Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania leków

Wprowadzenie

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii to monitorowanie stosowania leków celem uzyskania informacji na temat negatywnych skutków stosowania bądź występowania zdarzeń niepożądanych. Bardziej formalna definicja określa nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii jako „naukę i działania związane z wykrywaniem, oceną, zrozumieniem i zapobieganiem niepożądanym działaniom lub innym problemom, które są związane z lekami”. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) ustanowiła własny międzynarodowy program monitorowania leków w odpowiedzi na ujawnioną w 1961 r. tragedię związaną ze stosowaniem talidomidu. Stanowi to początek międzynarodowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Wytwórca posiadający świadectwo rejestracji leku – podmiot odpowiedzialny (ang. Marketing Authorisation Holder, MAH) – jest prawnie zobowiązany do ciągłego gromadzenia danych i zapewnienia nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Dane należy przekazywać odpowiednim organom w określonych terminach i natychmiast zwracać ich uwagę na wszelkie pojawiające się obawy dotyczące bilansu korzyści i ryzyka. Jeśli to konieczne, władze mogą zażądać dalszych badań, w tym badań formalnych. Istnieją procedury regulacyjne odnoszące się do procesów aktualizacji informacji o produkcie i wdrażania dodatkowych środków bezpieczeństwa.

Informacje podstawowe dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: cele i zakres

Działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii mają na celu:

- Poprawę opieki nad pacjentem i bezpieczeństwa w odniesieniu do stosowania leków i wszystkich interwencji medycznych,
- Poprawę ochrony zdrowia publicznego i bezpieczeństwa stosowania leków,
- Wkład w ocenę korzyści, szkód, efektywności i ryzyka stosowania leków **oraz**
- promowanie wiedzy, edukacji i kształcenia klinicznego w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Zakres działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii obejmuje:

- Małocząsteczkowe produkty lecznicze najczęściej pochodzące z syntezy chemicznej,
- Leki ziołowe i suplementy diety,
- Leki tradycyjne i niekonwencjonalne,
- Produkty krwiopochodne,
- Leki biologiczne (leki pochodzące ze źródeł biologicznych lub żywych komórek, takie jak antygeny lub szczepionki),
- Wyroby medyczne,
- Leki niespełniające standardów i sfałszowane.

Bilans korzyści i ryzyka

Leki mogą wpływać na organizm w sposób niezamierzony i szkodliwy. Działania takie, zwane skutkami ubocznymi lub reakcjami niepożądanymi, stanowią ryzyko stosowania leków

(patrz poniższy rozdział „Zdarzenia niepożądane”). Do czasu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nowego leku, lek ten został już przebadany, a uzyskane dane pozwoliły na wyciągnięcie wniosku, że korzyści wynikające ze stosowania leku przewyższają ryzyko (status „przed wprowadzeniem do obrotu”). Jednakże po wprowadzeniu na rynek (status „po wprowadzeniu do obrotu”) lek będzie stosowany w codziennej praktyce lekarskiej i ordynowany wielu pacjentom, którzy mogą różnić się od badanej populacji tj. pacjentów wybranych w oparciu o określone kryteria, na przykład ze względu na wiek lub występowanie innych chorób. Ponadto, rzadkie działania niepożądane można wykryć dopiero wówczas, gdy lek znajduje się w obrocie i to przez dłuższy czas. Natomiast badania kliniczne trwają zbyt krótko by obserwować odlegle skutki wpływu danego leku na organizm. Dlatego ważne jest, aby zidentyfikować nowe lub zmieniające się ryzyko stosowania leku tak szybko jak to możliwe oraz podejmować działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka i promowanie bezpiecznego i skutecznego stosowania.

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane to każde negatywne lub szkodliwe zdarzenie natury medycznej występujące u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy, niezależnie od istnienia lub braku związku z otrzymywanym leczeniem. Zdarzenie niepożądane nie musi mieć związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem. Oto kilka przykładów zdarzeń niepożądanych:

- Podejrzewane interakcje z innymi lekami (interakcje leku z lekiem),
- Nadużywanie leku,
- Błędy związane z przyjmowaniem leku (takie jak wzięcie zbyt dużej dawki leku),
- Reklamacje techniczne dotyczące produktu,
- Zdarzenia wynikające z przedawkowania,
- Brak spodziewanego rezultatu medycznego,

- Pogorszenie choroby po zastosowaniu produktu **oraz**
- Wady wrodzone i inne zdarzenia po zastosowaniu produktu w czasie ciąży.

Poważne zdarzenie niepożądane obejmuje:

- Zgon pacjenta,
- Bezpośrednie zagrożenie życia,
- Konieczność leczenia szpitalnego lub jego przedłużenie,
- Znaczne lub trwałe inwalidztwo,
- Wady wrodzone **lub**
- Każde ważne zdarzenie natury medycznej, które może stanowić zagrożenie dla pacjenta lub wymagać interwencji medycznej w celu zapobieżenia wystąpienia któregokolwiek zdarzenia wymienionego powyżej.

Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Update Report, PSUR)

Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania to dokumenty związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii przeznaczone do dokonania oceny bilansu korzyści i ryzyka dla danego produktu leczniczego. Po dopuszczeniu do obrotu podmiot odpowiedzialny musi składać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania w określonych ramach czasowych. Przedstawiają one kompleksową, zwięzłą i krytyczną analizę bilansu korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego z uwzględnieniem wszelkich nowych lub pojawiających się informacji w kontekście globalnych, skumulowanych danych dotyczących produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) prowadzi wykaz unijnych dat referencyjnych i częstotliwości składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania odnoszących się do substancji czynnych zawartych w produktach leczniczych stosowanych na terenie Unii Europejskiej. Europejska Agencja Leków przeprowadza

indywidualne oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania odnoszące się do produktów leczniczych zawierających te same substancje czynne lub kombinacje substancji czynnych.

Raporty o bezpieczeństwie stosowania produktów w trakcie opracowywania (ang. Development Safety Update Reports, DSUR)

Raporty o bezpieczeństwie stosowania produktów w trakcie opracowywania to dokumenty będące wzorem okresowych raportów na temat produktów leczniczych w ramach rozwoju (w tym sprzedawanych leków, które są w trakcie dalszych badań). Ich głównym celem jest przedstawienie kompleksowego, corocznego przeglądu i oceny istotnych informacji zebranych w trakcie badania w okresie sprawozdawczym, aby zapewnić organy regulacyjne, że sponsorzy w sposób odpowiedni monitorują i oceniają zmieniający się profil bezpieczeństwa badanych produktów leczniczych. Jest również ważne, aby poinformować organy regulacyjne i inne zainteresowane strony (takie jak komisje etyczne) o wynikach tych analiz oraz o działaniach proponowanych lub podejmowanych w celu rozwiązania problemów dotyczących bezpieczeństwa.

Badania dotyczące skuteczności przeprowadzane po wydaniu pozwolenia (ang. Post-Authorisation Efficacy Studies, PAES)

Chociaż głównym celem nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego, to wszelkie otrzymane nowe informacje bądź

wykryte nowe sygnały w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii mogą mieć potencjalny wpływ na ogólną ocenę produktu, a w szczególności na bilans korzyści i ryzyka. Zgodnie z motywami nowych przepisów dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia mogą mieć na celu zbieranie danych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych stosowanych u pacjentów w codziennej praktyce lekarskiej.

Badania dotyczące skuteczności przeprowadzane po wydaniu pozwolenia mogą być konieczne, jeżeli w chwili wydania wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pojawiły się obawy dotyczące skuteczności produktu leczniczego, które można rozwiązać jedynie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Badania dotyczące skuteczności przeprowadzane po wydaniu pozwolenia mogą być także potrzebne, gdy zrozumienie choroby lub metoda kliniczna wskazują, że poprzednie oceny skuteczności mogą wymagać znacznej korekty. Badania dotyczące skuteczności przeprowadzane po wydaniu pozwolenia mają na celu przedstawienie właściwym organom i podmiotowi odpowiedzialnemu informacji wymaganych do uzupełnienia wstępnych poszlak lub weryfikacji, czy dopuszczenie do obrotu powinno zostać utrzymane, zmienione lub cofnięte na podstawie nowych danych wynikających z badań.

Badania dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia (ang. Post-Authorisation Safety Studies, PASS)

Badanie dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia definiuje się jako każde badanie dotyczące dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego prowadzone w celu zidentyfikowania, charakterystyki lub ilościowego określenia

zagrożenia bezpieczeństwa, potwierdzenia profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego lub pomiaru skuteczności środków zarządzania ryzykiem. Badanie dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia może zostać wszczęte, zarządzane lub finansowane dobrowolnie przez podmiot odpowiedzialny lub na podstawie obowiązku nałożonego przez właściwy organ.

Wysłuchania publiczne

Wysłuchanie publiczne stanowi forum, do którego zaprasza się społeczeństwo w celu wyrażenia swojej opinii i które prowadzone jest w oparciu o wstępnie zdefiniowane pytania dotyczące kwestii związanych z bezpieczeństwem stosowania określonego produktu leczniczego, substancji leczniczej lub klasy terapeutycznej biorąc także pod uwagę działania terapeutyczne tych produktów.

Wysłuchanie publiczne umożliwia wysłuchanie opinii społeczeństwa i wzięcie jej pod uwagę przy podejmowaniu decyzji przez Komisję ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) – która w ramach Europejskiej Agencji Leków jest odpowiedzialna za ocenę i monitorowanie problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania leków u ludzi. Dotyczy to szczególnie przypadków, w których możliwości działań prawnych i działań zarządzania ryzykiem będą musiały być rozpatrywane w szerszym kontekście zdrowia publicznego. Wysłuchania publiczne mogą dodawać różne elementy do dyskusji.

Podstawowym celem wysłuchania publicznego jest wysłuchanie opinii na temat dopuszczalności ryzyka związanego z produktem leczniczym/składnikiem farmaceutycznym/grupą produktów leczniczych w szczególności w odniesieniu do działań terapeutycznych i wszelkich dostępnych alternatywnych sposobów leczenia. Wysłuchania publiczne mają również na celu poszukiwanie inicjatyw i zaleceń dotyczących możliwości i

dopuszczalności zarządzania ryzykiem oraz działań służących ograniczaniu ryzyka.

W wysłuchaniach publicznych może wziąć udział każdy członek społeczeństwa. Komisja ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii może zaprosić do aktywnego uczestnictwa przedstawicieli pacjentów, konsumentów, pracowników służby zdrowia lub badaczy posiadających specjalistyczną wiedzę w zakresie określonych leków. Podmioty odpowiedzialne mają również okazję do zaprezentowania uczestnikom wysłuchania publicznego własnych podglądów.

Inne materiały

- World Health Organization (2002). *The importance of pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products.* Geneva: World Health Organization. Pobrano 14 września 2015 r. ze strony https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493

Załączniki

- Informacje wprowadzające dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania leków
  Size: 404,436 bytes, Format: .pptx
  Informacje wprowadzające dotyczące zakresu, celów i historii nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

- Aspekty nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Raport o bezpieczeństwie stosowania produktów w trakcie opracowywania (ang. Development Safety Update Report, DSUR)
  Size: 395,458 bytes, Format: .pptx

Informacje na temat definicji, celów oraz zakresu raportów o bezpieczeństwie stosowania produktów w trakcie opracowywania (ang. Development Safety Update Report, DSUR).

- Aspekty nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Badania dotyczące skuteczności przeprowadzane po wydaniu pozwolenia (ang. Post-Authorisation Efficacy Studies, PAES)

  Size: 408,714 bytes, Format: .pptx

  Więcej informacji na temat definicji, celów oraz zakresu badań dotyczących skuteczności przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia (ang. Post-Authorisation Efficacy Studies, PAES).

- Presentation-Pharmacovigilance-Public-Hearings-v2_PL

  Size: 422,129 bytes, Format: .pptx

  Dowiedz się o celach i procesach decyzyjnych towarzyszących wysłuchaniom publicznym, a także w jaki sposób wziąć w nich udział.

A2-5.20-v1.2