

Прес-реліз МОЗ України
щодо лікування дітей, хворих на муковісцидоз,
панкреатинвмісними лікарськими засобами

Питання застосування препаратів Креазим та Креон у дітей, хворих на муковісцидоз, неодноразово обговорювалося представниками громадських організацій та батьками дітей, хворих на муковісцидоз, з керівництвом МОЗ України (на спільних зустрічах, що відбувалися під головуванням заступника Міністра МОЗ України О.К. Толстанова (14.01.13р. та 23.01.13р.) та на прес-конференції в Агенції «РИА-новости» (11.03.13р.)).

Лікарський засіб Креазим 10000, капсули тверді, кишковорозчинні № 20 (10x2) у блістерах (заявник ЗАТ «Технолог», м. Умань, Черкаська обл., Україна) (далі – Креазим) було зареєстровано в Україні 14.03.2005 р.. Лікарський засіб Креон 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг № 20, № 50, № 100 у флаконах (заявник Абботт Продактс ГмбХ, Німеччина) (далі – Креон) було зареєстровано в Україні 29.11.1999 р.. Обидва лікарських засоби містять діючу речовину панкреатин.

На зазначених вище зустрічах наголошувалося, що лише наявність фактичних даних може стати підґрунтям для прийняття відповідних рішень щодо подальшого медичного застосування будь-яких лікарських засобів. Тому було рекомендовано як лікарям, так і пацієнтам, у рамках здійснення фармаконагляду в Україні, надавати повідомлення про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності будь-яких лікарських засобів, включаючи панкреатинвмісні препарати, як передбачено наказом МОЗ України від 27.12.2006р. №898 зі змінами, внесеними наказом МОЗ України від 29.12.2011р. №1005).

Після реєстрації Креону та Креазиму, до Департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (далі – Департамент Центру) від лікарів України протягом 2005-2012 років надійшла інформація про 4 випадки несерйозних передбачених побічних реакцій, що виникли при медичному застосуванні лікарського засобу Креазим та про 5 випадків побічних реакцій, що виникли протягом 1999-2012 років при медичному застосуванні лікарського засобу Креон.

11.03.2013р. до Департаменту Центру від пацієнтів надійшло 6 повідомлень про випадки відсутності ефективності лікарського засобу Креазим при лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз (три – з Дніпропетровської області та три – з м. Запоріжжя). Медичне підтвердження

було отримано щодо трьох повідомлень, про які було повідомлено Державну службу України з лікарських засобів (далі – Держлікслужба).

Розпорядженням Держлікслужби від 21.03.2013р. № 6795-1.3/2.1/17-13 тимчасово було заборонено реалізацію (торгівлю) та застосування серії 170812 лікарського засобу Креазим в Україні (додаток 1). На підставі позитивних результатів додаткового дослідження серії 170812 Креазиму було дозволено поновлення її обігу та відкликано Розпорядження Держлікслужби від 21.03.2013р. № 6795-1.3/2.1/17-13 (додаток 2).

Згодом, у рамках здійснення фармаконагляду, було проведено активний збір інформації щодо ефективності та безпеки застосування лікарських засобів, діючою речовиною яких є панкреатин, а також заміни панкреатинвмісних препаратів у зв'язку з виникненням несприятливих наслідків лікування у дітей хворих на муковісцидоз.

На виконання розпорядження заступника Міністра охорони здоров'я України – керівника апарату Р.М Богачева (лист від 27.03.13. №16/339/К) головні штатні (позаштатні) спеціалісти зі спеціальності «Педіатрія» обласних та міст Києва і Севастополя управлінь охорони здоров'я надали інформацію про лікування в регіонах дітей, хворих на муковісцидоз, панкреатинвмісними лікарськими засобами у зв'язку з необхідністю об'єктивізації оцінки безпеки та ефективності їх медичного застосування.

Наказом МОЗ України від 23.04.2013 р. № 85-Адм було створено тимчасову робочу групу для розгляду питань щодо лікування дітей, хворих на муковісцидоз, ферментними лікарськими засобами під головуванням заступника Міністра охорони здоров'я О.К. Толстанова (далі – тимчасова робоча група).

Відбулося два засідання тимчасової робочої групи (22.05.2013р. та 15.07.2013р.).

При проведенні засідань була висвітлена така інформація:

- В результаті проведеного порівняльного аналізу складу лікарських засобів, фармацевтичної розробки, технології виробництва, специфікацій якості методів контролю та стабільності було встановлено наступне. Склад лікарських засобів Креон 10000 та Креазим 10000 за кількісним вмістом порошку панкреатину відрізняється. Так, препарат Креон 10000 містить 150 мг порошку підшлункової залози, а Креазим 10000 – 140 мг. Однак, за ліполітичною, амілолітичною, протеолітичною активністю ці два препарати мають однаковий вміст ліпази 10 000 ОД Ph.Eur, амілази 8 000 ОД Ph.Eur та протеази 600 ОД Ph.Eur, що відповідає вимогам Європейської фармакопеї. Дані фармацевтичної, хімічної, біологічної частини матеріалів реєстраційних дос'є лікарських засобів Креон 10000, виробництва «Солвей Фармацевтікалз

ГмбХ», Німеччина та Креазим 10000, виробництва ЗАТ «Технолог», Україна свідчать, що ці препарати мають суттєві відмінності у складі допоміжних речовин, які при їх медичному застосуванні впливають на розчинення ферментів панкреатину у місці їх дії, специфікаціях якості та стабільності. Встановлені факти не дозволять зробити висновок, що лікарський засіб Креазим 10000, виробництва ЗАТ «Технолог» є взаємозамінний лікарському засобу Креон 10000, виробництва «Солвей Фармацевтікалз ГмбХ». За сучасними даними, це біологічно подібні препарати.

- Реєстрація Креону та Креазиму була здійснена відповідно вимогам законодавства України.

- При проведенні контролю якості препаратів Креазим і Креон встановлено їх відповідність вимогам методів контролю якості.

- Аналіз отриманої від головних штатних (позаштатних) спеціалістів зі спеціальності «Педіатрія» інформації (станом на 22.05.2013р.) виявив, що:

 - усього хворих на муковісцидоз дітей – 545;

 - потребують лікування ферментними лікарськими засобами – 524 пацієнта;

 - отримували Креон на момент постановки діагнозу та призначення лікування – 359 (68,5%);

 - отримували Креазим на момент постановки діагнозу та призначення лікування – 226 (43,0%);

 - отримували комбінацію Креон/Креазим на момент постановки діагнозу та призначення лікування – 3 (0,5%);

 - отримували інші ферментні ЛЗ на момент постановки діагнозу та призначення лікування – 2 (0,38%).

 - В результаті проведення лікування:

 - відбулася заміна в лікуванні з Креазиму на Креон (повна, або часткова) у зв'язку з виникненням побічних реакцій та/або відсутності ефективності - 101 (19,3%);

 - отримують Креон – 365 (76,0%);

 - отримують Креазим – 125 (24,0%);

 - отримують комбінацію Креон/Креазим – 30 (5,7%);

 - отримують інші ферментні ЛЗ – 2 (0,38%).

- Клінічний перебіг муковісцидозу, його різні форми, мають різні клінічні прояви, тому, дітям, хворим на муковісцидоз, можуть застосовуватись панкреатинвмісні лікарські засоби.

За результатами засідання від 15.07.2013р. членами робочої групи одноголосно було прийняте рішення, засвідчене підписами протоколу засідання, що представлено нижче:

1. Міністру охорони здоров'я АР Крим, керівникам структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій зобов'язати лікарів надати заповнені карти-повідомлення про виявлені випадки відсутності ефективності лікарського засобу Креазим 10000, капсули тверді, кишковорозчинні № 20 (10x2) у блістерах (заявник ЗАТ «Технолог», м. Умань, Черкаська обл., Україна) при лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз та заміни його на Креон до 24.07.2013р..

2. Генеральному директору ДП «Державний експертний центр МОЗ України» забезпечити проведення аналізу отриманих карт-повідомлень лікарського засобу Креазим 10000, при застосуванні яких виникли випадки відсутності ефективності до 31.07.2013р..

3. Голові Державної служби України з лікарських засобів забезпечити проведення контролю якості відповідних серій лікарського засобу Креазим 10000, при застосуванні яких виникли випадки відсутності ефективності.

4. Результати проведеного аналізу карт-повідомлень та контролю якості відповідних серій лікарського засобу Креазим 10000, при застосуванні яких виникли випадки відсутності ефективності надати у вигляді письмових звітів заступнику Міністра охорони здоров'я О.К.Толстанову.

5. Рекомендувати заявнику провести післяреєстраційне дослідження ефективності та безпеки лікарського засобу Креазим у дітей з муковісцидозом та надати звіт цього дослідження до ДП «Державний експертний центр МОЗ України» не пізніше, ніж у 2016р.

6. Рекомендувати Заявнику до моменту отримання результатів зазначеного у пункті 5 післяреєстраційного дослідження переглянути чинну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Креазим 10000 з приводу показань до його застосування, звідки вилучити показання «муковісцидоз» та надати заяву про внесення змін до 15.08.2013 р. згідно порядку, визначеного законодавством.

7. У разі якщо Заявник відмовиться внести рекомендовані пунктом 6 зміни, МОЗ України тимчасово припинити дію реєстраційного посвідчення на лікарський засіб Креазим 10000.

8. Генеральному директору ДП «Державний експертний центр МОЗ України» забезпечити проведення аналізу звіту післяреєстраційного дослідження ефективності та безпеки лікарського засобу Креазим 10000 у дітей з муковісцидозом, після його надання заявником, та поінформувати про результати цього аналізу МОЗ України.

Слід зазначити, що представниками громадських організацій, які також були включені до складу тимчасової робочої групи, прийняте рішення було повністю підтримано.

Станом на 31.07.2013 р. з регіонів надійшло ще 12 карт-повідомлень від лікарів про нові випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу Креазим та його заміни на Креон, а також листи від батьків дітей, хворих на муковісцидоз, про відмову використовувати Креазим у зв'язку із погіршення стану дітей на тлі його застосування. Так з Кіровоградської області надійшло – 2, з Хмельницької області – 5, Дніпропетровської області – 3, АР Крим – 2 карти-повідомлення.

Аналіз отриманої інформації показав, що серед загалу дітей, хворих на муковісцидоз (524), 522 дитини отримують препарати панкреатину. Серед них, 249 (48%) дітей від моменту встановлення діагнозу весь час приймають Креон, 90 (17%) дітей отримують Креазим, 42 дитини (8% пацієнтів) приймають комбінацію Креазим/Креон та 2 дитини (0,4%) приймають інші панкреатинвмісні лікарські засоби.

Після встановлення діагнозу заміна призначень відбувалися як з Креазиму на Креон, так і з Креону на Креазим.

Заміна Креазиму на Креон відбулася у 115 пацієнтів (21,6%). При цьому, у 91 дитини (17,1%) причиною заміни була відсутність ефективності Креазиму, у 11 дітей (2,1%) – виникнення побічних реакцій, у 13 дітей (2,4%) – відмова батьків лікувати дітей Креазимом.

Заміна Креону на Креазим відбулася у 24 (5%) пацієнтів.

Як зазначалося вище, від моменту встановлення діагнозу 90 (17%) дітей, хворих на муковісцидоз, отримують Креазим. Серед них, у 9 пацієнтів у зв'язку із стеатореєю, було збільшено дозу та продовжено лікування Креазимом.

Про випадки відсутності ефективності Креазиму та його заміну на Креон лікарями було надано 38 карт-повідомлень, що складає 42% від загальної кількості дітей у яких відбулася заміна Креазиму на Креон з причини відсутності ефективності Креазиму, як зазначалося у відповідях, отриманих з регіонів на лист МОЗ України від 27.03.13. №16/339/К.

№ п/п	Регіон	Кількість дітей, хворих на муковісцидоз	Кількість дітей, які отримують весь час Креон	Кількість дітей, які отримують комбінацію Креон/Креазим	Кількість дітей, які весь час отримують Креазим	Кількість дітей, які отримують інші панкреатини	Кількість дітей, які отримували Креазим і переведені на Креон у зв'язку з ВЕ	Кількість дітей, які отримували Креазим і переведені на Креон у зв'язку з ПР	Кількість наданих карт-повідомлень на ВЕ та ПР при заміні Креазиму на Креон	Кількість дітей, які отримували Креон і переведені на Креазим без ВЕ та ПР
1.	АР Крим	25	5		3		13	2	2	-
2.	м. Севастополь	3	2		-		2	1	2	-
3.	Вінницька обл.	25	-		14		11	-	5 відмов батьків	-
4.	Волинська обл.	16	16		-		-	-	-	-
5.	Дніпропетровська обл.	81	54		1		16	-	5+3 відмови батьків	10
6.	Донецька обл.	19	3		12		-	4	4	-
7.	Житомирська обл.	6	-		1		4	-	-	1
8.	Закарпатська обл.	11	3	7	-	1	7	-	-	-
9.	Запорізька обл.	3	-	-	-	-	4	-	4	-
10.	Івано-Франківська обл.	25	7	9	2	-	-	-	-	-
11.	Київська обл.	19	5	-	2	-	2	-	5	4
12.	Кіровоградська обл.	13	3	-	7	-	5	-	1+1 відмова батьків	-
13.	м. Київ	40	34	5	-	-	-	-	9	1
14.	Луганська обл.	9	-	2	-	-	9	-	8	-
15.	Львівська обл.	47	47	-	-	-	-	-	-	-
16.	Миколаївська обл.	11	-	2	5	-	-	-	4 відмови батьків	-
17.	Одеська обл.	11	-	-	-	-	2	-	-	-
18.	Полтавська обл.	23	5	17	-	-	1	-	3	-
19.	Рівненська обл.	9	9	9 (під час перебування в стаціонарі)	-	-	-	-	-	-
20.	Сумська обл.	15 (2 дітей не лікуються – відмова батьків)	2	-	1	-	4	4	-	6
21.	Тернопільська обл.	19	15	-	4	-	-	-	-	-
22.	Харківська обл.	33	23		8		-		-	
23.	Херсонська обл.	12	7	-	5	-	-	-	-	-
24.	Хмельницька обл.	17	-	-	16	-	1	-	6	-
25.	Черкаська обл.	17	3	-	4	-	8	-	-	2
26.	Чернівецька обл.	8	2	-	2	1	3	-	-	-
27.	Чернігівська обл.	7	4	-	3	-	-	-	-	-

Всього	524	249	42	90	2	91	11	49	24
---------------	------------	------------	-----------	-----------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Генерального директора ПрАТ «Технолог» С.О.Ренського листом Центру від 18.07.2013 № 3151/2.8-5 було повідомлено про рішення тимчасової робочої групи (від 15.07.2013р.) стосовно рекомендації виключити з інструкції для медичного застосування Креазиму показання для застосування «муковісцидоз», а також щодо проведення післяреєстраційного дослідження ефективності та безпеки лікарського засобу Креазим у дітей з муковісцидозом та надання звіту цього дослідження до ДП «державний експертний центр МОЗ України» не пізніше, ніж у 2016р..

У відповідь на це ПрАТ «Технолог» надав через «єдине вікно» МОЗ України заяву (від 31.07.2013р. № 3746/ЛЗ/З) про внесення змін до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб Креазим за пунктом 3.1.3(а) додатку №11 Наказу МОЗ України №3.

Інформація, представлена у цьому прес-релізі, є свідченням того, що рішення МОЗ України ґрунтуються на фактичних об'єктивних даних та підходах доказової медицини.