



· 药物警戒及风险评估 ·

FDA 风险控制计划指南及其对我国中药上市后 风险管理的启示

黎元元, 谢雁鸣*

(中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 该文介绍了FDA风险控制计划(risk evaluation and mitigation strategy,REMS)指南,并结合实例芬太尼的FOCUS风险控制计划进行分析REMS的内容组成。我国可借鉴美国的相关经验,建立科学的药品再评价机制,强化风险意识,促进合理用药,将中药上市前和上市后评价有机结合,促进我国药品风险管理的发展与完善。

[关键词] 药品风险管理;FDA风险控制计划

近年来随着中成药的广泛应用以及国内外对马兜铃酸肾毒性和国内对鱼腥草注射剂过敏反应等的报导和处置,中成药安全性问题也受到人们日益关注。因此中成药上市后的风险管理和控制对合理用药、保障人民群众健康十分重要^[1]。2007年9月27日,美国通过FDA修正案(Food and Drug Administration Amendments Act,FDAAA),FDAAA包括8个部分共200多个条款,赋予FDA行使一系列权力的法律依据,从而更好的对药品安全进行监督管理。其中的风险控制计划(risk evaluation and mitigation strategy,REMS)指南草案于2008年3月27日实施,要求申请人在申请药品的同时提供REMS来保证药品的收益高于风险^[2]。

1 REMS的概念与发展

REMS是“风险控制计划”的简称,其目的是对药品或生物制品已知或潜在的严重风险进行管理。根据美国FDAAA,当一个药品初次进入市场,或进入市场后发现新的安全性问题,FDA认为有必要制定风险管理计划以确保产品的效益大于风险时,FDA可以要求制药企业提交REMS。FDA称,某些药品可以为患者提供很好的治疗效益,但使用不当也可能造成严重风险。例如,某些药品对一般患者可能是安全有效的,但如果孕妇使用了这些药品可能伤害到胎儿或导致流产。FDA如果批准这些产

品,会要求生产商制定一个安全计划或REMS,以确保医疗卫生人员和患者正确、安全使用药品^[3]。在FDAAA颁布之前,2005年FDA实施的“风险最小化计划的制订与应用指南”(development and use of risk minimization action plans,riskMAPs)规定了如何进行Risk MAPs,最小化风险的工具,Risk MAPs的评价和检测,以及如何针对Risk MAPs与FDA沟通^[4]。它是一个安全保证体系,在保证药品最小化风险的同时使其获得最大利益。与自愿性的RiskMAP不同,REMS是强制性的,虽然许多Risk MAP指南中的原则都被FDAAA中要求的REMS所保留。FDA以前也曾批准了一些需提交安全计划的产品,新的修正案则明确了FDA在这方面的权力,可强制企业执行此项要求。2008年3月27日,FDA公布了首批需要提交REMS的药品和生物制品名单。首批需要递交REMS的药品包括阿洛斯琼、波生坦、氯氮平、多非利特、芬太尼、异维A酸、米非司酮、那他株单抗、天花活疫苗、沙利度胺等20个药品。这些药品都是在新修正案通过前(2007年9月)批准的,此次FDA根据新的法令强制要求递交REMS,期限为2008年9月21日。FDA此后还将陆续要求一些已上市并发现新风险的产品递交REMS。FDA建议,如果公众根据新法案认为某些药品应提交REMS,可以告知FDA。

2 REMS的内容

风险控制计划的内容包括:①提交评估的时间表,FDAAA明确提交风险控制计划评估的时间包括批准后的18个月和第3年以及第7年;②内容构成,包括医学指南、药品包装说明书(以帮助控制药品严重风险)、医疗服务提供者的沟通计划;③安全使用保证,如果产品有效,要求有安全使用保证,它包括严重不良反应和可能被召回的情况;④FDA推荐的风险控制计划格式,包括风险控

[稿件编号] 20110806022

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030);中国中医科学院自主选题研究项目(Z0171)

[通信作者] *谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床评价方法研究,Tel:(010)64014411-3302,E-mail:zhinanb2010@yahoo.com.cn。

[作者简介] 黎元元,博士,主治医师,研究方向为中医药防治糖尿病及其中药风险评估与控制,Tel:(010)64014411-3351,Email:chibjyy@163.com



制计划的目 的及医学指南、沟通计划、保证安全使用要求、实施体系、评估提交的时间表五大要素。

3 REMS 实例介绍^[5]

以治疗癌痛的芬太尼为例,美国批准的芬太尼品种有 duragesic(多瑞吉), oralet, actiq, fentora, sublimaze, innovar, onsolis(芬太尼颊膜片)等。onsolis 的风险控制计划名为 FOCUS(full ongoing commitment to user safety)。

Onsolis 的风险控制计划的目的是降低芬太尼过量使用、滥用、误用和上瘾以及由于误诊而发生的严重的并发症。

企业向 FDA 提交批准之后 6 个月和 1 a 的 FOCUS 计划评估以及从数据库中 对过量、滥用误用成瘾和误诊的监测,之后 1 a 提交 1 次。

阿片类药品的误用和滥用会导致对阿片类不耐受的患者死亡。芬太尼进入市场越多,越是难以预测和防止药品的滥用和误用而导致的大量死亡。因此,在 FOCUS 程序中,相关患者的情况都被登记在数据库中。

Onsolis 只能通过限制处方计划中的处方医生、药房、发药者和患者注册系统来控制风险。作为 Onsolis 风险控制计划的一部分,药品只能通过一个严格的处方系统得到,即 FOCUS 程序,FOCUS 程序将提供培训和教育材料给处方医生和药师以及患者用以教育和咨询,药品也会直接送到患者的家里。FOCUS 程序的处方过程包括以下步骤:①患者、处方医生和发药药剂师都必须在 FOCUS 程序中注册;②处方医生传真患者的信息给 FOCUS 程序来进行确认;③处方医生寄送原始的和复印版处方给 FOCUS 药房;④当处方在 FOCUS 程序数据库中确认后,患者才可以得到药品;⑤药房通过安全的、可追溯的途径将药品直接给患者。

Onsolis 的 FOCUS 由 5 方面组成,①医学指南,是给患者的药品信息手册,目的是将 FDA 批准的保证药品安全和有效的信息传递给患者,以防止严重不良事件或者其他风险出现,使患者注意,这些会影响患者选择用药决定;②沟通计划,Onsolis 的生产企业将执行与医疗服务提供者的沟通计划,包括向处方医生介绍产品和 FOCUS 程序;③保证安全使用要求,FOCUS 程序包括安全使用条件和要求,以指导处方者、患者、销售者和药剂师;④执行系统,保证流通领域的信息都是经过许可和注册的监测数据库中的注册信息,评估执行情况,监测处方以保证药品只是进入有效的 FOCUS 药房、同时有效地监测患者用药情况、核查评估 FOCUS 系统的药房、保证 FOCUS 有序执行监测和评估保证安全使用要素,提高这些要素的执行力度;⑤提交评估的时间表,FDA 要求生产企业批准后 6 个月和 1 a 提交 FOCUS 程序评估,之后每 1 a 提交 1 次。FDA 将衡量 FOCUS 程序是否可以保证安全使用、控制药品过量、滥用、误用、成瘾和误诊。

4 对我国药品风险管理的启示

4.1 建立科学的药品再评价机制 药品风险的评价需要考虑诸多因素,如治疗利益是否大于风险、是否有可替代治疗品种、公众时药品安全性的可接受程度、医生的开方习惯等。药品的风险管理贯穿于药品研发、生产、流通、使用的各个环节,对于潜在风险大而临床又需要的品种如何管理显得尤为棘手。美国 FDA 在药品风险管理方面没有采取简单处理的态度如产品撤市,而是在能掌控的范围内,尽其所能为患者提供急需的药品,在流通及使用环节采取必要的监控措施将药品的使用风险降低到最低程度,如阿洛司琼有条件批准重新上市就充分说明了这一点^[6]。

4.2 强化风险意识,促进合理用药 医生和患者对药品风险的充分认识是保障合理用药的前提。美国 FDA 对一些药品采取的特殊风险管理措施中,除加强药品说明书管理外,基础措施就是对医生和患者进行双向教育和培训,使医生和患者在开处方和用药前充分了解产品的风险。为加强理解和正确使用药品,某些药品包装盒内还附有治疗指南。所有这些措施都是安全用药、规避风险的保障。

4.3 加强体系建设,实现审批与评价的有机结合 药品的风险管理不是上市审批或上市后评价的分割管理,而是有机的整体。美国 FDA 采取特殊风险管理措施的药品中,有些是在批准上市时就附加了风险管理条件,有些是在上市后发现了非预期严重不良反应后又追加了风险管理措施。由此可见,完整的药品评价和风险管理体系应是首尾呼应的——上市后再评价以上市前的评价为出发点,有针对性地进行重点评价;上市前的评价需要上市后再评价的支持以验证其评价的可靠性,补充上市前评价的不足和发现上市前评价未发现的问题,以期科学评价药品的安全性,正确把握风险管理尺度^[7]。笔者相信,在管理机关、技术部门、学术机构等单位的共同努力下,我国的药品监管将向着更加科学、规范的方向健康发展。正确的评价药品的风险和效益,建立药品综合评价机制将是构建和谐社会、节约型社会的重要保证,必将为促进科学发展观,实现以人为本的目标做出应有的贡献。

[参考文献]

- [1] 陈可冀. 应加强中药引起的临床不良反应的监测和研究[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(18):1091.
- [2] 边博洋,郭剑飞. FDA2007 修正案对于美国制药行业的影响及对我国药品安全监管的启示[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(4):221.
- [3] FDA. Guidance for industry format and content of proposed risk evaluation and mitigation strategies (REMS), REMS assessments, and proposed REMS modifications [EB/OL]. 2009-9 [2010-9-12]. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/default.htm>.
- [4] Phillip F Pierce, 西安杨森药品安全部. 风险管理计划[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(11):695.
- [5] Meda Pharmaceuticals Inc. Risk evaluation and mitigation strategy



(REMS) FOCUS™ program for ONSOLIS™ [EB/OL]. 2010-7-1
[2010-9-14]. <http://www.OnsolisFocus.com>.

[6] 魏晶,潘卫三,杨悦. 药品风险管理手段在阿洛司琼案例中的

应用[J]. 中国新药杂志,2009,18(13):1189.

[7] 陈易新. 如何通过上市后药品安全性监测实现药品风险管理
[J]. 中国药师,2007,10(4):375.

Guidance of FDA risk evaluation and mitigation strategy and enlightenment to drug risk management of post-marketing Chinese medicine

LI Yuanyuan, XIE Yanming*

(*Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

[**Abstract**] The FDA risk evaluation and mitigation strategy (REMS) aims to drugs or biological products known or potential serious risk management. Analysis with the example of the content of the Onsolis REMS named FOCOS. Our country can be reference for the analysis of relevant experience and establish a scientific evaluation mechanism, strengthen the drug risk consciousness, promote the rational drug use, organic combined with the before-marketing and post-marketing evaluation of traditional Chinese medicine, and promote the evaluation of risk management of the drug development and improvement.

[**Key words**] drug risk management; FDA REMS; Onsolis

doi:10.4268/cjcmm20112018

[责任编辑 马超一]