

**Пятая научно-практическая конференция
«Безопасность и нормативно-правовое сопровождение
лекарственных средств: от разработки до медицинского
применения»**

**Меры минимизации рисков
в системе фармаконадзора:
разрыв теории и практики,
поиск эффективных решений**

С. Сеткина, И. Ефремова

Республиканская клинико-фармакологической
лаборатория

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Киев, октябрь 2019 года

Принятие мер по обеспечению применения ЛС при превышении пользы над риском

Мониторинг безопасности и эффективности ЛС на пострегистрационном этапе

Выявление изменений профиля безопасности и эффективности ЛС

СИСТЕМА ФАРМАКОНАДЗОРА

Нежелательные реакции

Терапевтическая неэффективность

Off-label применение

Медицинские ошибки

Проблемы качества

Субстандартные / фальсифицированные ЛС

Отравления / злоупотребления

Правила Надлежащей практики фармаконадзора

Национальная система фармаконадзора (МЗ/РО)

Все ЛС, находящиеся в обращении

Системы фармаконадзора ДРУ/производителей ЛС

ЛС, зарегистрированные на территории РБ

Меры минимизации риска – инструмент обеспечения применения ЛС при превышении пользы над риском

Меры минимизации риска – действия, направленные на

- предотвращение или снижение вероятности развития НР
 - снижение степени тяжести, либо последствий НР
 - снижения риска медицинских ошибок
 - снижение риска ненадлежащего применения

5

Правильных
решений

ЛС

Пациент

Доза

Время

Мониторинг

Рутинные ММР

- Инструкция по медицинскому применению, листок-вкладыш
- Маркировка
- Размер упаковки
- Порядок отпуска (рецептурный / безрецептурный)

GVP

Дополнительные ММР

- Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения
- Образовательные программы
- Программа контролируемого доступа
- Программа предотвращения беременности и иные

При

недостаточности

Меры минимизации риска: разрыв теории и практики

Гидрохлортиазид – повышенный риск развития немеланомного рака кожи при длительном воздействии высоких кумулятивных доз (от 5 лет приема)

Лекарственные средства в форме диспергируемых таблеток – изменение рекомендаций по применению для исключения риска механической асфиксии

Улипристал (Эсмия) – риск серьезных гепатотоксических реакций

Фторхинолоны – риск развития аневризмы и расслоения аорты. Ограничения применения в связи с развитием инвалидизирующих, потенциально необратимых НР

Кларитромицин – потенциальный повышенный риск летального исхода у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

и иные

Внесение изменений в ИМП и листок-вкладыш:

- Рекомендации по дополнительному мониторингу
- Ограничение показаний (изменение соотношения польза-риск)
- Информирование пациентов

До 6 месяцев до 1 года – доступ к новой информации в ИМП и ЛВ



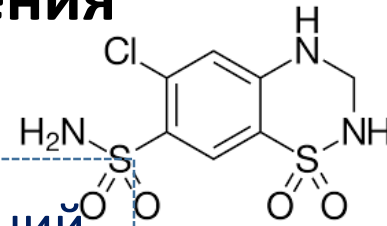
РНПЛ / НОРСЗ

Рассылка по УЗ

Сайт РО / УО

Эффективность и доступность?

Гидрохлортиазид – эффект длительного применения



Датский национальный реестр онкологических заболеваний
Период применения более 5 -10 лет

Высокие кумулятивные дозы 25 000 мг, 50 000 мг, 100 000 мг

Повышенный риск развития немеланомного рака кожи
(базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы)
(скорректированное ОШ от 3,9 до 7,7)

Механизм: фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида

Индивидуальная переоценка соотношения польза-риск у группы риска (наличие рака кожи в анамнезе, появление непредвиденного поражения кожи в процессе лечения)

Защита кожных покровов от воздействия солнечных и УФ лучей

Информация для пациента

Информация для врача

Эффективность и доступность?

Герцептин, Кадсила – риск перепутывания, сопряженный с риском СНР

| | | |
|--|---|--|
| Герцептин <i>(трастузумаб)</i> | Разные ЛС Разные показания Разные дозы | Кадсила <i>(трастузумаба эмтанзин)</i> |
|--|---|--|

| | | | | |
|-------------------------------------|--|--|---|---|
| Торговая марка |  |  |  | |
| Содержание | 150 мг | 600 мг | 100 мг | 160 мг |
| Изображение и цвета картонной пачки |  |  |  |  |
| Отличительные цвета | тёмно-оранжевый/ красный | тёмно-оранжевый/ голубой | желтый | желтый фиолетовый |
| Цвета наклейки |  |  |  |  |
| Цвет колпачка |  красный |  голубой |  |  фиолетовый |

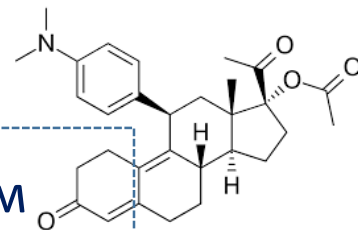
Информация получена?
Информация прочитана?
Информация применяется?
– ММР работает?



Рассылка по УЗ
(ДРУ, УП «ЦЭИЗ»
Сайт УП «ЦЭИЗ»

Эффективность и доступность?

Улипристал (Эсмия®) – очень редкие серьезные гепатотоксические реакции



По результатам спонтанного репортирования и данным медицинской литературы установлены случаи **очень редких серьезных гепатотоксических реакций**

Переоценка соотношения польза-риск у группы риска (пациенты с нарушением функции печени) и при наличии хирургической альтернативы лечения

Меры минимизации риска:

- исключение применения у группы риска
- возможность только однократного применения перед оперативным вмешательством у группы с хирургической альтернативой лечения
- ужесточение мониторинга функции печени (перед каждым курсом и после окончания лечения)
- отмена при возникновении начальных отклонений функции печени
- **обязательная оценка эффективности MMP (исследование)**

Гидроксиэтилкрахмал – пересмотр профиля безопасности в связи с неэффективностью ММР – разрыв теории и практики



Риск тяжелых нарушений функции почек, включая летальные исходы
Неблагоприятное соотношение польза-риск для пациентов в критическом состоянии (в т.ч. сепсисом)

Ограничения применения, расширение требований по мониторингу

Пересмотр соотношения польза-риск ГЭК

Выявление неэффективности мер минимизации риска

Оценка эффективности мер минимизации риска



2013 год

2018 год

Пациенты с

- сепсисом
- нарушением функции почек
 - де- и гипергидратацией
- внутричерепным и церебральным кровоизлиянием
 - ожогами
- тяжелой гиперK⁺, Na⁺, Cl⁻ емией
 - ЗСН
- нарушением функции печени
- после трансплантации органов
 - тяжелой коагулопатией

Ужесточение мер минимизации риска
Возможность применения только на условиях ПРОГРАММЫ КОНТРОЛИРУМОГО ДОСТУПА

Информирование и обучение
Контроль за каждым применением, обеспечением правильного назначения и мониторинга
Контроль отдаленных последствий
Контроль эффективности ММР

Подходы к мониторингу и оценке профиля безопасности ЛС

АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ ФАРМАКОАДЗОРА

Дополнительные мероприятия по ФН
Дополнительные меры минимизации рисков

ЛС, требующие дополнительных мер по:

- изучению отдельных аспектов профиля безопасности/эффективности мер по обеспечению применения при превышении пользы над риском

Ориентирован на выявление **СИГНАЛА**

РУТИННЫЙ ФАРМАКОАДЗОР: все ЛС на всех этапах ЖЦ

Данные по НР, получаемые не по запросу (спонтанное репортирование, мониторинг медицинской литературы и т.д.)



Новый риск

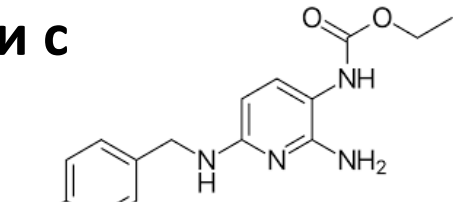
Переоценка соотношения польза-риск

Возможность / определение мер минимизации риска

Оценка эффективности мер минимизации риска



Флупертин – пересмотр профиля безопасности в связи с неэффективностью ММР



Риск тяжелых гепатотоксических реакций, включая летальные исходы

Неблагоприятное соотношение польза-риск для пациентов с факторами риска

Ограничения применения, расширение требований по мониторингу

Пересмотр соотношения польза-риск флупертина: польза не превышает риск тяжелых нарушений функции печени

Выявление неэффективности мер минимизации риска

Оценка эффективности мер минимизации риска



Не более 2-х недель для лечения острой боли при неэффективности иных обезболивающих средств

Еженедельный мониторинг функции печени

Противопоказание пациентам с нарушениями функции печени, алкогольной зависимостью

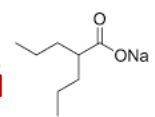
Снижение дозы у пожилых пациентов

Неполное соблюдение ММР

В ряде случаев - неэффективность ММР при их соблюдении (низкий уровень предсказуемости и управляемости риском)

Риск превышает пользу применения

Вальпроаты – врожденные пороки и нарушения развития – пересмотр ММР в связи с неэффективностью – разрыв теории и практики



Более высокий риск врожденных пороков развития
высокий риск нарушений развития при внутриутробном воздействии

Пересмотр рекомендаций и плана управления рисками

Выявление неэффективности мер минимизации риска

Ограничения применения у беременных, меры предосторожности в отношении пациентов детородного возраста

Оценка эффективности мер минимизации риска



Врожденные нарушения развития – до 10%
(нарушения развития нервной трубки, челюстно-лицевая дисморфия, пороки развития конечностей, пороки развития сердечно-сосудистой системы и другие многочисленные аномалии)

Нарушения раннего развития до 30-40% (задержка речевого и двигательного развития, снижение интеллектуальных способностей, слабые языковые навыки, проблемы с памятью)

Снижение IQ 6-летних детей на 7-10 баллов ниже
Повышенный риск аутизма - в 3 раза выше риск расстройств аутистического спектра и в 5 раз – детского аутизма

Ужесточение мер минимизации риска

Применение у женщин детородного возраста (эпилепсия, биполярные расстройства):
- запрещено при наличии альтернативного лечения
- при отсутствии альтернативного - только на условиях **ПРОГРАММЫ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Вальпроаты: внедрение программы предотвращения беременности – поиск решений



Сложности в реализации дополнительных ММР

Необходимость изменения сложившейся рутинной практики в части назначения, мониторинга, информирования пациентов

Необходимость пересмотра протоколов лечения

Необходимость пересмотра планов закупок лекарственных средств, расходных материалов для лабораторной диагностики

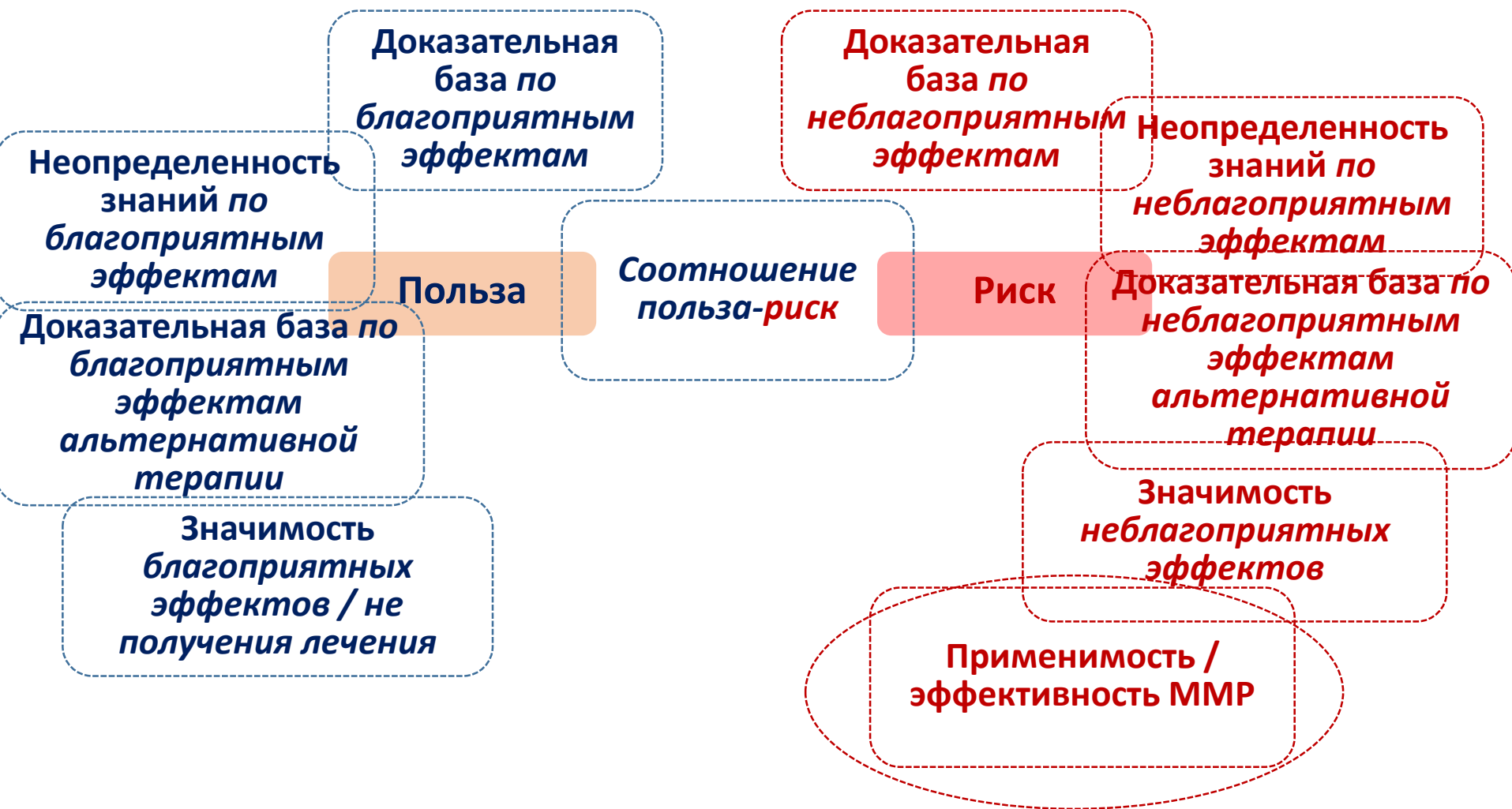
Необходимость обеспечения доступа (охвата) всех вовлеченных медицинских и фармацевтических работников, пациентов

Наличие локальных законодательных ограничений

Проблемы распределения ответственности ДРУ в случае наличия на рынке более одного ДРУ по определенному МНН

Требуется формирование адаптированного механизма обеспечения и контроля эффективного внедрения мер минимизации риска с учетом национального законодательства, особенностей взаимодействия внутри системы здравоохранения

Влияние эффективности ММР на оценку соотношения польза-риск



Меры минимизации риска – перспектива достижения целей

Отсутствует опыт, предстоит формирование с учетом международного опыта
ДРУ, РО

Эффективность

Начальный этап формирования знаний и опыта на всех уровнях применения
Медицинские и фармацевтические работники, пациенты, ДРУ, регуляторные органы

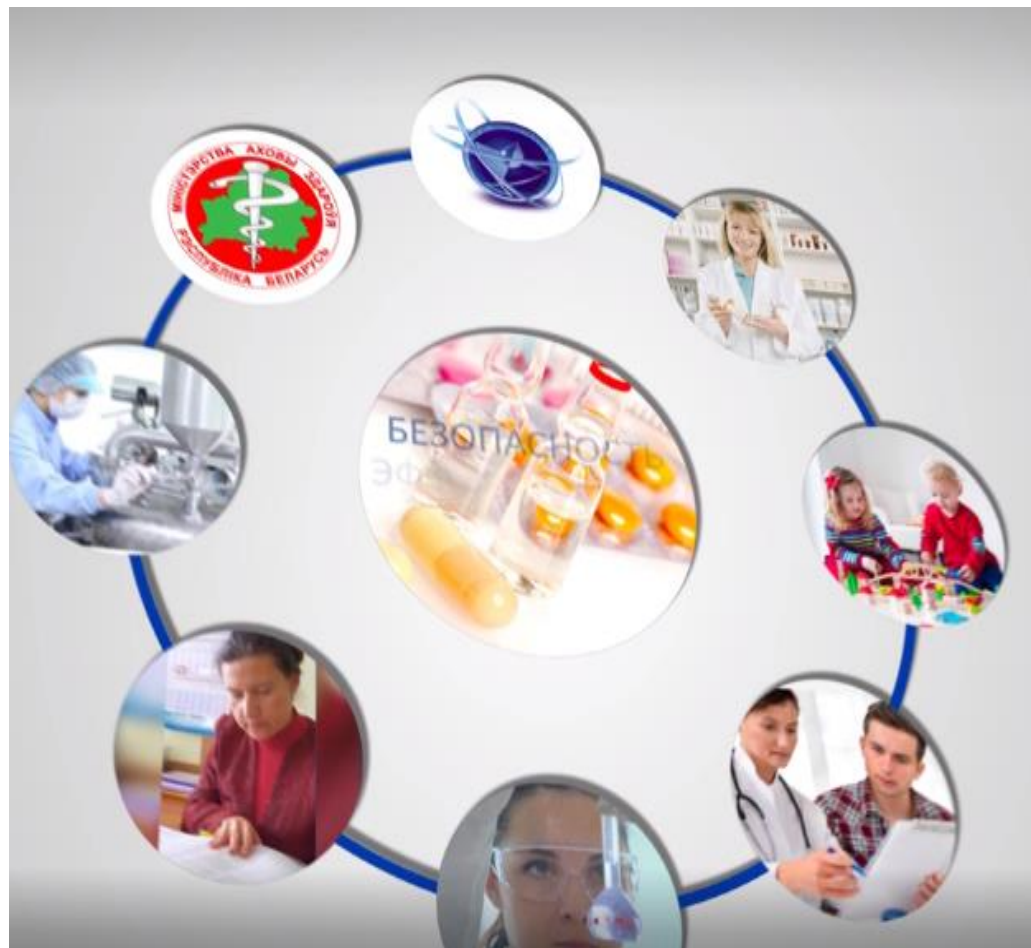
Знания и опыт

Требуется определение наиболее эффективных путей взаимодействия, преодоление барьеров
Медицинские и фармацевтические работники, пациенты, ДРУ, регуляторные органы

Взаимодействие

Сформирована и закреплена в законодательстве ЕАЭС
Ответственные стороны, инструменты, единые требования

Законодательная база



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!