надрукований за останні шість місяців	Основний	Структурний	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
2.11	Відсоток заздалегідь визначених основних довідкових матеріалів, наявних у центрі медичної інформації чи фармаконагляду	Додатковий	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
2.12	Відсоток заздалегідь визначених основних тем з фармаконагляду, представлених у навчальних планах (розділених за навчальними планами з медицини, фармацевтики, сестринської справи та охорони суспільного здоров'я)	Додатковий	Процес	Університети, професійна рада з охорони здоров'я	Щорічно
2.13	Кількість працівників сфери охорони здоров'я, які пройшли навчання з фармаконагляду та безпеки лікарських засобів за минулий рік	Додатковий	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
2.14	Існує платформа або стратегія для координації діяльності з фармаконагляду на національному рівні	Основний	Процес	Міністерство охорони здоров'я	Щорічно
2.15	Національний центр фармаконагляду є повним чи асоційованим членом Програми ВООЗ з міжнародного моніторингу лікарських засобів	Додатковий	Структурний	Міністерство охорони здоров'я	Кожні 5 років

Компонент 3. Генерування сигналу та управління даними					
3.1	Існування системи для координації та зведення даних фармаконагляду з усіх джерел в межах країни (напр., програми охорони здоров'я, програма імунізації, дослідження активного нагляду)	Основний	Процес	Міністерство охорони здоров'я	Щорічно
3.2	Існування бази даних для відстеження діяльності з фармаконагляду	Основний	Процес	Міністерство охорони здоров'я	Щорічно
3.3	Існування бланку для звітування про підозрювані ПР ЛЗ	Основний	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
3.4	Існування бланку для звітування про підозрювані проблеми з якістю продукції (як частина бланку про ПР ЛЗ або як окремий бланк)	Основний	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
3.5	Існування бланку для звітування про підозрювані фармакологічні помилки (як частина бланку про ПР ЛЗ або як окремий бланк)	Основний	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
3.6	Існування бланку для звітування про підозрювану неефективність лікування (як частина бланку про ПР ЛЗ або як окремий бланк)	Основний	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
Компонент 4. Аналіз та оцінка ризиків					
4.1	Кількість оцінок використання лікарського засобу, проведених за минулий рік	Додатковий	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
4.2	Опитування про якість фармацевтичної продукції, проведене за останні п'ять років	Додатковий	Процес	Міністерство охорони здоров'я	Кожні 5 років
4.3	Частота фармакологічних помилок за минулий рік	Додатковий	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
4.4	Кількість звітів про ПР ЛЗ, отриманих за минулий рік	Основний	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
4.5	Кількість видів діяльності з активного нагляду, які ведуться зараз або проводились за останні п'ять років	Основний	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Кожні 5 років

Додаток В. Перелік переглянутих документів

4.6	Відсоток пацієнтів в програмах охорони суспільного здоров'я стосовно яких за минулий рік було повідомлено про побічні реакції на лікарські засоби (розбиті за типом побічної реакції, лікарського засобу, тяжкістю, наслідками та демографічними даними)	Основний	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
4.7	Відсоток пацієнтів, які проходять лікування в рамках програми охорони суспільного здоров'я, чиє лікування за минулий рік було змінено через неефективність лікування або ПР ЛЗ (розбиті за неефективністю лікування та ПР ЛЗ)	Основний	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
4.8	Відсоток пацієнтів в програмах охорони суспільного здоров'я, стосовно яких за минулий рік було повідомлено про серйозні "неочікувані побічні реакції" на лікарський засіб	Додатковий	Процес	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно

Компонент 5. Управління ризиками та повідомлення про ризики

5.1	Нині діючі плани з пом'якшення ризику, спрямовані на лікарські засоби високого ризику	Додатковий	Результат	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
5.2	Схеми прекваліфікації (попередньої оцінки на відповідність технічним умовам) (напр., прекваліфікаційна програма ВООЗ та Міжнародна система взаємодії фармацевтичних інспекцій), які використовуються в рішеннях про закупівлю лікарських засобів	Додатковий	Результат	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ	Щорічно
5.3	Кількість запитів про інформацію щодо безпеки лікарських засобів, отриманих за минулий рік, на які було надано відповідь	Додатковий	Результат	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно

5.4	Відсоток запланованих випусків бюлетеню з безпеки лікарських засобів (або будь-якого іншого інформаційного бюлетеню з питань здоров'я, в якому регулярно піднімаються питання ПР ЛЗ або безпеки лікарських засобів), надрукованих за минулий рік	Додатковий	Результат	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
5.5	Кількість проблем з безпеки лікарських засобів за минулий рік на місцевому рівні, котрі були виявлені із зовнішніх джерел (напр., з іншої країни чи з регіональних або міжнародних джерел), стосовно яких були вжиті заходи	Додатковий	Результат	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
5.6	Кількість листів "Шановний спеціаліст сфери охорони здоров'я" або інших попереджень з питань безпеки, розроблених та розповсюджених за минулий рік	Додатковий	Результат	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
5.7	Середній час затримки між виявленням сигналу про серйозну ПР ЛЗ або значну проблему із безпеки лікарських засобів та повідомленням працівникам сфери охорони здоров'я і широкому загалу	Основний	Результат	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
5.8	Відсоток перевірених комітетів з лікарських засобів і терапії, котрі проводили діяльність з фармаконагляду або розглядали питання із безпеки лікарських засобів за минулий рік	Основний	Результат	Міністерство охорони здоров'я, заклад охорони здоров'я	Щорічно
5.9	Кількість видів освітньої діяльності на державному чи місцевому рівні стосовно безпеки лікарських засобів проведених за минулий рік	Додатковий	Результат	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно
5.10	Відсоток лікарських засобів, перевірених за минулий рік, які успішно пройшли тести на якість продукції	Основний	Результат	Міністерство охорони здоров'я, ПОСЗ, заклад охорони здоров'я	Щорічно

ДОДАТОК В. ПЕРЕЛІК ПЕРЕГЛЯНУТИХ ДОКУМЕНТІВ

Закони та регуляторні документи

Закон України “Про лікарські засоби” (зі змінами) від 4 квітня 1996 р., № 124/96-ВР

Постанова Кабінету Міністрів України від 26 травня 2005 р. № 376 “Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію).”

Указ Президента України від 8 квітня 2011 р. № 440 “Про затвердження Положення про Державну службу України з лікарських засобів”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 червня 2005 р. № 287 “Про затвердження Порядку взаємодії між Державною інспекцією з контролю якості лікарських засобів МОЗ України та Державним фармакологічним центром МОЗ України в сфері обігу лікарських засобів”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 р. № 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.”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 р. № 898 “Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 серпня 2007 р. № 190 “Про затвердження Порядку проведення додаткових випробувань лікарських засобів при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів ”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06 квітня 2009 р. № 406 “Про заходи щодо забезпечення медичного застосування на території України комбінованих нестероїдних протизапальних лікарських засобів”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 липня 2009 р. № 529 “Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 липня 2009 р. № 531 “Про затвердження Порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 1 вересня 2009 р. № 654 “Про затвердження Плану заходів щодо покращання здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю лікарських засобів та моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09.23.2009 № 690 “ Про порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи о матеріалів клінічних випробувань.”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 р. № 944 “Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 січня 2010 р. № 55 “Про затвердження Порядку проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби обмеженого застосування, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію)”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 березня 2010 р. № 236 “Про затвердження Порядку проведення перевірки виробництва лікарських засобів, що подаються на державну реєстрацію”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 квітня 2010 р. № 334 “Про тимчасову заборону на застосування лікарських засобів, що містять діючу речовину сибутрамін”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31 серпня 2010 р. № 736 “Про заходи щодо впровадження моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 жовтня 2010 р. № 917 “Про тимчасову заборону на застосування лікарських засобів, що містять діючу речовину розиглітазон”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 р. № 595 “Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 листопада 2011 р. № 809 “Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України”

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2011 р. № 1005 “Про внесення змін до наказу МОЗ України від 27.12.2006 N 898”

Операційні плани програм охорони суспільного здоров'я та стандартні принципи лікування

Загальнодержавна програма протидії захворюванню на туберкульоз у 2007-2011 роках

“Інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз” ухвалені наказом Міністерства охорони здоров'я № 385 (2006)

“Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз” ухвалений наказом Міністерства охорони здоров'я № 600 (2008) з поправками, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я № 108 (2012)

“Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання - туберкульоз та ВІЛ-інфекцію” ухвалений наказом Міністерства охорони здоров'я № 276 (2008)

Загальнодержавна програма забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 роки

"Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків" ухвалений наказом Міністерства охорони здоров'я № 551 (2010)

Документи та презентації Державного експертного центру і Державної служби України з лікарських засобів

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. 2012. *Основні показники ефективності системи фармаконагляду в Україні в 2011 р.*

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України (без дати) презентація “Система фармаконагляду в Україні: історія, результати, задачі”

Матвеева, О. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Презентація 2010 р. “Фармаконагляд в Україні: формування та проблеми”

Матвеева, О. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Презентація 2010 р. “Фармаконагляд в Україні: фокус на лікуванні АРВ-препаратами”

Державна служба України з лікарських засобів. 10 січня 2012 р. *Основні показники діяльності підрозділів Державної служби України з лікарських засобів, 2011 р.*

Деякі групи або конкретні лікарські засоби, стосовно циркуляції або медичного застосування яких в Україні прийняті регуляторні положення

Інші документи

Спільна місія ВООЗ/EURO з оцінки, делегація Комісії ЄС в Україні та Регіональна місія USAID в Україні, Білорусі та Молдові. Липень 2008 р. *Управління закупівлями і постачанням лікарських засобів для лікування ВІЛ/СНІД та туберкульозу та споріднених товарів в Україні.*

Perehinets I., WHO Country Office in Ukraine: *Pharmacovigilance (PV) in HIV treatment in Ukraine: Situation Analysis*. Presentation in Dar es Salem (November 23-28, 2009). Доступний за адресою: <http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/ukraine.pdf>

Stefanov, O., M. Sharayeva and V. Jajtchenja. 2004. Development of pharmacovigilance system in Ukraine: first results. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 13(3):197–199.

Vaidya, S. S., J. J. Guo, P. C. Heaton, and M. Steinbuch. 2010. Overview and comparison of post-marketing drug safety surveillance in selected developing and well-developed countries. *Drug Information Journal*,44(5), p.519-533. Доступний за адресою: http://www.diahome.org/DIAHome/resources/content.aspx?type=eopdf&file=/productfiles/8357/diaj_36875.pdf

ДОДАТОК С. БІБЛІОГРАФІЯ ДЛЯ ЗБОРУ ДАНИХ

Перелік основних довідкових матеріалів і джерел з фармаконагляду

ПОСЗ, регіональні відділення ДЕЦ та заклади охорони здоров'я

- Закон України “Про лікарські засоби” (зі змінами) від 4 квітня 1996 р., № 124/96-ВР
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 р. № 898 “Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування”
- Державний реєстр лікарських засобів України
- Державний формуляр лікарських засобів
- Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, веб-сайт <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/index>
- *Аптека*
- *Раціональна фармакотерапія*

Територіальні підрозділи ДСУЛЗ

- Закон України “Про лікарські засоби” (зі змінами) від 4 квітня 1996 р., № 124/96-ВР
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 р. № 898 “Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування”
- Державний реєстр лікарських засобів України
- Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, веб-сайт <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/index>
- *Аптека*

Фармацевтичні компанії

- Закон України “Про лікарські засоби” (зі змінами) від 4 квітня 1996 р., № 124/96-ВР
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 р. № 898 “Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування”
- Державний реєстр лікарських засобів України
- Державний формуляр лікарських засобів
- Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, веб-сайт <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/index>
- *Аптека*
- *Раціональна фармакотерапія*

**ДОДАТОК D. ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ З ФАРМАКОНАГЛЯДУ ТА БЕЗПЕКИ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО БУЛИ ПРОВЕДЕНІ В УКРАЇНІ**

Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. 2009. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study.

Diabetes Res Clin Pract. Dec;86(3):247-53. Epub 2009 Sep 30.

Khalangot M, Kravchenko V, Tronko M, Gurianov V. 2009. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study.

Eur J Intern Med. Oct;20(6):611-5. Epub 2009 May 24.

П.Н. Лихоносов, Н.Д. Халангот. Уровень некоторых аутоантител и с-пептида у больных сахарным диабетом, получающих лечение инсулином, в зависимости от пола и продолжительности заболевания // Лікарська справа. - 2007. - N 5/6. - С. 50-55. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18416165>)

Тронько Н.Д., Халангот Н.Д., Кравченко В.И. и др. Распространенность пролиферативной ретинопатии и гендерные различия в уровне смертности среди получаемых инсулин больных сахарным диабетом с нарушением зрения (по данным национального диабетологического регистра) // Лікарська справа. - 2004. - № 7. - С. 29-32.

Халангот Н.Д., Кока М.А., Латыпова Г.А., Бахтиярова А.А. Инсулиновый отек у больных сахарным диабетом, недавно перенесших диабетический кетоацидоз // Лікарська справа. - 2004. - № 8. - С. 39-43.

Н.Д. Тронько, Н.Д. Халангот, В.И. Кравченко и др. Распространенность пролиферативной ретинопатии и гендерные различия в уровне смертности среди получаемых инсулин больных сахарным диабетом с нарушением зрения (по данным национального диабетологического регистра) // Лікарська справа. - 2004. - № 7. - С. 29-32.

Чумак, В. Т.; Морозов, А. М.; Матвеева, О. В.; Вікторов, О. П.; Пушкар, Л. О.; Яйченя, В. П.; Євко, О. І.; Логвіна, І. О.; Парій, В. Л.; Мишківський, В. С.; Толстанов, О. К.; Яковлева, Л. В.

Досвід впровадження нового методу збору інформації щодо побічних реакцій на лікарські засоби.

ДОДАТОК Е. ПЕРЕЛІК ПОТОЧНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СТАДІЇ III/IV В УКРАЇНІ, В ЯКИХ БЕЗПЕКА Є ЦІЛЬВИМ РЕЗУЛЬТАТОМ

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадії	Статус
00042088	Рандомізоване, без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове дослідження стадії II/III лікування препаратом ABR-217620 в поєднанні із IFN-alpha порівняно із лікуванням лише IFN-alpha пацієнтів із пізньою стадією нирково-клітинного раку.	Active Biotech AB	II/III	Триває
00941616	Без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове дослідження з метою оцінити фармакокінетику, силу впливу та безпеку біостейта® в пацієнтів з хворобою Вілльєрбрана.	CSL Behring/Parexel	II/III	Триває
01129674	Довготермінове, без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове дослідження препарату LY2140023 порівняно із атипичним антипсихотичним стандартним лікуванням в пацієнтів із шизофренією DSM-IV-TR	Eli Lilly and Company	II/III	Триває
00420888	Рандомізоване, багатоцентрове, дослідження стадії II/III лікування препаратом ABR-217620 в поєднанні із IFN-alpha порівняно із лише IFN-alpha в пацієнтів із пізньою стадією нирково-клітинного раку.	Active Biotech AB	II/III	Триває
01283594	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження безпечності та сили впливу препарату SYN115 як додаткової терапії в пацієнтів із хворобою Паркінсона, яких лікують препаратом леводопа, коли дія препарату минає	Biotie Therapies Inc	II/III	Триває
01521143	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження препарату Cvas як підтримке лікування в пацієнток із епітеліальним раком яєчників із повною ремісією після першочергової хіміотерапії	Prima BioMed Ltd	II/III	Триває
01129674	Довготермінове, без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове дослідження препарату LY2140023 порівняно із атипичним антипсихотичним стандартним лікуванням в пацієнтів із шизофренією DSM-IV-TR	Eli Lilly and Company	II & III	Триває
00413699	Довготермінове, без застосування плацебо-контролю розширене дослідження препарату тасоцитініб (CP-690,550) для лікування ревматоїдного артриту	Pfizer	II & III	Триває
00324155	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, в двох паралельних групах дослідження стадії III в пацієнтів із нелікованою меланою стадії III (неоперабельна) або IV, які отримують дакарбазін плюс 10 мг/кг іплімуаб (MDX-010) порівняно із дакарбазіном плюс плацебо	Bristol-Myers Squibb	III	Триває
01230775	Рандомізоване, багатоцентрове, масковане від пацієнтів і спонсорів, плацебо-контрольоване дослідження стадії III з метою порівняти силу впливу та безпеку препарату "Анагрелід Ретард" порівняно із плацебо в пацієнтів із есенціальною тромбоцитемією в групі ризику	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	III	Триває
01500694	Без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове дослідження стадії 3 з метою надати доступ до гуанфацину гідрохлориду з подовженим вивільненням для європейських пацієнтів із синдромом порушення уваги з гіперактивністю (ADHD), котрі брали участь в дослідженні SPD503-315 або SPD503-316	SHIRE	III	Триває
01290783	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження стадії III FOLF(HA)Iri порівняно із FOLFIRI для терапії другої чи третьої лінії в пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, яких не лікували іринотеканом	Alchemia Oncology	III	Триває

124 Номер Національного клінічного дослідження (NationalClinicalTrial- NCT)
<http://www.clinicaltrials.gov/>

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадії	Статус
01154140	Рандомізоване, без застосування плацебо-контролю дослідження сили впливу та безпеки кризотинібу порівняно із комбінаціями пеметрексед/цисплатин або пеметрексед/карбоплатин в раніше нелікованих пацієнтів із неороговілою карциномою легенів, в якій спостерігається транслокація або інверсія за участю генного локусу кінази анапластичної лімфоми (ALK)	Pfizer	III	Триває
01160211	Дослідження стадії III з метою порівняти безпеку та силу впливу лапатинібу плюс трастузумаб плюс інгібітор ароматази (AI) порівняно із комбінацією трастузумаб плюс AI порівняно із комбінацією лапатиніб плюс AI як першочергове лікування в постклімактеричних пацієнток із гормональним рецептором + HER2+ MBC, які отримували трастузумаб та ендокринну терапію як основну та/або допоміжну	GSK	III	Триває
01499277	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе порівняльне дослідження стадії III з метою оцінити силу впливу та безпеку цефтароліну фосамілу (600 мг кожні 8 годин) порівняно із ванкомицином плюс ацтреонам в лікуванні пацієнтів із ускладнених бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин із проявами системної запальної реакції або супутніх захворювань	Astrazeneca/ Cerexa, Inc	III	Триває
00858364	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з метою оцінити довготермінову безпеку та силу впливу дарбепоетину Alfa, який вводиться дозою в 500 мг раз на 3 тижні, в анемічних пацієнтів із пізньою стадією немієлоклітинного раку легенів, які отримують кілька циклів хіміотерапії	Amgen	III	Триває
01499277	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе порівняльне дослідження стадії III з метою оцінити силу впливу та безпеку цефтароліну фосамілу (600 мг кожні 8 годин) порівняно із комбінацією ванкомицин плюс ацтреонам в лікуванні пацієнтів із ускладненими бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин із проявами системної запальної реакції або супутніх захворювань	Astrazeneca/ Cerexa, Inc	III	Триває
01244490	Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове, із паралельними групами, із відсилкою до плацебо та до активної речовини, дослідження стадії 3 для оптимізації дозування щодо сили впливу та безпеки гуанфацину гідрохлориду з подовженим вивільненням в дітей та підлітків у віці 6-17 років із синдромом порушення уваги з гіперактивністю	Shire Development LLC	III	Триває
01069900	Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове дослідження з метою оцінити безпечність та силу впливу послідовного (внутрішньовенно, перорально) моксіфлоксацину порівняно із препаратом порівняння в пацієнтів-дітей із ускладненою внутрішньочеревною інфекцією	Bayer	III	Триває
01285323	12-місячне, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, із паралельними групами дослідження з метою оцінити силу впливу та безпеку реслізумабу (3,0 мг/кг) в скороченні клінічних загострень астми в пацієнтів (12-75 років) із еозинофільною астмою	Teva Pharmaceuticals (Cephalon)	III	Триває
01339091	Рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване за допомогою двох плацебо дослідження стадії 3 з метою порівняти силу впливу та безпеку далбаванцин із препаратом порівняння (ванкомицин та лінезолід) для лікування гострих бактеріальних інфекцій шкіри та підшкірної клітковини	Drata Therapeutics, Inc,	III	Триває

Додаток Е. Перелік поточних клінічних досліджень стадії III/IV в Україні, в яких безпека є цільовим результатом

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадії	Статус
01500239	Рандомізоване, багатоцентрове, подвійне сліпе, контрольоване за допомогою двох плацебо, із паралельними групами, порівняльне дослідження стадії III з метою визначити силу впливу, безпеку та переносність препарату цефтазідім авібактам плюс метронідазол порівняно із меропенемом в лікуванні ускладнених внутрішньочеревних інфекцій в госпіталізованих дорослих	Astrazeneca/ Cerexa, Inc	III	Триває
01085136	Рандомізоване дослідження стадії III препарату BIBW 2992 плюс щотижнева доза паклітакселу порівняно із хіміотерапією із визначеним препаратом на розсуд дослідника після монотерапії BIBW 2992 в пацієнтів із немілоклітинним раком легенів, в яких не діє елотиніб або гефїтиніб	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals	III	Триває
01154140	Рандомізоване, без застосування плацебо-контролю дослідження стадії 3 сили впливу та безпеки крізотинібу порівняно із комбінаціями пеметрексед/цисплатин або пеметрексед/карбоплатин в раніше нелікованих пацієнтів із неороговілою карциномою легенів, в якій спостерігається транслокація або інверсія за участю генного локусу кінази анапластичної лімфоми (ALK)	Pfizer	III	Триває
00561470	Міжнародне, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження, із порівнянням силу впливу афліберцепту раз на 2 тижні порівняно із плацебо в пацієнтів із метастатичним колоректальним раком (MCRC), яких лікують комбінацією іринотекан / 5-FU (FOLFIRI) після невдачі схеми лікування на основі оксаліплатину	Sanofi-Aventis/ Regeneron Pharmaceuticals /National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project (NSABP)	III	Триває
01500694	Без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове дослідження стадії 3 з метою надати доступ до гуанфацину гідрохлориду з подовженим вивільненням для європейських пацієнтів із синдромом порушення уваги з гіперактивністю (ADHD), котрі брали участь в дослідженні SPD503-315 або SPD503-316	Shire Development	III	Триває
01232556	Без застосування плацебо-контролю, рандомізоване, дослідження стадії 3 препарату інотузумаб озогаміцин, який вводиться у поєднанні із рітуксімабом порівняно із визначеним препаратом на розсуд дослідника терапія в пацієнтів із рецидивом або резистентною формою CD22-позитивної агресивної неходжкінської лімфоми, котрі не є кандидатами для інтенсивної хіміотерапії високими дозами	Pfizer/ UCB, Inc.	III	Триває
01289990	Подвійне сліпе, розширене, плацебо-контрольоване із паралельними групами дослідження стадії III щодо безпеки та сили впливу препарату BI 10773 (10 та 25 мг один раз на день) та сітагліптіну (100 мг один раз на день), які застосовуються протягом, щонайменше, 76 тижнів (включаючи 24 тижні попереднього дослідження) як монотерапія або із іншими фоновими терапіями в пацієнтів із цукровим діабетом типу 2, які раніше закінчили участь у дослідженнях 1245.19, 1245.20 або 1245.23	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals	III	Триває
00989131	Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження в пацієнтів із рецидивним епітеліальним раком, первинним очеревинним раком або раком фаллопіївих труб з метою порівняти силу впливу та безпеку паклітакселу (міцелар) в наночастках та паклітакселу (кремофор ® EL)	Oasmia Pharmaceutical AB	III	Триває
00667251	Рандомізоване, без застосування плацебо-контролю, дослідження стадії III хіміотерапії на основі таксану із лапатинібом або трастузумабом як першочерговою терапією для жінок із HER2/Neu-позитивним метастатичним раком молочної залози	NCIC Clinical Trials Group/ GlaxoSmithKline	III	Триває

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадії	Статус
01285557	Без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове, рандомізоване дослідження стадії 3 препарату S-1 та цисплатину у порівнянні із препаратом 5-FU та цисплатином в пацієнтів із метастатичним дифузним шлунковим раком, які раніше не проходили хіміотерапію	Taiho Pharma, USA	III	Триває
01076764	Рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване за допомогою двох плацебо дослідження з метою порівняти силу впливу отаміксабану із нефракціонованим гепарином + ептіфібатідом, в пацієнтів із нестабільною стенокардією/інфарктом міокарду без підйому ST-сегменту, в яких призначена рання інвазивна стратегія	Sanofi-Aventis	III	Триває
00986154	Оцінка гепарин/едоксабан тосилату (DU176b) порівняно із гепарином/варфарином в запобіганні повторної появи згустків крові в пацієнтів із гострими симптоматичними згустками крові в глибоких венах в ногах та/або згустками крові в легенях.	Daiichi Sankyo Inc	III	Триває
01313689	Без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове дослідження з метою з'ясувати безпечність та силу впливу терапії офатумумабом порівняно із ліками, що їх призначив основний лікар, в пацієнтів із генералізованою флударабін-резистентною хронічною лімфоцитарною лейкемією (CLL)	GlaxoSmithKline	III	Триває
01307800	Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження стадії III 3 доз препарату LY2140023 моногідрат в невідкладному лікуванні пацієнтів із шизофренією DSM-IV-TR	Eli Lilly and Company	III	Триває
00966914	Рандомізоване, багатоцентрове, подвійне сліпе дослідження стадії 3 тавоцепту порівняно із плацебо в пацієнтів із нещодавно діагностованою аденокарциномою легені або її рецидивом на пізніх стадіях, яку лікують доцетакселом або паклітакселом плюс цисплатин	Bionumerik Pharmaceuticals, Inc	III	Триває
00148798	Відкрите, рандомізоване, контрольоване, багатоцентрове дослідження стадії III із порівнянням цисплатин/вінорелбін плюс цетуксімаб порівняно із цисплатин/вінорелбін як першочергове лікування для пацієнтів із експресією рецептора епідермального фактору росту на пізніх стадіях немілкоклітинного раку легенів.	Merck KGaAIII	III	Триває
00321464	Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове дослідження препарату деносумаб у порівнянні із золедроновіою кислотою (Zometa®) в лікуванні кісткових метастаз в пацієнтів із пізньою стадією раку молочної залози	Amgen/Daiichi Sankyo Inc.	III	Триває
01376700	Клінічне дослідження стадії 3b з метою оцінити, чи регулярне застосування ADVATE за відсутності сигнали імунологічної небезпеки скорочує рівень інгібіторів в раніше нелікованих пацієнтів із гемофілією А	Baxter Healthcare Corporation/Baxter Innovations GmbH	III	Триває
01001072	Без застосування плацебо-контролю, із переходом з одного препарату на інший дослідження для пацієнтів із шизофренією, які закінчують участь у клінічному дослідженні 31-03-241 ABILIFY® (аріпіпразол)	Otsuka Pharmaceutical Dev and Comm, Inc	III	Триває
00858364	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з метою оцінити довготермінову безпеку та силу впливу дарбепоетину-Альфа, який вводиться по 500 мг раз на 3-тижні, в анемічних пацієнтів із пізньою стадією немілкоклітинного раку легенів, які отримують багаторазову хіміотерапію	Amgen	III	Триває
00679627	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження довготермінового (2 роки) лікування галантаміном хвороби Альцгеймера від легкої до помірно-серйозної форми	Janssen Research & Development, LLC	III	Триває

Додаток Е. Перелік поточних клінічних досліджень стадії III/IV в Україні, в яких безпека є цільовим результатом

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадії	Статус
01131676	ВІ 10773 у доповненні до звичайного лікування у порівнянні із лише звичайним лікуванням в пацієнтів із цукровим діабетом типу 2, які мають високий серцево-судинних подій	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals /Eli Lilly and Company	III	Триває
00338286	Рандомізоване, без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове, дослідження стадії 3 препарату епоетину Alfa плюс стандартна симптоматична терапія порівняно із стандартною симптоматичною терапією в анемічних пацієнтів із метастатичним раком молочної залози, які отримують стандартну хіміотерапію	Janssen Research & Development, LLC	III	Триває
01323244	Без застосування плацебо-контролю, в одній групі, із переходом з одного препарату на інший, дослідження стадії III препарату TMC435 в поєднанні із пегінтерфероном Alpha-2A та рибавіріном для пацієнтів, інфікованих гепатитом С генотипу-1 (HCV), котрі брали участь в групі плацебо дослідження TMC435 стадії II/III або які отримували лікування DAA в дослідженні стадії I, котре проводила компанія "Tibotec".	Jahssen R&D Ireland	III	Триває
01069900	Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове дослідження з метою оцінити безпечність та силу впливу послідовного (внутрішньовенно, перорально) моксіфлоксацину порівняно із препаратом порівняння в пацієнтів-дітей із ускладненою внутрішньочеревною інфекцією	Bayer	III	Триває
01004029	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження стадії 3В препарату гідроксіпрогестерону капроату в ін'єкціях, 250 мг/мл, порівняно із активним інгредієнтом для запобігання передчасним пологам в жінок із попередніми одиничними спонтанними передчасними пологами	KV Pharmaceutical company/ ResearchPoint Global	III	Триває
00667823	Довготермінове в одній групі без застосування плацебо-контролю розширене дослідження препарату SERAPHIN, з метою оцінити безпечність та переносність препарату АСТ 064992 в пацієнтів із симптоматичною легеневою артеріальною гіпертензією	Actelion	III	Триває
01338415	Проспективне, багатоцентрове, без застосування плацебо-контролю розширене дослідження FUTURE 3 з метою оцінити безпечність, переносність та силу впливу дитячої формули бозентану 2 порівняно із вживанням три рази на день в дітей із легеневою артеріальною гіпертензією	Actelion	III	Триває
00643201	Дослідження безпеки та сили впливу, яке оцінює застосування апіксабану в лікуванні симптоматичного тромбозу глибоких вен та легеневої емболії	Bristol-Myers Squibb/Pfizer	III	Триває
01064401	Багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, із паралельними групами, монотерапія, із активним контролем дослідження з метою визначити силу впливу та безпеку високоефективного даклізумабу (DAC HYP) порівняно із авонексом ® (інтерферон β 1a) в пацієнтів із рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом	Biogen Idec/Abbott Biotherapeutics Corp.	III	Триває
01122927	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	III	Триває
10326629	Рандомізоване, багатоцентрове, подвійне сліпе, в паралельних групах, плацебо-контрольоване дослідження ефектів препарату JNJ 28431754 на наслідки серцево-судинних хвороб в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом типу 2	George Institute, Sydney, Australia	III	Триває

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадії	Статус
00844649	Рандомізоване дослідження стадії III препарату ABI-007 плюс гемцитабін при щотижневому прийомі порівняно із лише гемцитабіном в пацієнтів із метастатичною аденокарциномою підшлункової залози	Celgene Corporation	III	Триває
00835770	Із маскованим дозуванням, багатоцентрове, розширене дослідження з метою визначити довготермінову безпеку та силу впливу двох доз монотерапії препаратом BG00012 в пацієнтів із рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом	Biogen Idec	III	Триває
00633893	Дослідження щодо безпеки та сили впливу, яке оцінює застосування апіксабану для розширеного лікування тромбозу глибоких вен та легеневої емболії	Bristol-Myers Squibb	III	Триває
01106014	Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження стадії 3 з метою показати силу впливу та безпеку препарату АСТ-293987 в пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією	Acetelion	III	Триває
00725985	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове клінічне дослідження стадії III кладрібіну перорально в пацієнтів із першим клінічним випадком з високим ризиком перетворення на множинний склероз	EMD Serono	III	Триває
01163253	Багатоцентрове, без застосування плацебо-контролю дослідження стадії 3 щодо довготривалої безпеки та переносності 2 пероральних доз препарату CP-690,550 в пацієнтів, хворих на хронічний плямистий псоріаз від помірного до серйозного ступеню	Pfizer	III	Триває
01500694	Без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове дослідження стадії 3 з метою надати доступ гуанфацину гідрохлориду з подовженим вивільненням для європейських пацієнтів із синдромом порушення уваги з гіперактивністю (ADHD), котрі брали участь в дослідженнях SPD503-315 або SPD503-316	Shire Development LLC	III	Триває
01215942	Багатоцентрове, без застосування плацебо-контролю дослідження стадії 3b з метою оцінити довготермінову безпеку та силу впливу препарату LY2127399 в пацієнтів із ревматоїдним артритом (RA)	Eli Lilly and Company	III	Триває
01039688	Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження стадії 3 щодо сили впливу та безпеки 2 доз препарату CP-690,550 порівняно із метотрексатом в пацієнтів із ревматоїдним артритом, які ще не лікувалися метотрексатом	Pfizer	III	Триває
01259297	Рандомізоване контрольоване дослідження аліскірену як засобу для запобігання важким серцево-судинним небажаним явищам в старших людей	Novartis/Population health research Institute	III	Триває
00146620	Без застосування плацебо-контролю, нерандомізоване, багатоцентрове, інтервенційне дослідження з метою дослідити безпечність та силу впливу канефрону® N в лікуванні неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (uUTI)	Bionorica SE	III	Триває
01076010	Розширений протокол лікування для пацієнтів, які брали участь в дослідженні стадії 3 тівозанібу порівняно із сорафенібом при лікуванні нирково-клітинного раку (протокол AV-951-09-301)	AVEO Pharmaceuticals, Inc	III	Триває
01242514	(OSKIRA-X): Довготермінове розширене дослідження з метою оцінити безпечність та силу впливу двунатрієвого фостапатінібу в лікуванні ревматоїдного артриту	AstraZeneca	III	Триває
01284517	Рандомізоване, 6-тижневе подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, із гнучким дозуванням, із паралельними групами дослідження препарату луразідон в доповнення до літію або довалпроексу для лікування біполярної депресії I типу в пацієнтів, які не відповідають на лікування лише літієм або довалпроексом.	Sunovion	III	Триває

Додаток Е. Перелік поточних клінічних досліджень стадії III/IV в Україні, в яких безпека є цільовим результатом

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадії	Статус
00488319	Шестимісячне, без застосування плацебо-контролю, в одній групі дослідження безпеки паліперідону пролонгованої дії із гнучким дозуванням (1,5 - 12 мг/день) в лікуванні підлітків (12-17 років) із шизофренією	Janssen Research & Development, LLC	III	Триває. Набір ще не відбувся
00147319	Міжнародне, багатоцентрове, без застосування плацебо-контролю, з однократним призначенням розширене дослідження MS-LAQ-302 (BRAVO) з метою оцінити довготермінову безпеку, переносність та вплив на протікання хвороби лаквінімоду 0.6 мг на день перорально в пацієнтів із рецидивами множинного склерозу	Teva Pharmaceuticals	III	Триває
01332019	Із замаскованою кратністю прийому, багатоцентрове, розширене дослідження з метою визначити довготермінову безпеку та силу впливу пегілірованого інтерферону Beta-1a (BIB017) в пацієнтів із рецидивами множинного склерозу	Biogen Idec	III	Триває
01309828	Рандомізоване, без застосування плацебо-контролю, дослідження стадії 3 з метою порівняти довготермінову безпеку та переносимість комбінації із фіксованим дозуванням ТАК-491 та клорталідону порівняно із комбінацією із фіксованим дозуванням олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду в пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском, які мають помірну ниркову недостатність	Takeda Global Research & Development центр, Inc	III	Триває
00488631	Багатоцентрове, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження стадії 3 з метою оцінити безпечність та силу впливу підтримчої терапії голімуабом, який вводиться підшкірно, в пацієнтів із активним виразковим колітом від помірному до серйозного	Centocor, Inc/Schering Plough	III	Триває
01121536	Шестимісячне, без застосування плацебо-контролю, із гнучким дозуванням (150-200 мг/день) розширене дослідження безпечності та сили впливу лікування армодафінілом як додаткової терапії в дорослих із великою депресією, пов'язаною із біполярним розладом I типу	Teva Pharmaceutical Industries (Cephalon)	III	Триває
00552344	Без застосування плацебо-контролю, розширене дослідження C87085стадії IIIb, розроблене з метою оцінити довготермінову безпеку цертолізумабу пеголу, в пацієнтів із хворобою Кронавід помірної до серйозної активності, які брали участь в дослідженні C87085	UCB, Inc.	III	Триває
00988052	Міжнародне, багатоцентрове, без застосування плацебо-контролю, з однократним призначенням розширене дослідження MS-LAQ-301 з метою оцінити довготермінову безпеку, переносимість та вплив на протікання хвороби лаквінімоду 0,6 мг перорально на день в пацієнтів із рецидивами множинного склерозу	Teva Pharmaceuticals Industries	III	Триває
01104792	Оцінка довготермінової безпеки, переносності та фармакокінетики каріпазіну в пацієнтів із шизофренією	Forest Laboratories/ Gedeon Richter Ltd.	III	Триває
01240694	Без застосування плацебо-контролю довготермінове дослідження безпечності та переносності повторно призначення препарату CEP-33457 в пацієнтів із системним еритематозним вовчаком	Teva Pharmaceutical Industries (Cephalon)	III	Триває
01485640	Довготермінове, багатоцентрове, без застосування плацебо-контролю, з гнучкою дозою розширене дослідження в пацієнтів, які пройшли а попереднє дослідження луразідону	Sunovion	III	Триває

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадія	Статус
01289782	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження стадії III з метою дослідити силу впливу, безпеку та переносимість препарату ТМС435 порівняно із плацебо як частини схеми лікування, включаючи пегінтерферон Alfa-2a та рібавірін, в пацієнтів, інфікованих гепатитом С генотипу 1, які раніше не отримували лікування	Janssen R&D Ireland	III	Триває
01112306	Довготермінове в одній групі без застосування плацебо-контролю дослідження з метою оцінити безпечність та переносимість препарату АСТ-293987 в пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією	Janssen R&D Ireland	III	Триває
01376700	Клінічне дослідження стадії 3b з метою оцінити, чи регулярний прийом ADVATE за відсутності сигналів імунологічної небезпеки скорочує рівень інгібіторів в раніше нелікованих пацієнтів із гемофілією А	Baxter Healthcare Corporation/ Baxter Innovations GmbH	III	Триває
00351468	EXTEND (розширене дослідження дозування елтромбопаг): розширене дослідження препарату елтромбопаг оламін (SB-497115-GR) в дорослих із ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ITP), які раніше брали участь у дослідженні елтромбопагу	GlaxoSmithKline	III	Триває
00803049	Довготермінове розширене міжнародне, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження препарату EFC6049 (HMR1726D/3001), щоб перевірити безпечність двох доз теріфлюноміду (7 та 14 мг) в пацієнтів із рецидивами множинного склерозу	Sanofi-Aventis	III	Триває
01286779	BAX 326 (рекомбінантний фактор IX): оцінка безпеки, імуногенності та гемостатичної ефективності в раніше лікованих пацієнтах із серйозною (рівень FIX < 1%) або помірно серйозною (рівень FIX <= 2%) гемофілією В - продовження дослідження	Baxter Healthcare Corporation/ Baxter Innovations GmbH	III	Триває
01488994	BAX 326 (рекомбінантний фактор IX): проспективне, неконтрольоване, багатоцентрове дослідження стадії 2/3, яке оцінює фармакокінетику, силу впливу, безпеку та імуногенність в раніше лікованих пацієнтах-дітях із серйозною (рівень FIX < 1%) або помірно серйозною (рівень FIX <= 2%) гемофілією В	Baxter Healthcare Corporation/ Baxter Innovations GmbH	III	Триває
00405756	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, із трьома паралельними групами дослідження стадії III з метою визначити силу впливу та безпеку леналідоміну (ревлімід) в поєднанні із мелфаланом та преднізоном порівняно із плацебо плюс мелфалан та преднізон в пацієнтів із нещодавно діагностованою множинною мієломою від 65 років або старіше	Celgene Corporation	III	Триває
01307800	Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження стадії III 3 доз препарату LY2140023 моногідрат в невідкладному лікуванні пацієнтів із шизофренією DSM-IV-TR	Eli Lilly and Company	III	Триває
01173601	Рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження препарату LY2216684 фіксованими дозами по 12 мг та 18 мг один раз на день як додаткове лікування для пацієнтів із важким депресивним розладом, котрі частково реагували на лікування селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну	Eli Lilly and Company	III	Триває
01198002	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження стадії 3z метою оцінити силу впливу та безпеку препарату LY2127399 в пацієнтів з ревматоїдним артритом від помірного до серйозного ступеню, в яких не сталося адекватної відповіді на терапію метотрексатом (FLEX M)	Eli Lilly and Company	III	Триває

Додаток Е. Перелік поточних клінічних досліджень стадії III/IV в Україні, в яких безпека є цільовим результатом

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадії	Статус
00310388	Багатоцентрове, без застосування плацебо-контролю, довготермінове, дослідження безпеки, переносності та сили впливу ретигабіну в дорослих пацієнтів з епілепсією, котрі мають парціальні приступи (розширення дослідження VRX-RET-E22-302)	GlaxoSmithKline	III	Триває
01200589	Рандомізоване, без застосування плацебо-контролю дослідження стадії III монотерапії препаратом офатумумаб порівняно із монотерапією препаратом рітуксімаб рецидиву фолікулярної лімфоми після терапії із рітуксімабом	GlaxoSmithKline	III	Триває
00884000	Рандомізоване, без застосування плацебо-контролю, із паралельними групами, багатоцентрове дослідження з метою порівняти силу впливу та безпеку при застосуванні зомактона протягом 12 місяців на генотропін в дітей із ідіопатичним дефіцитом гормону росту	Ferring Pharmaceuticals	III	Триває
00321620	Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове дослідження деносумабу у порівнянні із золедроновною кислотою (зомета®) в лікуванні кісткових метастаз в чоловіків із гормон-резистентним раком простати	Amgen	III	Триває
01202760	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження стадії 3 з метою оцінити безпечність та силу впливу препарату LY2127399 в пацієнтів із ревматоїдним артритом, які вже проходили або ще не проходили терапію (FLEX O) антиревматичним препаратом (DMARD), що модифікує хворобу	Eli Lilly and Company	III	Триває
00824265	Без застосування плацебо-контролю, рандомізоване дослідження стадії III офатумумаба, доданого до комбінації флударабін-циклофосфамід, порівняно із комбінацією флударабін-циклофосфамід в пацієнтів із рецидивом хронічної лімфоцитарної лейкемії	GlaxoSmithKline	III	Триває
01030783	Рандомізоване, контрольоване, багатоцентрове, без застосування плацебо-контролю дослідження стадії 3 з метою порівняти тівозаніб (AV-951) із сорафенібом в пацієнтів із пізньою стадією нирково-клітинного раку (TIVO-1)	Aveo Pharmaceuticals	III	Триває
01291511	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване, із паралельними групами дослідження з метою оцінити запобігання рецидивам в пацієнтів із шизофренією, які отримують або гнучкий подвійний ілоперідон (фанапт) або плацебо при довготерміновому застосуванні (до 26 тижнів) із розширеним дослідженням до 52 тижнів без застосування плацебо-контролю	Novartis Pharmaceuticals	III	Триває
1270828	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, дослідження стадії 3 щодо безпеки та сили впливу контрольованого вивільнення прегабаліна один раз на день в лікуванні пацієнтів із постгерпетичною невралгією (протокол A0081224)	Pfizer	III	Триває
01309737	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, із паралельними групами дослідження стадії 3 щодо сили впливу та безпеки 2 пероральних доз препарату Ср-690,550 в пацієнтів, хворих на хронічний плямистий псоріаз від помірного до серйозного ступеню	Pfizer	III	Триває
00796445	GSK 2132231A антиген-специфічна імунотерапія раку як допоміжна терапія в пацієнтів із видаленою меланою	GlaxoSmith Kline	III	Триває
01276639	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, із паралельними групами дослідження стадії 3 щодо сили впливу та безпеки 2 пероральних доз препарату Ср-690,550 в пацієнтів, хворих на хронічний плямистий псоріаз від помірного до серйозного ступеню	Pfizer	III	Триває

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадії	Статус
01213446	Без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове дослідження стадії III з метою оцінити фармакокінетику, силу впливу та безпеку біостейта® в пацієнтів-дітей з хворобою Вілльєрбранда	CSL Behring/Parexel	III	Триває
00680901	Дослідження стадії III для ErbB2-позитивної на пізніх стадіях чи метастатичної шлункової, езофагеальної або гастроєзофагеальної аденокарциноми, яку лікують капецитабіном плюс оксаліплатин із лапатінібом або без нього	GlaxoSmithKline	III	Триває
01478607	Рандомізоване, контрольоване, довготермінове дослідження безпеки, яке оцінює ефект повторного застосування препарату кутенза ТМ плюс стандарт лікування порівняно із лише стандартом лікування в пацієнтів із больовою діабетичною периферійною нейропатією	Astellas Pharma Inc	III	Триває
01474122	Проспективне, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, багатоцентрове, із паралельними групами дослідження з метою оцінити силу впливу, безпеку та переносимість мацитентану в пацієнтів із ішемічною виразкою пальців, пов'язаною із системним склерозом	Actelion	III	Триває
01435928	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження абстиненції від луразідону для підтримчого лікування пацієнтів із шизофренією	Sunovion	III	Триває
00668850	26-тижневе, без застосування плацебо-контролю, рандомізоване дослідження з активним препаратом порівняння спрею генерекс орал-лін™ та ін'єкційного людського інсуліну в пацієнтів із цукровим діабетом типу 1	Generex Biotechnology Corp./OSMOS Clinical Research, Inc./PSI Pharma Support Intl, inc, eResearch Technology, Inc., Hoffman La Roche, ACM Pivotal Global Central Laboratory	III	Триває
01445951	Багатоцентрове, без застосування плацебо-контролю, рандомізоване, із примусовим збільшенням дози, клінічне дослідження стадії 3, яке оцінює силу впливу та безпеку of інсуліну технсфера® у формі порошку для інгаляцій в поєднанні із базальним інсуліном порівняно із інсуліном аспартом в поєднанні із базальним інсуліном в пацієнтів із цукровим діабетом типу 1 протягом періоду лікування в 24 тижні	Mannkind Corporation	III	Триває
01345955	Багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване дослідження стадії 3 з метою порівняти безпечність та силу впливу препарату СХА-201 внутрішньовенно та левофлоксацина внутрішньовенно при ускладненій інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит	Cubist Pharmaceuticals	III	Триває
00911170	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження стадії III пегфілграстіму, призначеного пацієнтам, які мають щойно діагностований, місцево-розповсюджений або метастатичний колоректальний рак, який лікують бевацізумабом у поєднанні із або 5-фторурацилом, оксаліплатином, лейковоріном (FOLFOX) або 5-фторурацилом, іринотеканом, лейковоріном (FOLFIRI)	Amgen	III	Триває

Додаток Е. Перелік поточних клінічних досліджень стадії III/IV в Україні, в яких безпека є цільовим результатом

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадії	Статус
01039376	Без застосування плацебо-контролю, рандомізоване, багатоцентрове дослідження стадії III підтримочного лікування офатумумабом порівняно із припиненням лікування в пацієнтів із рецидивом хронічної лімфоцитарної лейкемії, котрі реагували на індукційну терапію	GlaxoSmithKline	III	Триває
01313689	Без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове дослідження з метою з'ясувати безпечність та силу впливу лікування офатумумабом порівняно із ліками, що їх призначив основний лікар, в пацієнтів із генералізованою флударабін-резистентною хронічною лімфоцитарною лейкемією	GlaxoSmithKline	III	Триває
01499290	Рандомізоване, багатоцентрове, подвійне сліпе, контрольоване за допомогою двох плацебо, із паралельними групами, порівняльне дослідження стадії III з метою визначити силу впливу, безпеку та переносимість цефтазідіма авібактама плюс метронідазол порівняно із меропенемом в лікуванні ускладнених внутрішньочеревних інфекцій в госпіталізованих дорослих	AstraZeneca/ Cerexa, Inc	III	Триває
00781391	Рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване за допомогою двох плацебо, із паралельними групами, багатоцентрове, міжнародне дослідження стадії 3 для оцінки сили впливу та безпеки препарату DU-176b порівняно із варфарином в пацієнтів із миготінням передсердь - ефективна антикоагуляція наступного покоління фактору Ха в миготінні передсердь (ENGAGE - AF TIMI - 48)	Daiichi Sankyo Inc/The TIMI Study Group	III	Триває
912093	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження стадії III препарату ікатібант для підшкірних ін'єкцій в пацієнтів з гострими нападами спадкового ангіоневротичного набряку	Shire Human Genetic Therapies, Inc	III	Триває
1474109	Проспективне, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, багатоцентрове, із паралельними групами, дослідження з метою оцінити силу впливу, безпеку та переносимість мацитентану в пацієнтів з ішемічною виразкою пальців, пов'язаною із системним склерозом	Actelion	III	Триває
988156	Дослідження безпеки й сили впливу есікарбазепіну ацетату (BIA 2 093) як додаткової терапії резистентних парціальних приступів в дітей	Bial - Portela C S.A.	III	Триває
1091168	Дослідження вінфлуніна порівняно із алкілувальним агентом в метастатичному раку молочної залози	Pierre Fabre Medicament	III	Триває
1229007	без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове дослідження стадії III з метою оцінити силу впливу, фармакокінетику та безпеку біостейта® в пацієнтів-дітей із гемофілією А	CSL Behring/Parexel	III	Триває
1224808	без застосування плацебо-контролю, багатоцентрове розширене дослідження з метою оцінити силу впливу та безпеку біостейта® в пацієнтів-дітей, підлітків і дорослих з хворобою Вілнербранда, котрі пройшли клінічне дослідження CSLCT-BIO-08-52 або CSLCTBIO-08-54	CSL Behring	III	Триває
1408108	Проспективне рандомізоване дослідження стадії III лапароскопічного хірургічного лікування легкою сіткою великих гриж стравохідного отвору	Одеський національний медичний університет	III	Очікує рішення / набір ще не почато

NCT¹²⁴ №	Назва	Спонсор	Стадії	Статус
1475032	12-тижневе, багатоцентрове, міжнародне, рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване за допомогою двох плацебо, в трьох паралельних групах дослідження стадії III з метою перевірити силу впливу препарату CHF 1535 (фіксована комбінація беклометазону діпропіонату (BDP) і формотеролу фумарату (FF)) порівняно із вільною комбінацією беклометазону діпропіонату і формотеролу фумарату та порівняно із монотерапією беклометазону діпропіонату в частково контрольованих дітей, хворих на астму	Chiesi Farmaceutici S.p.A	III	Триває
1106651	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, із паралельними групами, багатоцентрове дослідження з метою оцінити силу впливу, безпеку та переносимість канагліфлозину у порівнянні із плацебо в лікуванні старших пацієнтів із цукровим діабетом типу 2, які не досягли адекватного контролю із терапією зі зниження глюкози	Janssen Research & Development, LLC	III	Триває
1507896	BAX 326 (рекомбінантний фактор IX): проспективне, багатоцентрове дослідження стадії 3, яке оцінює силу впливу та безпеку в раніше лікованих пацієнтів із серйозною (рівень FIX < 1%) або помірно серйозною (рівень FIX <= 2%) гемофілією B, які проходять хірургічні або інші інвазивні процедури	Baxter Healthcare Corporation/ Baxter Innovations GmbH	III	Триває
00566657	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване, із паралельними групами, дослідження сили впливу та безпеки препарату XRP0038/NV1FGF щодо ампутації або будь-якої смерті в пацієнтів із критичною ішемією кінцівок, котрі мають ураження шкіри	Sanofi-Aventis	III	Триває
00346216	Рандомізоване, подвійне сліпе, із паралельними групами дослідження серцево-судинної безпеки в пацієнтів з остеоартритом чи ревматоїдним артритом, котрі мають хворобу серцево-судинної системи або високий ризик її розвитку, із порівнянням целекоксібу із напроксеном та ібупрофеном	Pfizer/The Cleveland Clinic	IV	Триває
00807846	6-тижневе, рандомізоване подвійне сліпе, багатоцентрове, активно контрольоване дослідження стадії 4 з метою оцінити ефекти целекоксібу (Celebrex®) або напроксену на кров'яний тиск в дітей-пацієнтів, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит	Pfizer	IV	Триває
00997347	Дослідження медикаментозного абортів після раннього терміну вагітності: ефективність медикаментозного абортів за допомогою міфепістону та мізопростолу на 57-63 днях порівняно із 64-70 днями вагітності	Gynuity Health Projects	IV	Триває
00144430	26-тижневе, рандомізоване, подвійне сліпе, із паралельними групами, активно-контрольоване, багатоцентрове, міжнародне дослідження безпеки, яке оцінює ризик серйозних пов'язаних з астмою реакцій під час лікування симбікортом®, фіксованою комбінацією кортикостероїда (ICS) (будесонід) для вдихання та β2-агоніста (LABA) (формотерол) тривалої дії у порівнянні із лікуванням лише препаратом ICS (будесонід) в пацієнтів-дорослих та підлітків (≥12 років), хворих на астму	AstraZeneca	IV	Триває
01422330	без застосування плацебо-контролю дослідження з метою оцінити безпечність, переносимість та фармакокінетику етравірину (ETR) в поєднанні із іншими антиретровірусними препаратами (АРВ) в пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, які проходили антиретровірусне лікування	Janssen R&D Ireland	IV	Триває
00508547	Багатоцентровий відкритий реєстр пацієнтів, хворих на плямистий псориаз, котрі є кандидатами на системну терапію, включаючи біологічні препарати	Centocor Ortho Biotech Services, L.L.C	IV	Триває

