MYKOLO ROMERIO UNIVERSITETO
TAISĖS FAKULTETO
TEISĖS FILOSOFIJOS IR ISTORIJOS KATEDRA

SIMONA KUDELIENĖ
(BIOTEISĖS STUDIJŲ PROGRAMA)

POREGISTRACINĖ VAISTINIŲ PREPARATŲ PRIEŽIŪRA

Magistro baigiamasis darbas

Darbo vadovas –
Prof. Dr. Jonas Juškevičius

Vilnius, 2015

TURINYS

ANOTACIJA **3**
SANTRUMPŲ SĄRAŠAS **4**
ĮVADAS **5**
1. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO SISTEMOS DALIŲ SAMPRATA **9**
1.1. Farmakologinio budrumo teisinio reglamentavimo raida **9**
1.2. Farmakologinio budrumo samprata **11**
1.3. Rizikos valdymo samprata **15**
1.3.1. Rizikos valdymo sistema **16**
1.3.2. Rizikos valdymo plano struktūra **19**
1.4. Poregistracinių tyrimų samprata **23**
1.4.1. Poregistracinių saugumo tyrimų rūšių apžvalga **26**
2. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO SISTEMOS TEISINIS REGLAMENTAVIMAS **29**
2.1. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto vaidmuo **30**
2.2. Pokyčiai susiję su rizikos valdymo sistemos teisiniu reglamentavimu Europos Sąjungoje ir Lietuvoje **32**
2.3. Rizikos valdymo sistemos teisinis reglamentavimas Jungtinėse Amerikos Valstijose **38**
2.4. Poregistracinių saugumo tyrimų teisinis reglamentavimas Europos Sąjungoje ir Lietuvoje galiojęs iki 2012 m. liepos mėn. **41**
2.5. Poregistracinių saugumo tyrimų teisinis reglamentavimas Europos Sąjungoje ir Lietuvoje nuo 2012 m. liepos mėn. **46**
2.6. Poregistracinių tyrimų teisinis reglamentavimas Jungtinėse Amerikos Valstijose **53**
IŠVADOS **55**
REKOMENDACIJOS **56**
LITERATŪROS SĄRAŠAS **57**
SANTRAUKA **64**
SUMMARY **65**
PRIEDAI **66**

ANOTACIJA

Šiame magistro darbe nagrinėjamas poregistracinis vaistinių preparatų priežiūros teisinis reglamentavimas. Pirmame skyriuje analizuojama farmakologinio budrumo, rizikos valdymo sistemos ir poregistracinių saugumo tyrimų sampratos. Antrame skyriuje atskleidžiamas Europos Sąjungoje ir Lietuvoje iki 2012 m. liepos mėn. ir nuo 2012 m. liepos mėn. galiojęs ir dabar galiojantis teisinis reglamentavimas vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemos ir poregistracinių saugumo tyrimų srityse. Taip pat atliktas Europos Sąjungoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose galiojančių teisės normų palyginimas vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemos ir poregistracinių saugumo tyrimų srityse.

Raktiniai žodžiai: *farmakologinis budrumas, poregistracinė vaistinių preparatų priežiūra, rizikos valdymo sistema, poregistraciniai saugumo tyrimai, teisinis reglamentavimas.*

ANNOTATION

This masters thesis is examining the legislation of post-authorization drug surveillance. First part analyses the concept of pharmacogivilance, risk management system and post-authorization safety studies. Second part shows the legislation of risk management system and post-authorization safety studies in Lithuania and the European Union before and after the legal act changes in July 2012. Third part shows the comparison of legislation of risk management system and post-authorization safety studies in the USA and in the European Union.

Key words: *pharmacovigilance, post-authorization drug surveillance, risk management system, post-authorization safety studies, legislation.*

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

EEE – Europos ekonominė erdvė

EVA – Europos vaistų agentūra

ES – Europos Sąjunga

FB – Farmakologinis budrumas

FBRVK – Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas

ĮNR – Įtariama nepageidaujama reakcija į vaistą

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

NRV – Nepageidaujama reakcija į vaistą

PRST – Poregistracinis saugumo tyrimas

PSO – Pasaulio Sveikatos Organizacija

RVP – Rizikos valdymo planas

SAM – Sveikatos apsaugos ministerija

VVKT – Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba

ĮVADAS

Darbo problematika ir aktualumas. Pagal Farmacijos įstatymo 2 straipsnio 50 dalį vaistinis preparatas yra „vaistinė medžiaga arba jų derinys, pagaminti ir teikiami vartoti, kadangi atitinka bent vieną šių kriterijų: 1) pasižymi savybėmis, dėl kurių tinka žmogaus ligoms gydyti arba jų profilaktikai; 2) dėl farmakologinio, imuninio ar metabolinio poveikio gali būti vartojamas ar skiriamas atkurti, koreguoti ar modifikuoti žmogaus fiziologines funkcijas arba diagnozuoti žmogaus ligas"[1]. Pradėjus plačiai vartoti vaistinius preparatus buvo pastebėta, kad jie turi ne tik gydomąjį, bet ir nepageidaujamą poveikį. Priklausomai nuo vartojamo vaistinio preparato ir paciento būklės jis gali visai nepasireikšti arba pasireikšti ir sąlygoti paciento sveikatos sutrikimus. Klinikinių tyrimų metu nustatoma ne visa vaistinio preparato saugumo informacija įskaitant ir nepageidaujamas reakcijas, nes šie tyrimai trunka ribotą laiką, ribojamas pacientų, dalyvaujančių tyrime, skaičius, amžius, lytis, sveikatos būklė[2]. Siekiant nuolatos prižiūrėti vaistinių preparatų saugumą reikalinga vykdyti poregistracinę vaistinių preparatų priežiūrą, vaistui esant rinkoje.

Poregistracinė vaistinių preparatų priežiūra, farmakologinis budrumas ar vaistų saugumo stebėjimas yra sinonimai[3] turintys tą pačią reikšmę ir vartojami apibūdinti „mokslinę veiklą susijusią su nepageidaujamų reakcijų ar bet kokių kitų su vaistais susijusių problemų aptikimu, vertinimu, supratimu bei prevencija"[4]. Vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykio vertinimas vyksta nuolatos pradedant jų klinikinių tyrimų etapais ir tęsiant buvimo rinkoje metu[5]. Vienas svarbiausių naudos ir rizikos santykio vertinimo rodiklių yra vaistinių preparatų sukeltos nepageidaujamos reakcijos. Tam tikros sunkios ir retos NRV gali būti nustatytos tik po vaistinio preparato patekimo į rinką ir kurių dėka gali kisti naudos ir rizikos santykis, pašalinant vaistinį preparatą iš rinkos ar keičiant informacinio lapelio informaciją.[6] Daugumos pasaulio šalių nacionalinių institucijų (tokių kaip Lietuvoje Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos) turi nusistačiusios tvarką ir vykdo vaistinių preparatų sukeltų NRV registraciją, stebėjimą bei vertinimą, kurių dėka identifikuoja kylančias saugumo problemas. Vis dėlto, yra pastebėta, kad tokios priežiūros sistema turi spragų,

[1] Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas. *Valstybės žinios.* 2006, Nr. 78-3056.
[2] Wu ,Y., Makuch, R. Sample size for post-marketing safety studies based on historical controls. *Pharmacoepidemiology And Drug Safety*. 2010, 19(8): 869-875.
[3] Hauben, M., Bate, A. Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data. *Drug Discovery Today*. 2009, 14(7-8): 343-357.
[4] The importance of pharmacovigilance. 2002, WHO 48.
[5] US Food and Drug Administration (2012) Centre for Drug Evaluation and Research. Guidance drug safety information – FDA's Communication to Public. Prieinama: <http://www.fda.gov/> downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ Guidances/UCM295217.pdf. [peržiūrėta 2015 m. rugsėjo 15 d.].
[6] Moore, TJ., *et al.* The FDA and new safety warnings. *Arch Intern Med.* 2012, 172(1):78–80.

dažnai pateikiama ne pilna informacija iš kurios yra sunku įvertinti priežastinį ryšį tarp vaistinio preparato ir nepageidaujamos reakcijos [7] . Todėl, siekiant nustatyti naujas bei sunkias nepageidaujamas reakcijas, surinkti apie jas kuo daugiau informacijos [8] ir kitaip įvertinti saugumo informaciją atitinkamai yra diegiamos vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemos bei kaip šių sistemų dalis yra atliekami poregistraciniai tyrimai.

Per pastarąjį dešimtmetį poregistracinė vaistinių preparatų priežiūra išgyveno esminius pokyčius[9]. Daugiau dėmesio buvo pradėta skirti vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemoms bei poregistraciniams tyrimams. Rizikos valdymo sistemų bei poregistracinių tyrimų reikšmė, siekiant įvertinti vaistinio preparato keliamą naudą ir sumažinti riziką, yra didelė, tačiau nuo 2001 m. iki 2012 m. liepos mėn. galiojęs Europos Sąjungos teisinis reglamentavimas neužtikrino rizikos valdymo sistemų efektyvumo bei poregistracinių tyrimų skaidrumo ir naudingumo. 2010 m. buvo išleisti du nauji Europos Sąjungos teisės aktai t.y. Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2010/84/ES, kuria iš dalies keičiamos Direktyvos 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus, nuostatos dėl farmakologinio budrumo [10] bei Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas (ES) Nr.1235/2010, kuriuo iš dalies keičiamos Reglamento (EB) Nr.726/2004, nustatančio Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiančio Europos vaistų agentūrą, nuostatos dėl žmonėms skirtų vaistų farmakologinio budrumo, ir Reglamentas (EB) Nr.1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų[11], kurie papildė anksčiau išleistus teisės aktus reglamentuojančius farmakologinį budrumą Europos Sąjungoje. Šiais dokumentais iš esmės pakeistas visas vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų ir poregistracinių tyrimų valdymo ir vertinimo mechanizmas. Norint įvertinti pasikeitusių rizikos valdymo sistemų ir poregistracinių tyrimų reikalavimų naudą visuomenės sveikatai bei identifikuoti vis dar kylančias problemas, svarbu palyginti anksčiau galiojusį ir dabartinį teisinį reglamentavimą Europos Sąjungoje ir Lietuvoje.

---

[7] US Food and Drug Administration (2008) Department of Health and Human Services. The Sentinel Initiative: National Strategy for Monitoring Medical Product Safety. Prieinama: <http://www.fda.gov/downloads/Safety/FDAsSentinelInitiative/UCM124701.pdf>. [peržiūrėta 2015 m. rugsėjo 15 d.]

[8] Edwards, R., *et al.* Global Drug Surveillance: The WHO Programme for International Drug Monitoring. Textobook of pharmacoepidemiology. *John Wiley & Sons, Chichester*, 2006. P. 117–136.

[9] Layton, D., Shakir, S. Specialist Cohort Event Monitoring Studies: A New Study Method for Risk Managment in Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2015, 38:153–163.

[10] Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. [2010] OJ L 348/1.

[11] Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas (ES) 2010 m. gruodžio 15 d. Nr.1235/2010, kuriuo iš dallies keičiamos Reglamento (EB) Nr.726/2004, nustatančio Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiančio Europos vaistų agentūrą, nuostatos dėl žmonėms skirtų vaistų farmakologinio budrumo, ir Reglamentas (EB) Nr.1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų. [2010] OL L 348/1.

Atitinkamai, didieji pasaulio regionai tokie kaip Jungtinės Amerikos Valstijos, Europa, Japonija turi skirtingus reikalavimus poregistracinei vaistinių preparatų priežiūrai. Todėl, taip pat yra svarbu palyginti kuo skiriasi ar yra panašūs vaistinių preparatų poregistracinių tyrimų ir rizikos valdymo sistemų teisiniai reglamentavimai, pavyzdžiui Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Europoje, ieškant geriausio varianto užtikrinant vaistų saugumą.

Darbo naujumas. Farmakologinio budrumo tema Lietuvoje nėra plačiai analizuojama. Pirmos metodinės rekomendacijos buvo išleistos 2006 m. prof. habl. dr. D. Stakišaičio ir med. dr. E. Danilos „Farmakologinio budrumo pagrindai"[12]. Šios rekomendacijos trumpai apibrėžia NRV sampratą ir tuo metu galiojusią pranešinėjimo apie NRV tvarką Lietuvoje. Taip pat keletas straipsnių yra parašyta farmakologinio budrumo veterinarijoje tema pavyzdžiui, 2010 m. išleistas K. Antanavičienės ir G. Daunoro straipsnis „Veterinarijos farmakologinis budrumas ES ir Lietuvoje 2009 metais"[13] taip pat tų pačių autorių 2011 m. išleistas straipsnis „Farmakologinis budrumas ES ir Lietuvoje"[14]. Plačiau farmakologinis budrumas yra aprašytas keliuose magistro darbuose. 2012 m. Mykolo Romerio universiteto magistrantė L.Šiurkienė apgynė darbą „Farmakologinio budrumo teisinio reguliavimo" tema [15]. Šiame darbe nagrinėta keletas farmakologinio budrumo sričių t.y. NRV valdymas, Europos vaistų agentūros bei VVKT pareigos, vaistinio preparato registruotojo vaidmuo farmakologinio budrumo sistemoje. 2014 m. taip pat apginti trys magistro darbai farmakologinio budrumo srityje. Du darbai analizavo vaistininkų vaidmenį farmakologinio budrumo srityje ypač valdant nepageidaujamas reakcijas[16], o trečiasis – retrospektyviąją Lietuvos veterinarijos farmakologinio budrumo sistemą nuo 2004 m. iki 2013 m.[17]

Mokslo darbų, kuriuose būtų nagrinėjamos vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemos bei poregistraciniai saugumo tyrimai lietuvių kalba rasti nepavyko.

Darbo tikslas – išnagrinėti poregistracinės vaistinių preparatų priežiūros teisinį reglamentavimą rizikos valdymo bei poregistracinių saugumo tyrimų srityse.

---

[12] Stakišaitis, D.; Danila, E. *Farmakologinio budrumo pagrindai*. Metodinės rekomendacijos. Vilnius: Žygimantų spaustuvė, 2003.

[13] Antanavičienė, K., Daunoras, G. Veterinarijos farmakologinis budrumas ES ir Lietuvoje 2009 metais. *Vetinfo*. 2010, 3(71):20-25.

[14] Antanavičienė, K., Daunoras, G. Farmakologinis budrumas Lietuvoje. *Vetinfo*. 2011, 4(78).

[15] L. Šiurkienė. Farmakologinio budrumo teisinis reglamentavimas. Vilnius. Mykolo Romerio universitetas, 2012. Magistro baigiamasis darbas [peržiūrėta 2015 m. rugsėjo 15 d.]

[16] G. Valaika. Visuomenės vaistinėje dirbančių farmacijos specialistų nuomonė apie farmakologinį budrumą ir patirits tikiant informaciją gyventojams apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą. Kaunas. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, 2014. Magistro baigiamasis darbas [peržiūrėta 2015 m. rugsėjo 15 d.], A. Rastauskienė. Vilniaus mieste farmacijos specialistų dalyvavimo farmakologinio budrumo sistemoje vertinimas. Kaunas. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, 2014. Magistro baigiamasis darbas [peržiūrėta 2015 m. rugsėjo 15 d.]

[17] N. Pabrėžienė. Retrospektyvioji Lietuvos veterinarijos farmakologinio budrumo apžvalga nuo 2004 iki 2013 metų. Kaunas. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, 2014. Magistro baigiamasis darbas [peržiūrėta 2015 m. rugsėjo 15 d.]

Darbo uždaviniai:

1. Išanalizuoti rizikos valdymo sistemos ir poregistracinių saugumo tyrimų sampratą.
2. Įvertinti rizikos valdymo sistemos bei poregistracinių saugumo tyrimų teisinio reglamentavimo pokyčius Lietuvoje ir Europos Sąjungoje pastarųjų dešimties metų laikotarpiu.
3. Teisės aktų analizės būdu išnagrinėti rizikos valdymo sistemą bei poregistracinių saugumo tyrimų priežiūrą reglamentuojančius teisės aktus Jungtinėse Amerikos Valstijose ir palyginti su Europos Sąjungoje galiojančia tvarka.

Taikyti darbe tyrimo metodai: Poregistracinės vaistinių preparatų priežiūros teisės aktai nagrinėjami taikant dokumentų analizės metodą. Lyginamasis metodas panaudotas lyginant poregistracinės vaistinių preparatų priežiūros dabar galiojantį teisinį reglamentavimą su galiojusiu iki 2012 m. liepos mėn., taip pat lyginamas poregistracinių saugumo tyrimų bei rizikos valdymo sistemos reglamentavimas ES bei JAV. Naudojantis istoriniu metodu aptarta, poregistracinę vaistinių preparatų priežiūrą reglamentuojančių teisės aktų raida. Apibendrinimo metodas taikytas darant išvadas ir teikiant rekomendacijas.

Darbo struktūra. Šį magistrinį darbą sudaro įvadas, du skyriai, smulkesni poskyriai, išvados, rekomendacijos, literatūros sąrašas, santrauka bei keturi priedai. Atkreiptinas dėmesys, kad šiame magistro darbe terminai poregistracinė vaistinių preparatų priežiūra ir farmakologinis budrumas vartojami kaip sinonimai.

Ginamieji teiginiai. Iki 2012 m. liepos mėn. Europos Sąjungoje galiojęs farmakologinio budrumo teisinis reglamentavimas neužtikrino poregistracinės vaistinių preparatų priežiūros efektyvumo, o nuo 2012 m. liepos mėn., atnaujinus teisės aktus, farmakologinio budrumo reglamentavimas stipriai sugriežtėjo, tačiau vis dar turi spragų.

1. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO SISTEMOS DALIŲ SAMPRATA

1.1. Farmakologinio budrumo teisinio reglamentavimo raida

Vaistiniai preparatai, nuo pat jų panaudojimo pradžios, sukeldavo nepageidaujamas reakcijas, tačiau ankstesniais laikais niekas neanalizuodavo ir neaptarinėdavo vaistų saugumo problematikos. Aktyvesnis vaistų sukeltų nepageidaujamų reakcijų stebėjimas prasidėjo maždaug prieš 150 metų[18], kuomet, nuo naujai išrasto vaisto narkozei sukelti (*chloroform*), mirė 15 metų berniukas[19]. Tuo laikotarpiu buvo tik pradedama suvokti vaistų sukeliamą neigiamą poveikį žmogaus sveikatai. XX a. buvo kertinis laikotarpis kuriame dar įvyko nemažai vaistų sukeltų tragedijų pavyzdžiui antibakterinio preparato – Sulfanialamido atvejis, šis vaistas 1937 m. išleistas į JAV rinką nusinešė 37 gyvybes[20]; tačiau bene pats įsimintiniausias ir skaudžiausias pasekmes atnešiąs atvejis buvo Thalidomido tragedija, 1957 m. išleistas į Vakarų Vokietijos rinką naujas vaistas pasižymintis raminamuoju poveikiu, skiriamas nėščiųjų pykinimui slopinti pasižymėjo teratogeniniu poveikiu, tačiau niekas to nežinojo ir tik po kelių metų pasireiškė skaudūs pašaliniai reiškiniai t.y. nėščiųjų vartojusių Thalidomido preparatus, naujagimiai gimdavo su galūnių defektais[21]. Vėliau sekė dar keletas atvejų[22], kuomet nesaugūs vaistai patekdavo į rinką ir tik vėliau, juos ilgiau pavartojus visai visuomenei pasireikšdavo tam tikros nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių juos tekdavo pašalinti iš rinkos, tačiau po kiekvieno tokio atvejo vis imdavo griežtėti reikalavimai poregistracinei vaistinių preparatų priežiūrai.

Pirmieji teisės aktai reglamentuojantys poregistracinę vaistinių preparatų priežiūrą Europoje pradėti leisti antroje XX a. pusėje. Pirmiausia 1965 m. išleista Europos Komisijos direktyva 65/65, kuria siekta suderinti vaistų priežiūros teisinį reglamentavimą visoje Europoje[23]. Vėliau 1968 m. Jungtinėje Karalystėje buvo priimtas vaistinių preparatų reguliavimą užtikrinantis įstatymas[24]. Taip pat buvo pradėtos kurti ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų sistemos. Tapo svarbu surinkti kiek įmanoma daugiau saugumo ir efektyvumo duomenų apie vaistinį

[18] Routledge, P. 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet*. 1998, 351(9110):1200-1.
[19] Wawersik, J. History of chloroform anesthesia. *Anaesthesiol Reanim.* 1997, 22(6):144-52.
[20] Geiling, K. Connon, R. Pathogenic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. *JAMA.* 1938;111(10):919-926.
[21] McBride, WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1961, 2:1358.
[22] Cluxton, R., et al. Impact of regulatory labeling for troglitazone and rosiglitazone on hepatic enzyme monitoring compliance: findings from the state of Ohio medicaid program. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2005, 14(1): 1–9. Furberg, C., Pitt, B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005, 2(5): 205–7.
[23] Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. [1965] OJ L 22.
[24] The Medicines act 1968. [interaktyvus] [peržiūrėta 2015-09-25] <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1968/67>.

preparatą prieš jam patenkant į rinką, todėl 1970 m. JAV maisto ir vaistų agentūra patvirtino naujų vaistų klinikinių tyrimų taisykles[25]. Didžiausia bėda iškilo tada, kad kitose šalyse atlikti klinikiniai tyrimai nebuvo pripažįstami JAV ir vaistiniai preparatai negalėdavo pakliūti į šią rinką. Neatitikimai buvo tarp Europos, JAV bei Japonijos „Geros klinikinės praktikos taisyklių", todėl 1996 m. Tarptautinėje derinimo konferencijoje (*The International Conference of Harmonisation*) buvo suderintos bendros „Geros klinikinės praktikos taisyklės" galiojančios visuose pasaulio regionuose [26]. Lietuvoje šios taisyklės patvirtintos 1998 m. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu „Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių"[27].
1971 m. įkurtas Pasaulio Sveikatos Organizacijos Tarptautinis nepageidaujamų reakcijų į vaistą monitoravimo centras Upsaloje, kuris pradėjo veiklą nuo nepageidaujamų reakcijų į vaistą kaupimo, o šiai dienai ne tik kaupia NRV, bet ir atlieka daugelį kitų funkcijų susijusių su farmakologiniu budrumu[28].

Vėliau, siekiant dar labiau suvienodinti teisinį reglamentavimą vaistinių preparatų priežiūros srityje visoje Europoje, buvo pradėti leisti įvairūs teisės aktai. Po Europos Komisijos Direktyvos 65/65 sekė Tarybos reglamentas 2309/93/EEB, kuriuo buvo įsteigta Europos vaistų vertinimo agentūra, atsakinga už Europos Sąjungoje realizuojamų vaistų kokybės, saugos ir efektyvumo įvertinimo koordinavimą ir priemonių, reikalingų vaistų saugiam ir efektyviam vartojimui užtikrinti, ypač įvertinant ir per duomenų bazę pateikiant informaciją apie konkrečių vaistų sukeliamas nepageidaujamas reakcijas, pateikimą[29]. 2001 m. buvo patvirtinta Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus, kurioje nurodomi pagrindiniai vaistinių preparatų priežiūros reikalavimai[30]. Vėliau, 2010 m. išleidžiama nauja Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2010/84/ES, kuria iš dalies keičiamos Direktyvos 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus, nuostatos dėl farmakologinio budrumo [31]. Šia direktyva iš esmės stipriai sugriežtinami ir suvienodinami reikalavimai farmakologinio budrumo sistemai ES.

2004 m. buvo priimtas Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas (EB) Nr. 726/2004, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros

[25] Stakišaitis, D., *supra* note 12, p. 15.
[26] *Ibid.*
[27] Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 1998 m. birželio 12 d. įsakymas Nr. 320 „Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių". *Valstybės žinios*. 1998, Nr.57-1608.
[28] World Health Organisation [interaktyvus]. 2015 [žiūrėta 2015-09-25]. <http://www.who.int/en/> .
[29] Šiurkienė, L., *supra* note 15, p. 12.
[30] Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. lapkričio 6 d. Direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus. [2001] OL L 311/1.
[31] *Supra* note 10.

tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų agentūrą[32]. Šiame reglamente apibrėžiama nepageidaujamų reakcijų svarba vertinant vaistinio preparato saugumą bei aprašoma duomenų apie NRV rinkimo tvarka, įpareigojant Europos Vaistų Agentūrą sukurti bendrą visoje Europoje vieningai veikiančią NRV duomenų bazę. Šis reglamentas buvo iš dalies pakeistas Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentu (ES) Nr. 1235/2010 [33] , papildant jį griežtesniais reikalavimais farmakologinio budrumo sistemai. Po šio reglamento papildymo sekė dar vienas Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas (ES) Nr. 520/2012 dėl farmakologinio budrumo veiklos, numatytos Europos Parlamento ir Tarybos Reglamente (EB) Nr. 726/2004 ir Europos Parlamento ir Tarybos Direktyvoje 2001/83/EB, vykdymo[34].

Paskutinieji pakeitimai farmakologinio budrumo teisiniame reglamentavime stipriai sugriežtino prieš tai veikusią vaistų saugos sistemą ES. Laikantis naujų reikalavimų stipriai sumažinama tikimybė atsirasti pavojams, turintiems įtakos visuomenės sveikatai. Toliau darbe bus pateikiama farmakologinio budrumo samprata.

1.2. Farmakologinio budrumo samprata

Kaip teigia J.K. Aronson, dar 1975 m. Europos Ekonominės Bendrijos Tarybos Direktyvoje 75/319/EEC farmakologinio budrumo sistema buvo apibrėžta kaip „sistema naudojama informacijos rinkimui, kuri reikalinga vaistinių preparatų priežiūrai, ypač atkreipiant dėmesį į žmonėms pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas, o taip pat į įvairios mokslinės informacijos vertinimą"[35]. Direktyvoje nurodoma, kad šios sistemos tikslas yra užtikrinti, kad būtų priimti tinkami reguliavimo sprendimai susiję su Bendrijoje registruotais vaistiniais preparatais, atsižvelgiant į gautą informaciją susijusią su vaistų sukeltom nepageidaujamom reakcijom vartojant juos pagal registruotas indikacijas [36]. Su vėlesniais teisės aktais buvo papildyta, kad FB sistema renka informaciją apie vaistų sukeltas nepageidaujamas reakcijas ne tik juos vartojant pagal registruotas indikacijas, bet ir vartojant nesilaikant nurodyto dozavimo, vartojant vaistus piktnaudžiavimo tikslais, ne pagal indikacijas, taip pat nurodoma, kad

[32] Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas 2004 m. kovo 31 d. Nr.726/2004, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų agentūrą. [2004] OL L 136/1.
[33] *Supra* note 11.
[34] Komisijos įgyvendinimo Reglamentas (ES) 2012 m. birželio 19 d. Nr. 520/2012, dėl farmakologinio budrumo veiklos, numatytos Europos Parlamento ir Tarybos reglamente (EB) Nr. 726/2004 ir Europos Parlamento ir tarybos direktyvoje 2001/83/EB, vykdymo. [2012] L 159/1.
[35] Aronson, J., et al. Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2012, p. 2.
[36] *Ibid.*

sukuriama prievolė vaistinio preparato registruotojams atlikti įvairias kitas užduotis,[37] kad būtų nuolat stebimas vaistų saugumas ir vertinimas naudos bei rizikos santykis. FB sistema taikoma cheminiams, biologiniams vaistiniams preparatams, vakcinoms, kraujo produktams, augaliniams vaistams bei medicinos prietaisams.

Lietuvos Respublikoje FB sistemą apibrėžia Farmacijos įstatymo 2 straipsnio 16^1 dalis. Joje įvardinta, kad farmakologinio budrumo sistema yra „vaistinio preparato registruotojo ir EEE valstybės naudojama sistema, skirta su farmakologiniu budrumu susijusiems uždaviniams spręsti ir pareigoms vykdyti, registruotų vaistinių preparatų saugumui stebėti bei jų naudos ir rizikos santykio pokyčiams nustatyti"[38].

Apibendrinant galima teigti, kad farmakologinis budrumas yra vaistinių preparatų saugumo stebėjimo, vertinimo bei tobulinimo procesas[39]. Į šį procesą yra įtraukti vaistinių preparatų registruotojai, sveikatos priežiūros specialistai, vaistininkai, pacientai, nacionalinės kompetentingos institucijos bei kitos pasaulinės institucijos tokios kaip Europos Vaistų Agentūra, JAV Maisto ir vaistų agentūra, PSO.

Pagrindiniai farmakologinio budrumo tikslai:

- nepastebėtų nepageidaujamų įvykių ir reakcijų identifikavimas ir kiekybinis nustatymas;
- pacientų grupių identifikavimas siekiant nustatyti galimų nepageidaujamų reakcijų riziką;
- tęstinė vaistinių preparatų priežiūra registracijos laikotarpiu, siekiant užtikrinti, kad naudos ir rizikos santykis išliktų teigiamas;
- netinkamo vaistinių preparatų skyrimo bei vartojimo nustatymas;
- tolesnis vaistinių preparatų farmakologinių, toksikologinių savybių bei mechanizmų, kuriais pasireiškia nepageidaujamos reakcijos, tyrimas;
- vaistinių preparatų sąveikų nustatymas;
- svarbios informacijos skleidimas sveikatos priežiūros specialistams;
- signalų, kylančių iš nepageidaujamų reakcijų patvirtinimas arba atmetimas.[40]

Farmakologinio budrumo tikslams pasiekti reikalinga griežta ir funkcionuojanti sistema. Būtent tokią sistemą ir kuria ES institucijos leisdamos farmakologinį budrumą reglamentuojančius teisės aktus. Pasak Dolores M. ir Lopez C. „Europos Sąjungos farmakologinio budrumo sistema yra viena iš labiausiai pažengusių ir išsamių sistemų pasaulyje

[37] Aronson, J., et al. s*upra* note 35, p. 3.
[38] *Supra* note 1.
[39] Dolores, M., Lopez, C. Pharmacovigilance and risk managment in the EU. *Pharmaceuticals Policy Law*. 2013, 15: 71-84.
[40] Aronson, J., et al. *op. cit* 37.

ir pristato tvirtas bei skaidres priemones siekiant užtikrinti aukštą visuomenės sveikatos apsaugos lygį visoje Bendrijoje"[41].

FB veiklą, kurią privalo atlikti vaistinių preparatų registruotojai, galima būtų suskirstyti į rutininę (*routine)* ir papildomą *(additional)*. Šios veiklos visada turi būti nurodytos vaistinių preparatų registruotojų FB pagrindinėje byloje, kuri yra apibrėžta Direktyva 2010/84/ES bei Reglamentu (ES) Nr. 520/2012. Rutininės veiklos priemonės skirtos saugumo problemoms identifikuoti, visa tai apima:

- naudos ir rizikos santykio stebėjimą – naujos saugumo informacijos vertinimas, taip pat atitinkami veiksmai, jeigu nauja saugumo informacija kelią riziką visuomenės sveikatai, siekiant ją kuo skubiau iškomunikuoti;
- NRV valdymą – NRV pranešimų rinkimas iš sveikatos priežiūros specialistų, pacientų, taip pat jų mokslinis vertinimas. ĮNR yra esminis saugumo elementas, nepaisant iš tiesų reto sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų dalyvavimo šiame procese, taip pat pranešimų kokybės;
- signalų valdymą – procesas, kurio metu, vadovaujantis gautomis nepageidaujamomis reakcijomis, identifikuojamos naujos vaistinių preparatų keliamos rizikos sveikatai;
- periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų rašymą – šiame dokumente turi būti pateiktas naudos ir rizikos santykio įvertinimas per apibrėžtą laiko tarpą poregistracinėje fazėje;
- tyrimų valdymą – apima veiksmus nustatant, atliekant, analizuojant ir apibendrinant tyrimus. [42]

Galima išskirti dar dvi rutinines FB veiklas, tačiau jos turi būti pateikiamos ne pagrindinėje FB byloje, o rizikos valdymo plane t.y.: specifiniai klausimynai, kurių paskirtis surinkti duomenis apie saugumo problemų specifinius požymius bei reikalavimas pranešti specifines NRV apibrėžtais laiko tarpais kaip ankstesnio vertinimo rezultatą.

Atitinkamai tiek nacionalinės tiek ir ES kompetentingos institucijos atlieka rutinines FB veiklas. Nacionalinės institucijos taip pat renka bei vertina NRV iš sveikatos priežiūros specialistų, pacientų, vaistinių preparatų registruotojų, atlieka signalų paiešką, vertina periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus, rizikos valdymo planus, komunikuoja svarbią saugumo informaciją, gali iškelti saugumo klausimus, kurie būtų sprendžiami ES mastu, bendradarbiauja su kitomis institucijomis. Europos Vaistų Agentūra koordinuoja šalių narių bei vaistinių preparatų registruotojų darbą FB srityje. Kuria įvairias sistemas tokias kaip

[41] Dolores, M., Lopez,. s*upra* note 39.
[42] Mayall, S., Banerjee, A. Therapeutic risk managment of medicnes. Cambridge: Woodhead Publishing, 2014, p. 138.

Eudravigilance duomenų platforma, kurioje talpinamos nepageidaujamos reakcijos iš viso pasaulio. Atitinkamai naudojantis šia platforma sukuriama NRV saugykla, kuria naudojantis atliekami įvairūs vertinimai, saugumo signalų paieškos iš ko atrandamos naujos su vaistiniais preparatais susijusios saugumo problemos. Dar vienas Europos Vaistų Agentūros sukurtas ir administruojamas tinklas yra *The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* jis skirtas bendradarbiavimui siekiant stiprinti skaidrumą poregistracinių tyrimų srityje bei palengvinti PRST duomenų vertinimą. Prie šio tinklo gali prisijungti vaistinių preparatų registruotojai, poregistracinių tyrimų vertintojai, taip pat visi suinteresuoti asmenys gali matyti nekonfidencialią informaciją. Lietuvoje prie šio tinklo prieigą turi VVKT darbuotojai.

Kaip jau buvo minėta be rutininės FB veiklos reikia išskirti ir papildomą. Atliekant rutininių FB veiklų planavimą reikia iš anksto susiplanuoti ir papildomų veiklų reikalingumą. Dažniausiai didesnis poreikis papildomai FB veiklai kyla registruojant visiškai naujas veikliąsias medžiagas, taip pat siekiant papildyti jau registruoto vaistinio preparato informaciją nauja indikacija ar dozavimo metodu. Papildomos veiklos skirstomos:

- intervenciniai tyrimai – įskaitant naujus klinikinius tyrimus. Jų tikslas pateikti detalią vaistinio preparato saugumo informaciją vaistą vartojant ilgą laiką ir didelėse pacientų grupėse;
- neintervenciniai tyrimai – apima epidemiologinius metodus, kurių dėka stebima įprastinė klinikinė praktika. Tokių metodų dėka galima tirti žymiai didesnes populiacijas, lyginant su klinikiniais tyrimais, siekiant nustatyti retas saugumo problemas, įvertinti vaisto vartojimą esant realaus pasaulio (*real-world)* sąlygoms;
- neklinikiniai saugumo tyrimai – kartais atliekami siekiant surinkti papildomus duomenis tam tikrais saugumo klausimais, pavyzdžiui siekiant nustatyti galimas vaistų sąveikas. [43]

Nemažai nesaugių vaistinių preparatų į rinką pakliuvo, todėl, kad dauguma minėtų FB veiklų anksčiau nebuvo vykdomos arba buvo vykdomos, tačiau nepakankamai. Saugumo vertinimas būdavo daugiausiai paremtas tik gautais nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimais [44] . Pradėjus taikyti griežtesnį pateiktos informacijos vertinimą prieš vaistą registruojant ir atidesnę poregistracinę priežiūrą buvo išvengtos ar apribotos naujos galimos tragedijos taikant alternatyvias priemones tokias kaip, randomizuoti klinikiniai tyrimai,

[43] Mayall, S., Banerjee, A. s*upra* note 42, p. 147.
[44] Eichler, G., et al. Safe drugs and the cost of good intentions. *N Engl J Med*. 2009, 360:1378–1380.

stebėjimo tyrimai, registrų panaudojimas [45]. Nuo 2005 m. ES teisės aktai numatė, kad kompetentingos nacionalinės institucijos gali prašyti vaistinių preparatų registruotojų, kad jie pateiktų kartu su paraiška leidimui prekiauti gauti būtent tam vaistiniam preparatui skirtą rizikos valdymo planą.[46] Būtent rizikos valdymo sistemos atsiradimas ir sustiprino rutininę FB veiklą.

1.3. Rizikos valdymo samprata

Rizikos valdymas bendrąja prasme yra proaktyvūs metodai naudojami vertinant ir mažinant rizikas[47]. Terapinės rizikos valdymas apima žmonėms skirtų vaistų vartojimą[48]. Būtent tokia rizikos valdymo rūšis ir bus nagrinėjama šiame darbe.

Dažniausiai visi vartojami vaistai sukelia sveikatos problemų rizikas juos vartojantiems pacientams, bet nevienoda apimtimi. Tai galima įvardinti ne vien tik ĮNR atsirandančias vartojant vaistą teisingai pagal paskirtą indikaciją, bet ir tiesiog nesilaikant dozavimo rekomendacijų ar kai vaistas vartojimas ne pagal paskirtį.

Tiksliausiai rizikos valdymą vaistų srityje apibrėžia Direktyvos 2010/84/ES 1 straipsnio 28b punktas, kuriame nurodoma, kad „Rizikos valdymo sistema: farmakologinio budrumo veiklos ir priemonių, skirtų su vaistu susijusiems pavojams nustatyti, jiems apibūdinti, neleisti jiems kilti arba jiems sumažinti, įskaitant tos veiklos ir priemonių veiksmingumo vertinimą, rinkinys”[49].

Rizikos valdymas susideda:

- rizikos aptikimo – naujų rizikų identifikavimo stebint vaistinį preparatą;
- rizikos vertinimo – rizikų analizavimo remiantis prieinamais mokslo duomenimis, ypatingai apsvarstant tokius faktorius kaip atsiradimo tikimybė, sunkumas ir vaistinio preparato nauda;
- rizikos apibūdinimo – veiksmų planavimo ir įgyvendinimo (pvz.: naujų tyrimų atlikimas) siekiant gauti daugiau informacijos apie galimas vaistinio preparato sukeliamas rizikas;
- rizikos mažinimo – priemonių planavimo ir įgyvendinimo (tokių kaip mokomųjų planų kūrimas) siekiant išvengti ar sumažinti rizikas;
- efektyvumo vertinimo – suplanuotų/atliktų veiksmų vertinimo siekiant sužinoti ar jie

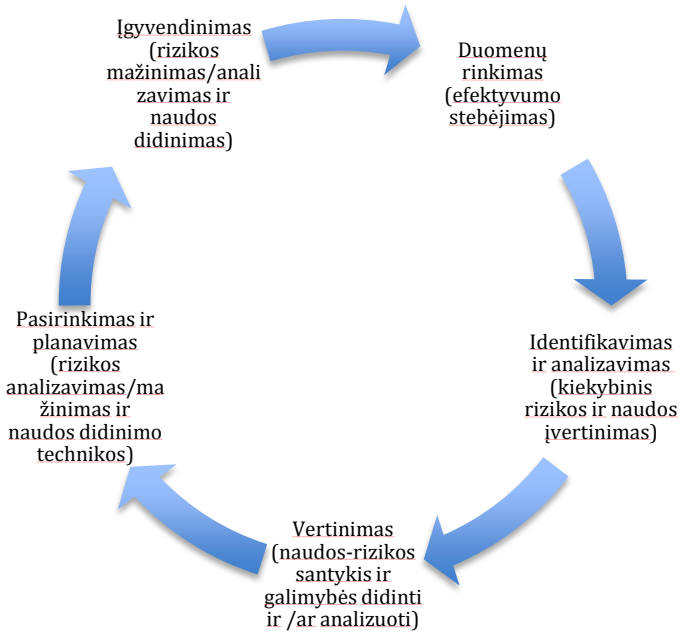
[45] Garattini, S., Chalmers, I. Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ*. 2009, 338:804–807.
[46] Eichler, G., et al. *supra* note 44.
[47] Simon, R., Shuman, D. Therapeutic Risk Management of Clinical-Legal Dilemmas: Should It Be a Core Competency? *J Am Acad Psychiatry Law*. 2009, 37:155–61.
[48] *Ibid.*
[49] *Supra* note 10.

duoda naudos siekiant išvengti vaistinio preparatų keliamų rizikų;

- gerinimo – esant poreikiui anksčiau suplanuotų veiksmų/priemonių tobulinimo. [50]

Rizikos valdymas yra tęstinis procesas trunkantis visą vaistinio preparato gyvavimo laikotarpį ir visos rizikos valdymo dalys minėtos aukščiau turi būti į jį įtrauktos (1 pav.).

Pagrindinės rizikos valdyme dalyvaujančios šalys yra: vaistinių preparatų registruotojai, kompetentingos institucijos atsakingos už vaistų registraciją bei stebėjimą ir valdymą po registracijos, sveikatos priežiūros specialistai, pacientai. Kaip papildomi dalyviai laikomi: klinikinių tyrimų organizacijos, nešališki patarėjai, akademikai, nevyriausybinės organizacijos (CIOMS, ICH), pacientų organizacijos. Didžiausia atsakomybė rizikos valdymo atžvilgiu tenka vaistinių preparatų registruotojams, nes būtent jie kuria vaistinio preparato rizikos valdymo sistemą.



1 pav. Rizikos valdymo ciklas (Guideline on good pharmacovigilance practices, Module V – Risk management systems. Išleido European Medicines Agency, 2014)

1.3.1. Rizikos valdymo sistema

Teisės akte minimas rizikos valdymo sistemos apibrėžimas buvo paminėtas praeitame poskyriuje. Rizikos valdymo sistemą taip pat apibrėžia „Geros farmakologinio budrumo praktikos" gairių 5 modulis. Jame nurodyta, kad „Rizikos valdymo sistema yra farmakologinio budrumo veiklos ir priemonių, skirtų vaistinio preparato rizikai nustatyti, apibūdinti, sumažinti

[50] Mayall, S., Banerjee, A. *supra* note 42, p 11.

arba jai išvengti, taip pat šios veiklos ir priemonių veiksmingumo vertinimo visuma"[51]. Pagrindinis šios sistemos tikslas yra užtikrinti, kad vaistinių preparatų keliama nauda viršytų riziką. Taip pat svarbu, kad identifikavus ir išanalizavus visas įmanomas rizikas būtų stengiamasi jas kiek įmanoma labiau sušvelninti bei sumažinti kur tik tai galima padaryti[52].

Analizuojant rizikos valdymo sistemą yra svarbu suprasti tam tikrus, šioje srityje vartojamus terminus. Jie yra pateikiami „Geros farmakologinio budrumo praktikos" gairių 5 modulyje:

- nustatyta rizika *(Identified risk)* – aiškiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos ikiklinikinių tyrimų metu ir jų priežastinis ryšys yra patvirtintas klinikiniais tyrimais;
- potenciali rizika *(Potential risk)* – nustatoma tada, kai pavyzdžiui ikiklinikinių saugumo tyrimu metu randama tam tikrų toksikologinių radinių, kurie nepasitvirtina klinikinių tyrimu metu; arba klinikinių ar epidemiologinių tyrimų metu pastebimos tam tikros nepageidaujamos reakcijos, tačiau nėra pakankamai duomenų, kad priežastinis ryšys būtų patvirtintas;
- trūkstama informacija *(Missing information)* – tam tikrų žinių stoka saugumo srityje apie vaistinį preparatą. Dažniausiai apie vaistinio preparato saugumą trūksta informacijos nėščiųjų ar tam tikra specifine liga sergančiųjų pacientų populiacijoje;
- svarbi nustatyta rizika ir svarbi potenciali rizika – tokios rizikos gali turėti įtakos vaistinio preparato naudos ir rizikos santykio balansui. Paprastai bet kokios rizikos yra įtraukiamos į vaistinio preparato charakteristikų santraukos kontraindikacijų bei specialių įspėjimų ir atsargumo priemonių skyrius;
- rizikos mažinimo priemonės *(Risk minimisation measures)* – tam tikri veiksmai, kurie skirti išvengti ar sumažinti nepageidaujamų reakcijų atsiradimo tikimybę arba sumažinti jau atsiradusių nepageidaujamų reakcijų sunkumą vartojant vaistinius preparatus;
- saugumo problemos *(Safety concerns)* – svarbi nustatyta rizika, svarbi potenciali rizika ar trūkstama informacija.[53]

Vaistinių preparatų registruotojai turi planuoti kiekvienam vaistiniam preparatui farmakologinio budrumo veiklas, kurios turi būti įtrauktos į rizikos valdymo sistemą. Veiklos turi būti proporcingos nustatytoms rizikoms, potencialioms rizikoms bei papildomos

[51] Guideline on good pharmacovigilance practices. Module V- Risk management systems [interaktyvus]. 2014 [žiūrėta 2015-10-08].
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp>
[52] *Ibid.*
[53] *Ibid.*

informacijos poreikiui apie vaistinius preparatus[54]. Pabrėžiama, kad esminės veiklos įtrauktos į rizikos valdymo sistemą yra viena iš sąlygų vaistinio preparato registracijai. Rizikos valdymo sistema turi tris stadijas, kurios yra tarpusavyje susijusios bei besikartojančios:

- vaistinių preparatų saugumo duomenų analizavimas įtraukiant visą žinomą bei nežinomą informaciją;
- farmakologinio budrumo veiklos planavimas siekiant išanalizuoti esamas rizikas bei identifikuoti naujas;
- rizikos mažinimo priemonių planavimas ir įgyvendinamas bei šios veiklos efektyvumo vertinimas. [55]

Visa rizikos valdymo sistema yra aprašoma rizikos valdymo plane. Tai yra esminis dokumentas apibūdinantis vaistinių preparatų rizikos valdymą, pabrėžiant visas svarbiausias vaistinio preparato saugumo problemas, nuodugniai įvardijant visas nepageidaujamas reakcijas. Šį dokumentą būtina pateikti pirmą kartą registruojant vaistinį preparatą. Išimtis taikoma vaistinių preparatų paraiškoms, kai registruojamas tradicinis augalinis vaistinis preparatas. [56]

RVP tikslas sumažinti kiek įmanoma daugiau saugumo problemų, kad jos netaptų skaudžiomis visuomenei pasekmėmis[57]. Šis tikslas įgyvendinamas esant gerai nustatytos rizikos komunikacijai sveikatos priežiūros specialistams bei pacientams. Būtent turėdami reikalingą informaciją apie saugumo problemas sveikatos priežiūros specialistai gali tinkamai įvertinti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį individualaus paciento atžvilgiu.

Šiuo dokumentu taip pat siekiama apibūdinti kas yra žinoma ir kas nežinoma apie vaistinį preparatą, planuoti kaip toliau turėtų būti vykdoma vaisto saugumo duomenų analizė, pritaikyti apribojimus tam kad būtų sumažintos ar panaikintos rizikos susijusios su vaistu, dokumentuoti tolimesnių poregistracinių studijų poreikį, apibūdinti kaip rizikos mažinimo priemonių efektyvumas bus vertinimas, dokumentuoti efektyvumo tyrimų poreikį bei didinti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį į teigiamą pusę individualiems pacientams ar numatytoms populiacijoms.[58]

Sudarinėjant RVP dalyvauja daug įvairių specialistų tokių kaip klinikiniai farmakologai, farmakoepidemiologai, farmakologinio budrumo ekspertai, toksikologai, gydytojai atliekantys klinikinius tyrimus. Šių specialistų indėlis labai svarbus, kadangi RVP turi būti kuo tiksliau

[54] Calvo, B., Zuniga, L. EU's New Pharmacovigilance Legislation: Consideration for Biosimilars. *Drug Saf.* 2014, 37:9-18.
[55] *Supra* note 51.
[56] Calvo, B., Zuniga, L. *op. cit*, 54.
[57] Questions and answers on the risk management plan (RMP) summary [interaktyvus]. 2014 [žiūrėta 2015-10-08]. < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/05/WC500166101.pdf>
[58] Calvo, B., Zuniga, L. *op. cit.* 54.

pateikti visi įmanomi su vaistiniu preparatu susiję saugumo duomenys. Tačiau visą atsakomybę už RVP prisiima vaistinio preparato registruotojas.

1.3.2. Rizikos valdymo plano struktūra

Rizikos valdymo plano struktūra buvo atnaujinta 2012 m. liepos mėn. po įsigaliojusių naujų ES teisės aktų (1 priedas)[59]. Rizikos valdymo plane turi būti pateikta ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo stebėjimo strategija. RVP yra suskirstytas į septynias atskiras dalis, o „Saugumo specifikacijos" dalis dar padalinta į 8 modulius. Paprastai pateikiant RVP turi būti užpildytos visos dalys, tačiau būna išimtinių atvejų kai neįtraukiamos ar modifikuojamos tam tikros dalys priklausomai nuo vaistinio preparato rūšies[60]. Numatyta struktūra taikoma naujų vaistinių preparatų paraiškoms įskaitant ir generinius preparatus, biopanašiems, hibridiniams bei kelių veikliųjų medžiagų preparatams. Atkreiptinas dėmesys, kad didžiausi skirtumai RVP struktūroje pastebimi generinių vaistinių preparatų skirtiems RVP, kurie netgi turi savo atskirą šabloną. Generiniams preparatams reikalaujama pateikti mažiau duomenų nei patentiniams. Detalesnė analizė apie skirtumus RVP struktūroje pateikta kitame skyriuje.

Toliau bus analizuojamos rizikos valdymo plano dalys.

1 dalis. Vaistinio preparato apžvalga

Šioje dalyje nurodoma bendra informacija apie vaistinį preparatą t.y. jo pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaistinio preparato registruotojas, data ir šalis kurioje vaistas pirmą kartą buvo registruotas (jeigu, pavyzdžiui, vaistas anksčiau registruotas kitame žemyne). Taip pat pateikiama informacija apie patį RVP t.y. nurodomos visos pateiktos dalys, moduliai, datos kada jos buvo atnaujintos bei pateiktos, versijos numeris. Toliau nurodoma trumpa informacija apie vaistinį preparatą, t.y. tokia kaip registracijos procedūra, indikacijos, dozavimas, farmacinė forma ir vaisto stiprumas, ar vaistinis preparatas priskiriamas prie papildomos stebėsenos vaistų. RVP atnaujinimo metu svarbu visas minėtas dalis atitinkamai pakeisti. [61]

2 dalis. Saugumo specifikacija

Saugumo specifikacijos tikslas yra pateikti vaistinio preparato saugumo duomenų trumpą apžvalgą, kurioje turėtų būti įtraukta visa žinoma ir nežinoma informacija apie vaistą[62]. Šioje dalyje taip pat būtinai turi būti apibendrintos svarbios nustatytos rizikos, svarbios potencialios rizikos bei trūkstama informacija[63]. Taip pat šios dalies informacija padeda

[59] *Supra* note 34.
[60] *Supra* note 57.
[61] *Supra* note 51.
[62] Waller, P. An introduction to pharmacovigilance. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2010, p. 69.
[63] Mann, R., et al. Pharmacovigilance. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd, 2007, p. 556.

suformuoti farmakologinio budrumo plano bei rizikos mažinimo priemonių pagrindus. Saugumo specifikacijos dalis yra suskirstyta į 8 modulius (1 priedas)[64]. Kiekvienas modulis saugumo informaciją pateikia skirtingais aspektais, pvz.: apima ikiklinikinius tyrimus, klinikinę ir poregistracinę patirtį, orientuojamasi į tikslines pacientų grupes (1 lentelė), todėl ši dalis dažniausiai užima didžiąją RVP dalį, o be to be pagrindinių apibrėžtų modulių gali būti ir papildomų, kurie nurodo kokybės aspektus, inovatyvias farmacines formas ar vaistinių preparatų naudojimą su medicinos prietaisais[65].

1 lentelė. Saugumo specifikacijos turinys (pagal Mayall, S., Banerjee, A. Therapeutic risk managment of medicnes. Cambridge, 2014)

Saugumo specifikacijos turinys	
SI modulis. Indikacijos (-ų) epidemiologija ir tikslinė populiacija (-os)	Indikacija; Ligos epidemiologija; Svarbios gretutinės ligos tikslinėje populiacijoje; Greta vartojami vaistai tikslinėje populiacijoje
SII modulis. Saugumo specifikacijos ikiklinikinė dalis	Svarbių ikiklinikinių saugumo duomenų apžvalga; Papildomų ikiklinikinių duomenų specifinėje populiacijoje poreikis; Saugumo problemų išvados remiantis ikiklinikiniais duomenimis;
SIII modulis. Nustatytas poveikis atliekant klinikinį tyrimą	Klinikinių tyrimų trumpa apžvalga vaisto gyvavimo laikotarpiu;
SIV modulis. Netirtos populiacijos atliekant klinikinius tyrimus	Bendrieji apribojimai atliekant klinikinius tyrimus; Klinikinių tyrimų atmetimo kriterijų įtaka; Saugumo problemų išvados remiantis klinikiniais duomenimis;
SV modulis. Poregistracinė patirtis	Svarbūs registracijos veiksmai, kurių buvo imtasi dėl saugumo priežasčių; Poregistraciniai suvartojimo duomenys Vaisto vartojimas specifinėse populiacijose,

[64] *Supra* note 51.
[65] Mayall, S., Banerjee, A. *supra* note 42, p. 124.

	kurios buvo nepakankamai ištirtos klinikinių tyrimų metu; Vartojimas ne pagal patvirtintą indikaciją; Epidemiologinių tyrimų duomenys;
SVI modulis. Papildomi ES reikalavimai saugumo specifikacijai	Potencialus pavojus dėl perdozavimo, piktnaudžiavimo vaistu, klaidingo vartojimo, vartojimo ne pagal indikacijas;
SVII modulis. Nustatytos ir galimos rizikos	Naujai identifikuotos saugumo problemos; Identifikuotos ir galimos sąveikos; Tyrimų pranešimai apie saugumo problemų pasekmes;
SVIII modulis. Su saugumu susijusių klausimų santrauka	Svarbių identifikuotų, potencialių rizikų bei trūkstamos informacijos santrauka.

3 dalis. Farmakologinio budrumo planas

Farmakologinio budrumo plano tikslas yra aptarti kaip vaistinių preparato registruotojai planuoja charakterizuoti saugumo specifikacijoje identifikuotas rizikas[66]. Šioje dalyje turi atsispindėti naujų saugumo problemų identifikacija, tolesnis žinomų saugumo problemų aiškinimas įtraukiant rizikos faktorius, potencialių saugumo problemų tyrimas bei pateikiama kaip bus tiriama trūkstama informacija[67]. Svarbu pabrėžti, kad šioje dalyje neaprašomi veiksmai skirti rizikos mažinimui ar prevencijai.

Kaip jau buvo minėta skyriaus pradžioje, aptariant farmakologinį budrumą, farmakologinio budrumo planą apima rutininė ir papildoma farmakologinio budrumo veikla. Rutininė veikla pateikiama pagrindinėje byloje, tačiau rekomendavus FBRVK, Žmonėms skirtų vaistų komitetui ar Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo darbo grupei specifinės veiklos susijusios su nepageidaujamų reakcijų rinkimu, vertinimu bei pranešinėjimu ir besiskiriančios nuo įprastinės tvarkos gali būti talpinamos šioje dalyje.

Papildomos farmakologinio budrumo veiklos pateikiamos kaip tam tikri tyrimai priklausomai nuo kylančių saugumo problemų. Dažniausiai tai būna poregistraciniai saugumo tyrimai.

[66] Frau, S., et al. Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety? *Eur J Clin Pharmacol.* 2010, 66:785-790.
[67] Calvo, B., Zuniga, L. *supra* note, 54.

4 dalis. Poregistracinių veiksmingumo tyrimų planai

Registruojant vaistinį preparatą jo veiksmingumas būna įvertintas klinikinių tyrimų metu, atitinkamai ir naudos bei rizikos santykis būna teigiamas[68]. Tačiau vaistinį preparatą vartojant visuomenėje kartais sudvejojama vaisto efektyvumu nesulaukiant teigiamų gydymo rezultatų. Todėl šioje dalyje apibrėžiama šių tyrimų tvarka, jeigu ji reikalinga[69].

5 dalis. Rizikos mažinimo priemonės

Rizikos mažinimo planas pateikia rizikos mažinimo priemones, kurios skirtos sumažinti rizikas susijusias su individualiomis saugumo problemomis.

Šioje dalyje pateikiamos įprastinės bei papildomos rizikos mažinimo priemonės. Įprastinės rizikos mažinimo priemonės yra:

- preparato charakteristikų santrauka – pateikiama visa sveikatos priežiūros specialistui būtina žinoti informacija apie vaistą;
- vaistinio preparato pakuotės žymėjimas – šiuo žymėjimu pateikiama minimali svarbiausia informacija apie vaistinį preparatą;
- pakuotės lapelis - šiame lapelyje yra pateikiama suprantama bei būtina informacija pacientui. [70]

Papildomos rizikos mažinimo priemonės:

- mokomosios programos (mokomosios medžiagos gydytojams – DHCP (*Dear Healthcare Professional*) laiškas, išrašančiojo gydytojo gairės, įvairūs klausimynai ir kt., mokomosios medžiagos pacientams – paciento informacijos gairės, paciento informacijos kortelė, mokomosios medžiagos vaistininkams – DHCP laiškas, vaistininko gairės ir kt.). Mokomosiose medžiagose būtinai turi būti pabrėžiamos svarbiausios rizikos ir reikalingi veiksmai joms išvengti;
- kontroliuojamo prisijungimo programos;
- kitos rizikos mažinimo priemonės. [71]

Apibendrinant rizikos mažinimo priemones galima sakyti, kad t.y. kryptinga komunikacija apie saugumo problemas dažnai naudojama siekiant padidinti jų supratimą, prevenciją, aptikimą, pranešinėjimą. Rizikos mažinimo priemonių naudojimas padeda išlaikyti teigiamą naudos ir rizikos santykį.

6 dalis. Rizikos valdymo plano santrauka

Šioje dalyje turi būti pateikiamos dvi santraukos apibūdinančios RVP. Viena santrauka yra skirta viešam publikavimui, todėl turi būti parengta suprantama kalba, o kita tiesiog

[68] *Supra* note 51.
[69] *Ibid.*
[70] Mayall, S., Banerjee, A. *supra* note 42, p. 200.
[71] *Ibid.*, p. 206.

apibendrina RVP pateiktą informaciją[72].

7 dalis. Priedai

RVP pateikiama 12 priedų. Jų svarba priklauso nuo vaistinio preparato saugumo problemų. Paprastai prieduose yra pateikiami tyrimų protokolai, mokomųjų medžiagų tekstai ir kita informacija[73].

Taigi RVP yra pagrindinis dokumentas skirtas rizikos valdymui ir planavimui. Jo privalomumas užtikrina, kad būtų stebimas vaistinio preparato saugumas jam pakliuvus į rinką, o atsiradusios rizikos kuo skubiau pašalinamos.

1.4. Poregistracinių tyrimų samprata

Vaistinio preparato kūrimo metu svarbiausia informacija yra nustatoma ikiklinikinių bei klinikinių tyrimų metu. Šiais tyrimais yra nustatomas vaistų efektyvumas, saugumas, indikacijos, dozavimas, galimos sąveikos tarp vaistų, nepageidaujamos reakcijos ir kiti svarbūs duomenys. Tyrimai taip pat atliekami ir jau su registruotais vaistiniai preparatais. Poregistraciniai tyrimai gali būti atliekami siekiant nustatyti ar nepakito naudos ir rizikos santykis vaistinius preparatus vartojant didesnėse pacientų grupėse negu jie prieš tai buvo vertinti klinikinių tyrimų metu. Tyrimai atliekami po vaistinio preparato registracijos gali būti IV fazės klinikiniai tyrimai, poregistraciniai saugumo tyrimai, poregistraciniai efektyvumo tyrimai bei stebėjimo tyrimai. Paprastai šie tyrimai organizuojami remiantis RVP, kuriame būna numatyti.

Kaip apibrėžiama prof. D. Stakišaičio „Farmakologinio budrumo pagrindų" metodinėse rekomendacijose IV fazės tyrimams „priklauso visi vaisto tyrimai, kai tiriamasis vaistas šalyje yra įregistruotas, t.y. turint informaciją, kad vaistas yra saugus, efektyvus ir gerai žinoma gydančioji dozė. Tiriamasis vaistas turi registruotą vaisto charakteristikų santrauką, kuria remiantis, vienas iš klinikinio tyrimo tikslų yra pagilintas registruotojo vaisto terapinės vertės ir vartojimo strategijos įvertinimas (tai nėra apžvalginiai tyrimai po registracijos). Taigi IV fazės tyrimai svarbūs optimizuojant vaisto vartojimą. Šie tyrimai turi turėti naujus mokslinius tikslus; jie apima dar ir didesnį gydomų pacientų skaičių, negu III fazė. Bet tyrėjai ir toliau privalo tirti ilgalaikį naudingą ir nepageidaujamą jo poveikį; lyginti jo efektyvumą su atitinkamais kitais vaistais; nustatyti galimus nesuderinamumo su kitais vartojamais vaistais atvejus; išsiaiškinti ar nėra geresnio vaisto dozavimo kurso ir ar nėra kitų jo pritaikymo galimybių: atlikti mirtingumo (mirštamumo) tyrimus. Vaistas gali būti tiriamas naujoms ir patikslintoms indikacijoms, skiriant naują dozavimo režimą, ir naują vartojimo būdą, papildomoms ligonių populiacijoms.

[72] *Supra* note 54.
[73] *Ibid.*

Dažniausiai tai randomizuoti, kontroliuojami tyrimai"[74]. Šios fazės, kaip ir kitų fazių klinikinius tyrimus reglamentuoja Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo[75], Farmacijos įstatymo ketvirtas skirsnis „Klinikiniai vaistinių preparatų tyrimai"[76]. IV fazės tyrimai atliekami vadovaujantis LR sveikatos apsaugos ministro patvirtintomis „Geros klinikinės praktikos taisyklėmis", o leidimai tyrimui išduodami gavus „Lietuvos biomedicininių tyrumų etikos komiteto pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimą ir Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Sveikatos apsaugos ministerijos leidimą"[77]. Nuo 2016 m. įsigaliojus naujam Europos Parlamento ir Tarybos reglamentui (ES) Nr. 536/2014, dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/20/EB[78] keisis ir IV fazės tyrimų leidimų išdavimo tvarka. Pagal naująjį reglamentą atsiranda nauja sąvoka t.y. mažos intervencijos klinikiniai tyrimai, kurie bus atliekami su registruotais vaistiniais preparatais laikantis jų rinkodaros sąlygų[79]. Didžiausia naujovė, kuri atsiras su šio reglamento įsigaliojimu bus ta, kad minėtiems tyrimams atlikti nebereikės gauti Biomedicininių tyrimų etikos komiteto pritarimo ir VVKT leidimo[80]. Jiems leidimą išduos viena referentinė šalis narė, kuris galios visoje ES[81]. Mažos intervencijos klinikiniai tyrimai bus naudingi nekomerciniams užsakovams, nes bus paskata juos atlikti išvengiant sudėtingo biurokratinio proceso.

Poregistraciniai efektyvumo tyrimai atliekami siekiant išsiaiškinti vaistinių preparatų naudą jiems esant rinkoje bei efektyvumą vartojant juos kasdieniam gydymui. Šie tyrimai gali būti atliekami įpareigojus kompetentingai institucijai ar esant numatytiems rizikos valdymo plane[82].

Kaip apibrėžia Direktyva 2010/84/ES „Poregistracinis saugumo tyrimas: vaisto, kuriuo leista prekiauti, tyrimas, atliktas siekiant nustatyti, apibūdinti arba kiekybiškai įvertinti vaisto pavojų saugumui, patvirtinti vaisto saugumo pobūdį arba įvertinti rizikos valdymo priemonių

[74] Stakišaitis, D., *supra* note 12, p. 23.
[75] Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. balandžio 4 d. direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo. [2001] OL L 121/1.
[76] *Supra* note 1.
[77] Lietuvos Respublikos biomedicininių tyrimų etikos įstatymas. *Valstybės žinios.* 2000, Nr. 44-1247.
[78] Europos Parlamento ir Tarybos reglamentui (ES) Nr. 536/2014 dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/20/EB. [2014] OL L 158/1.
[79] *Ibid.*
[80] *Ibid.*
[81] *Ibid.*
[82] *Supra* note 10.

veiksmingumą"[83]. Kaip nurodoma „Geros farmakologinio budrumo praktikos" 6 modulyje PRST gali būti atliekami kaip klinikiniai arba kaip neintervenciniai tyrimai[84].

Farmacijos įstatymo 2 straipsnyje pateiktas analogiškas PRST apibrėžimas kaip ir direktyvoje, tačiau papildomai dar yra apibrėžtas ir neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas kaip „poregistracinis saugumo tyrimas, kai registruotas vaistinis preparatas, su kuriuo atliekamas minėtas tyrimas, skiriamas vadovaujantis preparato charakteristikų santrauka ir nenumatant jokių papildomų diagnostikos ar kitokių medicininių procedūrų, palyginti su įprasta gydymo praktika"[85].

Tyrimas yra neintervencinis jeigu: vaistiniai preparatai skiriami pagal registruotas indikacijas, nėra taikomos specialios diagnostikos ar stebėjimo priemonės, surinktų duomenų analizei taikomi epidemiologiniai tyrimai[86]. Šie tyrimai skirstomi į aktyvios priežiūros (*active surveillance – registries, intensive monitoring schemes, prescription event monitoring*), vaistų suvartojimo (*drug utilisation studies*), ligų epidemiologijos, saugumo duomenų meta-analizės, literatūros vertinimo bei stebėjimo (*observational studies – cross-sectional study (survey), cohort study, case-control study*) tyrimus[87].

PRST tikslai:

- apskaičiuoti kokia yra potenciali ar jau nustatyta rizika;
- įvertinti galimas vaistinio preparato keliamas rizikas mažiau ištirtoms pacientų grupėms pvz.: nėščioms moterims, pacientams sergantiems inkstų, kepenų ar širdies nepakankamumais;
- pademonstruoti rizikos nebuvimą;
- įvertinti vaistinio preparato sukeliamas rizikas po ilgo vaisto vartojimo;
- įvertinti rizikos mažinimo priemonių efektyvumą. [88]

Apibendrinant PRST tikslus galima teigti, kad šiais tyrimais yra vertinamas vaistinio preparato saugumas ilgalaikio vartojimo perspektyvoje.

---

[83] *Supra* note 10.
[84] Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products [interaktyvus]. London, 2014 [žiūrėta 2015-09-05]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf.
[85] *Supra* note 1.
[86] Volume 10 of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Questions nad Answers, Version 9.0, August 2011, Question 1.9 [interaktyvus]. 2011, [žiūrėta 2015-10-08]. <http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/ctqa_2011-08.pdf>.
[87] Guideline on goog pharmacovigilance practices. Module VIII – Post-authorisation safety studies [interaktyvus]. 2013, [žiūrėta 2015-10-08]. <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf>
[88] Prieto, L. Post-authorisation studies in Europe: bridging the gap between regulatory and health technology assessment (HTA) stakeholder needs by better design of studies. London, 2013 [žiūrėta 2015-09-05] <http://www.encepp.eu/events/documents/Prieto_ISPOR_06_Nov_13.pdf>.

PRST gali būti atliekami vaistinio preparato registruotojo iniciatyva arba įpareigojus kompetentingai institucijai prieš registruojant vaistinį preparatą arba jį jau užregistravus[89].

1.4.1. Poregistracinių saugumo tyrimų rūšių apžvalga

Aktyvi priežiūra

Aktyvios priežiūros tyrimai skirti nustatyti kuo tikslesnius nepageidaujamų įvykių skaičius pasirinktoje populiacijoje[90]. Jų paprastumas yra tame, kad pavyzdžiui, pacientui įsigyjant gydytojo paskirtą vaistą tiesiog vaistinėje galima jo paprašyti atsakyti į trumpą anketą ir sužinoti kontaktinius duomenis ko pasėkoje vėliau susiekus su pacientu galima gauti išsamius atsakymus apie vaisto tiek teigiamą tiek neigiamą poveikį pacientui. Kaip jau buvo minėta anksčiau aktyvios priežiūros tyrimai skirstomi į *registries, prescription event monitoring* ir *intensive monitoring schemes*.

Registrai (*registries)* yra tokia sistema, kuri naudoja stebėjimo metodus siekiant surinkti kuo daugiau informacijos apie tam tikras pasekmes apibrėžtose populiacijose. Pavyzdžiai galėtų būti: pažangios terapijos vaistų registras, įgimtų ligų registras, JAV esantis vaistinio preparato Clorazil nacionalinis registras[91].

Labai svarbu, kad vaistinio preparato registruotojas teisingai parengtų registrą. Registras turi būti sudarytas taip, kad pacientui būtų kuo paprasčiau suteikti informaciją, neįtraukiant sudėtingų klausimų, nes dalyvavimas tokio tipo tyrimuose yra neprivalomas, grindžiamas paciento laisva valia[92]. Lengviausias kelias pacientą įtraukti į tokio tipo tyrimą yra sveikatos priežiūros specialistui pateikiant mokomąją medžiagą, kurioje dažniausiai nurodoma, kad būtent tam vaistui yra suskurtas specialus registras, padėsiantis surinkti kuo daugiau informacijos apie vaisto saugumą vartojant jį pagal registruotas indikacijas[93].

Kitokio tipo aktyvios priežiūros tyrimas yra, kai nuolat stebimi paciento duomenys medicininiuose dokumentuose, taip pat apklausiant gydytojus, pacientus (*prescription event monitoring*)[94]. Tokiu būdu surenkama kokybiška informacija. Ji padeda įvertinti priežastinį ryšį tarp atsiradusių nepageidaujamų reakcijų ir vaisto[95].

Trečiasis tipas jau buvo paminėtas, t.y. susijęs receptu (*intensive monitoring schemes*). Tokio tyrimo metu pacientui išrašomas receptas, kurio dėka galima, pavyzdžiui vaistinėje,

[89] Prieto, L., *supra* note 88.
[90] *Supra* note 87.
[91] Mayall, S., Banerjee, A. s*upra* note 42, p. 152.
[92] *Ibid.*
[93] *Ibid.*
[94] *Op. cit.* 90.
[95] *Ibid.*

komunikuoti su pacientu įtraukiant jį į tyrimą. Gavus pradinę informaciją apie pacientą galima nusiųsti jam užpildyti anketą. Atitinkamai galima klausti demografinių duomenų, kuo pacientas serga, kokia gydymo trukmė vartojant konkretų vaistą, dozė ir kt. informacijos[96]. Dažnai šie tyrimai nepasiteisina, nes pacientai tiesiog ignoruoja tyrimo organizatorius jiems neatsakydami.

Apibendrinant galima teigti, kad šie tyrimai yra naudingi, nes suteikia informacijos apie vaisto poveikį paciento sveikatai juos vartojant kasdieniniame gyvenime, taip pat padeda tiksliau identifikuoti nepageidaujamas reakcijas.

Stebėjimo tyrimai

Stebėjimų tyrimų, dar kitaip vadinamų epidemiologiniais tyrimai, esmė yra ta, kad juose tyrėjas dalyvauja kaip stebėtojas, stebi natūralų ryšį tarp tam tikrų faktorių ir pasekmių[97]. Šie tyrimai svarbūs vertinant nepageidaujamas reakcijas. Nemaža dalis stebėjimo tyrimų modelių padeda validuoti signalus kylančius būtent iš spontaninių pranešimų ar aktyvios priežiūros programų[98]. Pagrindiniai stebėjimo tyrimų tipai naudojami PRST yra Skerspjūvio tyrimai (*Cross-sectional study (survey)),* Kohortiniai tyrimai *(Cohort study),* Atvejo – kontrolės tyrimai *(Case-control study).*

Skerpsjūvio *(Cross-sectional study)* tyrimų metu yra renkami pacientų populiacijos duomenys tam tikru laiko momentu arba laiko intervalais[99], nepriklausomai nuo ligos ar vaistų suvartojimo. Šios studijos naudojamos nustatyti ligų paplitimą tam tikru laiko momentu arba kaip kinta paciento būklė tam tikrais laiko intervalais, jeigu duomenys yra renkami būtent tokia tvarka[100]. Šių tyrimų rezultatai taip pat parodo nepageidaujamų reakcijų paplitimą ir tendencijas tam tikru metu.

Kohortinių *(Cohort studies)* tyrimų metu, bet kuriuo momentu yra žinomas vaistų suvartojimas, kuris leidžia suskaičiuoti nepageidaujamų reakcijų dažnumą per ilgą laikotarpį[101]. Šiems tyrimams pacientų duomenys gaunami iš didelių automatizuotų duomenų bazių arba jie specialiai renkami būtent tyrimams. Šio tipo tyrimus galima panaudoti siekiant ištirti saugumo problemas specifinėse populiacijose (senyvi asmenys, vaikai, nėščios moterys)[102].

[96] Harmark, L., Grootheest K. Web-based intensive monitoring: from passive to active drug surveillance. *Expert opin. Drug Saf.* 2012, 11(1):45-51.
[97] Thiese, M. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochemia Medica.* 2014, 24(2)199-210.
[98] *Supra* note 87.
[99] Jepsen, P., et al. Interpretation of observational studies. *Heart.* 2004, 90:956-960.
[100] *Op. cit.*, 98.
[101] Waller, P. s*upra* note 62, p. 39.
[102] *Op. cit.*, 98.

Atvejo – kontrolės *(Case-control study)* tyrimai gali padėti nustatyti ar reta nepageidaujama reakcija yra susijusi su vaistu, taip pat identifikuoti rizikos faktorius[103], kurie gali turėti įtakos nepageidaujamų reakcijų atsiradimui. Rizikos faktoriais gali būti inkstų ar kepenų nepakankamumai, kurie gali keisti ryšį tarp vaisto suvartojimo ir nepageidaujamos reakcijos[104]. Šis tipas yra naudingas, kai žinomų atvejų skaičius yra per mažas naudoti kitus stebėjimo tyrimų tipus.

Taigi, stebėjimo tyrimai naudingi validuojant potencialios rizikos signalus, nes atitinkamai galima tirti dideles populiacijas naudojant elektronines duomenų bazes. Tačiau tyrimo rezultatai labai priklauso nuo turimų duomenų kokybės.

Vaistų suvartojimo tyrimai

Vaistų suvartojimo tyrimai tiria kiek vaistų yra išrašoma, kompensuojama ir naudojama kasdieninėje klinikinėje praktikoje. Dažniausiai naudojami taip pat epidemiologiniai tyrimai tokie kaip *cohort studies, cross-sectional surveys,* retrospektyviniai tyrimai naudojantys esamas duomenų bazes, ar analizuojami pardavimų duomenys[105]. Šie tyrimai naudingi siekiant išsiaiškinti kaip netaisyklingai vartojami registruoti vaistiniai preparatai t.y. tiriamas vaistų vartojimas ne pagal indikacijas, piktnaudžiavimas vaistais, perdozavimas[106]. Suvartojimo tyrimai taip pat gali būti naudojami siekiant įvertinti vaistų suvartojimą populiacijoje remiantis demografiniais rodikliais[107]. Būtent tokio tipo tyrimai gali padėti ištirti kokiose pacientų grupėse pagal amžių ar lytį vaistai vartojami ne pagal registruotas indikacijas[108].

Taigi, PRST padeda detaliau rinkti informaciją apie vaistinių preparatų tiek teigiamą, tiek neigiamą poveikį paciento sveikatai. Šių tyrimų metu nustatomas NRV dažnis, poveikis tam tikroms pacientų grupėms, reti NRV atvejai ir kita naudinga informacija, galinti turėti įtakos vaisto naudos ir rizikos santykiui.

[103] Mayall, S., Banerjee, A. *supra* note 42, p. 154.
[104] *Supra* note 87.
[105] Mayall, S., Banerjee, A. *op. cit.,* p. 154.
[106] *Op. cit.* 104.
[107] *Ibid.*
[108] *Ibid.*

2. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO SISTEMOS TEISINIS REGLAMENTAVIMAS

Literatūros apžvalga atskleidė, kad dabartinė farmakologinio budrumo sistema padeda vis efektyviau užtikrinti vaistų saugumą, tačiau taip buvo tikrai ne visada. Šioje magistrinio darbo dalyje bus analizuojami ES, JAV bei Lietuvos Respublikos teisės aktai reglamentuojantys aptartas farmakologinio budrumo sistemos dalis. Daugiausiai dėmesio bus skirta ES bei Lietuvos teisės aktams.

Pagrindiniai ES teisės aktai apibrėžiantys farmakologinį budrumą yra Direktyva 2001/83/EB (skirta nustatyti tvarką nacionaline, decentralizuota ar savitarpio pripažinimo procedūra registruotiems vaistiniams preparatams)[109] ir Reglamentas (EB) Nr. 726/2004 (skirtas nustatyti tvarką centralizuotu būdu registruotų vaistinių preparatų priežiūrai)[110]. 2006 m. Europos Komisija pradėjo viešo konsultavimo procedūrą siekdama įvertinti tuo metu galiojusią FB sistemą[111]. Gavusi šios procedūros rezultatus ir padariusi išvadas Europos Komisija nurodė, kad reikalinga peržiūrėti ir atnaujinti visą ES FB sistemą ir su tuo susijusius teisės aktus.[112] Būtent atnaujinta Direktyva 2010/84/EU[113] ir Reglamentas (ES) Nr. 1235/2010[114] 2010 m. papildė anksčiau galiojusius teisės aktus. Šie pakeitimai įsigaliojo 2012 m. liepos mėn. ir tapo didžiausiais atnaujinimais žmonėms skirtų vaistų srityje nuo 1995 m. ES[115]. 2012 m. taip pat priimamas dar vienas Reglamentas (ES) Nr. 520/2012[116], dėl farmakologinio budrumo veiklos, numatytos Europos Parlamento ir tarybos reglamente (EB) Nr. 726/2004 ir Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2001/83/EB vykdymo.

Šiais dokumentais atnaujintos praktiškai visos FB veiklos nuo sąvokų apibrėžimų iki griežtos dokumentų parengimo tvarkos. Viena svarbiausių naujovių atsiradusių po teisės aktų įgyvendinimo yra Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto susikūrimas. Apie jį plačiau analizuojama kitame poskyryje.

---

[109] *Supra* note 30.
[110] *Supra* note 32.
[111] Borg, J., et al. Strengthening and Rationalizing Pharmacovigilance in the EU: Where is Europe Heading to? *Drug Saf*. 2011, 34(3):187-197.
[112] European Commission. Citizen's summary: legal proposals on pharmacovigilance [online]. Prieiga prienama: <http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance/en_summary_phvg_en.pdf>. [peržiūrėta 2015-10-02]
[113] *Supra* note 10.
[114] *Supra* note 11.
[115] *Supra* note 51.
[116] *Supra* note 34.

2.1. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto vaidmuo

Prieš atnaujintų teisės aktų įsigaliojimą vaistų saugumo analizes, vertinimus atlikdavo bei išvadas skelbdavo Žmonėms skirtų vaistų komitetas prie Europos Vaistų Agentūros. Kadangi jis vienintelis buvo atsakingas už Europos Vaistų Agentūros išvadų „<...> rengimą bet kokiu moksliniu klausimu, susijusiu su žmonėms skirtų vaistinių preparatų įvertinimu, taip pat su paraiškos dokumentų, pateiktų pagal centralizuotą tvarką, priimtinumu, leidimo pateikti žmonėms skirtą vaistą į rinką išdavimu, keitimu, sustabdymu ar panaikinimu"[117], buvo nuspręsta įkurti naują komitetą, kuris būtų atsakingas vien tik už vaistinių preparatų saugumo užtikrinimą, tam, kad būtų užtikrinamas priimamų sprendimų nešališkumas ir teisingumas. Būtent Reglamento (ES) Nr. 1235/2010 12 punktas nurodo, kad į Reglamento (EB) Nr. 726/2004 56 straipsnio 1 dalį yra įterpiamas „aa" punktas, kuris apibrėžia FBRVK vaidmenį „Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas, kuris yra atsakingas už rekomendacijų teikimą Žmonėms skirtų vaistų komitetui ir koordinavimo grupei visais žmonėms skirtų vaistų farmakologinio budrumo veiklos klausimais ir dėl rizikos valdymo sistemų, ir jis yra atsakingas už tų rizikos valdymo sistemų efektyvumo stebėseną"[118]. Jo kompetencijai priskiriami centrine registracija registruoti vaistiniai preparatai. Kitaip sakant, šis komitetas vertina įvairias su vaistinių preparatų saugumu kylančias problemas ir teikia rekomendacijas siekiant išvengti padarinių visuomenės sveikatai. To paties Reglamento preambulėje nurodoma, kad „Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui turėtų būti taikomos Reglamento (EB) Nr. 726/2004 nuostatos dėl Agentūros mokslinių komitetų"[119]. Taip pat šio Reglamento 61a straipsniu nurodoma, kad FBRVK sudaromas iš šalių narių atstovų, nepriklausomų mokslinių ekspertų, kuriuos skiria Europos Komisija, sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų organizacijų atstovų[120]. Svarbu, kad visi komiteto nariai būtų kompetentingi, turėtų darbo patirties susijusios su FB, ypač vaistų rizikos vertinimo srityje. Jų vardai bei pavardės, gyvenimo aprašymai, pasiekimai, viešų ir privačių interesų deklaracijos yra skelbiami viešai[121]. Taip pat susitikimų darbotvarkes, priimtas rekomendacijas, nuomones galima rasti Europos Vaistų Agentūros internetinėje svetainėje.

Reglamento (EB) Nr. 726/2004 10a straipsniu apibrėžiama viena iš FBRVK veiklų. Šis komitetas pradėjo atlikti PRST protokolų, tarpinių bei galutinių ataskaitų vertinimą. Taip pat teikia rekomendacijas Europos Vaistų Agentūrai siekiant įpareigoti vaistinio preparato

[117] Šiurkienė, L. *supra* note 15, p. 37.
[118] *Supra* note 11.
[119] *Ibid.*
[120] *Ibid.*
[121] Europos Vaistų Agentūros internetinis puslapis. [Peržiūrėta 2015-11-03]. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/PRAC/people_listing_000112.jsp&mid=WC0b01ac058058f328>.

registruotojus atlikti PRST ar PRVT[122]. Toks PRST reglamentavimas padėjo padidinti šių tyrimų atlikimo skaidrumą. Detaliau PRST tvarka reglamentuojama Direktyvos 2010/84/ES 107m-107q straipsniais. Ši tvarka bus analizuojama kituose poskyriuose.

Be minėtų PRST vertinimo FBRVK atlieka RVP vertinimą, signalų analizę, kurių dėka galima identifikuoti naujas ar jau žinomas, bei pakitusias rizikas, taip pat signalų analizės dėka galima vertinti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį kas palengvina kasdieninę FB veiklą. Kaip nurodoma Direktyvos 2010/84/ES 107e straipsnio 1 dalies b punkte, jeigu vaistinis preparatas registruotas centrinės registracijos būdu, FBRVK įgalioti atstovai gali ir turi atlikti paskirtų vaistinių preparatų periodiškai atnaujinimų saugumo protokolų vertinimą[123]. Atstovai įvertinę visus turimus saugumo duomenis gautus iš vaistinio preparato registruotojo pateikia savo rekomendacijas Žmonėms skirtų vaistų komitetui, kuris priima galutinį sprendimą palikdamas galioti vaistinio preparato leidimą prekiauti, jį sustabdydamas ar panaikindamas.

Jeigu Europos Komisija inicijuoja skubią ES procedūrą, susijusią su vaisto saugumu visuomenės sveikatos atžvilgiu, FBRVK privalo konsultuoti visais aktualiais su saugumu susijusiais klausimais ir atitinkamai pateikti rekomendacijas. FBRVK rekomendacijose gali būti nurodoma, kad nereikia atlikti jokio kito ES lygmens vertinimo ar imtis atitinkamų kitų veiksmų, taip pat gali būti rekomenduojama vaistinio preparato registruotojui atlikti papildomą duomenų vertinimą ar užsakyti PRST, iš kurių gautų duomenų būtų nurodoma imtis tolesnių veiksmų, susijusių su vertinimo rezultatais. [124]

Rengiant visas šias rekomendacijas bei vertinimus turi būti griežtai paisoma nustatytų terminų ir apibrėžtos procedūrinės tvarkos, kurią taip pat reglamentuoja Direktyva 2010/84/ES. FBRVK įgaliotas atstovas parengęs pvz. periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pirminę vertinimo ataskaitą ja įpareigoja pateikti papildomos informacijos vaistinių preparatų registruotojus, jeigu vertinant protokolą iškilo tam tikrų neaiškumų. Lygiagrečiai įvertinę periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pirminę ataskaitą kitų šalių narių kompetentingų institucijų ar FBRVK atstovai gali pateikti savo komentarus pirminės vertinimo ataskaitos atžvilgiu. Pirminiam vertinimui yra duodamas 60 dienų terminas, o komentarų ir papildomos informacijos pateikimui – 30 dienų. FBRVK atstovas gavęs prašytą informaciją ir komentarus atlieka galutinį vertinimą ir parengia atnaujintą vertinimo ataskaitą atsižvelgdamas į gautą informaciją, tam jis turi 14 dienų. Atnaujinta periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo vertinimo ataskaita pateikiama vaistinio preparato registruotojui ir Europos Vaistų Agentūrai. Pastaroji savo ruožtu pateikia parengtą ataskaitą FBRVK, kuris posėdžio metu aptaria

[122] *Supra* note 11.
[123] *Supra* note 10.
[124] *Ibid.*

išanalizuotą informaciją ir pateikia savo rekomendacijas. Priklausomai nuo to kokia procedūra registruotas vaistinis preparatas, pateiktas rekomendacijas svarsto Žmonėms skirtų vaistų komitetas (centrinės registracijos vaistinių preparatų) arba Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo darbo grupė (vaistinių preparatų registruotų nacionalinės, savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos registracijos procedūromis). Jie savo sprendimui pateikti turi 30 dienų. Jeigu atsitinka taip, kad Žmonėms skirtų vaistų komiteto nuomonė skiriasi nuo FBRVK pateiktos rekomendacijos, tokiu atveju komitetas nurodo savo rekomendacijas ir pateikia abiejų komitetų rekomendacijas Europos Komisijai, kuri priima galutinį sprendimą dėl vaistinio preparato leidimo prekiauti. [125]

FBRVK vaidmuo FB sistemoje iš tiesų labai svarbus, nes dėka šio komiteto atsiradimo iš esmės pasikeitė tam tikros saugumo informacijos vertinimo tvarka. Atsirado struktūrizuotas ir griežtesnis mechanizmas, kuris palengvina darbą kitiems komitetams ir institucijoms. Didelę reikšmę turi tai, kad FBRVK veikla yra reglamentuota ES lygiu, todėl užtikrinamas skaidrumas šioje srityje.

Statistiniai duomenys rodo, kad po 18 mėnesių nuo FBRVK veiklos pradžios buvo įvertinti 79 signalai, kurių dėka atnaujintas 61 vaistinio preparato pakuotės lapelis, taip pat atnaujinti 2 RVP. Atitinkamai įvertinti 486 vaistinių preparatų periodiškai atnaujinami saugumo protokolai bei 202 poregistracinių tyrimų protokolai [126]. Akivaizdu, kad šie skaičiai rodo komiteto efektyvų darbą, užtikrinant saugų vaistų vartojimą. Pasak Arlett P. et al. „FBRVK darbas charakterizuojamas kaip beprecedenčio skaidrumo veikla, kurios rezultatai nuolat skelbiami viešai”[127] Europos Vaistų Agentūros internetinėje svetainėje.

2.2. Pokyčiai susiję su rizikos valdymo sistemos teisiniu reglamentavimu Europos Sąjungoje ir Lietuvoje

Pirmiausiai rizikos valdymo sistema pradėta reglamentuoti Europoje Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsniu, kuris nurodo tai, kad norint gauti leidimą prekiauti vaistu vaistinio preparato registruotojas turi pateikti valstybės narės kompetentingai institucijai specialią paraišką. Kaip nurodyta minėtame straipsnyje prie paraiškos turi būti pridedami įvairūs dokumentai ir vieni iš jų yra „<...> farmakologinio budrumo ir tam tikrais atvejais rizikos

[125] *Supra* note 10.
[126] Arlett, P., Portier, G., Lisa R. et al. Proactively managing the risk of marked drugs experince with EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *Nature reviews Drug Discovery*. 2014, 13:395-397.
[127] *Ibid.*

valdymo sistemos, kurią pareiškėjas pradės taikyti, išsamus aprašymas".[128] Toks rizikos valdymo sistemos reglamentavimas neužtikrino vaistų saugumo, nes būtent FB ir rizikos valdymo sistemų pateikimo nebūtinumas buvo paskata nuslėpti galimas vaisto sukeliamas rizikas visuomenės sveikatai siekiant gauti leidimą prekiauti vaistu. Ši tvarka galiojo centriniu, nacionaliniu bei savitarpio pripažinimo bei decentralizuota procedūromis registruotiems vaistiniams preparatams. Jeigu buvo nusprendžiama išduoti leidimą prekiauti tuomet prie Žmonėms skirtų vaistų komiteto išvados turėdavo būti pridedamos bet kokios rekomenduojamos sąlygos ir apribojimai, atsižvelgiant į tai, kad vaistas būtų saugiai ir efektyviai vartojamas.[129] Iki 2012 m. liepos mėn. minėta direktyva buvo vienintelis dokumentas tiek ES tiek ir Lietuvoje apibrėžiantis rizikos valdymą. Pagrindiniai reikalavimai rizikos valdymo sistemai buvo pateikti Europos Komisijos taisyklių dėl vaistinių preparatų reglamentavimo ES 9A tome paskelbtų Žmonėms skirtų vaistinių preparatų farmakologinio budrumo gairėse[130] (toliau – 9A gairės). Jose nurodoma rizikos valdymo plano struktūra su paaiškinimais; atvejai kuomet reikalinga pateikti RVP, t.y.:

- registruojant vaistinį preparatą su nauja veikliąja medžiaga;
- registruojant biopanašų vaistinį preparatą;
- registruojant generinį vaistinį preparatą, kurio saugumo problemos buvo nustatytos vertinant referentinio preparato saugumo informaciją;
- teikiant paraišką dėl vaikams skirto vaistinio preparato leidimo prekiauti;
- dėl atsiradusių naujų pasikeitimų, kurie turi būti įtraukti į vaistinio preparato charakteristikų santrauką, nebent to nereikalauja kompetentinga institucija;
- prašant šalies narės kompetentingai institucijai ar paties vaistinio preparato registruotojo iniciatyva. [131]

Įsigaliojus naujai Direktyvai 2010/84/ES ir Reglamentui (ES) Nr. 1235/2010 pasikeitė ir 9A gairės. Iš vieno paketo jos skilo į „Geros farmakologinio budrumo praktikos" gaires, kurios suskirstytos į 12 modulių pagal FB sistemos dalis. Atitinkamai rizikos valdymo sistemą detalizuoja 5 modulis[132]. Jame kaip ir 9A gairėse aprašoma rizikos valdymo plano struktūra tik žymiai plačiau ir išsamiau, paaiškinama kiekviena struktūrinė plano dalis. Be to, išsamiau paaiškinama ir rizikos valdymo sistemos reikšmė bei teisinis reglamentavimas ko nebuvo padaryta 9A gairėse[133]. Įsigaliojus Direktyvos 2010/84/ES nuostatoms pasikeitė ne tik gairės, bet

[128] *Supra* note 30.
[129] *Ibid.*
[130] VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in The European Union [interaktyvus]. 2008 [žiūrėta 2015-09-06]. < http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf >.
[131] *Ibid.*
[132] Europos Vaistų Agentūros internetinis puslapis. [Peržiūrėta 20-11-03]. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp>.
[133] *Supra* note 51.

ir atsinaujino teisės normos. Į Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnį buvo įtraukta tai, kad pateikiant paraišką gauti leidimą prekiauti vaistiniu preparatu reikia pateikti būtinai ir rizikos valdymo sistemą apibūdinantį rizikos valdymo planą, kurį vaistinio preparato registruotojas turi įdiegti atitinkamam vaistui, o taip pat ir jo santrauką [134]. Šia teisės norma vaistinio preparato registruotojai yra įpareigojami visada, be išimčių, turėti kiekvienam vaistiniam preparatui galiojantį rizikos valdymo planą, kuris, kiek įmanoma maksimaliai, užtikrintų vaisto naudą.

Direktyvoje 2001/83/EB nebuvo reglamentuoti, kokie atlikti pakeitimai, susiję su vaisto saugumu, leidžiantys išduoti ar palikti galioti leidimą prekiauti vaistu turi būti įtraukti į rizikos valdymo sistemą. Atnaujintoje direktyvoje nurodoma, kad bet kokių priemonių naudojimas siekiant užtikrinti saugų vaisto vartojimą turi būti įtrauktas į rizikos valdymo sistemą įskaitant PRST, PRVT[135]. Aiškiai apibrėžiamos ir vaistinių preparatų registruotojų prievolės, kad jie turi būtinai turėti veikiančią kiekvieno vaistinio preparato rizikos valdymo sistemą, kuri turėtų būti atnaujinama vertinant naujas ar jau žinomas rizikas bei naudos ir rizikos santykį. Labai svarbi naujovė reglamentuota 106 straipsnio c punktu, nurodo, kad rizikos valdymo planams parengtos santraukos turi būti skelbiamos viešai, nes taip užtikrinamas RVP parengimo ir vertinimo skaidrumas. [136] Ši santrauka turi būti parengta suprantama kalba, kad bet kuris žmogus ją perskaitęs galėtų lengvai identifikuoti ir suprasti visas su vaisto saugumu susijusias problemas. Centriniu būdu registruotų vaistinių preparatų rizikos valdymo plano santraukas galima rasti Europos Vaistų Agentūros internetinėje svetainėje prie kiekvieno vaisto informacijos, tuo tarpu nacionaliniu, savitarpio pripažinimo ar decentralizuota procedūromis registruotų vaistinių preparatų rizikos valdymo plano santraukų VVKT neskelbia, nenurodydami jokios pateisinamos priežasties.

Reglamento (ES) Nr. 520/2012 30 straipsniu reglamentuojamas rizikos valdymo plano turinys išvardijant reikalaujamas pateikti dalis t.y.:

- „susijusio (-ių) vaisto (-ų) saugumo duomenų nustatymas arba apibūdinimas;
- nurodymas, kaip galima papildomai apibūdinti susijusio (-ių) vaisto (-ų) saugumo duomenis;
- su vaistu susijusios rizikos prevencijos arba mažinimo priemonių, įskaitant tų intervencinių priemonių veiksmingumo vertinimą, aprašymas;
- poregistracinių įpareigojimų, kurie buvo nustatyti kaip rinkodaros leidimo suteikimo sąlyga, aprašymas.“[137]

[134] *Supra* note 10.
[135] *Ibid.*
[136] *Ibid.*
[137] *Supra* note 34.

Svarbu tai, kad į vieną rizikos valdymo planą gali būti įtraukiami vaistai turintys tą pačią veikliąją medžiagą, jeigu jie priklauso tam pačiam vaistinio preparato registruotojui. Tai palengvina ir supaprastina rizikos valdymo plano rengimą registruotojams ir vertinimą FBRVK atstovams. Esant situacijai, kai rizikos valdymo planas apima kelis vaistinius preparatus, tuomet turi būti pateikiama atskira kiekvieno vaisto rizikos vertinimo plano dalis.

Dėka įsigaliojusios Direktyvos 2010/84/ES nemažai pasikeitimų atsirado generinių, hibridinių bei fiksuotos sudėties vaistinių preparatų FB srityje susijusioje su RVP. Iki 2012 m. liepos mėn. minėtiems preparatams RVP nereikėjo pateikti visai. Remiantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalimi teikiant registruoti generinį vaistinį preparatą, jo rizikos valdymo plano 2 dalies SI-SVII moduliai gali būti praleisti ir nepateikti.[138] SVIII modulis turi būti parengtas remiantis referentinio vaistinio preparato informacija. Taip pat, tuo atveju jeigu su referentiniu vaistiniu preparatu nėra nurodyta atlikti papildomas farmakologinio budrumo veiklas susijusias su vaisto saugumo užtikrinimu, tai generinio vaistinio preparato RVP gali būti praleistos 3 bei 4 dalys. 6 dalis turėtų būti teikiama tokia kaip referentinio preparato tik atitinkamai pritaikyta generiniam vaistui. Aktualus yra Direktyvos 2001/83/EB 10c straipsnis, kuris sako, kad „suteikus leidimą prekiauti, leidimo prekiauti turėtojas gali leisti naudotis vaisto santraukoje sukauptais farmaciniais, ikiklinikiniais ir klinikiniais dokumentais, jei ketinama nagrinėti vėlesnes paraiškas dėl kitų tos pačios farmacinės formos vaistų, pasižyminčių ta pačia veikliųjų medžiagų kiekybine ir kokybine sudėtimi”[139]. Atitinkamai teikiant naują paraišką generiniam vaistiniam preparatui pagal minėtą straipsnį galima naudotis tuo pačiu RVP kaip ir referentinio vaistinio preparato. Tokiu atveju jeigu, referentinis vaistas neturėjo RVP, atitinkamai naujai registruojamam generiniam vaistiniam preparatui jį vis tiek reikia pateikti. Teikiant registruoti hibridinius ar fiksuotos sudėties vaistinius preparatus (paaiškinimas yra nurodytas Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalyje ir 10 straipsnio b punkte) turi būti pateikti ir RVP SII-SIII moduliai esant skirtumams tarp registruojamų preparatų ir referentinio vaistinio preparato. Teikiant paraišką pagal 10a straipsnį, kuris sako, kad „<...> nereikalaujama, kad pareiškėjas pateiktų ikiklinikinių bandymų arba klinikinių tyrimų rezultatus, jei jis gali įrodyti, kad vaisto veikliosios medžiagos buvo plačiai taikomos medicinoje Bendrijoje bent dešimt metų, pripažįstamu efektyvumu ir priimtinu saugos lygmeniu, <…> Tuo atveju bandymų ir tyrimų rezultatai pakeičiami atitinkama moksline literatūra”[140] .Atitinkamai RVP praleidžiami SII-IV moduliai.[141]

[138] *Supra* note 10.
[139] *Ibid.*
[140] *Supra* note 47.
[141] *Supra* note 51.

Lietuvoje rizikos valdymo sistemą išsamiai reglamentuoja aktuali LR Farmacijos įstatymo redakcija. Registruojant vaistinį preparatą Lietuvoje, vaistinio preparato registruotojas turi pateikti specialią paraišką VVKT, kurios viena iš dalių yra vaistinio preparato RVP. Atitinkamai ši tarnyba vadovaujasi LR FĮ 12 straipsnio 1 dalies 5 punktu ir „<...> ir parengia vaistinio preparato <…>, rizikos valdymo sistemos ir farmakologinio budrumo sistemos vertinimo protokolą, kuriame pateikia minėtų dokumentų, rizikos valdymo sistemos ir farmakologinio budrumo sistemos vertinimą. Vertinimo protokolas atnaujinamas gavus naujos informacijos apie preparato kokybę, saugumą ir veiksmingumą" [142]. Remiantis vertinimo rezultatais VVKT gali įpareigoti vaistinio preparato registruotoją atlikti tam tikras FB veiklas, kurio turėtų būti įtrauktos į RVP. VVKT yra įpareigota atlikti pateiktos informacijos vertinimą LR FĮ 52 straipsnio 5 dalimi, kuri numato, kad „Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba, naudodamasi farmakologinio budrumo sistema, turi moksliškai vertinti visą informaciją, svarstyti rizikos mažinimo ir prevencijos galimybes ir, jeigu reikia, imtis reikalingų su registracijos pažymėjimu susijusių reguliavimo veiksmų, stebėti rizikos valdymo planuose numatytų rizikos mažinimo priemonių <…> įgyvendinimo rezultatus, vertinti rizikos valdymo sistemos atnaujinimus <…>"[143]. Atitinkamai įstatyme taip pat numatyta, kad vaistinio preparato registruotojas turi turėti kiekvieno vaistinio preparato rizikos valdymo sistemą, stebėti rizikos mažinimo priemonių, numatytų RVP, rezultatus ir pagal poreikį atnaujinti rizikos valdymo sistemą. Nors įstatymas įpareigoja atlikti RVP vertinimą, VVKT tai nėra atliekama.

Kaip jau buvo minėta, Direktyvoje 2001/83/EB buvusi nuostata iki 2012 m. liepos mėn. įpareigodavo vaistinių preparatų registruotojus RVP pateikti tik tam tikrai atvejais. Tačiau po 2012 m. liepos mėn. RVP pateikimas tapo privalomas visais atvejais išskyrus tiems vaistiniams preparatams, kurie buvo įregistruoti Lietuvoje prieš 2012 m. liepos 21 d. Pagal LR FĮ 54 straipsnio 2 dalį „Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba turi teisę įpareigoti vaistinio preparato registruotoją turėti veikiančią konkretaus vaistinio preparato, įregistruoto iki 2012 m. liepos 21 d., rizikos valdymo sistemą, jeigu yra abejonių dėl rizikos, kuri gali turėti įtakos registruoto vaistinio preparato naudos ir rizikos santykiui. Tuo tikslu Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba įpareigoja vaistinio preparato registruotoją pateikti išsamų rizikos valdymo sistemos, kurią jis planuoja įdiegti dėl atitinkamo vaistinio preparato, aprašą. Tokių įpareigojimų nustatymas turi būti pagrįstas, apie tai turi būti pranešama raštu, nurodant rizikos valdymo sistemos išsamaus aprašo pateikimo terminą."[144] Vaistinio preparato registruotojas gali nesutikti su tokiu VVKT reikalavimu ir gali teikti rašytines pastabas. VVKT įvertinusi rašytines pastabas „<...> panaikina

[142] *Supra* note 1.
[143] *Ibid.*
[144] *Ibid.*

arba patvirtina įpareigojimą turėti veikiančią konkretaus vaistinio preparato, įregistruoto iki 2012 m. liepos 21 d., rizikos valdymo sistemą"[145].

Poįstatyminių teisės aktų reglamentuojančių rizikos valdymo sistemą Lietuvoje nėra. Galima tik paminėti, kad yra LR Sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-367 „Dėl pritarimo atlikti poregistracinį vaistinio preparato saugumo tyrimą išdavimo tvarkos aprašo, paraiškos gauti pritarimą atlikti poregistracinį vaistinio preparato saugumo tyrimą formos, pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas siuntimo į „Eudravigilance" duomenų bazę ir vaistinių preparatų, įregistruotų iki 2012 m. liepos 21 d. arba įregistruotų tik Lietuvos Respublikoje, periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų teikimo Europos Vaistų Agentūrai tvarkos aprašo, Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainėje skelbtinos informacijos, susijusios su farmakologiniu budrumu, sąrašo patvirtinimo"[146] patvirtintas „Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainėje skelbtinos informacijos, susijusios su farmakologiniu budrumu, sąrašas", kuriame nurodyta, kad VVKT interneto svetainėje turėtų būti skelbiamos vaistinių preparatų RVP santraukos. VVKT internetinėje svetainėje RVP nėra skelbiami be jokio paaiškinimo, nors tai turėtų būti daroma. Atitinkamai turėtų būti numatyta skelbti ne tik juos, bet ir pavyzdžiui, registracijos paraiškų vertinimo ataskaitas, taip pat kokiais duomenimis remiantis yra registruojami vaistiniai preparatai, turėtų būti atskleistos ir vertintojų viešųjų ir privačių interesų deklaracijos[147]. Šių duomenų skelbimas užtikrintų skaidrumą ir įrodytų vertintojų nešališkumą bei kompetenciją.

Taigi, apibendrinant pasikeitusį rizikos valdymo sistemos reglamentavimą, galima teigti, kad ES teisės aktai sugriežtino prieš tai galiojusią tvarką, numatė daugiau prievolių vaistinių preparatų registruotojams bei suvienodino tvarką visoje ES, nors ir iš dalies padidino biurokratinį aparatą, nes numato privalomumą visiems vaistiniams preparatams turėti RVP, nesvarbu, kad vaistai rinkoje jau daugiau nei 50 metų ir jų visos saugumo problemos žinomos. Lietuvoje didžiausia problema yra ta, kad vaistus kontroliuojanti institucija nevykdo įstatyme numatytų įpareigojimų t.y. nevertina RVP bei neskelbia jų santraukų.

---

[145] *Supra* note 1.

[146] Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013 m. balandžio 24 d. įsakymas Nr. V-367 „Dėl pritarimo atlikti poregistracinį vaistinio preparato sagumo tyrimą išdavimo tvarkos aprašo, paraiškos gauti pritarimą atlikti poregistracinį vaistinio preparato saugumo tyrimą formos, pranešimų apie įtaraimas nepageidaujamas reakcijas siuntimo į „Eudravigilance" duomenų bazę ir vaistinių preparatų, įregistruotų iki 2012 m. liepos 21 d. arba įregistruotų tik Lietuvos Respublikoje, periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų teikimo Europos vaistų agentūrai tvarkos aprašo, Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainėje skelbtinos informacijos, susijusios su farmakologiniu budrumu, sąrašo patvirtinimo". *Valstybės žinios*. 2013, Nr. 42-2072.

[147] Domenech, G. New European legislation on pharmacovigilance. *Pharmaceuticals Policy and Law.* 2013, 13:7-27.

2.3. Rizikos valdymo sistemos teisinis reglamentavimas Jungtinėse Amerikos Valstijose

JAV pirmą kartą rizikos valdymas paminėtas atnaujintame *Prescription Drug User Act* teisės akte 2002 m. Šis dokumentas nurodė pareigą JAV Maisto ir Vaistų Agentūrai sukurti rizikos mažinimo priemonių gaires, kurios būtų skirtos vaistinių preparatų registruotojams[148]. Maisto ir Vaistų Agentūra atlikdama savo pareigą 2005 m. išleido tris dokumentus susijusius su vaistinių preparatų rizikos valdymų:

- *Pre-marketing Risk Assessment* – šis dokumentas apibrėžė saugumo duomenų analizę vaistui dar esant klinikinių tyrimų stadijoje[149];
- *Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment* – šiose gairėse aptariama atsirandanti rizika po vaistinio preparato registracijos, didelį dėmesį skiriant saugumo signalų identifikavimui, stebėjimo tyrimams, FB planų vystymui[150];
- *Development and Use of Risk Minimisation Action Plans* – šis dokumentas apima rizikos mažinimo veiksmų planų vystymą, įgyvendinimą ir vertinimą. Rizikos mažinimo veiksmų planų buvo reikalaujama tik mažam skaičiui vaistinių preparatų, tiems kurių naudos ir rizikos santykis buvo ribinis[151].

Tačiau šie dokumentai buvo nepakankamai efektyvūs siekiant užtikrinti, kad pacientai gautų kuo įmanoma saugesnius vaistus. Atitinkamai 2006 m. Maisto ir Vaistų Agentūra inicijavo vaistų saugumo sistemos vertinimą, kurio rezultatai parodė, kad reikalinga šios sistemos esminė pertvarka[152]. Todėl JAV Kongresas atnaujino pagrindinį JAV teisės aktą reglamentuojantį vaistinių preparatų priežiūrą. 2007 m. iš dalies buvo pakeistas ir papildytas Federalinis maisto, vaistų ir kosmetikos aktas (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act)*[153] nauju Maisto ir Vaistų Agentūros pakeitimų aktu (*Food and Drug Administration Amendments Act*)[154]. Pastarojo teisės

[148] Maisto ir Vaistų Agentūros internetinis puslapis. [Peržiūrėta 2015-11-04]. <http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/>.
[149] Food and Drug Administration (FDA) (2005a) Guidance for industry: Premarketing risk assessment . March 2005. Prieiga prieinama: <http://www.fda. gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126958.pdf>. [Peržiūrėta 2015-11-04].
[150] Food and Drug Administration (FDA) (2005b) Guidance for industry: Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment . March 2005. Prieiga prieinama: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/>. [Peržiūrėta 2015-11-04]. Guidances/UCM126834.pdf
[151] Food and Drug Administration (FDA) (2005c) Guidance for industry: development and use of risk minimisation action plans. Prieiga prieinama: <www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126830.pdf>. [Peržiūrėta 2015-11-04].
[152] Baciu, A,. Stratton, K., Burke, S. (eds) for the Committee on the Assessment of the US Drug Safety System. The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public . Washington, DC: National Academies Press, 2006.
[153] The United States Federal Federal Food Drug and Cosmetic Act of 2004.
[154] The United States Food and Drug Administration Amendments Act of 2007.

akto devintasis skyrius būtent ir apibrėžia dabar galiojančius reikalavimus JAV vaistų saugumo sistemai. Svarbu prabrėžti, kad šis dokumentas reglamentuoja ir rizikos valdymą. Svarbiausias rizikos valdymo dokumentas JAV yra Rizikos vertinimo ir mažinimo strategija (*Risk evaluation and mitigation strategy*), kuri ES atitinka RVP. Rizikos vertinimo ir mažinimo strategijos dalis ir pateikimo tvarką aprašo Rizikos vertinimo ir mažinimo strategijos gairės skirtos industrijai (*Draft REMS guidance for industry*)[155].

Esminis pasikeitimas rizikos valdymo srityje atsiradęs įsigaliojus Maisto ir Vaistų Agentūros pakeitimų aktui buvo tai, kad dabar Maisto ir Vaistų Agentūra gali reikalauti iš vaistinio preparato registruotojų pateikti rizikos vertinimo ir mažinimo strategiją kaip vieną iš sąlygų siekiant užregistruoti vaistinį preparatą[156]. Ši strategija reikalinga siekiant užtikrinti, kad naudos ir rizikos santykis visada būtų teigiamas. Pagal Maisto ir Vaistų Agentūros pakeitimų akto devintojo skyriaus 355-1 (a)(2)(A) paragrafą Maisto ir Vaistų Agentūra gali prašyti iš vaistinių preparatų registruotojų pateikti Rizikos vertinimo ir mažinimo strategiją vaistui jau esant rinkoje, jeigu kyla įtarimų, kad naudos ir rizikos santykis gali būti pasikeitęs. Vaistinio preparato registruotojas turi 120 dienų šiai strategijai parengti ir pateikti. Pabrėžtina, kad rizikos vertinimo ir mažinimo strategiją vaistinio preparato registruotojas gali pateikti ir savo iniciatyva, tačiau jos pateikti visais atvejais priešingai nei ES nereikia. [157]

Maisto ir Vaistų Agentūros pakeitimų akto devintojo skyriaus 355-1 (e) skirsnis nurodo, kad Maisto ir Vaistų Agentūros sekretoriatas gali reikalauti prie Rizikos vertinimo ir mažinimo strategijos pridėti kelis papildomus reikalavimus t.y. vaistų gidą, pacientų lapelį ar/ir komunikacijos planą[158]. Šie elementai reikalingi tam, kad būtų perspėta tikslinė auditorija dėl galimos rizikos vartojant vaistinį preparatą. ES galiojančiame rizikos valdymo sistemos reglamentavime šie elementai nėra pateikiami kaip atskiri tik pareikalavus kompetentingai institucijai, jie visada įtraukiami į RVP nors to ir nėra apibrėžta direktyvoje ar reglamente. 355-1 (f) skirsnis išsamiai apibrėžia kaip turi būti užtikrinamas saugus vaistų vartojimas[159]. Jame išsamiai aprašoma koks svarbus yra sveikatos priežiūros specialistų bei vaistininkų vaidmuo paaiškinant pacientui visas su vaistu susijusias rizikas ir kaip reikia elgtis siekiant jų išvengti. Nurodoma, kad specialistams nuolat turi būti sudarytos galimybės tobulintis ir įgyti naujų žinių susijusių su vaistų saugumu. ES reglamentavime būtent sveikatos priežiūros specialistų ir vaistininkų vaidmeniui dėmesio neskiriama. 355-1 (g) skirsnis aprašo, kad po Rizikos vertinimo ir mažinimo strategijos patvirtinimo Maisto ir Vaistų Agentūra gali prašyti pateikti arba patys

[155] Risk Evaluation and Mitigation Strategies: Modifications and Revisions. Guidance for Industry. 2015.
[156] *Supra* note 154.
[157] *Ibid.*
[158] *Ibid.*
[159] *Ibid.*

vaistinių preparatų registruotojai savo iniciatyva gali pateikti šios strategijos vertinimą.[160] Vertinime turi atsispindėti informacija kaip įgyvendinama pati Rizikos vertinimo ir mažinimo strategija, kaip užtikrinamas saugus vaistų vartojimas. Taip pat turi būti aprašyti poregistraciniai ar klinikiniai tyrimai, kurie reikalaujami atlikti pagal Maisto ir Vaistų Agentūros pakeitimų akto devintojo skyriaus 355 (o) skirsnį. ES RVP vertinimą atlieka FBRVK, iš vaistinių preparatų registruotojų neprašoma pateikti jų pačių vertinimo apie RVP veiksmingumą tik nurodoma, kad turi būti stebimas rizikos mažinimo priemonių naudingumas. 355-1 (h) skirsnis nurodo, kad Maisto ir Vaistų Agentūros sekretoriatas turi atlikti Rizikos vertinimo ir mažinimo strategijos ar jos vertinimo apžvalgą[161]. Tokiu atveju jeigu sekretoriatas nesutinka su Rizikos vertinimo ir mažinimo strategija ar jos vertinimu yra inicijuojama diskusija su vaistinio preparato registruotoju, kurios metu turi būti nustatyta abiems šalims tinka strategija. Jeigu bendro sutarimo nepriimama, vaistinio preparato registruotojas gali ginčyti atliktą strategijos ar jos vertinimo apžvalgą ir kreiptis į Vaistų Saugumo Priežiūros Tarybą (*Drug Safety Oversight Board*). Ši Taryba išanalizavusi abiejų šalių argumentus teikia savo rekomendacijas Maisto ir Vaistų Agentūros sekretoriatui, kuris priima galutį sprendimą. Sekretoriatas pateikia veiksmų laišką (*action letter)* arba įsakymą (*order*), priklausomai nuo veiksmų, kurių turi imtis vaistinio preparato registruotojas. Tiek veiksmų laiškas, tiek įsakymas yra skelbiami viešai kaip ir pati Rizikos vertinimo ir mažinimo strategija Maisto ir Vaistų Agentūros internetinėje svetainėje.[162]

Apibendrinant galima teigti, kad JAV ir ES požiūris į rizikos valdymą skiriasi. Jau vien akivaizdžiai skiriasi pagrindiniai dokumentai aprašantys vaisto rizikos valdymo sistemą. JAV Rizikos vertinimo ir mažinimo strategija daugiau panaši tik į ES RVP 5 dalį, kuri aprašo rizikos mažinimo priemones, o tai jau suponuoja, kad reikalaujama pateikti žymiai mažiau informacijos susijusios su vaisto saugumu. Taip pat skiriasi pagrindinių dokumentų pateikimo privalomumas. ES nuo 2012 m. liepos mėn. RVP reikalaujama pateikti praktiškai visiems vaistiniams preparatams, kai tuo tarpu JAV tik tiems vaistams, kurių naudos ir rizikos santykis atrodo ribinis Maisto ir Vaistų Agentūrai. Tokia tvarka padidina tikimybę, kad gali būti neužtikrintas vaistų saugumas. Lyginant rizikos valdymo sistemas aprašančias teisės normas, matosi, kad JAV galiojanti tvarka leidžia greičiau priimti atitinkamus sprendimus, dėl mažiau reglamentuotų terminų.

[160] *Supra* note 154.
[161] *Ibid*.
[162] *Supra* note 155.

2.4. Poregistracinių saugumo tyrimų teisinis reglamentavimas Europos Sąjungoje ir Lietuvoje galiojęs iki 2012 m. liepos mėn.

Svarbu aptarti kaip keitėsi PRST reglamentavimas ES bei Lietuvoje per pastarąjį dešimtmetį bei išsiaiškinti ar ES PRST reglamentavimas pranašesnis už JAV. Direktyvoje 2001/83/EB bei Reglamente (EB) Nr. 726/2004 PRST praktiškai neminimi. Direktyvos 2001/83/EB 1 straipsnio 15 dalis apibrėžia kas yra PRST t.y. „Farmakoepidemiologinis arba klinikinis tyrimas, atliktas laikantis leidimo prekiauti vaistu sąlygų, siekiant nustatyti arba įvertinti vaisto, kuriuo leista prekiauti, pavojų saugai" [163]. Taip pat šios direktyvos 103 straipsnyje bei Reglamento (EB) Nr. 726/2004 23 straipsnyje nurodyta, kad vaistinio preparato registruotojas turi turėti kvalifikuotą asmenį atsakingą už farmakologinį budrumą, o šis, pareikalavus kompetentingai institucijai privalo pateikti visą turimą informaciją apie PRST[164]. 2006 m. Farmacijos įstatyme šie tyrimai taip pat praktiškai nereglamentuoti, tiesiog perkeltas PRST analogiškas apibrėžimas bei nuostata iš Direktyvos 2001/83/EB, kad kvalifikuotas asmuo atsakingas už farmakologinį budrumą turi pateikti visą prašomą su vaisto saugumu susijusią informaciją įskaitant ir PRST VVKT.[165]

Direktyvos 2001/83/EB 106 straipsnio 1 dalis teigia, „<...> kad palengvintų keitimąsi farmakologinio budrumo informacija Bendrijoje, Komisija, pasitarusi su Agentūra, valstybėmis narėmis ir suinteresuotomis šalimis, parengia rekomendacijas, kaip rinkti, tikrinti ir pateikti informaciją apie žalingus poveikius, įskaitant techninius reikalavimus pagal tarptautiniu mastu pripažintą formą, elektroniniu būdu keičiantis farmakologinio budrumo informacija, ir išleidžia informacinę medžiagą apie pasaulyje patvirtintą medicininę terminologiją" [166]. To paties straipsnio 2 dalyje nurodoma, kad parengtų rekomendacijų turi būti laikomasi ir atliekant PRST. Pagal iki 2012 m. liepos mėn. galiojusią tvarką PRST tyrimai galėjo būti atliekami to pareikalavus kompetentingoms institucijoms registruojant vaistinius preparatus (kaip rizikos valdymo plano dalis) arba pačių vaistinių preparatų registruotojų iniciatyva[167] siekiant įvertinti vaistinių preparatų esančių rinkoje saugumą. Išsami, iki 2012 m. liepos mėn. galiojusi PRST atlikimo tvarka aprašyta 9A gairėse.

Vaistinio preparato registruotojai iki 2012 m. liepos mėn. norėdavę atlikti PRST turėdavo pateikti protokolą tos šalies kompetentingai institucijai, kurioje ketina atlikti tyrimą. Jeigu vaistinis preparatas yra registruotas savitarpio pripažinimo ar decentralizuota procedūra, tokiu atveju tyrimo protokolas turėdavo būti pateikiamas referentinei šaliai narei, kuri vertina

[163] *Supra* note 30.
[164] *Ibid*.
[165] *Supra* note 1.
[166] *Op. cit.,* 163.
[167] *Ibid*.

protokolo juodraštį, o jeigu vaistinis preparatas registruotas centralizuota procedūra tuomet – Europos Vaistų Agentūrai. Jeigu PRST numatytas atlikti kaip IV fazės klinikinis tyrimas tuomet vadovaujamasi Direktyva 2001/20/EC.[168]

Priklausomai nuo to, kieno reikalavimu būdavo atliekamas PRST, skirtingai būdavo vertinimas ir patvirtinimas tyrimo protokolas. Toliau pateikiami reikalavimai tyrimui, kurį atlikti prašydavo kompetentinga institucija:

- jeigu PRST atliekamas vaistiniam preparatui, kuris registruotas centralizuota procedūra, protokolo juodraštis yra teikiamas Europos Vaistų Agentūrai ir peržiūrimas pranešėjo bei teikiamas Žmonėms skirtų vaistų komiteto patvirtinimui. Protokolas taip pat galėdavo būti aptariamas farmakologinio budrumo darbo grupėje prie Žmonėms skirtų vaistų komiteto;
- vaistiniam preparatui esant registruotam savitarpio pripažinimo ar decentralizuota procedūra Referentinė šalis visada pirma vertindavo protokolo juodraštį;
- jeigu vaistinis preparatas registruotas nacionaline procedūra ir vaistinio preparato registruotojai ketindavo atlikti PRST keliose šalyse, vadinasi tyrimo protokolo juodraštį turėdavo pateikti kiekvienai šaliai, nebent farmakologinio budrumo darbo grupė prie Žmonėms skirtų vaistų komiteto, išanalizavusi tokio tyrimo poreikį, nuspręsdavo paskirti vieną vadovaujančia šalį, kuri ir peržiūrėdavo protokolą. [169]

Jeigu PRST būdavo numatytas atlikti vaistinio preparato registruotojo iniciatyva, tuomet tyrimo protokolas būdavo teikiamas vadovaujantis vaistinio preparato registracijos procedūra. Tvarka tokia pati kaip minėta aukščiau.

Esant poreikiui atlikti svarbius pakeitimus protokole, vaistinio preparato registruotojas turėdavo pateikti juos atitinkamai kompetentingų institucijų vertinimui.

9A gairėse taip pat yra nurodytos struktūrinės dalys, kurios sudarydavo tyrimo protokolą:

- tyrimo pavadinimas;
- administracinė informacija (informacija apie tyrėją, padalinių pavadinimas, adresas, kitos tyrime dalyvaujančios institucijos);
- vaistinio preparato registruotojo pavadinimas ir adresas;
- protokolo santrauka;
- siūlomi tyrimo uždaviniai, etapai bei tvarkaraščiai;
- aprašomi tikslai, kokia nauda laukiama iš tyrimo;
- mokslinės literatūros apžvalga;

[168] *Supra* note 75.
[169] *Supra* note 130.

- atlikimo metodų aprašymas;
- nurodymai dėl žmogaus teisių apsaugos;
- nepageidaujamų įvykių/reakcijų valdymas ir raportavimas;
- veiksmų aprašymas dėl tyrimo rezultatų išplatinimo;
- nurodomi reikalingi ištekliai tyrimo atlikimui;
- bibliografinės nuorodos;
- protokolo pakeitimai;
- priedai. [170]

Vienas iš PRST tikslų (tiek prie anksčiau buvusios tvarkos, tiek dabar) yra kuo daugiau surinkti naujos saugumo informacijos apie vaistinį preparatą, t.y. išsiaiškinti naujas įtariamas nepageidaujamas reakcijas bei kiekybiškai įvertinti jau žinomas. PRST taikomos tos pačios Direktyvos 2001/83/EB bei Reglamento (EB) Nr. 726/2004 nuostatos dėl įtariamų nepageidaujamų reakcijų rinkimo ir raportavimo. Atitinkamai turi būti per 15 dienų pranešamos visos sunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios įvyko tyrimo metu, tos šalies kompetentingoms institucijoms, kuriuose tyrimas atliekamas. Svarbu prabrėžti, kad visos apibendrintos nepageidaujamos reakcijos turi būti pateiktos ir galutinėje tyrimo ataskaitoje.[171]

Iki 2012 m. liepos mėn., kai tyrimas būdavo atliekamas pareikalavus kompetentingai institucijai svarbu pagal nurodymus būdavo pateikti kasmetines/tarpines ataskaitas bei sutartu laiku baigti tyrimą. Jeigu tyrimas būdavo nutraukiamas, taip pat turėdavo būti pateikiama ataskaita nurodant nutraukimo priežastis. Ataskaitose turėdavo būti pateikti duomenys pvz.: tyrime dalyvaujančių pacientų skaičius, problemos, kurios iškilo tyrimo metu, nukrypimai nuo plano ir kt. Galutinėje ataskaitoje turėdavo būti suformuluotos rekomendacijos. Svarbu, būdavo tyrimo rezultatus paskelbti viešai moksliniuose žurnaluose.

Iki 2012 m. liepos mėn., kai tyrimai būdavo atliekami paties vaistinio preparato registruotojo iniciatyva, jiems būdavo neprivaloma pateikti tarpinės bei galutinės ataskaitos kompetentingoms institucijoms[172]. Toks neprivalomumas ir duomenų nuslėpimas galėjo sukelti reikšmingą pavojų visuomenės sveikatai. Užtekdavo tik, kad galutinė ataskaita turėdavo būti įtraukta į periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą ir/arba rizikos valdymo planą. Šių tyrimų rezultatai taip pat turėdavo būti viešai prieinami mokslinėje literatūroje.

Iki 2012 m. liepos mėn. galiojusi tvarka įpareigodavo kompetentingas institucijas, kurios gaudavo galutinę tyrimo ataskaitą, parengti tyrimo ataskaitos vertinimo pažymą. Išanalizavusi ataskaitoje pateiktus duomenis kompetentinga institucija sprendžia ar tyrimo

[170] *Supra* note 130.
[171] *Supra* note 84.
[172] *Op. cit. 170*.

duomenys yra nauji bei svarbūs saugumo informacijai, kuri turėtų būti pakeista preparato charakteristikų santraukoje. Savo išvadas institucija išdėsto vertinimo pažymoje ir pateikia ją vaistinio preparato registruotojui, Žmonėms skirtų vaistų komitetui bei kitoms šalių narių kompetentingoms institucijoms pagal poreikį.[173]

Kaip ir buvo minėta anksčiau, PRST vienas iš tikslų yra surinkti kuo daugiau informacijos apie vaistų saugumą siekiant išvengti galimo pavojaus visuomenės sveikatai. Tiriami vaistiniai preparatai turėdavo būti skiriami pacientams pagal registruotas indikacijas bei dozavimą atsižvelgiant į jau žinomas kontraindikacijas ir/ar specialius įspėjimus. Kaip nurodyta 9A gairėse „Poregistraciniai saugumo tyrimai negali būti planuojami ar atliekami siekiant paskatinti vaistinių preparatų vartojimą"[174], tačiau pagal tuo metu galiojusį reglamentavimą nukrypimai nuo šios nuostatos buvo ganėtinai lengvai įvykdomi ir daugelis vaistinio preparato registruotojų tuo naudojosi patys inicijuodami PRST, nes šių tyrimų priežiūra nebuvo pakankamai griežtai reglamentuota.

Atitinkamai Lietuvoje PRST iki 2012 m. liepos mėn. reglamentavo tuo metu aktuali LR Farmacijos įstatymo redakcija bei 2004 m. liepos 14 d. patvirtintas Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos viršininko įsakymas Nr. 1A-406 „Dėl vaistinio preparato poregistracinio saugumo tyrimų vykdymo tvarkos" [175]. Šiame įsakyme buvo pateikiamos nuostatos, kuriomis turėjo vadovautis vaistinio preparato registruotojas norėdamas atlikti PRST Lietuvoje. Kaip pažymėta pačiame įsakyme, nuostatos dėl PRST vykdymo parengtos „vadovaujantis tuomet dar galiojusiu Lietuvos Respublikos vaistų įstatymu bei Komisijos leidimo Vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Bendrijoje taisyklių 9 tome numatyta tvarka"[176]. Dokumente apibrėžiama, kokius dokumentus reikia pateikti VVKT, norint pradėti PRST: prašymą, tyrimo protokolą bei naujausią VVKT patvirtintą preparato charakteristikų santrauką[177]. Pateiktame prašyme turėjo atsispindi administracinė informacija t.y. preparato pavadinimas, veiklioji medžiaga, registracijos Lietuvoje numeris, protokolo numeris, tyrimo pavadinimas, tyrimo užsakovas, tyrimo pradžios ir pabaigos datos, numatomas pacientų skaičius, tyrimo tikslai bei asmens, atsakingo už farmakologinį budrumą, duomenys.[178] Prašymo forma taip pat buvo patvirtinta šiuo įsakymu (4 priedas). Tyrimo protokole taip pat buvo reikalaujama pateikti bendrą informaciją (įskaitant PRST pavadinimą, datą, užsakovo duomenis, tyrimo centrų adresus, telefono numerius), preparato charakteristikų santrauką, tyrimo tikslus ir uždavinius, tyrimo objektą (tiriamosios

[173] *Supra* note 130.
[174] *Ibid.*
[175] Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2004 m. liepos 14 d. Įsakymas Nr. 1A-406 „Dėl vaistinio preparato poregistracinio saugumo tyrimų vykdymo tvarkos". *Valstybės žinios*. 2004, Nr. 113-4265.
[176] *Ibid.*
[177] *Ibid.*
[178] *Ibid.*

grupės aprašymas), apimtį (numatomą tyrime dalyvaujančių pacientų skaičių), tyrimo trukmę, statistinės analizės metodus, duomenų saugojimo aprašymą bei konfidencialumo užtikrinimą. Speciali protokolo forma nebuvo patvirtinta. Protokolas galėjo būti teikiamas laisva forma, svarbu, kad būtų pateikta anksčiau minėta informacija. Lyginant reikalavimus pateiktus 9A gairėse bei VVKT viršininko įsakyme, akivaizdu, kad Lietuvoje buvo reikalaujama pateikti mažiau informacijos.

Toliau įsakyme detalizuojama taikymo sritis, tyrimo projektas ir atlikimas. Nurodoma, kad PRST su kompensuojamaisiais vaistiniais preparatais draudžiama atlikti. Rekomenduojama tyrimus atlikti naujiems vaistiniams preparatams, taip pat kai abejojama vaistinių preparatų saugumu, siekiant išsiaiškinti naujas nepageidaujamas reakcijas ar kiekybiškai įvertinti nepageidaujamų reakcijų dažnį. Pabrėžiama, kad vaistiniai preparatai pacientams skiriami kaip įprastinėje klinikinėje praktikoje. Svarbu, kad vaistinis preparatas nebūtų skiriamas pacientui siekiant jį įtraukti į tyrimą. Tiriamojo vaisto skyrimas turi būti pagrįstas paciento būkle ir dokumentuotas jo medicininiuose dokumentuose. Pacientas visada turėdavo būti informuojamas apie jo dalyvavimą PRST ir taip pat turi duoti sutikimą jame dalyvauti. Sutikimas būdavo pasirašomas paciento medicininėje kortelėje. Už visą PRST atlikimą atsakingas tyrimo užsakovas.[179]

Tyrimo užsakovas vykdydamas PRST tyrimą Lietuvoje visada turėdavo informuoti VVKT apie tyrimo pradžią bei pabaigą ir nurodyti kada bus pateiktos ataskaitos. VVKT viršininko įsakyme „Dėl vaistinio preparato poregistracinio saugumo tyrimų vykdymo tvarkos" pažymima, kad „po 6 mėnesių nuo poregistracinio saugumo tyrimo pradžios tyrimo užsakovas turi pateikti tarpinę analizę apie stebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą bei vaisto suvartojimo duomenis (1 mėnesį prieš pradedant tyrimą ir kiekvieną mėnesį vykstant tyrimui). Pabaigus poregistraciniam saugumo tyrimui, tyrimo užsakovas per 6 mėnesius turi pateikti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai išsamią ataskaitą apie stebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą. Duomenys pateikiami išdėstant nepageidaujamas reakcijas į vaistą pagal dažnį ir organų sistemų klases, pateikiant palyginimą su užsakovo turima kita informacija apie vaistą (pvz., klinikinių tyrimų duomenys)." [180] Kitaip sakant ataskaitose svarbiausia buvo pateikti pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas, neįvardijant kitos svarbios saugumo informacijos ir tolimesnių rekomendacijų. Įsakyme taip pat akcentuojama, kad tyrimas negali būti reklaminio pobūdžio ir skatinti vaistų vartojimą. Pasak VVKT darbuotojos R. Dzetaveckienės, pagal iki 2012 m. liepos mėn. galiojusią tvarką, vaistinių preparatų registruotojai gan retai teikdavo paraiškas dėl PRST atlikimo Lietuvoje, būdavo vos keletas per metus. VVKT savo ruožtu

[179] *Supra* note 175.
[180] *Ibid.*

įvertinusi prašymą bei protokolą dažniausiai atmesdavo prašymą atlikti tyrimą Lietuvoje, nes dažniausiai tyrimo tikslas būdavo reklaminio pobūdžio, siekiant, kad vaistinis preparatas būtų įtrauktas į kompensuojamųjų vaistinių preparatų sąrašą.

Taigi, iki 2012 m. liepos mėn. galiojusi tvarka tiek visoje ES, tiek Lietuvoje nebuvo visiškai efektyvi užtikrinant skaidrų PRST atlikimą.

2.5. Poregistracinių saugumo tyrimų teisinis reglamentavimas Europos Sąjungoje ir Lietuvoje nuo 2012 m. liepos mėn.

Svarbu pabrėžti, kad nuo 2012 m. liepos mėn. įsigaliojus naujiems teisės aktams pasikeitė ir PRST reglamentavimas. Pirmiausia Direktyva 2010/84/ES pakeistas PRST apibrėžimas. Šios direktyvos 15 straipsnyje apibrėžimas pateikiamas kaip „vaisto, kuriuo leista prekiauti, tyrimas, atliktas siekiant nustatyti, apibūdinti arba kiekybiškai įvertinti vaisto pavojų saugumui, patvirtinti vaisto saugumo pobūdį arba įvertinti rizikos valdymo priemonių veiksmingumą" [181]. Būtent toks apibrėžimas buvo perkeltas ir į LR Farmacijos įstatymą. Anksčiau galiojęs PRST apibrėžimas buvo siauresnis nurodant, kad PRST gali būti farmakaepidemiologinis arba klinikinis tyrimas, pagal naująjį reglamentavimą PRST nebeapima klinikinių tyrimų, o tik neintervencinius bei paaiškina, kurie duomenys turi būti tiriami siekiant įvertinti vaistinio preparato pavojų saugumui.

Reglamento (ES) Nr. 1235/2010 10a straipsnio 1 dalis bei Direktyvos 2010/84/ES 21a straipsnio b punktas, 22a straipsnio 1 dalis atitinkamai centrine ar nacionaline procedūra registruotiems vaistiniams preparatams, nustato, kad išdavusi leidimą prekiauti, Europos vaistų Agentūra ar nacionalinė kompetentinga institucija gali vaistinio preparato registruotojui nustatyti įpareigojimą atlikti: poregistracinį saugumo tyrimą ir/arba poregistracinį veiksmingumo tyrimą. PRST įpareigojamas atsiranda tada, kai vaistinio preparato registracijos metu kyla abejonių dėl vaisto keliamų pavojų pacientų sveikatai. Jeigu abejonės kyla dėl kelių vaistinių preparatų, nacionalinė kompetentinga institucija, pasikonsultavusi su FBRV komitetu, skatina atitinkamus vaistinio preparato registruotojus atlikti jungtinį poregistracinį saugumo tyrimą. Poregistracinio veiksmingumo tyrimo gali būti reikalaujama atlikti tada, kai kyla abejonių dėl vaisto veiksmingumo, todėl svarbu atsižvelgiant į mokslo pažangą, klinikinę metodiką bei turimas žinias apie ligą peržiūrėti ankstesnius veiksmingumo vertinimus.[182]

[181] *Supra* note 10.
[182] *Ibid.*

PRST taip pat gali būti atliekami ir vaistinio preparato registruotojo iniciatyva kaip priemonė įvertinti rizikos mažinimo priemonių efektyvumą ar ištirti saugumo pavojus. Visada vaistinio preparato registruotojai turi įtraukti šiuos tyrimus į rizikos valdymo planą.

Išsamiai PRST reglamentuoja Direktyvos 2010/84/ES 4 skyrius „Poregistracinių saugumo tyrimų priežiūra". Direktyvos 2010/84/ES 107m straipsnis pabrėžia, kad poregistracinių saugumo tyrimų priežiūros skyrius taikomas tik neintervenciniams PRST, kuriuos inicijuoja, finansuoja arba valdo vaistinio preparato registruotojas savarankiškai arba laikantis įpareigojimų pagal direktyvos 21a ir 22a straipsnius[183]. Direktyvos 2010/84/ES 107n-107q straipsniai taikomi tiems PRST, kurie atliekami remiantis pagal šios direktyvos 21a arba 22a straipsniais nustatytus įpareigojimus. Pasikeitimų požiūriu labai svarbus Direktyvos 2010/84/ES 107n straipsnis, nes jis pakeičia anksčiau galiojusią protokolo pateikimo tvarką. Nuo 2012 m. liepos mėn., įsigaliojus direktyvai vaistinio preparato registruotojas PRST protokolo juodraštį prieš atliekant tyrimą, visais atvejais, turi pateikti FBRVK, išskyrus dėl tyrimų, kurie turi būti atliekami tik vienoje valstybėje narėje, kuri reikalauja atlikti tyrimą pagal 22a straipsnį. Tokių tyrimų atveju protokolo projektas teikiamas valstybės narės kompetentingajai institucijai, kurioje atliekamas tyrimas. Taip pat tapo reglamentuota tyrimo protokolo juodraščio peržiūros tvarka. Per 60 dienų nuo protokolo projekto pateikimo FBRVK arba kompetentinga nacionalinė institucija atitinkamai turi išleisti: laišką, kuriuo pritaria protokolo projektui; atmetimo laišką, jeigu tyrimas manomai skatina vaistų vartojimą ar tyrimo projektas neatitinka tyrimo tikslų; laišką, kuriame nurodoma, kad iš tyrimo protokolo projekto galima daryti išvadą, jog PRST yra klinikinis tyrimas, kuriam taikoma Direktyva 2001/20/EB. Tyrimą vaistinio preparato registruotojas gali pradėti tik tada, kai yra gautas raštiškas pritarimas iš FBRVK arba nacionalinės kompetentingos institucijos. Jeigu pritarimą išdavė FBRVK tuomet vaistinio preparato registruotojas turi išsiųsti visoms šalių narių kompetentingoms institucijoms, kuriose bus atliekamas PRST, protokolą ir paskui gali pradėti atlikinėti tyrimą.[184]

Pagal Direktyvos 2010/84/ES 107o straipsnį visi esminiai protokolo keitimai, kai tyrimas jau pradėtas, prieš juos atliekant turi būti atitinkamai pateikti FBRVK arba nacionalinei kompetentingai institucijai. FBRVK arba nacionalinė kompetentinga institucija įvertinusi norimus atlikti pakeitimus juos patvirtina arba atmeta ir atitinkamai informuoja vaistinio preparato registruotoją. PRST rezultatų pateikimą nustato Direktyvos 2010/84/ES 107p straipsnis, kuris teigia, kad „baigus tyrimą galutinė tyrimo ataskaita per 12 mėnesių nuo duomenų rinkimo pabaigos pateikiama nacionalinei kompetentingai institucijai arba Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui, išskyrus atvejus, kai atitinkamai

[183] *Supra* note 10.
[184] *Ibid.*

nacionalinė kompetentinga institucija arba Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas pateikė raštišką atsisakymą"[185]. Taip pat „kartu su galutine tyrimo ataskaita leidimo prekiauti turėtojas elektroniniu būdu pateikia nacionalinei kompetentingai institucijai arba Farmakologinio budrumo vertinimo komitetui tyrimo rezultatų reziume"[186]. Vaistinio preparato registruotojai įvertinę PRST rezultatus ir nustatę naujus saugumo pavojus turi kreiptis į nacionalinę kompetentingą instituciją su prašymu pakeisti leidimą prekiauti.

Direktyvos 2010/84/ES 107q straipsnis smulkiai detalizuoja kokių veiksmų turi būti imamasi po PRST rezultatų įvertinimo FBRVK. FBRVK gali teikti rekomendacijas dėl leidimo prekiauti. Būtinai turi būti nurodytos priežastys dėl ko teikiamos tokios rekomendacijos, taip pat turi būti išdėstomos FBRVK narių išsiskiriančios nuomonės, jeigu jos skiriasi. Jeigu FBRVK rekomenduoja pakeisti, sustabdyti arba atšaukti leidimą prekiauti vaistiniu preparatu, tuomet leidimas prekiauti, kuris išduotas valstybėse narėse pagal Direktyvą 2001/83/EB, Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo darbo grupėje atstovaujamos valstybės narės tuo klausimu susitaria dėl pozicijos, kurioje vadovaujamasi FBRVK pateikta rekomendacija, ir nurodo sutartos pozicijos įgyvendinimo laikotarpį. Atitinkamai, jeigu Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo darbo grupėje atstovaujamos valstybės narės bendrai sutaria, kokių veiksmų reikia imtis, tuomet surašomas susitarimas ir siunčiamas vaistinio preparato registruotojui bei šalių narių kompetentingoms institucijoms. Šalys narės priima reikiamas priemones, kuriomis remiantis atitinkamas leidimas prekiauti pakeičiamas, atšaukiamas ar sustabdomas, atsižvelgiant į susitarime numatytą laikotarpį. Jeigu Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo darbo grupei bendro sutarimo nepavyksta pasiekti, tuomet šalių narių pozicija siunčiama Europos Komisijai, kuri taiko Direktyvos 2001/83/EB 33 ir 34 straipsniuose nustatytą procedūrą.[187]

Akcentuotina, kad Direktyvos 2010/84/ES 107m straipsnis pabrėžia, jog „tyrimai neatliekami, jeigu tyrimu skatinama vartoti vaistą."[188]

Reglamento (ES) Nr. 520/2012 36 straipsnis nurodo PRST taikymo sritį ir apibendrina Direktyvos 2010/84/ES nuostatas susijusias su PRST[189]. Reglamento (ES) Nr. 520/2012 37 straipsnis apibrėžia duomenų rinkimo pradžią bei pabaigą. „Duomenų rinkimo pradžia – data, kurią tyrimų duomenų rinkinyje pirmą kartą įregistruota informacija apie pirmąjį tiriamąjį arba,

[185] *Supra* note 10.
[186] *Ibid.*
[187] *Ibid.*
[188] *Ibid.*
[189] *Supra* note 34.

jei duomenys naudojami netiesiogiai, duomenų išgavimo pradžios data.” „Duomenų rinkimo pabaiga – data, nuo kurios galima naudotis analizės duomenų rinkiniu.”[190]

Reglamentas (ES) Nr. 520/2012 38 straipsnis nustato neintervencinių PRST protokolų, santraukos ir galutinės tyrimų ataskaitos formas (2 priedas). Labai svarbu, kad šios formos yra nustatytos teisės aktu, kas įpareigoja vaistinio preparato registruotojus laikytis griežtos dokumentų parengimo tvarkos, kai tuo tarpu iki 2012 m. liepos mėn. galiojusi protokolo forma buvo nurodyta tik 9A gairėse. Taip pat skiriasi ir abiejų protokolų formų turinys, atnaujintame variante reikalaujama detaliau pateikti naudotų mokslinių tyrimų metodus, tyrimo etapus, pagrindą kuo remiantis yra atliekamas tyrimas. Taigi atnaujinta protokolo forma įpareigoja vaistinių preparatų registruotojus pateikti daugiau ir tikslesnės informacijos susijusios su tyrimu. Pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 57 straipsnį Europos Vaistų Agentūra turi skelbti poregistracinių tyrimų tam tikrus duomenis[191]. Po 2012 m. liepos mėn. įsigaliojusių teisės aktų, siekiant užtikrinti neintervencinių poregistracinių saugumo tyrimų skaidrumą juos atliekant vaistinio preparato iniciatyva ar įpareigojus Europos Vaistų Agentūrai ar nacionalinei kompetentingai institucijai ir palengvinti FB informacijos apsikeitimu tarp Europos Vaistų Agentūros, šalių narių kompetentingų institucijų ir vaistinių preparatų registruotojų, vaistinių preparatų registruotojai turi parengti tyrimo informaciją ir ją paskelbti ES elektroniniame poregistracinių tyrimų registre, kurį sukūrė ir administruoja, atlikdama savo įpareigojimus, Europos Vaistų Agentūra[192]. Į registrą turi būti įtrauktas PRST protokolas, tyrimo rezultatų santrauka bei galutinė ataskaita[193]. Registrui pateikti minėtus dokumentus gali vaistinio preparato registruotojas, nacionalinės kompetentingos institucijos atstovas ar Europos Vaistų Agentūros darbuotojas[194]. Šio registro esmė yra ta, kad pateikti duomenys yra skelbiami viešai, kas užtikrina PRST skaidrumo, moksliškumo bei kokybės standartus, taip pat visuomenė gali susipažinti su vaistinio preparato saugumo informacija, kuri atrandama atliekant tyrimus.

Atsinaujinus ES reikalavimams PRST srityje, atitinkamai pasikeitė reglamentavimas ir Lietuvoje. Pirmiausiai PRST tyrimai buvo įtraukti į LR Farmacijos įstatymą bei atnaujintas poįstatyminis teisės aktas dėl PRST tyrimų.

PRST reglamentuoja LR Farmacijos įstatymo 56^2 straipsnis, 12 straipsnio 8 dalies 3 ir 6 punktai bei 14 straipsnio 9 dalis. LR FĮ 12 straipsnio 8 dalis nustato, kad „Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba, priimdama sprendimą suteikti vaistinio preparato rinkodaros teisę, turi teisę

[190] *Supra* note 34.
[191] *Supra* note 32.
[192] *Supra* note 87.
[193] European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. FAQ - EU-PAS Register. [Peržiūrėta 2015-11-04]. <http://www.encepp.eu/encepp_studies/documents/FAQ_EUPASRegister.pdf>.
[194] Questions and Answers to support the implementation of the Pharmacovigilance legislation - UPDATE, NOVEMBER, 2012.

nustatyti registracijos sąlygas (nurodydama, jeigu reikia, jų vykdymo terminus)"[195] t.y. įpareigoti atlikti PRST arba poregistarcinius veiksmingumo tyrimus. Kai vaistiniam preparatui jau suteikta rinkodaros teisė VVKT vis tiek turi teisę įpareigoti vaistinio preparato registruotoją atlikti PRST, jeigu yra duomenų apie registruoto vaistinio preparato riziką saugumui, arba poregistracinį veiksmingumo tyrimą, kai pagal turimas žinias apie ligą arba taikomus klinikinio gydymo metodus nusprendžiama, kad ankstesni veiksmingumo vertinimai turi būti iš esmės peržiūrėti. LR FĮ 56^2 straipsnis reglamentuoja PRST atlikimą ir priežiūrą. Daugelis šio straipsnio dalių yra perkeltos iš Direktyvos 2010/84/ES, tačiau yra naujai pateiktų nuostatų, pavyzdžiui 56^2 straipsnio 1 dalies antras sakinys teigia, kad „poregistracinius saugumo tyrimus gali atlikti tik sveikatos priežiūros specialistai"[196], direktyvoje šio teiginio nėra paminėta. Taip pat LR FĮ 56^2 straipsnio 2 dalyje akcentuojama, kad „atliekami PRST neturi kelti didesnės rizikos pacientams negu įprastai vartojant vaistinį preparatą ir neturi pažeisti pacientų teisių"[197], tuo tarpu direktyvoje tiesiog paminima, kad neintervencinių tyrimų metu turi būti užtikrinama pacientų gerovė ir teisės.[198] Akivaizdu, kad LR FĮ nuostata konkrečiau apibūdina kokio pavojaus turi būti stengiamasi išvengti negu pateikta direktyvoje.

Kitos 56^2 straipsnio dalys atkartoja Direktyvos 2010/84/ES straipsnius, tačiau LR FĮ nėra plačiai paaiškinta kaip atliekamas PRST rezultatų svarstymas FBRVK, Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo darbo grupėje bei Europos Komisijoje.

Kitas Lietuvoje galiojantis ir PRST tyrimus reglamentuojantis teisės aktas yra Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas Nr. V-367 „Dėl pritarimo atlikti poregistracinį vaistinio preparato saugumo tyrimą išdavimo tvarkos aprašo, paraiškos gauti pritarimą atlikti poregistracinį vaistinio preparato saugumo tyrimą formos, pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas siuntimo į „Eudravigilance" duomenų bazę ir vaistinių preparatų, įregistruotų iki 2012 m. liepos 21 d. arba įregistruotų tik Lietuvos Respublikoje, periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų teikimo Europos vaistų agentūrai tvarkos aprašo, Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainėje skelbtinos informacijos, susijusios su farmakologiniu budrumu, sąrašo patvirtinimo". Šiuo įsakymu patvirtintas „Pritarimo atlikti poregistracinį vaistinio preparato saugumo tyrimą išdavimo tvarkos aprašas"[199]. Įsakymo bendrosiose nuostatose pažymima, kad aprašas taikomas PRST, kuriuos įpareigoja atlikti VVKT, esant duomenims apie vaistinio preparato keliamą riziką arba PRST atliekamiems vaistinio preparato registruotojo iniciatyva.

[195] *Supra* note 1.
[196] *Ibid*.
[197] *Ibid*.
[198] *Supra* note 10.
[199] *Supra* note 146.

Bendrųjų nuostatų 5 dalis dar tiksliau apibūdina nei LR FĮ 56^2 straipsnio 2 dalis pacientų apsaugą t.y. „atliekant poregistracinį saugumo tyrimą gauta informacija apie tiriamojo asmens sveikatos būklę, diagnozę, prognozę, gydymą ir kitus su tiriamojo sveikata susijusius asmeninio pobūdžio faktus yra konfidenciali ir gali būti teikiama tik Lietuvos Respublikos pacientų teisių ir žalos sveikatai atlyginimo įstatymo nustatyta tvarka.“ [200] Pabrėžtina, kad asmens sveikatos duomenys yra reglamentuojami kitu įstatymo galią turinčiu teisės aktu. Taip pat bendrosiose nuostatose pažymima PRST dalyvaujančių vaistinių preparatų apmokėjimo tvarka, ko nebuvo prieš tai galiojančiuose teisės aktuose. Jeigu PRST atliekamas vaistinio preparato registruotojo iniciatyva su kompensuojamaisiais vaistiniais preparatais arba su centralizuotu būdu perkamais vaistiniais preparatais, kurių įsigijimo išlaidos dengiamos iš PSDF biudžeto lėšų, tokiu atveju vaistinio preparato registruotojas vaistinius preparatus teikia nemokamai, tačiau yra išimtinis atvejis, kai vaistinio preparato registruotojui nereikia apmokėti tiriamojo vaistinio preparato išlaidų. Jeigu vaistinis preparatas registruotas centrinės registracijos būdu arba PRST įtrauktas į rizikos valdymo planą, tada vaistinio preparato išlaidos dengiamos iš PSDF biudžeto lėšų. Pagal anksčiau galiojusią tvarką PRST galėjo būti atliekami tik su nekompensuojamais vaistais ir visas išlaidas turėdavo padengti vaistinio preparato registruotojas.[201]

Toliau įsakyme reglamentuojami dokumentai, kuriuos vaistinio preparato registruotojas turi pateikti VVKT norėdamas pradėti PRST. Be protokolo reikalinga taip pat pateikti PRST užpildytą paraiškos formą, patvirtintą taip pat šiuo įsakymu (3 priedas).[202] Paraiškos formoje pateikiama apibendrinta informacija apie tyrimą t.y. informacija apie vaistinį preparatą (pavadinimas, stiprumas, farmacinė forma ir kt.), PRST (pavadinimas, protokolo numeris, tyrimo pradžios ir pabaigos datos), vaistinio preparato registruotoją, tyrimo centrus, tyrėjų sąrašą, užmokestį. Tyrimo protokolas turi atlikti reikalavimus nurodytus Reglamente (ES) Nr. 520/2012 (2 priedas). Gautus dokumentus dėl PRST atlikimo pritarimo nagrinėja VVKT Klinikinių tyrimų taryba sudaryta iš ekspertų. Ji gali priimti sprendimą išduoti pritarimą atlikti PRST arba jo neišduoti. Neišdavimo pagrindas nurodytas LR FĮ 56^2 straipsnio 6 dalyje. Kaip nurodyta aprašo 13 dalyje „pritarimas atlikti PRST galioja iki PRST pabaigos datos“[203]. Jeigu VVKT priėmė sprendimą neišduoti pritarimo atlikti PRST, tuomet per 10 darbo dienų apie tai informuoja vaistinio preparato registruotoją. Šis savo ruožtu, atsižvelgęs į VVKT nurodytas pastabas ir jas pataisęs gali per 3 mėnesių laikotarpį vieną kartą pakartotinai pateikti PRST protokolą. Pritarimo atlikti PRST išdavimo tvarkos aprašas įpareigoja vaistinio preparato registruotoją PRST atlikti vadovaujantis paraiškoje pateiktais terminais. Aprašo 15-18 dalys reglamentuoja tyrimo pradžią

[200] *Supra* note 146.
[201] *Ibid.*
[202] *Ibid.*
[203] *Ibid.*

ir pabaigą. Pirmiausiai, jeigu uždelsiama pradėti PRST, turi būti atitinkamai per 10 darbo dienų informuojama VVKT. PRST pradedant bet kurią kitą datą nei nurodyta PRST paraiškoje, prieš 3 darbo dienas turi būti pranešama VVKT apie tyrimo pradžią. Jeigu PRST nepradedamas per vienerius metus nuo pritarimo išdavimo, VVKT panaikina išduoto pritarimo atlikti PRST galiojimą ir atitinkamai vaistinio preparato regisruotojas turi pateikti naują paraišką pradėti PRST. Apie tyrimo nutraukimą VVKT turi būti pranešama ne vėliau kaip per 3 darbo dienas po PRST nutraukimo. Šie terminai anksčiau nebuvo reglamentuoti anksčiau galiojusiuose teisės aktuose, todėl jų atsiradimas sugriežtino vaistinio preparato registruotojų veiksmus susijusius su PRST.[204]

„Pritarimo atlikti PRST išdavimo tvarkos aprašu" taip pat naujai reglamentuojami PRST paraiškos ir protokolo keitimai. Aprašo 19 dalis nurodo, kad pasikeitus PRST paraiškos duomenims, kurie tiesiogiai nepriklauso nuo vaistinio preparato registruotojo (pvz.: telefono numeris, adresas), arba paraiškoje nurodytas asmuo ryšiams, tokiu atveju vaistinio preparato registruotojas turi pranešti per 10 darbo dienų VVKT[205]. Jeigu vaistinio preparato registruotojas nori pakeisti kitus duomenis, kurie gali turėti įtakos PRST (pvz.: pakeisti tyrime dalyvaujančių pacientų skaičių, atlikti tyrimo centrų pakeitimus), tuomet prieš 20 darbo dienų iki pakeitimų atlikimo turi būti apie tai pranešama VVKT su pagrindimu. VVKT atitinkamai vertinama pakeitimus ir jeigu nepritaria pakeitimams per 10 darbo dienų nuo pranešimo gavimo pateikia raštu vaistinio preparato registruotojui argumentuotas priežastis kodėl nesutinka su siūlomais atlikti keitimais. Jeigu po 10 darbo dienų nuo prašymo pateikimo VVKT nepateikia nepritarimo keitimams, tuomet vaistinio preparato registruotojas gali atlikti pakeitimus.[206] Norint atlikti protokolo keitimus pirmiausiai reikia įvertinti ar norimi atilikti keitimai yra esminiai ar ne. Apraše apibrėžiama kas yra esminiai keitimai, t.y. „poregistracinių saugumo tyrimų keitimai laikomi esminiais, kai tikėtina, kad jie bus reikšmingi tiriamųjų asmenų fiziniam ar psichiniam integralumui ar saugumui, arba kai jie gali turėti įtakos poregistracinio saugumo tyrimo duomenims ir jų vertinimui"[207]. Norėdamas atlikti esminį keitimą vaistinio preparato registruotojas turi pateikti VVKT PRST esminio keitimo paraišką, kurioje turi būti nurodyta administracinė informacija bei siūlomi esminiai keitimai bei jų pagrindas. VVKT išanalizavusi siūlomus esminius keitimus per 30 dienų nuo paraiškos gavimo priima sprendimą išduoti pritarimą daryti nurodytus keitimus arba jo neišduoti, jeigu esminiai keitimai skatina vartoti vaistą, neatitinka tyrimo tikslų arba perkvalifikuoja PRST į klinikinį tyrimą. Svarbu prabrėžti,

[204] *Supra* note 146.
[205] *Ibid.*
[206] *Ibid.*
[207] *Ibid.*

kad neesminiai keitimai protokole gali būti daromi be VVKT informavimo, tačiau jie turi būti dokumentuojami.[208]

Prasidėjus PRST VVKT turi teisę prašyti vaistinio preparato registruotojo pateikti PRST protokolą su visais keitimais bei PRST vykdymo tarpinę ataskaitą, o vaistinio preparato registruotojas privalo pateikti atitinkamai per 10 darbo dienų nuo prašymo gavimo PRST protokolą su atliktais esminiais ir neesminiais keitimais ir (ar) per 30 dienų PRST vykdymo tarpinę ataskaitą[209].

Visi VVKT išduoti pritarimai tiek dėl PRST atlikimo, tiek PRST protokolo keitimo, tiek dėl PRST išduoto pritarimo panaikinimo skelbiami per 3 darbo dienas nuo jų priėmimo dienos VVKT interneto svetainėje www.vvkt.lt. VVKT priimti sprendimai gali būti skundžiami LR administracinių bylų teisenos įstatyme nustatyta tvarka.

Šiuo metu Lietuvoje vyksta vienas PRST, kuriam leidimas išduotas 2012 m. lapkričio mėn. 30 d. VVKT duomenimis, nuo 2012 m. liepos mėn. įsigaliojus direktyvai ir reglamentui PRST paraiškų atlikti tyrimą tik Lietuvoje, vaistinio preparato registruotojo iniciatyva, gaunama labai mažai, nes vaistinių preparatų registruotojams yra naudingiau gauti pritarimą iš FBRVK, dėka kurio, tyrimą galima atlikti pasirinktinai keliose šalyse. VVKT istorijoje nėra buvę atvejų, kai tarnyba būtų pasinaudojusi savo teise ir reikalavusi iš vaistinių preparatų registruotojų atlikti PRST.

2.6. Poregistracinių tyrimų teisinis reglamentavimas Jungtinėse Amerikos Valstijose

Poregistracinius tyrimus JAV reglamentuoja Maisto ir Vaistų Agentūros pakeitimų akto devintojo skyriaus 355 (o) skirsnis [210]. Šis dokumentas neįvardija atskirai saugumo ar veiksmingumo tyrimų. Poregistracinių tyrimų sąvoka apima abi šias tyrimų rūšis.

Poregistracinių tyrimų reglamentavimas JAV taip pat pasikeitė su Maisto ir Vaistų Agentūros pakeitimų akto įsigalioju 2007 m. Prieš įsigaliojant teisės akto pakeitimams, Maisto ir Vaistų Agentūra galėdavo prašyti atlikti poregistracinius tyrimus tik tam tikrais atvejais:

- siekiant pademonstruoti tam tikro vaistinio preparato naudą;
- esant poreikiui atlikti tyrimus su vaikais remiantis 505B Akto skirsniu;
- remiantis Akto poskyriais I ir H, kur tyrimas tyri įrodyti vaisto saugumą ir naudingumą jį vartojant. [211]

[208] *Supra* note 146.
[209] *Ibid.*
[210] *Supra* note 154.
[211] *Supra* note 153.

Tai rodo, kad Maisto ir Vaistų Agentūra turėjo ribotas galimybes pati inicijuoti poregistracinius tyrimus, nes tam neturėjo teisinio pagrindo. Įsigaliojus pakeitimams Maisto ir Vaistų Agentūra gali reikalauti iš vaistinių preparatų registruotojų atlikti poregistracinius ar klinikinius tyrimus registruojant vaistą ar jam jau esant rinkoje, siekiant įvertinti naują vaisto saugumo informaciją. 355 (o) skirsnis taikomas tik receptiniams vaistiniams preparatams, kurie yra registruoti pagal to paties teisės akto 355 (b) skirsnį bei biologiniams preparatams, kurie patvirtinti Visuomenės sveikatos priežiūros tarnybos aktu.[212] 355 (o)(3)(B) paragrafas įvardija pagrindinius minėtų tyrimų tikslus, t.y. kad turi būti įvertinta žinoma sunki rizika susijusi su vaisto vartojimu, taip pat galimi signalai apie vaisto pavojų žmogaus sveikatai. Svarbu, kad šiais tyrimais būtų identifikuota netikėta sunki rizika, kai iš žinomų duomenų kyla abejonių dėl jos potencialaus atsiradimo. Maisto ir Vaistų Agentūros sekretoriatas apie reikalavimą atlikti poregistracinį ar klinikinį tyrimą vaistinio preparato registruotoją informuoja specialiu laišku, kuriame nurodoma, kuo remiantis yra prašoma atlikti būtent tam tikrą tyrimą. Vaistinių preparatų registruotojai taip pat yra įpareigoti pateikti bet kokią prašomą informaciją susijusią su poregistraciniais ar klinikiniais tyrimais, remiantis 355(o)(3)(E)(ii) paragrafu. Į šią informaciją dažniausiai įeina: tyrimo tvarkaraštis, kuriame aiškiai apibrėžti tyrimo etapai laiko atžvilgiu; periodinės tyrimo ataskaitos bei bet kokia kita informacija susijusi su vaisto saugumu. Vaistinio preparato registruotojai gavę laišką iš Maisto ir Vaistų Agentūros su įpareigojimu atlikti tyrimą pirmiausia turi paruošti juodraštinį tyrimo protokolo variantą ir pateikti Maisto ir Vaistų Agentūros įvertinimui. Jeigu Agentūrai kyla papildomų klausimų dėl tyrimo atlikimo, tuomet yra rengiamos diskusijos tarp Agentūros ir vaistinio preparato registruotojo, kad būtų prieita bendro susitarimo dėl tyrimo vykdymo. 355 (o)(3)(F) paragrafas apibrėžia, vaistinių preparatų registruotojai gali ginčyti reikalavimą atlikti poregistracinį ar klinikinį tyrimą.[213]

Taigi, akivaizdu, kad ir JAV poregistracinius tyrimus reglamentuojantys teisės aktai vis atsinaujina, sugriežtindami anksčiau galiojusias tvarkas. Lyginant galiojančią dabartinę tvarką ES ir JAV matosi, kad ES teisės aktai detaliau aprašo poregistracinių tyrimų atlikimo ir vertinimo tvarką, kai tuo tarpu JAV pagrindinis teisės aktas reglamentuojantis poregistracinius tyrimus tik nurodo atvejus kada gali būti pradėti tokio pobūdžio tyrimai.

[212] Guidelines of postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.
[213] *Supra* note 154.

IŠVADOS

1. Pacientams, vartojantiems vaistinius preparatus, visada yra rizika patirti vaistų sukeliamas nepageidaujamas reakcijas. Siekiant šią riziką sumažinti ar jos visai išvengti yra kuriamos vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemos, kurių dėka yra analizuojama bei vertinama visa saugumo informacija susijusi su vaisto neigiamu poveikiu pacientui. Į vaistinio preparato rizikos valdymo sistemą įeina ir poregistraciniai saugumo tyrimai, kurie atliekami stengiantis nustatyti naujus vaistinio preparato keliamus pavojus visuomenės sveikatai vaistui esant rinkoje.

2. Nuo 2012 m. liepos mėn., įsigaliojus Direktyvai 2010/84/ES ir Reglamentui (ES) Nr. 1235/2010 vaistinio preparato rizikos valdymo planas tapo privalomas kiekvienam Europos Sąjungoje esančiam vaistui, taip pat į teisės aktus įtraukta prievolė vaistinio preparato registruotojui, be išimčių, turėti veikiančią rizikos valdymo sistemą, kompetentingoms institucijoms atsirado įpareigojimas skelbti rizikos valdymo planų santraukas, reglamentuotas tapo rizikos valdymo plano šablonas ir jo pateikimo terminai. Poregistracinių saugumo tyrimų srityje pasikeitė protokolo pridavimo dėl pritarimo atlikti tyrimą tvarka, nuo šiol protokolas beveik visai atvejais teikiamas Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui. Lietuvos teisės aktuose taip pat yra aprašytas vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemos ir poregistracinių saugumo tyrimų reglamentavimas, tačiau vaistų kontrolę atliekanti institucija Lietuvoje nevykdo Farmacijos įstatyme numatytos pareigos vertinti rizikos valdymo planus bei skelbti rizikos valdymo planų santraukas interneto svetainėje.

3. Jungtinėse Amerikos Valstijose vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemą bei poregistracinius saugumo tyrimus reglamentuoja Maisto ir Vaistų Agentūros pakeitimų aktas. JAV rizikos vertinimo ir mažinimo strategija visiems vaistiniams preparatams nėra privaloma. Pagal minėtą aktą Maisto ir Vaistų Agentūra gali reikalauti iš vaistinių preparatų registruotojų pateikti šią strategiją, kai Agentūros ekspertams nėra aiškus vaisto naudos ir rizikos santykis. Europos Sąjungoje galioja griežtesnė tvarka, įpareigojanti vaistinių preparatų registruotojus parengti rizikos valdymo sistemą kiekvienam vaistui. Tiek JAV, tiek ir ES reikalavimai poregistraciniams saugumo tyrimams yra panašūs tik ES teisės aktai detaliau reglamentuoja poregistracinių saugumo tyrimų atlikimo ir vertinimo tvarką.

REKOMENDACIJOS

1. Lietuvos teisės aktuose numatyti sankcijas kompetentingoms institucijoms už Farmacijos įstatyme minimų farmakologinio budrumo teisės normų, pavyzdžiui 52 straipsnio 5 dalies nevykdymą, įpareigojant į valstybės biudžetą sumokėti tam tikro dydžio baudą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. [1965] OJ L22.

2. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. [2010] OJ L 348/74.

3. Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. balandžio 4 d. direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo. [2001] OL L 121/34.

4. Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. lapkričio 6 d. direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus. [2001] OL L 311/67.

5. Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas 2004 m. kovo 31 d. Nr.726/2004, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų agentūrą. [2004] OL L 136/1.
Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. balandžio 4 d. direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo.[2001] OL L 121/34.

6. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2010 m. gruodžio 15 d. Nr.1235/2010, kuriuo iš dalies keičiamos Reglamento (EB) Nr.726/2004, nustatančio Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiančio Europos vaistų agentūrą, nuostatos dėl žmonėms skirtų vaistų farmakologinio budrumo, ir Reglamentas (EB) Nr.1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų. [2010] OL L 348/1.

7. Komisijos įgyvendinimo Reglamentas (ES) 2012 m. birželio 19 d. Nr. 520/2012, dėl farmakologinio budrumo veiklos, numatytos Europos Parlamento ir Tarybos reglamente (EB) Nr. 726/2004 ir Europos Parlamento ir tarybos direktyvoje 2001/83/EB, vykdymo. [2012] L 159/1.

8. Tarybos 1993 m. liepos 22 d. reglamentas 2309/93/EEB, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo bei priežiūros tvarką ir įsteigiantisEuropos vaistų vertinimo agentūrą. [1993] OL L 214/1.

9. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentui (ES) Nr. 536/2014 dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/20/EB. [2014] OL L 158/1.

Lietuvos Respublikos teisės aktai:

10. Lietuvos Respublikos biomedicininių tyrimų etikos įstatymas. Valstybės žinios. 2004, Nr. 68-2371

11. Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas. Valstybės žinios. 2006, Nr. 78-3056.

12. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 1998 m. birželio 12 d. įsakymas Nr. 320 „Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių“. Valstybės žinios. 1998, Nr. 57-1608.

13. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013 m. balandžio 24 d. įsakymas Nr. V-367 „Dėl pritarimo atlikti poregistracinį vaistinio preparato saugumo tyrimą išdavimo tvarkos aprašo, paraiškos gauti pritarimą atlikti poregistracinį vaistinio preparato saugumo tyrimą formos, pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas siuntimo į “Eudravigilance” duomenų bazę ir vaistinių preparatų, įregistruotų iki 2012 m. liepos 21 d. arba įregistruotų tik Lietuvos Respublikoje, periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų teikimo Europos vaistų agentūrai tvarkos aprašo, Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainėje skelbtinos informacijos, susijusios su farmakologiniu budrumu, sąrašo patvirtinimo”. Valstybės žinios, 2013, Nr.42-2072.

14. 2004 m. liepos 14 d. įsakymas Nr.1A-406 „Dėl vaistinio preparato poregistracinio saugumo tyrimų vykdymo tvarkos“. Valstybės žinios. 2004, Nr. 113-4265.

Kitų šalių teisės aktai:

15. The Medicines act 1968 [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-09-25]. <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1968/67>.

16. The United States Federal Federal Food Drug and Cosmetic Act of 2004 [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-11-03].
< http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdcact/>

17. The United States Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-11-03].
http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/FullTextofFDAAALaw/default.htm.

Specialioji literatūra:

18. Antanavičienė, K., Daunoras, G. Veterinarijos farmakologinis budrumas ES ir Lietuvoje 2009 metais. *Vetinfo*. 2010, 3(71):20-25.

19. Antanavičienė, K., Daunoras, G. Farmakologinis budrumas Lietuvoje. *Vetinfo*. 2011, 4(78).

20. Arlett, P., et al. Proactively managing the risk of marked drugs experince with EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Nature reviews Drug Discovery, 2014; 13:395-397.

21. Aronson, J., et al. Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2012, p. 2.

22. Baciu, A,. Stratton, K., Burke, S. For the Committee on the Assessment of the US Drug Safety System (2006) The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public . Washington, DC: National Academies Press.

23. Borg, J., et al. Strengthening and Rationalizing Pharmacovigilance in the EU: Where is Europe Heading to? Drug Saf, 2011; 34(3):187-197.

24. Calvo, B., Zuniga, L. EU's New Pharmacovigilance Legislation: Consideration for Biosimilars. *Drug Saf.* 2014, 37:9-18.

25. Cluxton, R., et al. Impact of regulatory labeling for troglitazone and rosiglitazone on hepatic enzyme monitoring compliance: findings from the state of Ohio medicaid program. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2005, 14(1): 1–9.

26. Dolores, M., Lopez, C. Pharmacovigilance and risk managment in the EU. *Pharmaceuticals Policy Law*. 2013, 15: 71-84.

27. Domenech, G. New European legislation on pharmacovigilance. *Pharmaceuticals Policy and Law.* 2013, 13:7-27.

28. Edwards, R., et al. Global Drug Surveillance: The WHO Programme for International Drug Monitoring. Textobook of pharmacoepidemiology. John Wiley & Sons, Chichester, 2006. P. 117–136

29. Eichler, G., et al. Safe drugs and the cost of good intentions. *N Engl J Med*. 2009, 360:1378–1380.

30. Frau, S., et al. Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety? *Eur J Clin Pharmacol.* 2010, 66:785-790.

31. Furberg, C., Pitt, B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005, 2(5): 205–7.

29. Garattini, S., Chalmers, I. Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ*. 2009, 338:804–807

32. Geiling, K. Connon, R. Pathogenic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. *JAMA*. 1938;111(10):919-926.

33. Harmark, L., Grootheest K. Web-based intensive monitoring: from passive to active drug surveillance. *Expert opin. Drug Saf.* 2012, 11(1):45-51.

34. Hauben M, Bate A. Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data. *Drug Discovery Today*. 2009, 14(7-8): 343-357.

35. Jepsen, P., et al. Interpretation of observational studies. *Heart.* 2004, 90:956-960.

36. Layton, D., Shakir, S. Specialist Cohort Event Monitoring Studies: A New Study Method for Risk Managment in Pharmacovigilance. *Drug Saf. 2015*, 38:153–163.

37. Mann, R., et al. Pharmacovigilance. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd, 2007, p. 556.

38. Mayall, S., Banerjee, A. Therapeutic risk managment of medicnes. Cambridge: Woodhead Publishing, 2014, p. 138.

39. McBride, WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1961, 2:1358.

40. Moore, TJ., et al. The FDA and new safety warnings. *Arch Intern Med*. 2012, 172(1):78–80.

41. Routledge, P. 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet*. 1998, 18;351(9110):1200-1.

42. Simon, R., Shuman, D. Therapeutic Risk Management of Clinical-Legal Dilemmas: Should It Be a Core Competency? J Am Acad Psychiatry Law. 2009, 37:155–61.

43. Stakišaitis, D.; Danila, E. Farmakologinio budrumo pagrindai. Metodinės rekomendacijos. Vilnius: Žygimantų spaustuvė, 2003

44. Thiese, M. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochemia Medica.* 2014, 24(2)199-210.

45. Waller, P. An introduction to pharmacovigilance. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2010, p. 69.

46. Wawersik, J. History of chloroform anesthesia. *Anaesthesiol Reanim.* 1997, 22(6):144-52.

47. Wu, Y., Makuch, R. Sample size for post-marketing safety studies based on historical controls. *Pharmacoepidemiology And Drug Safety*. 2010, 19(8): 869-875.

Elektroniniai šaltiniai:

48. European Commission. Citizen's summary: legal proposals on pharmacovigilance [interaktyvus]. [periūrėta 2015-10-02]. <http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance/en_summary_phvg_en.pdf >

49. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. FAQ - EU-PAS Register [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-11-04]. <http://www.encepp.eu/encepp_studies/documents/FAQ_EUPASRegister.pdf>

50. Europos Vaistų Agentūros internetinis puslapis [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-11-03]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/PRAC/people_listing_000112.jsp&mid=WC0b01ac058058f328

51. Europos Vaistų Agentūros internetinis puslapis [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-11-03]. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp>

52. Food and Drug Administration (FDA) (2005a) Guidance for industry: Premarketing risk assessment [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-11-04]. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126958.pdf>

53. Food and Drug Administration (FDA) (2005b) Guidance for industry: Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-11-04]. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/.Guidances/UCM126834.pdf>

54. Food and Drug Administration (FDA) (2005c) Guidance for industry: development and use of risk minimisation action plans [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-11-04]. <www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126830.pdf>

55. Guideline on good pharmacovigilance practices. Module V- Risk management systems [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-10-08]. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp>

56. Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-09-05]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf

57. Guideline on goog pharmacovigilance practices. Module VIII – Post-authorisation safety studies [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-10-08]. <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf>

58. Maisto ir Vaistų Agentūros internetinis puslapis [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-11-04]. <http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/>

59. Questions and answers on the risk management plan (RMP) summary [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-10-08]. < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/05/WC500166101.pdf>

60. Questions and Answers to support the implementation of the Pharmacovigilance legislation - UPDATE, NOVEMBER 2012 [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-10-15]. <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127658.pdf>

61. Pabrėžienė, N. Retrospektyvioji Lietuvos veterinarijos farmakologinio budrumo apžvalga nuo 2004 iki 2013 metų. Kaunas. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, 2014. Magistro baigiamasis darbas [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-09-15]. < http://vddb.library.lt/fedora/get/LT-eLABa-0001:E.02~2014~D_20140305_140211-26969/DS.005.0.01.ETD>

62. Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [interaktyvus]. [žiūrėta 2015-11-03]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm172001.pdf>

63. Prieto L. Post-authorisation studies in Europe: bridging the gap between regulatory and health technology assessment (HTA) stakeholder needs by better design of studies. London, 2013 [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-10-05]. <http://www.encepp.eu/events/documents/Prieto_ISPOR_06_Nov_13.pdf>

64. Rastauskienė, A. Vilniaus mieste farmacijos specialistų dalyvavimo farmakologinio budrumo sistemoje vertinimas. Kaunas. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, 2014. Magistro baigiamasis darbas [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-09-15]. <http://vddb.library.lt/fedora/get/LT-eLABa-0001:E.02~2014~D_20141222_160848-84168/DS.005.0.01.ETD>

65. Risk Evaluation and Mitigation Strategies: Modifications and Revisions. Guidance for Industry. 2015 [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-11-04]. http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm441226.pdf

66. Šiurkienė, L. Farmakologinio budrumo teisinis reglamentavimas. Vilnius. Mykolo Romerio universitetas, 2012. Magistro baigiamasis darbas [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-09-15]. <http://vddb.laba.lt/fedora/get/LT-eLABa-0001:E.02~2012~D_20120703_131018-48035/DS.005.0.01.ETD>

67. The importance of pharmacovigilance, 2002, WHO 48 [interaktyvus]. [žiūrėta 2015-09-05]. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>

68. US Food and Drug Administration (2012) Centre for Drug Evaluation and Research. Guidance drug safety information – FDA's Communication to Public [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-09-15]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM295217.pdf>

69. US Food and Drug Administration (2008) Department of Health and Human Services. The Sentinel Initiative: National Strategy for Monitoring Medical Product Safety [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-09-15]. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/FDAsSentinelInitiative/UCM124701.pdf>

70. Valaika, G. Visuomenės vaistinėje dirbančių farmacijos specialistų nuomonė apie farmakologinį budrumą ir patirits tikiant informaciją gyventojams apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą. Kaunas. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, 2014. Magistro baigiamasis darbas [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-09-15]. < http://vddb.library.lt/fedora/get/LT-eLABa-0001:E.02~2014~D_20140630_134304-53222/DS.005.0.01.ETD>

71. VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in The European Union [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-09-06]. < http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf >

72. VOLUME 10 of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Questions and Answers, Version 9.0, August 2011, Question 1.9 [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-10-08]. <http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/ctqa_2011-08.pdf>

73. World Health Organisation [interaktyvus]. [peržiūrėta 2015-09-25].< http://www.who.int/en/>

SANTRAUKA

Magistro darbe nagrinėjami poregistracinės vaistinių preparatų priežiūros dalių t.y. rizikos valdymo sistemos ir poregistracinių saugumo tyrimų teisinio reguliavimo ypatumai. Šio darbo tikslas išnagrinėti poregistracinės vaistinių preparatų priežiūros teisinį reglamentavimą rizikos valdymo bei poregistracinių saugumo tyrimų srityse. Tikslui pasiekti išsikelti uždaviniai: išanalizuoti rizikos valdymo sistemos ir poregistracinių saugumo tyrimų sampratą; įvertinti rizikos valdymo sistemos bei poregistracinių saugumo tyrimų teisinio reglamentavimo pokyčius Lietuvoje ir Europos Sąjungoje dešimties metų laikotarpiu; teisės aktų analizės būdu išnagrinėti rizikos valdymo sistemą bei poregistracinių saugumo tyrimų priežiūrą reglamentuojančius teisės aktus Jungtinėse Amerikos Valstijose ir palyginti su Europos Sąjungoje galiojančia tvarka.

Pirmame darbo skyriuje nustatyta, kad poregistracinė vaistinių preparatų priežiūra susideda iš atskirų dalių į kurias įeina vaistinio preparato rizikos valdymo sistema bei poregistraciniai saugumo tyrimai. Išnagrinėjus minėtas dalis prieita prie išvados, kad siekiant sumažinti ar visai išvengti vaistų keliamos pacientams rizikos yra kuriamos vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemos, kurių dėka yra analizuojama bei vertinama visa saugumo informacija susijusi su vaisto neigiamu poveikiu pacientui ir atliekami poregistraciniai saugumo tyrimai, kuriais stengiamasis nustatyti naujus vaistinio preparato keliamus pavojus visuomenės sveikatai.

Išnagrinėjus vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemos ir poregistracinių saugumo tyrimų teisinį reglamentavimą Europos Sąjungoje bei Lietuvoje, buvo nustatyta, kad nuo 2012 m. liepos mėn. įsigalioję teisės aktų pakeitimai vaistinio preparato rizikos valdymo sistemos ir poregistracinių saugumo tyrimų srityse užtikrina didesnį skaidrumą šiose srityse.

Palyginus Europos Sąjungos bei Jungtinių Amerikos Valstijų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemą bei poregistracinius saugumo tyrimus reglamentuojančius teisės aktus prieita prieš išvados, kad reikalavimai šioms poregistracinių vaistinių preparatų priežiūros dalims yra panašūs, tačiau Europos Sąjungoje galiojanti dokumentų pateikimo tvarka yra griežtesnė.

SUMMARY

The subject of this master‘s thesis is legislation of post-authorization drug surveillance risk management system and post-autgorization safety studies. The aim of this thesis is to evaluate legislation of risk management system and post-registration safety studies. To achieve the aim of the thesis these objectives were formed: to analyse the concept of risk management system and post-authorization safety studies; to evaluate the changes in legislation of risk management system and post-authorization safety studies in Lithuania and European Union in the period of 10 years; by the means of legal act analysis examinate the legislation of risk management system and post-authorization safety studies in USA and compare with situation in European Union.

First part of the thesis shows that post-authorization drug surveillance consist of following parts: drug risk management system and post-authorization safety studies. After evaluating these parts conclusion was made that drug risk management systems are created to minimise or eliminate the potential drug risk for the patient. These systems analyse and evaluate all the safety concerns available about the drugs adverse reactions and make additional post-authorization studies. The studies are trying to find new potential risks.

After evaluating the legislation of drug risk management systems and post-authorization studies in Lithuania and European Union, it was noted that since July 2012 the new changes in legal acts of risk management system and post-registration safety studies ensure more transparency in these fields.

After comparison the legislation of drug risk management systems and post-authorization studies in the USA and in the European Union it was noted that the requirements for the mentioned parts of post-authorization drug surveillance are very similar, but the mechanism for the document application is more strict in the European Union.

PRIEDAI

1 PRIEDAS. Rizikos valdymo planas

Rizikos valdymo planas sudarytas iš šių modulių:

I dalis. Vaisto (-ų) apžvalga

II dalis. Saugumo specifikacija

SI modulis. Indikacijos (-ų) epidemiologija ir tikslinė populiacija (-os)

SII modulis. Saugumo specifikacijos ikiklinikinė dalis

SIII modulis. Poveikis atliekant klinikinį tyrimą

SIV modulis. Populiacijos, netirtos atliekant klinikinius tyrimus

SV modulis. Poregistracinė patirtis

SVI modulis. Papildomi ES reikalavimai saugumo specifikacijai

SVII modulis. Nustatyti ir galimi pavojai

SVIII modulis. Su saugumu susijusių klausimų santrauka

III dalis. Farmakologinio budrumo planas (įskaitant poregistracinius saugumo tyrimus)

IV dalis. Poregistracinių veiksmingumo tyrimų planai

V dalis. Rizikos mažinimo priemonės (įskaitant rizikos mažinimo veiklos veiksmingumo vertinimą)

VI dalis. Rizikos valdymo plano santrauka

VII dalis. Priedai

2 PRIEDAS. Poregistracinių saugumo tyrimų protokolų, santraukos ir galutinės tyrimų ataskaitos

1. Tyrimo protokolo forma

1. Antraštė: informacinio pobūdžio antraštė, kurioje vartojami bendri terminai, nurodomas tyrimo planas ir susijęs vaistas, medžiaga arba vaistų klasė, taip pat paantraštė su versijos numeriu ir paskutinės versijos data.

2. Rinkodaros leidimo turėtojas.

3. Atsakingosios šalys, taip pat visų bendradarbiaujančių institucijų ir kitų susijusių vietų, kuriose atliekami tyrimai, sąrašas.

4. Reziumė – atskira tyrimo protokolo santrauka, įskaitant tokius poskirsnius:

a) antraštė ir paantraštė, nurodant protokolo versiją bei datą ir pagrindinio autoriaus pavardę bei organizaciją, kuriai jis priklauso;

b) logiškas išaiškinimas ir pagrindas;

c) mokslinių tyrimų problema ir tikslai;

d) tyrimo planas;

e) populiacija;

f) kintamieji;

g) duomenų šaltiniai;

h) tyrimo apimtis;

i) duomenų analizė;

j) etapai.

5. Pakeitimai ir atnaujinimas: visi tyrimo protokolo pakeitimai ir jo atnaujinimas po duomenų rinkimo pradžios, taip pat pakeitimo ar atnaujinimo pagrindimas, pakeitimo data ir nuoroda į pakeistą protokolo skirsnį.

6. Etapai. Lentelė su toliau išvardytų etapų numatytomis datomis:

a) duomenų rinkimo pradžia;

b) duomenų rinkimo pabaiga;

c) tyrimo pažangos ataskaita (-os), kaip nurodyta Direktyvos 2001/83/EB 107m straipsnio 5 dalyje;

d) tarpinė (-s) tyrimo rezultatų ataskaita (-os) (jei taikoma);

e) galutinė tyrimo rezultatų ataskaita.

7. Logiškas išaiškinimas ir pagrindas: pavojaus (-ų) saugumui aprašymas, rizikos valdymo priemonių saugumo duomenys, dėl kurių rinkodaros leidimo turėtojas buvo įpareigotas atlikti tyrimą.

8. Mokslinių tyrimų problema ir tikslai, vadovaujantis nacionalinės kompetentingos institucijos, nustačiusios įpareigojimą atlikti tyrimą, sprendimu.

9. Mokslinių tyrimų metodai – mokslinių tyrimų metodų aprašymas, taip pat:

a) tyrimo planas;

b) situacija: tyrimų populiacija, t. y. asmenys, vieta, laikotarpis ir atrankos kriterijai, įskaitant įtraukimo ir išbraukimo kriterijų logišką išaiškinimą. Jeigu imtis atrenkama iš pasirinktos populiacijos, pateikiamas pasirinktos populiacijos aprašymas ir išsamiai apibūdinami atrankos metodai. Jeigu tyrimo planas yra sisteminga peržiūra arba metaanalizė, paaiškinami atrankos kriterijai ir tinkamumo tyrimams reikalavimai;

c) kintamieji;

d) duomenų šaltiniai: strategijos ir duomenų šaltiniai poveikiui, rezultatams ir visiems kitiems tyrimo tikslams svarbiems kintamiesiems nustatyti. Jeigu tyrimui bus naudojamas esamas duomenų šaltinis, kaip elektroniniai įrašai apie sveikatos būklę, pateikiama visa informacija apie duomenų įrašymo ir kodavimo tinkamumą. Jeigu atliekama sisteminga peržiūra arba metaanalizė, aprašoma mokslinių tyrimų strategija bei procesai ir visi tyrėjo duomenų patvirtinimo metodai;

e) tyrimų apimtis: numatoma tyrimų apimtis, pageidaujamas tyrimų įverčių tikslumas ir tyrimų apimties, kurios pakaktų bent vienam iš anksto numatytam pavojui su iš anksto apibrėžtu aiškumu nustatyti, apskaičiavimas;

f) duomenų tvarkymas;

g) duomenų analizė;

h) kokybės kontrolė;

i) mokslinių tyrimų metodų taikymo ribos.

10. Tiriamųjų žmonių apsauga – apsaugos priemonės, kad būtų laikomasi nacionalinių ir Sąjungos reikalavimų siekiant užtikrinti neintervencinių poregistracinių saugumo tyrimų dalyvių gerovę ir teises.

11. Nepageidaujamų reiškinių ir (arba) nepageidaujamų reakcijų valdymas ir kitų medicininiu požiūriu svarbių įvykių valdymas ir pranešimas apie juos atliekant tyrimą.

12. Tyrimo rezultatų platinimo ir skelbimo planai.

13. Nuorodos.

2. Galutinės tyrimo ataskaitos reziumė forma

1. Antraštė ir paantraštės, nurodant reziumė datą ir pagrindinio autoriaus pavardę bei organizaciją, kuriai jis priklauso

2. Raktažodžiai (ne daugiau kaip penki raktažodžiai, rodantys pagrindines tyrimų savybes)

3. Logiškas išaiškinimas ir pagrindiniai duomenys

4. Mokslinių tyrimų problema ir tikslai

5. Tyrimo planas

6. Situacija

7. Tiriamieji ir tyrimų apimtis (įskaitant atmestus tiriamuosius)

8. Kintamieji ir duomenų šaltiniai

9. Rezultatai

10. Aptarimas (įskaitant, jei reikia, tyrimų rezultatų poveikio vaisto pavojingumo ir naudingumo balansui vertinimą)

11. Rinkodaros leidimo turėtojas

12. Pagrindinių tyrėjų vardai, pavardės ir organizacijos, kurioms jie priklauso

3. Galutinės tyrimo ataskaitos forma

1. Antraštė: antraštė, kurioje vartojami bendri terminai ir nurodomas tyrimo planas; paantraštės su galutinės ataskaitos data ir pagrindinio autoriaus vardu, pavarde bei organizacija, kuriai jis priklauso.

2. Reziumė – atskira santrauka, nurodyta šio priedo 2 skirsnyje.

3. Rinkodaros leidimo turėtojas: rinkodaros leidimo turėtojo pavadinimas (arba vardas ir pavardė) ir adresas.

4. Tyrėjai: vardai ir pavardės, pareigos, moksliniai laipsniai, adresai ir organizacijos, kurioms priklauso pagrindinis tyrėjas ir visi kiti tyrėjai, taip pat visų bendradarbiaujančių pagrindinių institucijų ir kitų susijusių vietų, kuriose atliekami tyrimai, sąrašas.

5. Etapai. Šių etapų datos:

a) duomenų rinkimo pradžia (numatyta ir faktinė data);

b) duomenų rinkimo pabaiga (numatyta ir faktinė data);

c) tyrimo pažangos ataskaita (-os);

d) tarpinė (-s) tyrimo rezultatų ataskaita (-os) (jei taikoma);

e) galutinė tyrimo rezultatų ataskaita (numatyta ir faktinė data);

f) visi kiti svarbūs tyrimo etapai, taip pat tyrimo registravimo elektroniniame tyrimų registre data.

6. Logiškas išaiškinimas ir pagrindas: su saugumu susijusių klausimų, dėl kurių buvo inicijuotas tyrimas, aprašymas ir susijusių skelbtų bei neskelbtų duomenų kritinė apžvalga, atliekant susijusios informacijos ir žinių spragų, kurias ketinama užpildyti atlikus tyrimus, vertinimą.

7. Mokslinių tyrimų problema ir tikslai.

8. Protokolo pakeitimai ir atnaujinimas: visų esminių pradinio tyrimo protokolo pakeitimų ir jo atnaujinimų po duomenų rinkimo pradžios sąrašas, taip pat pakeitimo ar atnaujinimo pagrindimas.

9. Mokslinių tyrimų metodai

9.1. Tyrimo planas: pagrindiniai tyrimo plano elementai ir šio pasirinkimo logiškas išaiškinimas.

9.2. Situacija: tyrimo situacija, vietos ir svarbios datos, įskaitant įdarbinimo laikotarpius, vėlesnes priemones ir duomenų rinkimą. Jeigu atliekama sisteminga peržiūra arba metaanalizė, – tyrimo savybės, kurios naudotos nustatant tinkamumo kriterijus, ir logiškas išaiškinimas.

9.3. Tiriamieji: bet kuri parinkta populiacija ir tiriamųjų tinkamumo kriterijai. Nurodomi dalyvių atrankos šaltiniai ir metodai, įskaitant, jei reikia, atvejo išaiškinimo metodus ir atmestų tiriamųjų skaičių bei priežastis.

9.4. Kintamieji: visi rezultatai, poveikis, požymiai, galimos paklaidos ir poveikio modifikatoriai, įskaitant veiklos apibrėžtis. Nurodomi diagnostiniai kriterijai (jei taikoma). 9.5. Duomenų šaltiniai ir matavimas: kiekvieno svarbaus kintamojo, duomenų šaltiniai ir išsamus vertinimo bei matavimo metodų aprašymas. Jeigu tyrimui buvo naudotas esamas duomenų šaltinis, kaip elektroniniai įrašai apie sveikatos būklę, pateikiama visa informacija apie duomenų įrašymo ir kodavimo tinkamumą. Jeigu atliekama sisteminga peržiūra arba metaanalizė, – visų informacijos šaltinių, strategijų, tyrimų atrankos metodų, duomenų išgavimo metodų ir visų procesų duomenims iš tyrėjų gauti arba patvirtinti aprašymas.

9.6. Klaidos.

9.7. Tyrimo apimtis: tyrimo apimtis, visų tyrimo apimties skaičiavimo ir metodų numatytai tyrimo apimčiai pasiekti logiškas išaiškinimas.

9.8. Duomenų transformavimas: duomenų transformavimas, skaičiavimas ir operacijos, įskaitant informaciją apie tai, kaip tvarkomi kiekybiniai duomenys atliekant analizes, kokios grupės buvo pasirinktos ir kodėl.

9.9. Statistiniai metodai – aprašoma:

a) pagrindinės bendrai taikomos priemonės;

b) visi atliekant tyrimą taikyti statistiniai metodai;

c) visi metodai, naudoti pogrupiams ir sąveikoms nagrinėti;

d) kokių priemonių buvo imamasi trūkstant duomenų;

e) visos jautrumo analizės;

f) bet koks tyrimo protokolo duomenų analizės plano pakeitimas, pateikiant logišką pakeitimo išaiškinimą.

9.10. Kokybės kontrolė – priemonės duomenų kokybei ir vientisumui užtikrinti.

10. Rezultatai. Skirsnis sudarytas iš šių poskirsnių:

10.1. Dalyviai: tiriamųjų skaičius kiekvienu tyrimo etapu. Jeigu atliekama sisteminga peržiūra arba metaanalizė, kiekvienu etapu nurodomas patikrintų tyrimų, kurių tinkamumas buvo įvertintas ir kurie buvo įtraukti į peržiūrą (nurodant išbraukimo priežastis), skaičius.

10.2. Aprašomieji duomenys: tyrimo dalyvių apibūdinimas, informacija apie poveikį bei galimas paklaidas ir dalyvių, kurių duomenų trūksta, skaičius. Jeigu atliekama sisteminga peržiūra arba metaanalizė, – kiekvieno tyrimo, iš kurio buvo išgauti duomenys, apibūdinimas. 10.3. Rezultatai: tiriamųjų skaičius visose pagrindinių baigčių kategorijose.

10.4. Pagrindiniai rezultatai: nekoreguoti įverčiai ir, jei taikoma, pagal paklaidas pakoreguoti įverčiai ir jų tikslumas. Jei reikia, santykinės rizikos įvertis paverčiamas absoliučia rizika prasmingu laikotarpiu.

10.5. Kitos analizės.

10.6. Nepageidaujami reiškiniai ir nepageidaujamos reakcijos.

11. Aptarimas

11.1. Pagrindiniai rezultatai: pagrindiniai rezultatai, nurodant tyrimo tikslus, pirminių tyrimų rezultatai, patvirtinantys užbaigtų poregistracinių saugumo tyrimų rezultatus ir jiems prieštaraujantys, ir, jei svarbu, rezultatų poveikis vaisto pavojingumo ir naudingumo balansui.

11.2. Apribojimai: tyrimo apribojimai atsižvelgiant į aplinkybes, kurios galėjo padaryti poveikį duomenų kokybei arba vientisumui, tyrimo metodų taikymo apribojimai ir šių problemų sprendimo būdai, galimų klaidų ir netikslumų šaltiniai ir reiškinių validavimas. Aptariamos ir galimų klaidų kryptis, ir jų dydis.

11.3. Aiškinimas: rezultatų aiškinimas atsižvelgiant į tikslus, apribojimus, analizių daugialypumą, panašių tyrimų rezultatus ir kitus svarbius įrodymus.

11.4. Apibendrinamumas.

12. Nuorodos.

3 PRIEDAS. Paraiška gauti pritarimą atlikti poregistracinį vaistinio preparato saugumo tyrimą

<table>
<tr><td colspan="3">1. Informacija apie vaistinį preparatą</td></tr>
<tr><td>1.1. Vaistinio preparato pavadinimas</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>1.2. Stiprumas</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>1.3. Farmacinė forma</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>1.4. Bendrinis veikliosios (-jų) medžiagos (-ų) pavadinimas (-ai) ir kiekis (-iai)</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>1.5. Rinkodaros ar registracijos pažymėjimo numeris</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="3">2. Informacija apie poregistracinį vaistinio preparato saugumo tyrimą</td></tr>
<tr><td>2.1. Poregistracinio saugumo tyrimo pavadinimas</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>2.2. Poregistracinio saugumo tyrimo protokolo numeris</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">2.3. Poregistracinio saugumo tyrimo vykdymo pagrindas (atitinkamą pažymėkite)</td><td>Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymo 14 str. 9 d.</td><td></td></tr>
<tr><td>Tyrimas atliekamas vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo iniciatyva.</td><td></td></tr>
<tr><td>2.4. Poregistracinio saugumo tyrimo tikslai</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">2.5. Poregistracinio saugumo tyrimo trukmė</td><td>2.5.1. Tyrimo pradžia (metai, mėnuo)</td><td></td></tr>
<tr><td>2.5.2. Tyrimo pabaiga (metai, mėnuo)</td><td></td></tr>
<tr><td>2.6. Į poregistracinį saugumo tyrimą planuojamų įtraukti pacientų skaičius</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="3">3. Informacija apie vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtoją</td></tr>
<tr><td colspan="3">3.1. Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo duomenys:
3.1.1. Pavadinimas:

3.1.2. Adresas:</td></tr>
<tr><td colspan="3">3.2. Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo asmens ryšiams duomenys:
3.2.1. Vardas ir pavardė:

3.2.2. Telefono numeris:

3.2.3. Fakso numeris:

3.2.4. El. paštas:</td></tr>
<tr><td colspan="3">3.3. Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo įgalioto asmens (jei jis teikia paraišką gavęs vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo įgaliojimus) duomenys:
3.3.1. Pavadinimas:

3.3.2. Adresas:</td></tr>
<tr><td colspan="3">3.4. Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo įgalioto asmens (jei jis teikia</td></tr>
</table>

paraišką gavęs vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo įgaliojimus) asmens ryšiams duomenys:
3.4.1. Vardas ir pavardė:

3.4.2. Telefono numeris:

3.4.3. Fakso numeris:

3.4.4. El. paštas:

4. Siūlomas poregistracinio saugumo tyrimo centras ar jų sąrašas (nurodyti pavadinimą, adresą)

5. Tyrėjų sąrašas (atskirai pagal kiekvieną tyrimo centrą)

5.1. Pagrindinio tyrėjo duomenys:
5.1.1. Vardas ir pavardė:
5.1.2. Kvalifikacija:
5.1.3. Darbovietės adresas:

5.2. Tyrėjo duomenys
5.2.1. Vardas ir pavardė:
5.2.2. Kvalifikacija:
5.2.3. Darbovietės adresas:

6. Už poregistracinį saugumo tyrimą numatoma sumokėti (litais):

6.1. Kiekvienam tyrėjui atskirai:

6.2. Kiekvienam tyrimo centrui atskirai:

7. Paraišką pateikusio asmens patvirtinimas

Aš patvirtinu, kad:
– šioje paraiškoje pateikta informacija yra teisinga;
– poregistracinis saugumo tyrimas bus atliekamas pagal tyrimo protokolą, nacionalinius ir Europos Sąjungos teisės aktus;
– pranešiu apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas;
– ne vėliau kaip per 12 mėnesių nuo duomenų rinkimo pabaigos elektroninių ryšių priemonėmis pateiksiu tyrimo ataskaitą ir tyrimo duomenų santrauką Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos.

Data:
Parašas:
VARDAS IR PAVARDĖ (spausdintomis raidėmis):

4 PRIEDAS. Prašymas dėl pritarimo vaistinio preparato poregistracinio saugumo tyrimui vykdyti

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
prie Lietuvos Respublikos sveikatos
apsaugos ministerijos viršininko 2004 m.
liepos 14 d. įsakymu Nr. 1A-406

PRAŠYMAS

DĖL PRITARIMO VAISTINIO PREPARATO POREGISTRACINIO SAUGUMO TYRIMUI VYKDYTI

200.. m..... d.
Vilnius

1. Vaistinis preparatas	Pavadinimas	
	Veiklioji medžiaga (-os)	
	Registracijos numeris	
2. Tyrimo pavadinimas		
3. Protokolo Nr.		
4. Tyrimo užsakovas		
5. Tyrimo pradžia		
6. Tyrimo pabaiga		
7. Numatomas pacientų skaičius		
8. Tyrimo tikslai		
9. Už farmakologinį budrumą atsakingo asmens vardas, pavardė, telefonas ir el. pašto adresas		

_____

(Prašymą pateikusio asmens vardas, pavardė, parašas)

_____

Forma patvirtinta Mykolo Romerio universiteto
Senato 2012 m. lapkričio 20 d. nutarimu Nr.1SN-10

PATVIRTINIMAS APIE ATLIKTO DARBO SAVARANKIŠKUMĄ

2015 - 12 - 16
Vilnius

Aš, Mykolo Romerio universiteto (toliau – Universitetas),
TEISĖS FILOSOFIJOS IR ISTORIJOS KATEDROS BIOTEISĖS
(fakulteto / instituto, programos pavadinimas)

Studentas (-ė) SIMONA KUDELIENĖ,
(vardas, pavardė)

patvirtinu, kad šis rašto darbas / bakalauro / magistro baigiamasis darbas

„POREGISTRACINĖ VAISTINIŲ PREPARATŲ PRIEŽIŪRA“:

1. Yra atliktas savarankiškai ir sąžiningai;
2. Nebuvo pristatytas ir gintas kitoje mokslo įstaigoje Lietuvoje ar užsienyje;
3. Yra parašytas remiantis akademinio rašymo principais ir susipažinus su rašto darbų metodiniais nurodymais.

Man žinoma, kad už sąžiningos konkurencijos principo pažeidimą – plagijavimą studentas gali būti šalinamas iš Universiteto kaip už akademinės etikos pažeidimą.

(parašas) Simona Kudelienė
(vardas, pavardė)