

Systémy řízení rizik léčiv a programy omezeného přístupu k léčivům v USA

Jozef Kolář

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU Brno

Přehledný článek se věnuje problematice systémů řízení rizik léčiv – akčním plánům minimalizování rizika (RiskMAPs), strategii hodnocení a snižování rizika (REMS), plánům řízení rizika (RMP) a programům omezeného přístupu k léčivům (RDDSs). V příspěvku je dále uvedena charakteristika několika příkladů nejznámějších programů, jakými jsou: APPRISE (darbepoetin alfa, Aranesp®, epoetin alfa, Epogen®, Procrit®), ATAP (alglucosidasa alfa), E.A.S.E.™ (alvimopan, Entereg®), FOCUS (fentanyl, Onsolis™), LEAP (ambrisentan, Letairis®), Lumizyme ACE (alglucosidasa alfa, Lumizyme™), MTAP Plenaxis™), PROMACTA® CARES™ (eltrombopag, Promacta®), SHARE® (vigabatrin, alglucosidasa alfa, Myozyme®), NEXUS (romiplostim, Nplate™), PLUS (abarelix, Plenaxis™), PROMACTA® CARES™ Sabril®), T.A.P.® (bosentan, Tracleer®).

Klíčová slova: systémy řízení rizik, akční plány minimalizování rizika, strategie hodnocení a snižování rizika, plány řízení rizika, programy omezeného přístupu k léčivům.

Risk management systems and restricted drug distribution systems in the U. S. A.

Risk management systems – risk minimization action plans (RiskMAPs), risk evaluation and mitigation strategies (REMS), risk management plans (RMPs) and restricted drug distribution systems (RDDSs) are discussed. The author describes several the most famous programs like APPRISE (darbepoetin alfa, Aranesp®, epoetin alfa, Epogen®, Procrit®), ATAP (alglucosidase alfa), E.A.S.E.™ (alvimopan, Entereg®), FOCUS (fentanyl, Onsolis™), LEAP (ambrisentan, Letairis®), Lumizyme ACE (alglucosidase alfa, Lumizyme™), MTAP (alglucosidase alfa, Myozyme®), NEXUS (romiplostim, Nplate™), PLUS (abarelix, Plenaxis™), PROMACTA® CARES™ (eltrombopag, Promacta®), SHARE® (vigabatrin, Sabril®), T.A.P.® (bosentan, Tracleer®).

Key words: risk management systems, risk minimization action plans, risk evaluation and mitigation strategies, risk management plans, restricted drug distribution systems.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(4): 208–213

Seznam zkratk

ACE – Alglucosidase Alfa Control and Education Program
 ANDA – Abbreviated New Drug Application (Žádost o zkrácenou proceduru schválení generika)
 APPRISE – Assisting Providers and cancer Patients with Risk Information for the Safe use of ESAs Oncology Program
 ATAP – Alglucosidase alfa Temporary Access Program
 BLA – Biologic License Application (Žádost o licenci pro biologika)
 CDER – Center for Drug Evaluation and Research (Centrum pro hodnocení a výzkum léčiv)
 CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (Výbor pro humánní léčivé přípravky)
 CMI – Consumer Medication Information (Informace o léčivu a určené pro širokou veřejnost)
 CSA – Controlled Substances Act (Zákon o kontrolovaných látkách)
 E.A.S.E.™ – Entereg Access Support and Education
 EASU – Elements to Assure Safe Use (Základní prvky k zajištění bezpečného užívání léčiva)

EMA – European Medicines Agency (Evropská léková agentura, dříve EMEA)
 ESA – Erythropoiesis-Stimulating Agents (Látky stimulující erytropoézu)
 ETA – Endothelin Type A Receptor (Endotelinový receptor typu A)
 ETB – Endothelin Type B Receptor (Endotelinový receptor typu B)
 FDA – Food and Drug Administration (Úřad pro potraviny a léčiva)
 FDAAA – Food and Drug Administration Amendments Act
 FD&C – Food, Drug, and Cosmetics Act (Federální zákon o potravinách, léčivech a kosmetice)
 FOCUS – Full Ongoing Commitment to User Safety
 GABA – Gamma-AminoButyric Acid (Kyselina gamaaminomáselná)
 GIT – gastrointestinální trakt
 HIV – Human Immunodeficiency Virus (Virus selhání lidské imunity)
 LEAP – Letairis Education and Access Program
 MTAP – Myozyme Temporary Access Program
 NDA – New Drug Application (Žádost o schválení nového léčiva)
 NEXUS – Network of EXperts Understanding and Supporting Nplate™ and Patients Program

PILs – Patient Information Leaflets (Příbalové informace – informace pro uživatele, Evropa)
 PLUS – Plenaxis™ User Safety Program
 PPIs – Patient Package Inserts (Příbalové informace – informace pro uživatele, USA)
 PSUR – Periodic Safety Update Report (Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti)
 RDDP – Restricted Drug Distribution Programs (Programy omezené distribuce léčivých přípravků)
 RDDS – Restricted Drug Distribution Systems (Systémy omezené distribuce léčivých přípravků)
 REMS – Risk Evaluation and Mitigation Strategies (Strategie hodnocení a snižování rizika)
 RiskMAPs – Akční plány minimalizování rizika
 RMP – Risk Management Plan (Plán řízení rizik)
 SHARE® – Support, Help and Resources for Epilepsy
 S.M.A.R.T.TM – System to Manage Accutane Related Teratogenicity
 S.T.E.P.S.™ – System for Thalidomide Education and Prescribing Safety
 SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv
 T.A.P.® – Tracleer Access Program
 T.I.P.S.TM – Tikosyn in Pharmacy System

Úvod

Při používání jakéhokoli léčivého přípravku existují potenciální rizika, která mohou ohrozit zdraví pacienta. K jejich posuzování dochází v rámci předklinického a klinického hodnocení i během schvalování – registrace léčivého přípravku. Sledování bezpečnosti léčivých přípravků (farmakovigilance) se děje rovněž v průběhu celého životního cyklu léčivého přípravku, tzn. při běžném používání, v klinické praxi.

V návaznosti na náš předcházející příspěvek (1) se věnujeme problematice systémů řízení rizik léčiv a programů omezeného přístupu k léčivům.

Systémy řízení rizik léčiv

Rozhodnutí schválit či zaregistrovat nový léčivý přípravek značně závisí na odpovědi na otázku, zda jeho přínosy převažují rizika. Tato odpověď se kontinuálně přehodnocuje, přičemž se bere v úvahu řada faktorů, například:

- závažnost onemocnění (nebo stavu), které má být léčeno,
- velikost populace pacientů,
- očekávaný přínos léčivého přípravku,
- předpokládaná délka léčby,
- závažnost známých nebo potenciálních nežádoucích příhod (2).

Počátky řízení rizika

V roce 1960 zavedl americký Úřad pro potraviny a léčiva (Food and Drug Administration, FDA) politiku úplného zveřejnění – výrobci léčiv byli povinni poskytnout kompletní informace o léčivém přípravku. Tyto informace se staly součástí označení přípravku.

Federální zákon z roku 1970 (Controlled Substances Act, CSA) je považován za první náznak toho, co se v současnosti nazývá *managementem rizika léčiv*. Upravuje činnost výrobců, lékařů, lékárníků, dále označování léčivých přípravků, varování/upozornění, zařazování léčiv do skupin podle rizika návyku. Uvádí další indikátory rizika a nástroje na jeho zvládnutí, kromě těch, které stanovuje Federální zákon o potravinách, léčivech a kosmetice (Food, Drug, and Cosmetics Act, FD&C) (3). Zmíněné nástroje představují orámovaná varování (tzv. black box) nebo dopisy typu „Dear Healthcare Provider“.

Dopisy předepisujícím lékařům a lékárníkům („Dear Healthcare Provider Letter“, „Dear Healthcare Professional Letter“, „Dear Health Care Practitioner“, „Dear Doctor Letter“ nebo „Dear Hospital Pharmacist Letter“ aj.) jsou nástrojem komunikace rizika, který je často zahrnován ja-

ko jedna ze součástí do komunikačního plánu **strategie hodnocení a snižování rizika** (Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS), resp. do **plánu řízení rizika** (Risk Management Plan, RMP). Uvedené přístupy se od sebe terminologicky odlišují – v EU jsou označovány jako plány řízení rizika, v USA jako strategie hodnocení a snižování rizika (4). Některé studie, např. Mazorové, a kol. (5), poukazovaly na možnosti zlepšení obsahu, organizace i formátu výše zmíněných „dopisů“.

Zákon o potravinách a léčivech z roku 1906 byl prvním z více než 200 zákonů, které tvoří jeden ze světově nejkomplexnějších a nejúčinnějších systémů ochrany veřejného zdraví a zdraví spotřebitelů. Za další významné milníky se považují:

- Federální zákon o potravinách, léčivech a kosmetice z roku 1938, který byl přijat po případu, kdy v roce 1937 po požití legálně prodáváného toxického elixíru obsahujícího sulfanilamid (*Elixir sulfanilamide*) zemřelo 107 lidí, včetně dětí. Příčinou bylo použití diethynglykolu jako rozpouštědla. FD&C celkově přehodnotil systém ochrany veřejného zdraví.
- Kefauverův a Harrisův dodatek zákona FD&C (Kefauver-Harris Amendments) z roku 1962, který reagoval na thalidomidovou tragédii v Evropě. Zpřísnil předpisy pro bezpečnost léčiv, podmínky pro udělení informovaného souhlasu a požadavky na výrobce.
- Dodatek zákona FD&C, který se týká regulace zdravotnických prostředků (Medical Device Amendments), z roku 1976. Podle zjištění Senátu Spojených států amerických byly vadné zdravotnické prostředky příčinou 10 000 poranění, včetně 731 úmrtí (6).

Dalším významným prvkem vedoucím k posílení bezpečnosti užívání léčivých přípravků bylo schválení požadavku na vkládání příbalové informace – informace pro uživatele (Patient Package Inserts, PPIs v USA; v Evropě jsou označovány jako Patient Information Leaflets, PILs). Jako první je v USA od roku 1968 povinně obsahovaly inhalační přípravky s izoproterenolem a od roku 1970 perorální kontrceptiva (7, 8). Vývoj programu PPIs podrobněji popisuje Schuman (9).

Speciální programy

Od roku 1988 se můžeme setkávat se speciálními programy (USA), které omezují přístup k určitým rizikovým přípravkům (isotretinoin – Accutane®, klopazín – Clozaril®, thalidomid – Thalomid®). Prvními byly:

- Pregnancy Prevention ProgramSM (Program prevence těhotenství), 1988, isotretinoin (Accutane®, Roche), tzn. program k řízení terapie akné léčivými přípravky obsahujícími výše uvedené léčivo.
- System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (S.T.E.P.S.TM), 1998, thalidomid (Thalomid®, Celgene Corporation),
- Targeted Pregnancy Prevention ProgramSM, 1999, isotretinoin (Accutane®, Roche).
- S.M.A.R.T.TM, 2001, isotretinoin (Accutane®, Roche) (2).

Více informací o těchto programech – viz naše předcházející sdělení (1).

Tištěné letáky

Tištěné letáky pro pacienty (Medication Guides, MedGuides) jsou přikládány k některým, nikoli ke všem, léčivým přípravkům, jejichž výdej je vázán na lékařský předpis, například k antidepresivům, nesteroidním antiflogistikům aj. Jsou specifické pro určité léčivo nebo skupinu léčiv. Pro pacienty je připravují farmaceutické společnosti, jejich vypracování však nařizuje a obsahovou stránku následně schvaluje FDA. Rovněž je z mnoha aspektů kriticky přehodnocuje (10). Zpravidla jsou vydávány v případech, kdy se předpokládá, že léčivo může vyvolat závažné problémy (závažné nežádoucí události), které souvisí s jeho bezpečností, a které ohrožují zdraví pacienta nebo veřejné zdraví. Upozorňují na důležité informace týkající se bezpečnosti přípravku – kladou v první řadě důraz na rizika jako protipól přínosů. Musí být distribuovány lékárníkem každému pacientovi, který dostává takový přípravek. V současnosti jsou potřebné pro více léčivých přípravků (v roce 2000 činil jejich odhad 200, novější zdroj uvádí 70) (2, 3). Aktuální seznam lze nalézt na webových stránkách FDA (11).

V roce 1998 vydala jedna ze součástí FDA – Center for Drug Evaluation and Research (CDER) konečné rozhodnutí, které stanovuje nové požadavky na výrobce výše jmenované kategorie léčivých přípravků, o kterých FDA rozhodl, že mohou způsobit potenciální „závažné a významné problémy“ (12). FDA požaduje, aby byly vydávány vždy, kdy:

- jsou k prevenci závažných nežádoucích účinků nezbytné určité informace,
- má být rozhodování pacienta informované, tzn. založené na informacích o známém závažném vedlejším účinku léčivého přípravku,

- je pro účinnost léčivého přípravku nevyhnutná adherence pacienta k návodu k použití léčivého přípravku (2).

Příbalové informace – informace pro uživatele (Patient Package Inserts, PPIs) jsou do značné míry nahrazovány tištěnými letáky pro pacienty (Medication Guides) jako jednou ze součástí REMS (13). Typů tištěných informací je více – viz dále.

V listopadu 2009 oznámil FDA zavedení iniciativy zaměřené na bezpečné užívání léčiv (Safe Use Initiative). Jejím cíle je zabránit zbytečným nežádoucím příhodám, knimž dochází v důsledku nesprávného užívání léčiv. Jednu z možností představují letáky obsahující informace o léčivu a určené pro širokou veřejnost (Consumer Medication Information, CMI) i pro léčivé přípravky, jejichž výdej není vázán na lékařský předpis (14, 15). Popisují, jak správně užívat léčiva, informují o vedlejších účincích apod. Na rozdíl od výše uvedených typů informací jejich obsah neschvaluje FDA, vypracovávají je například lékárny.

Akční plány minimalizování rizika (RiskMAPs)

FDA vydal pokyny pro uskutečňování plánů řízení rizik v roce 1999. Tyto plány se zaměřovaly na pět typů závažných vedlejších účinků, jimiž byly:

- defekty,
- anafylaxe,
- zneužívání,
- náhlá srdeční nebo mozková smrt,
- orgánová poškození (16).

RiskMAPs programy byly vyvinuty farmaceutickými společnostmi ve spolupráci s FDA k minimalizování rizika při užívání léčivých přípravků, které vykazují známé závažné účinky. Některé z těchto programů tvoří:

- jednoduché edukační pomůcky, které sdělují informace o specifických rizicích a týkají se léčivého přípravku,
- komplexnější plány, které dovolují, aby pacienti jednorázově dostali pouze omezená množství léčivých přípravků,
- jak předepisující lékaři, tak pacienti musí podepsat informovaný souhlas, v němž pacienti potvrzují, že byli informováni o rizicích spojených s užíváním léčivého přípravku, a že těmito informacím porozuměli,
- další programy požadují zaregistrování pacientů, lékárníků a předepisujících lékařů do systémů omezené distribuce léčivých přípravků (Restricted Drug Distribution

Systems, RDDS) nebo podobných systémů předtím, než léčivý přípravek může být vydán – podrobněji viz podkapitolu 2,

- léčivý přípravek může být vydán jenom specializovaným distributorem nebo centrální lékárnou (17).

Po stažení některých léčivých přípravků z farmaceutického trhu, např. přípravku Lotronex® (alosetron, GlaxoSmithKline) v roce 2000, dále přípravku Rezulin® (troglitazon, Parke-Davis/Warner-Lambert) v témže roce z důvodu nepříznivého bezpečnostního profilu, vytvořil FDA pracovní skupinu, která vypracovala v roce 2004 tři koncepce řízení rizika. V roce 2005 byla publikována definitivní směrnice pro přípravu programů RiskMAPs, která se zaměřuje na monitorování bezpečnosti a intervence:

- stanovení rizika před uvedením léčivého přípravku na trh,
- vývoj a použití akčních plánů minimalizování rizika,
- správná farmakovigilanční praxe.

Směrnice specifikuje, jak mají výrobci komunikovat rizika léčivých přípravků, snižovat rizika a zajistit přísnou adherenci k označení léčivého přípravku. FDA schválí léčivý přípravek jako rizikový, pouze pokud výrobce vypracuje vhodný akční plán minimalizování rizika.

Příklady akčních plánů minimalizování rizika:

- S.M.A.R.T.™, tento program byl v roce 2006 nahrazen novým programem iPLEDGE™,
- T.I.P.S.™ (dofetilid, Tikosyn®, Pfizer). Evropská unie: 2. března 2004 vydala Evropská komise rozhodnutí o stažení registrace přípravku Tikosyn®,
- T.A.P.* (bosentan, Tracleer®, Actelion Pharmaceuticals) – viz níže,
- PLUS (abarelix, Plenaxis™, Praecis Pharmaceuticals) (2) – viz níže.

Seznam léčiv stažených z trhu v USA z důvodu výskytu závažných nežádoucích účinků nebo interakcí v letech 1992–2001 uvádíme v práci (18), na novější příklady deregistrací nadějných inovativních přípravků poukazuje Křiška (19).

Strategie hodnocení a snižování rizika (Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS)

Zákon z roku 2007 (Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA) rozšiřuje pravomoci FDA (20). K novým pravomocem úřadu patří:

- požadovat poregistrační nebo klinické studie potřebné ke stanovení známého nebo závažného rizika nebo ke zjištění hypotetického závažného rizika,
- požadovat doplnění nových informací o bezpečnosti na označení léčivého přípravku,
- vyžadovat, aby farmaceutické společnosti předložily strategie hodnocení a snižování rizika, pokud bude nezbytné zajistit, aby prospěch převažoval nad rizikem.

FDA může v současnosti vyžadovat, aby REMS byly předkládány se žádostmi o schválení nového léčiva (New Drug Application, NDA), se žádostmi o zkrácenou proceduru schválení generika (Abbreviated New Drug Application, ANDA) nebo se žádostmi o licenci pro biologika (Biologic License Application, BLA), a to v jakémkoli stadiu životního cyklu přípravku. U nových léčiv (NDA) je povinností výrobců přiložit navrhovanou strategii REMS k žádosti. FDA požádal, aby u 16 vybraných přípravků s plány RiskMAPs byly tyto přepracovány do formy REMS do září 2008 (2, 21).

V důsledku rozšířených pravomocí FDA tak byly původní plány RiskMAPs nahrazeny novou strategií REMS, která vstoupila v platnost v březnu 2008 (13). V září 2009 vydal FDA nový pokyn pro výrobce (22).

REMS je FDA definován jako program řízení známého nebo potenciálního rizika spojeného s léčivým nebo biologickým přípravkem. Jedná se o komplexní programy zaměřené na zajištění toho, že prospěch/užitek léčiva převáží jeho rizika. REMS program obsahuje:

- doporučený postup léčby (Medication Guides, MedGuides) – viz výše,
- komunikační plán, plán edukace zdravotnických pracovníků o bezpečném a správném užívání léčiva,
- základní prvky k zajištění bezpečného užívání léčiva (Elements to Assure Safe Use, EASU), přísně kontrolované systémy nebo požadavky, které vedou ke správnému užívání léčiva. Například požadavky na zaregistrování lékaře (tím získá oprávnění k preskripci určitého léčivého přípravku), zaregistrování pacienta, edukaci pacienta, distribuci léčivého přípravku prostřednictvím zaregistrovaných lékáren atd.,
- implementační plán, který popisuje způsob, jak realizovat základní prvky k zajištění bezpečného užívání léčiva,
- omezenou distribuci – podrobnější informace, viz níže,

- časový rozvrh pro předložení hodnocení (FDA je požaduje v těchto lhůtách – minimálně 18 měsíců, 3 roky a 7 let po zavedení přípravku na trh) (2).

Úlohu a uplatnění farmaceutů v REMS programech přibližuje ve své práci Russek (23).

Programy omezeného přístupu k léčivům

Programy omezeného přístupu, rovněž označované jako programy restriktivního přístupu, určují, kdo může předepisovat, vydávat nebo užívat určité léčivé přípravky. Tato omezení jsou založena na informacích o bezpečnosti, které shromažďují výrobci a FDA. První z těchto programů byl zaveden v roce 1972, kdy FDA omezil dostupnost metadonu (24, 25).

Roste počet programů omezené distribuce léčivých přípravků (RDDP), které limitují přístup obyvatelstva k některým přípravkům. Důvodů pro zavádění zmíněných programů je více – od zabezpečení správného užívání léčiv až po realizaci programů managementu nemoci u pacientů se vzácnými onemocněními. RDDP zahrnují:

- příbalové letáky (Medication Guides) přikládané k léčivým přípravkům, které poukazují zejména na možná rizika užívání těchto přípravků,
- registraci pacientů a lékařů,
- vybrané lékárny oprávněné vydávat určitý léčivý přípravek,
- exkluzivního distributora léčivých přípravků,
- informovaný souhlas pacienta.

V dalším textu uvádíme několik příkladů jednotlivých typů programů (uspořádaných abecedicky):

APPRISE

(Assisting Providers and cancer Patients with Risk Information for the Safe use of ESAs Oncology Program)

V únoru 2010 byl FDA zveřejněn program řízení rizika (RMP) pro léčiva, která stimulují erytropoézu. Podle nové strategie hodnocení a snižování rizika (REMS) musí každá nemocnice v USA zajistit, že všichni lékaři daného zařízení, kteří předepisují darbepoetin alfa (Aranesp®) nebo epoetin alfa (Epogen®, Procrit®) onkologickým pacientům, musí být zapojeni do programu APPRISE. Všechny v USA schválené přípravky, které obsahují darbepoetin alfa a epoetin alfa, vyrábí farmaceutická společnost Amgen. Program APPRISE požaduje

z příbalového letáku pro pacienty, vzdělávacího programu a programu registrace pro předepisující lékaře a instituce, v nichž se zmíněná léčiva používají v terapii onkologických pacientů. Vzdělávání lze absolvovat on-line, on-line se lze také zaregistrovat. Podle vyjádření společnosti Amgen trvá proškolení předepisujících lékařů přibližně 10–15 minut.

Od března 2011 tak lékaři nepřihlášení do zmíněného programu ztratí možnost předepisovat látky stimulující erytropoézu (ESA) pacientům s onkologickým onemocněním. Důvodem je skutečnost, že ESA zapříčiňují progresi nádorů a mohou vést k časnějším úmrtím onkologických pacientů. O toto upozornění byly v roce 2007 rozšířeny informace o jmenovaných léčivých přípravcích. U pacientů, u nichž je terapeutickým cílem dosáhnout stavu „cancer free“, mohou rizika terapie s ESA převýšit prospěch. FDA chce mimo jiné dosáhnout u onkologických pacientů toho, aby byli léčeni nejnižší dávkou, která je nezbytná k tomu, aby jim nemusela být podána transfuze krve, a dále zastavení léčby ESA po ukončení chemoterapeutické kúry.

V rámci REMS musí být příbalový leták, který popisuje výše uvedená rizika, dán všem pacientům při zahájení léčby a kdykoli je přípravek vydán. Obsahuje zařízení, která aplikují ESA při léčbě anémie u onkologických pacientů, pacientů se selháním ledvin a pacientů s infekcí HIV.

ATAP

(Alglucosidase alfa Temporary Access Program Viz programy Lumizyme ACE a MTAP)

E.A.S.E.™

(Entereg Access Support and Education)

Léčivo alvimopan (Entereg®, Adolor Corporation) nemůže být hospitalizovanému pacientovi podáno ve větším počtu než 15 dávek. Léčivý přípravek není určen pro užívání ambulantními pacienty.

Entereg® je periferní účinkující antagonist a opioidních receptorů. Je indikován k urychlení zotavení horních i dolních částí GIT po resekci tlustého nebo tenkého střeva.

FOCUS

(Full Ongoing Commitment to User Safety)

Cílem programu je minimalizovat riziko předávkování, zneužívání, návyku a závažných komplikací u fentanylu (Onsolis™, Meda Pharmaceuticals) v důsledku chyb při medikaci. Zaměřuje se na:

- správný výběr pacientů (vyvarování se užití přípravku u opioidy netolerujících pacientů),
- snížení rizika expozice přípravku u pacientů, jimž nebyl předepsán, včetně náhodného užití dětmi,
- edukace lékařů, lékárníků a pacientů zaměřená na správné dávkování a podání přípravku.

Onsolis™ je opioidní analgetikum v lékové formě bukalního solubilního filmu.

LEAP

(Letairis Education and Access Program)

Vzhledem k riziku polékové poškození jater a vrozených vad je ambrisentan (Letairis®, Gilead Sciences) dostupný pouze prostřednictvím speciálního programu omezeného přístupu.

Letairis® je antihypertenzivum, antagonist receptorů pro endotelin, s vysokou afinitou k endotelinovému receptoru typu A (ETA). Je indikován k léčbě pacientů s plicní arteriální hypertenzí.

V EU je ambrisentan zaregistrován od roku 2008 pod obchodním názvem Volibris® (GlaxoSmithKline).

Lumizyme ACE

(Alglucosidase Alfa Control and Education Program)

FDA schválil 24. května 2010 léčivý přípravek Lumizyme™ (alglukosidasa alfa, Genzyme) k léčbě Pompeho nemoci u 8letých a starších pacientů.

Používání přípravku Lumizyme™ vyžaduje účast v programu omezeného přístupu. Záměrem programu je také informovat lékaře a pacienty o známém riziku anafylaxe a závažných alergických reakcí a o potenciálním riziku závažných kutánních a systémových reakcí zprostředkovaných imunitním komplexem.

Upozornění: Některé zdroje uvádějí, že jde o dva odlišné přípravky (Myozyme®, Lumizyme™), jiné, že se jedná o biologicky obdobné léčivé přípravky („biosimilars“).

Viz programy ATAP a MTAP.

MTAP

(Myozyme Temporary Access Program)

V dubnu 2007 společnost Genzyme realizovala v USA opatření k zajištění nepřerušované léčby alglukosidasou alfa (Myozyme®) u co možná největšího počtu pacientů.

Tímto opatřením bylo zavedení dočasného programu omezeného přístupu (do doby, než FDA schválí proces hromadné výroby přípravku).

Vzhledem k tomu, že byl úspěšný pouze částečně, byla přijata dodatečná opatření – od 1. února 2008 nebude k dispozici pro 18leté a starší dosud jím léčené pacienty, avšak nezaregistrované do programu MTAP.

Myozyme® je určen k substituční enzymové léčbě u pacientů s Pompeho nemocí (deficit kyselé alfa-glukosidasy). Alglukosidasa alfa je rekombinantní forma kyselé alfa-glukosidasy. Je řazena mezi tzv. orphan drugs (léčiva „sirotci“).

Viz programy ATAP a Lumizyme ACE.

NEXUS

(Network of EXperts Understanding and Supporting Nplate™ and Patients Program)

Romiplostim (Nplate™, Amgen) je dostupný prostřednictvím programu NEXUS, který podporuje informované rozhodování o rizicích a přínosech léčby romiplostimem před jejím zahájením. U léčených pacientů s chronickou idiopatickou trombocytopenickou purpurou, kteří jsou refrakterní k terapii kortikosteroidy, imunoglobuliny nebo splenektomií, zajišťuje správné užívání přípravku. Nplate™ se má užívat pouze u pacientů, u nichž stupeň trombocytopenie a klinický stav zvyšují riziko krvácení. Nemá se užívat při snaze normalizovat počet trombocytů. Nplate™ není indikován k léčbě trombocytopenie způsobené myelodysplastickým syndromem nebo trombocytopenie vzniklé z jiných příčin. Nplate™ je hemostatikum.

PLUS

(Plenaxis™ User Safety Program)

Abarelix (Plenaxis™, Praeic Pharmaceuticals) byl v USA schválen FDA k používání v roce 2003 s omezením, vzhledem k jeho život ohrožujícím systémovým alergickým reakcím, které mohou vést k hypotenzii a synkopám. Vznikají bezprostředně po injekční aplikaci (mohou se objevit i po iniciální dávce).

Mohou jej předepisovat pouze lékaři zaregistrováni do programu PLUS, kteří splnili určité kvalifikační podmínky – jsou schopni diagnostikovat a léčit pacienty s pokročilým symptomatickým karcinomem prostaty, dále diagnostikovat a léčit alergické reakce včetně anafylaxe, komplexně porozumět rizikům a přínosům paliativní léčby přípravkem Plenaxis™ u schválené indikace. K dalším povinnostem patří edukace pacientů a získání informovaného souhlasu pacientů s léčbou. Léčivý přípravek je distribuovaný prostřednictvím vybraných nemocničních lékáren.

20. září 2010 Evropská komise oznámila, že léčivo abarelix (Speciality European Pharma

Ltd.) získalo od Evropské komise status léčiva pro vzácná onemocnění (EU/3/10/771) pro léčbu nízké průtokové priapismu.

PROMACTA® CARES™

Tento program omezeného přístupu tvoří registr pacientů a požadavky pro předepisující lékaře, aby mohli u každého pacienta monitorovat jeho stav na základě zhodnocení počátečních a periodických (každých 6 měsíců získávaných) informací o bezpečnosti přípravku. Lékaři, lékárníci (lékárny) i pacienti musí být zaregistrováni do programu, aby mohli předepisovat, dispenzovat a užívat eltrombopag (Promacta®, GlaxoSmithKline). Důvodem je bezpečnostní profil eltrombopagu:

- hepatotoxicita,
- zmnožení retikulinu v kostní dřeni a riziko fibrózy kostní dřeně,
- zhoršení trombocytopenie po ukončení léčby, vedoucí k závažnému krvácení (výskyt nežádoucích účinků se monitoruje po ukončení léčby a poté po 3 měsících),
- trombotické/tromboembolické komplikace,
- zvýšené riziko hematologických malignit a progresse malignit u pacientů s preexistujícími hematologickými malignitami nebo myelodysplastickým syndromem.

Všichni pacienti, jimž je předepsán přípravek Promacta®, mohou požádat o pomoc při úhradě přípravku.

Promacta® je hemostatikum. Je indikován k léčbě trombocytopenie u pacientů s chronickou imunitní (idiopatickou) trombocytopenickou purpurou po splenektomii, kteří jsou refrakterní k léčbě kortikosteroidy, a/nebo imunoglobuliny.

V EU je eltrombopag zaregistrován pod názvem Revolade®.

SHARE®

(Support, Help and Resources for Epilepsy)

Jedná se o příklad dalšího speciálního programu omezeného přístupu k určitému léčivu, v tomto případě k vigabatrinu (Sabril®, Lundbeck Inc.). Důvodem restrikce je riziko trvalé ztráty zraku. Program SHARE® představuje službu pro lékaře a pacienty se závažnou a nekontrolovanou epilepsií. Tvoří ji nástroje (poradenské pomůcky, záznamník záchvatů...), pomoc pacientům (podpora při úhradě, program pomoci pacientům), informační materiály (edukační materiály týkající se nemoci, informace o přípravku...). Před

započetím preskripce se musí lékaři zaregistrovat do programu.

Sabril® je antiepileptikum, selektivní ireverzibilní inhibitor transaminázy kyseliny gamaaminomáselné (GABA). Je indikován k podpůrné léčbě dospělých pacientů s rezistentní parciální epilepsií, kterou nelze uspokojivě zvládnout jinými antiepileptiky, a u nichž potenciální užitek převyšuje riziko ztráty zraku.

T.A.P®

(Tracleer Access Program)

Vzhledem k rizikům spojeným s léčbou bosentanem (Tracleer®, Actelion Pharmaceuticals, Inc.), musí být pacienti zaregistrováni do programu T.A.P®. Před zahájením léčby musí být vyšetřeny jaterní funkce a provedeny těhotenské testy. V průběhu léčby se měsíčně kontrolují. Registrace pacientů do programu se každoročně obnovuje.

Tracleer® je antihypertenzivum, neselektivní antagonist receptorů pro endotelin-1 (receptory ETA a ETB), větší afinitu má k receptoru ETA. Snižuje pulmonální i systémovou vaskulární rezistenci. Je indikován k léčbě pacientů s plicní arteriální hypertenzí.

Situace v Evropské unii

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že farmakovigilanční systém tak, jak je popsán v aktuální verzi uvedené v Modulu 1.8.1. Žádosti o registraci přípravku, bude zaveden a bude funkční před uvedením přípravku na trh a po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny v aktuální verzi plánu řízení rizik (RMP) uvedené v Modulu 1.8.2. Žádosti o registraci, a v dalších aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem CHMP k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s následující periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- v případě, že se objeví nové informace, které mohou mít vliv na současné specifikace sys-

tému bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik,

- do 60 dnů po dosažení důležitého mezníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik),
- na žádost Evropské lékové agentury (EMA) (26).

U jednotlivých léčivých přípravků jsou informace o Systému farmakovigilance a Plánu řízení rizik konkretizovány v Příloze II Žádosti o registraci, části B (Podmínky registrace) a její subčásti Další podmínky.

Pokyny pro žadatele byly poprvé publikovány v roce 1986 a jsou pravidelně aktualizovány.

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá PSUR Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) buď neprodleně na vyžádání, nebo alespoň každých 6 měsíců od udělení registrace až do uvedení na trh. PSUR se také předkládá neprodleně na vyžádání, nebo alespoň každých 6 měsíců vždy po 6 měsících v prvních 2 letech po prvním uvedení na trh a 1 ročně v následujících 2 letech. Poté se tyto zprávy předkládají v tříletých intervalech nebo neprodleně na vyžádání SÚKL (27).

Závěr

Preventivní programy zaměřené na snižování rizika léčiv a léčivých přípravků jsou nejenom dokladem trendu ve farmakovigilanci, ale vyjadřují také potřebu zefektivnit komunikaci zdravotnických pracovníků s pacienty. Cílená edukace pacientů je nezbytnou součástí efektivní prevence, usnadňuje spolupráci při dodr-

žování terapeutického postupu a v konečném důsledku umožňuje dosáhnout zvýšení kvality farmakoterapie. Zvyšování bezpečnosti léčiv je morálním závazkem zdravotnického systému (1). Dalším morálním závazkem je umožnit dostupnost léčivých přípravků všem pacientům, kteří je potřebují.

Literatura

1. Kolář J, Křiška M. Příklady systému řízení rizik a bezpečnost léčiv. *Klin. Farmakol. Farm.* 2007; 21: 145–150.
2. Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) – A Brief History. <http://www.paragonrx.com/remshub/remshistory/>. (8. 5. 2010).
3. Leiderman DB. Risk management of drug products and the U.S. Food and Drug Administration: Evolution and context. *Drug and Alcohol Dependence* 105S, 2009: 9–13.
4. Schofield I. EU and US strengthen ties on risk management. *Scrip* 2009; 3470: 24.
5. Mazor KM, Andrade SE, Auger J, Fish L, Gurwitz JH. Communicating safety information to physicians: an examination of dear doctor letters. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2005; 14: 869–875.
6. Legislation. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/default.htm>. (1. 7. 2010).
7. Goyan J. Fourteen fallacies about patient package inserts (Informed Opinion). *West. J. Med.*, 1981; 134: 463–468.
8. Morris LA. Patient Package Inserts. A New Tool for Patient Education. *Public Health Reports* 1977; 92: 421–424.
9. Schuman BM. FDA Regulation of Patient Package Inserts. <http://leda.law.harvard.edu/leda/data/85/bschuman.html>. (4. 7. 2010).
10. Wolf MS, Davis TC, Shrank WH, Neuberger M, Parker RM. A critical review of FDA-approved Medication Guides. *Patient Education and Counseling* 2006; 62: 316–322.
11. Medication Guides. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/UCM085729>.
12. Pennsylvania Pharmacists Association. Patient Safety Implications on Implementation of the Current FDA-Mandated Medication Guide Program. Dáte: Released June 2006 <http://www.papharmacists.com/Med%20Guides06-06.doc>. (12. 7. 2010).
13. REMS Terminology. <http://www.paragonrx.com/remshub/remshub-terminology/>. (5. 7. 2010).

14. Traynor K. FDA launches to prevent unnecessary harm from medication use. *Amer. J. Health-Syst. Pharm.*, 2010; 67: 7–8.
15. Traynor K. FDA reaches out on safe medication use. *Amer. J. Health-Syst. Pharm.*, 2010; 67: 962.
16. Gliklich R, Leavy MB. F-D-triple-A steps out to a mixed reception. *Scrip* 2008; 3384: 26–29.
17. Young D. Plans to reduce drug risks examined. *Amer. J. Health Syst. Pharm.*, 2007; 64: 1568–1578.
18. Kolář J. Stažení léčiv z farmaceutického trhu. *Čas. čes. Lék.*, 2003; 75(2): 20–22.
19. Křiška M. Smery vývoja nových liekov. *Intern. Med., Sl.* 2010; 10: 4–5.
20. Meyer BM. The Food and Drug Administration Amendments Act of 2007: Drug safety and health-system pharmacy implications. *Amer. J. Health-Syst. Pharm.*, 2009; 66(Suppl 7): S3–S5.
21. Sutter S. US FDA begins transforming RiskMaps into REMS. *Scrip* 2008; 3349: 21.
22. Guidance for Industry Formát and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications.
23. Russek SB. Specialty pharmacy's role in REMS, FDAs new drug safety program. *Formulary* 2009; 44: 300–308. <http://formularyjournal.modernmedicine.com/formulary/Modern+Medicine+Now/Specialty-pharmacy-role-in-REMS-FDAs-new-drug-saf/ArticleStandard/Article/detail/636927>. (30. 6. 2010).
24. Evans JD, Evans, EW. Review of eight restricted-access programs and potential implications for pharmacy. *Amer. J. Health-Syst. Pharm.*, 2007; 64: 1302–1310.
25. Gabay MP, Costianis R. Restricted drug distribution programs. *Amer. J. Health Syst. Pharm.*, 2003; 60: 1525–1530.
26. EudraLex – Volume 2 – Pharmaceutical Legislation Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm.
27. Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR). www.sukl.cz (14. 12. 2007).

doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.

Ústav aplikované farmacie,
Farmaceutická fakulta VFU Brno
Palackého 1–3, 612 42 Brno
kolarj@vfu.cz
