

欧盟药物警戒额外监测制度简介与启示

苏 畅, 邱家学*

中国药科大学国际医药商学院, 江苏 南京 210009

摘 要: 2013 年随着欧盟《良好药物警戒管理规范 X》的生效, 药品额外监测制度得到进一步完善。药品额外监测制度是一种通过建立监测目录、公开目录药品信息、采用特定标识等措施, 鼓励医务人员和患者自发报告可疑不良反应, 以便顺利开展上市后安全性评价, 确保任何新的用药安全隐患能够被及时发现和有效避免的制度。通过介绍欧盟药物警戒额外监测制度, 阐述我国药品不良反应 (ADR) 监测的现状, 指出该制度是一种积极主动发现用药风险的尝试; 学习和借鉴该制度, 有助于我国弥补原有药品 ADR 报告系统低报、漏报等缺陷, 主动开展用药安全监测, 从而获得更加全面科学的结果。

关键词: 欧盟; 药物警戒; 不良反应; 用药安全; 药品管理

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2014) 01 - 0007 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.01.002

Introduction and inspiration of pharmacovigilance additional monitoring in European Union

SU Chang, QIU Jia-xue

School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: With the entry into force of *The Good Pharmacovigilance Practice module X* in 2013, the pharmacovigilance additional monitoring system had been further consummated. Additional monitoring is a system that encourage reporting adverse reaction, enhance post-authorization data collection for medicine products and collect drug safety information as early as possible. The process of additional monitoring includes creation and maintenance of the list, making the related information publicly, and marking the certain symbol on the package leaflet. The aim of this article is to introduce the additional monitoring in European Union, expound the current status of adverse drug reaction (ADR) monitoring in China, and provide a reference for constituting the additional monitoring policy, in order to improve the reporting of ADR, strengthen the ADR monitoring system, thus to obtain the comprehensive and scientific results.

Key words: European Union; pharmacovigilance; adverse drug reaction; medication safety; drug administration

欧盟药物获得批准的条件是药物风险效益平衡结果是积极的, 通常在上市前, 药物研发阶段临床试验数据被用于药品的风险评估, 然而一些发生率低或长期用药才出现的药品不良反应 (ADR) 很可能就被掩盖。当药物上市以后, 用药人群、用药周期等条件的变化可能会引发新的 ADR。为了加强对特定药品 ADR 的监测, 及时收集用药信息, 引入了药品额外监测的概念。欧盟药品额外监测制度最初的目的在于提高新上市或出现新安全问题药物 ADR 的上报速度。随后, 其目的扩展为尽早的收集用药安全信息, 以便主动监测临床用药风险。通过建立额外监测目录, 及时公开目录药品信息, 采用

特定标识强化用药人群的识别等措施, 鼓励医务人员和患者自发报告可疑不良反应, 以便顺利开展上市后 ADR 的监测和评估, 确保任何新的用药安全隐患能够被及时发现并有效避免。学习和借鉴该制度, 有助于我国弥补原有药品 ADR 报告系统低报、漏报等缺陷, 主动开展用药安全监测, 从而获得更加全面科学的结果。

1 法律基础

2010 年欧盟药物警戒法规进行了修订, 在原有 726/2004 号法规^[1]和 2001/83/EC 号指令^[2]的基础上, 颁布了药物警戒法规 [Regulation (EU) No 1235/2010, REG]^[3]和指令 2010/84/EU [Directive

收稿日期: 2013-10-09

作者简介: 苏 畅, 女, 在读硕士研究生, 执业药师, 研究方向为管理药理学。E-mail: suchang8585@163.com

*通信作者 邱家学, 男, 教授。E-mail: qjx@cpu.edu.cn

2010/84/EU, DIR]^[4], 提出药品额外监测概念, 规定了监测的主体、范围、周期、流程等内容。最新修订的 1027/2012 号法规^[5]和 2012/26/EU 号指令^[6]进一步强化了药品额外监测的内容。

欧盟 198/2013 号实施条例 [Commission Implementing Regulation (EU) No 198/2013]^[7], 与上述法规和指令具有同等的法律效力, 具体规定了纳入额外监测目录 (简称“目录”) 药品的包装说明书和产品特征摘要中应当标有特定标识并附解释说明, 以便识别。

良好药物警戒管理规范 (Good Pharmacovigilance Practice, GVP)^[8]属于指南文件, 适用于欧盟集中审批的药物和国家审批的药物, 2013 年 4 月 25 日生效的 GVP 模块 X 指导了药品额外监测的具体操作方法。

2 实施主体

通过法律体系的建设, 药品额外监测制度明确了各实施主体的职责, 将各项具体实施内容落实到不同的主体, 有效地保障了制度的顺利执行。

2.1 欧盟委员会

经征求药物警戒风险评估委员会 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) 的意见, 依照 REG 第 23 条第 2 款 [Article 23 (2), Art 23 (2)], 欧盟委员会 (European Commission, EC) 对条件性上市许可的药物可决定纳入目录。

2.2 主管机构

主管机构负责在欧盟的网站上公开目录及相关药品信息, 收集来自各成员国的药品信息及时更新目录, 决定依集中审批程序注册并纳入目录的药品信号检测的进程和频率, 依集中审批程序注册的药品纳入目录时负责通知其上市许可持有者, 协助药物警戒风险评估委员会的相关工作。

2.3 国家当局

国家当局负责告知欧盟主管机构本国目录的更新及相关药品信息的链接; 依照 REG Art 23 (2) 要求, 对获得条件性上市许可的药物, 经征求 PRAC 的意见, 决定是否纳入目录; 负责在本国公开目录及相应药品信息链接; 决定依国家审批程序并纳入目录的药品信号检测的进程和频率; 依国家审批注册的药品纳入目录时负责通知上市许可持有者。

2.4 PRAC

PRAC 应 EC 或国家当局的要求, 依照 REG Art

23 (2), 对可选范围的药品做出是否纳入目录的建议。

2.5 上市许可持有者

上市许可持有者 (MAH) 在纳入目录的药品包装说明书和产品特征摘要上应注明标识并附解释说明; 在每个可获得包装上注明额外监测的信息并鼓励医务人员和患者报告不良反应; 应国家当局或 EC 的要求提供相关数据; 提交因目录变化导致的说明书和产品特征摘要的变更。

3 额外监测内容

药品额外监测的内容涵盖纳入目录药品标准的建立、目录药品额外监测的周期、目录信息的公开、特有标识与药品包装注册审批制度的衔接等内容, 具体介绍如下。

3.1 目录纳入标准

3.1.1 强制纳入药品 强制纳入目录的药品共分为 4 类, 第一类为包含有新活性底物的新药, 其中新活性底物是指 2011 年 1 月 1 日前未出现在欧盟上市的任何药品中; 第二类为 2011 年 1 月 1 日以后上市的生物制品; 第三类为依 REG Art 9 (4) 第 cb 项, REG Art 10a (1) 第 1 段, REG Art 14 (7)、(8) 条款, 获得条件性上市许可的药品; 第四类为依 DIR Art 21a 第 b、c 项, DIR Art 22, DIR Art 22 (1) 第 a 项, 获得条件性上市许可的药品。第三类和第四类的区别在于, REG 主要针对集中审批程序的药品, DIR 主要针对国家审批程序 (包括相互认可和非集中审批程序) 的药品。

REG Art 9 (4) 第 cb 项和 DIR Art 21a 第 b、c 项所附条件是指需要提交执行上市后安全性研究的资料或者是依特定义务提交较严重的不良反应的记录。REG Art 10a (1) 第 1 段和 DIR Art 22 (1) 第 a 项所附条件是指如上市后的药品存在安全风险, 则要开展上市后安全性研究, 或如涉及多个药品存在安全风险时, 根据 PRAC 的意见, 建议开展联合的上市后安全性评估。REG Art 14 (7) 所附条件是与申请人协商确定的特定义务, 该类上市许可的有效期为 1 年, 每年进行再评价。REG Art 14 (8) 和 DIR Art 22 所附条件是指在特殊情况下, 由于存在客观的理由不能提供药品完整的安全性评价数据, 与申请人协商在药品上市后开展更深入的研究, 并报告药品使用的任何不良反应。

3.1.2 可选纳入药品 根据做出纳入目录决定主体的不同, 可选纳入目录的药品分为 2 类。第一类,

根据 REG Art 9 (4) 第 c、ca、cc 项, REG Art 10a (1) 第 b 项, REG Art 21 (2) 获得条件性上市许可的药品, 经征求 PRAC 的意见, EC 可决定是否纳入目录; 第二类, 根据 DIR Art 21a 第 a、d、e、f 项, DIR Art 22a (1) 第 b 项, DIR Art 104a (2) 获得条件性上市许可的药品, 同样经征求 PRAC 的意见, 国家当局可决定是否纳入目录。

REG Art 9 (4) 第 c 项和 DIR Art 21a 第 d 项所附条件是提交关于药品安全有效使用的任何有关资料。REG Art 9 (4) 第 ca 项和 DIR Art 21a 第 a 项所附条件是提交包含在风险评估体系中的关于确保安全使用药物的任何措施。REG Art 9 (4) 第 cc 项和 DIR Art 21a 第 f 项所附条件是指由于一些疗效只有在上市后才能被确证和解释, 申请人有责任开展上市后有效性研究。DIR Art 21a (e) 所附条件是需要具备充分的药物警戒体系。REG Art 10a (1) 第 b 项和 DIR Art 22a (1) 第 b 项所附条件是上市后药品如果临床数据表明之前的药品有效性评价明显需要修正时, 需开展上市后有效性评价。REG Art 21 (2) 和 DIR Art 104a (2) 所附条件是上市后药品如果存在影响效益风险平衡的威胁时, MAH 有责任开展风险评估并提交相应资料。

3.2 额外监测周期

包含有新活性底物的新药和生物制品强制纳入目录后, 第一次的监测周期为上市许可日后的 5 年。对于其他进入目录的药品, 监测周期可以根据其数据收集和评价报告等工作完成情况而确定。

3.3 目录的创建和维护

属于强制范围的药品会自动进入目录, 可选范围的药品由于其注册审批程序不同, 决定纳入目录的主体也不同, 但均需要征求 PRAC 的意见。目录内容包括药品活性底物的名称, 相关产品信息的链接等。目录可随 PRAC 会议的召开按月进行更新。欧盟主管机构和国家当局要求做好相应信息公开工作, 及时准确发布目录的更新。

3.4 特有标识和解释说明

纳入目录的药品被要求在其包装说明书和产品特征摘要中标注黑色倒三角“▼”特有标识。其产品特征摘要和包装说明书上还应写明“该药品已纳入额外监测目录, 以便及时鉴别新的安全信息, 医务人员应当报告所有可疑不良反应”。

随着药品纳入或移出目录, 药品的包装说明书和产品特征摘要也需进行相应修改。如果在审评期

间, 如上市申请审批、延期审批等, 说明书和特征摘要及时更新即可。如不在上述期间, 药品上市持有者还需要提交相关包装说明书和产品特征摘要的变更申请。

4 对我国药物警戒工作的启示

额外监测制度是欧盟药物警戒体系中一种积极主动发现用药风险的尝试, 学习和借鉴该制度, 有助于我国弥补原有药品 ADR 报告系统低报、漏报等固有缺陷, 主动开展用药安全监测, 从而获得更加全面科学的结果。

4.1 我国实施药品额外监测制度的必要性

据世界卫生组织 (WHO) 报道, 在 ADR 报告中严重不良反应报告通常不超过 10%, 不良反应少报漏报的现象有普遍性^[9]。我国也存在类似问题, 患者往往更关注药品疗效而非不良反应^[10]。医务人员也存在认识误区, 担心上报后可能被作为“医疗事故”处理而导致迟报、少报。2008 年我国药品生产经营企业上报 ADR 仅占总数的 10.4%, 此比例远低于其他发达国家^[9, 11]。

目前, 我国正大力推动药品 ADR 主动监测工作, 首先建立了药品重点监测制度。2011 年 7 月 1 日起施行的《药品不良反应报告和监测管理办法》^[12]将 ADR 监测工作由被动转变为主动与被动相结合, 引入重点监测的概念。2010 年开始, 甘肃省、江苏省、山东省、云南省等多地 ADR 监测中心开展对基本药物或高风险药品的重点监测工作。2013 年 3 月 25 日国家食品药品监督管理总局安监局发布《关于征求〈关于推动生产企业开展药品重点监测工作的通知 (征求意见稿)〉意见的函》^[13], 并附《生产企业药品重点监测指南》, 从政策层面推动了我国药品重点监测工作的进一步发展。

然而, 重点监测的建立仅是我国药品主动监测活动的一种方式, 学习和借鉴欧盟额外监测制度将有助于补充完善我国主动监测的水平。一方面, 重点监测是通过制度约束药品生产、销售、使用等环节主体履行 ADR 呈报责任, 而额外监测制度是通过建立有效措施鼓励, 提醒用药人群积极自觉呈报 ADR, 从思想上改善患者、医务人员和生产销售企业对 ADR 的认识误区。另一方面, 重点监测品种的纳入标准与额外监测制度并不完全一致, 《药品不良反应报告和监测管理办法》中并没具体限定重点监测药品的范围, 新药监测期内和首次进口 5 年内的药品, 以及生产企业和主管部门要求的特定药品,

均可作为重点监测的对象。

4.2 我国实施药品额外监测制度的建议

建立药品额外监测制度需采取措施提高公众对特定药品 ADR 的认识。药监主管部门可建立合适的信息渠道,及时更新额外监测目录,利用网络平台公开目录和纳入药品的注册、安全风险评价等信息,使公众能够查询,提高自发呈报 ADR 的意识。生产企业经批准可在药品包装上采用特定标识和附加说明,有效提高用药人群对额外监测药品的关注度和辨识度,及时发现任何新的用药安全隐患。

额外监测制度建立还需明确纳入标准。借鉴国外经验,纳入标准的核心是高风险药品,具体而言为新药、生物制品和由风险评价机构确定需要纳入的药品。其中风险评价机构的评价周期,评价标准应当明确具体,以保证后续进程的顺利完成。此外,额外监测可与其他制度进行链接,确定纳入目录的药物品种,如欧盟将条件性上市许可制度与额外监测制度相链接,需进行上市后安全性再评价的药物被纳入目录。我国可尝试将重点监测的品种纳入额外监测目录,实现制度的链接,构建完善的药品 ADR 监测网络。

5 结语

众所周知,可疑不良反应报告是药物警戒工作的基础,是上市后药品风险评估和信号检测的主要数据来源。主动监测是通过一种连续的、事先计划好的程序来收集不良反应信息,以达到全面获得不良反应数据的目的。因此,借鉴欧盟药品额外监测制度这一种主动监测方式有助于提高 ADR 上报率,完善我国 ADR 监测活动,从而保障公众安全合理用药。

参考文献

- [1] European Commission. Regulation (EC) No 726/2004 [EB/OL]. (2004-03-31) [2013-05-20]. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:EN:PDF>.
- [2] European Commission. Directive 2001/83/EC [EB/OL].

(2001-11-06)[2013-5-20]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:EN:PDF>.

- [3] European Commission. Regulation (EU) No1235/2010 [EB/OL]. (2010-12-15)[2013-5-20].<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:201:0138:0138:EN:PDF>.
- [4] European Commission. Directive 2010/84/EU [EB/OL]. (2010-12-15)[2013-05-20]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>.
- [5] European Commission. Regulation (EU) No1027/2012 [EB/OL]. (2012-10-25)[2013-05-20]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:316:0038:0040:EN:PDF>.
- [6] European Commission. Directive 2012/26/EU [EB/OL]. (2012-10-25)[2013-05-20]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:299:0001:0004:EN:PDF>.
- [7] European Commission. Commission Implementing Regulation (EU) No198/2013 [EB/OL]. (2013-03-07) [2013-05-20]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:065:0017:0018:EN:PDF>.
- [8] European Medicines Agency. GVP Module X-Additional monitoring [EB/OL]. (2013-04-25)[2013-05-20]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142282.pdf.
- [9] 吴冬妮. 药品不良反应报告主体需加强上报意识 [J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(3): 123-125.
- [10] 王爱华. 基层药品不良反应监测的难点和对策 [J]. 中国药事, 2009, 23(12): 1196-1197, 1200.
- [11] 姚瑜婷, 陈永法, 邵蓉. 我国制药企业药品不良反应报告比例偏低的原因分析 [J]. 上海医药, 2009, 30(5): 225-227.
- [12] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管办法 [EB/OL]. (2011-05-04) [2013-05-20]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>.
- [13] 国家食品药品监督管理局安监局. 关于征求《关于推动生产企业开展药品重点监测工作的通知(征求意见稿)》意见的函 [EB/OL]. (2013-03-25) [2013-05-20]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/79321.html>.