

Istotne zmiany w monitorowaniu bezpieczeństwa leków w Polsce oraz Europie

Significant changes in monitoring of drug safety in Poland and Europe

Aleksandra Baran, Karolina Skoczyńska

Zakład Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Reakcją na zwiększenie świadomości o działaniach niepożądanych leków jest wprowadzenie przez Europejską Agencję Leków (EMA ang. European Medicines Agency) nowego Rozporządzenia (Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010) oraz Dyrektywy (Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010) dotyczących działań niepożądanych leków - ich wykrywania, oceny, zrozumienia oraz zapobiegania wystąpienia. Ww. akty prawne zostały wprowadzone do prawa europejskiego w lipcu 2012 roku, a nowa Dyrektywa została zaimplementowana do prawa polskiego 13 września 2013. Celem wprowadzenia nowego ustawodawstwa jest zwiększenie transparentności, poszerzenie wiedzy w EU na temat działań niepożądanych oraz skuteczniejsza i bardziej efektywna merytoryczna ocena profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych przez Urzędy Rejestracyjne w EU. Na podstawie danych z raportu Komisji Europejskiej (EC), nowe przepisy mają zapewnić spadek przypadków śmiertelnych spowodowanych działaniami niepożądanymi leków w przedziale pomiędzy 591 a 5910 osób rocznie w całej UE. Natomiast przewidywany wymiar ekonomiczny to oszczędności dla społeczeństwa w wysokości między 237 mln euro a 2,4 mld euro rocznie. (*Farm Współ 2014; 7: 18-24*)

Słowa kluczowe: niepożądane działanie leku, dyrektywa, rozporządzenie, nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, PRAC

Summary

An increased focus on drug safety and pharmacovigilance in the EU, has ultimately resulted in the adoption of Regulation 1235/2010 and Directive 2010/84 by the European Parliament and the European Council, on 15 December 2010. The new public health legislation has come into effect in the EU in July 2012, and new Directive has been implemented into Polish law on 13 September 2013. The purpose of the new legislation is to increase transparency, broaden knowledge and general awareness of adverse drug events and increase the efficiency and quality of safety profile evaluations of medicinal products by the Health Authorities in the EU. Based on the European Commission (EC) report, the new legislation will decrease the number of fatal adverse drug events in the EU with a number between 591 and 5910, and it will lead to savings ranging from €237 Million to €2.4 Billion per year. (*Farm Współ 2014; 7: 18-24*)

Keywords: adverse drug reaction, directive, regulation, pharmacovigilance, PRAC

Wstęp

Powyższe akty prawne wprowadzają następujące zmiany w dotychczasowych przepisach:

- umożliwienie pacjentom lub ich prawnym opiekunom zgłaszanie działań niepożądanych

produktów leczniczych;

- wprowadzenie obowiązku składania Planu Zarządzania Ryzykiem dla wszystkich nowych produktów oraz dla produktów już zarejestrowanych, gdy jest to konieczne;

- odstąpienie od obowiązku przygotowywania raportów okresowych o bezpieczeństwie leku w przypadku produktów generycznych, homeopatycznych i tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych, jak również leków zawierających substancje o ugruntowanym zastosowaniu medycznym oraz ich znaczne uproszczenie w przypadku produktów objętych obowiązkiem ich składania (jeden raport oceniający dla wszystkich produktów zawierających tę samą substancję/kombinację substancji leczniczych) oraz zwrócenie większej uwagi na współczynnik korzyści do ryzyka;
- utrzymywanie i udostępnianie na żądanie lokalnych bądź Europejskich Urzędów, Systemu Monitorowania Działań Niepożądanych przez podmiot odpowiedzialny w celu zharmonizowania i zapewnienia nadzorowania nad bezpieczeństwem leków w EU;
- wprowadzenie obowiązku przeprowadzenia badań po-rejestracyjnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych po otrzymaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (PASS ang. Post-Authorization Safety Studies);
- utworzenie nowej komisji PRAC.

Szacuje się, iż ok. 5% przyjęć do szpitali jest spowodowanych wystąpieniem działań niepożądanych (ADRs, ang. *adverse drugs reactions*), 5% hospitalizowanych pacjentów cierpi z powodu działań niepożądanych produktów leczniczych.

Działania niepożądane produktów leczniczych są piątą najczęstszą przyczyną zgonów w szpitalach, około 197 000 śmierci rocznie jest spowodowanych wystąpieniem działań niepożądanych leków a społeczne koszty działań niepożądanych leków w Unii Europejskiej wynoszą 79 bilionów euro na rok [1].

Bezpieczeństwo leków jest coraz częściej poruszanym zagadnieniem. Firmy farmaceutyczne są prawnie zobowiązane do stałego zbierania danych i prowadzenia działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, który obejmuje zarówno badania naukowe, jak także wszelkie działania dotyczące wykrywania, oceny, zrozumienia i zapobiegania występowaniu działań niepożądanych oraz innych problemów lekowych.

Zmiany w prawie farmaceutycznym w obszarze pharmacovigilance

W Unii Europejskiej (UE) obowiązuje rygorystyczny system oceny profilu bezpieczeństwa leku po dopuszczeniu do obrotu, a także kiedy to konieczne, podejmowania określonych działań w celu ochrony zdrowia pacjentów. W tym celu Europejska Agencja Leków (EMA ang. *European Medicines Agency*) wprowadziła nowe akty prawne:

1. Rozporządzenie (*Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products Text with EEA relevance (OJ L 348, 31.12.2010, p. 1-16)*);
2. Dyrektywę (*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. - Official Journal L 348, 31/12/2010, p. 74-99*).

Prawodawcy we wszystkich Państwach członkowskich zostają bezpośrednio zobowiązani do implementacji określonych regulacji prawnych. Zgodnie z art. 288 TFUE (dawny artykuł 249 Traktatu o funkcjonowaniu Unii Europejskiej - TWE) w/w regulacje prawne posiadają zasięg ogólny, są wiążące w całości [2].

Na tej podstawie **13 września 2013 Sejm Rzeczypospolitej Polskiej uchwalił nowelizację ustawy – Prawo Farmaceutyczne**, której celem jest zwiększenie bezpieczeństwa pacjentów oraz dostosowania prawa lokalnego do prawa Unii Europejskiej, wdrażając przepisy dyrektywy 2010/84/UE.

Przepisy znowelizowanej ustawy pozwolą skuteczniej nadzorować działania niepożądane produktów leczniczych, zwiększą ich wykrywalność oraz rozszerzają definicje działania niepożądanego produktu leczniczego. Obecnie niepożądanym działaniem produktu określa się każde niekorzystne i niezamierzone działanie leku - **niezależnie od tego, czy lek był stosowany zgodnie ze wskazaniami, czy też niezgodnie ze swoim przeznaczeniem. Dodatkowo został wprowadzony obowiązek gromadzenia informacji**

na temat działań niepożądanych przez importerów równoległych i przekazywaniu ich bezpośrednio do Prezesa URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) (art 36h ust3), który następnie będzie je wprowadzał do bazy EudraVigilance [3].

W obliczu nowych przepisów, implementacja legislacji pharmacovigilance w istotny sposób zmienia dotychczasowy system monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii obowiązujących w polskich realiach.

Poniżej przedstawiamy i analizujemy najistotniejsze zmiany i ich formalne aspekty, z jakimi firmy farmaceutyczne posiadające dopuszczenie do obrotu oraz pracownicy służby zdrowia będą musieli się zmierzyć:

1. Utrzymywanie i udostępnianie na żądanie lokalnych bądź Europejskich Urzędów (HA ang. *Health Authority*) Systemu Monitorowania Działań Niepożądanych (PSMF ang. *Pharmacovigilance System Master File*) przez podmiot odpowiedzialny (MAH ang. *Marketing Authorization Holder*) w celu zharmonizowania i zapewnienia nadzoru nad bezpieczeństwem leków w EU.

Szczegółowy Opis Systemu Monitorowania Bezpieczeństwa Stosowania Produktów Leczniczych (ang. DDPS, Detailed Description of Pharmacovigilance System) został zastąpiony przez System Nadzoru nad Bezpieczeństwem Stosowania Produktów Leczniczych (ang. PSMF, Pharmacovigilance System Master File). Urzędy Rejestracyjne w krajach członkowskich EU mogą zażądać złożenia kopii PSMF. Podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć PSMF najpóźniej w ciągu 7 dni [4].

PSMF to szczegółowy opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leków używany przez podmiot odpowiedzialny w odniesieniu do jednego lub więcej zarejestrowanych produktów leczniczych. Nowa Dyrektywa oraz Rozporządzenie nie zawierają szczegółowych informacji dotyczących zawartości oraz aktualizowania PSMF, natomiast można je znaleźć w projekcie rozporządzenia (miarach implementacji ang. *implementing measures*) uzupełnionych o Dobrą Praktykę Monitorowania Działań Niepożądanych (ang. GVP, Good Vigilance Practices). Zgodnie z artykułem 8 dyrektywy dane kontaktowe Osoby Wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa farmakoterapii (ang. QPPV, Qualified Person Responsible

for Pharmacovigilance) oraz lokalizacja PSMF muszą być zawarte w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (jeden PSMF jest wymagany dla jednego lub więcej produktów leczniczych). Wyjątkiem są tradycyjne leki roślinne (ang. THMP, Traditional Herbal Medicinal Products), które nie muszą posiadać powyższych informacji w pozwoleniu, lecz zgodnie z artykułem 104 są zobowiązane do aktualizacji oraz udostępniania PSMF na prośbę urzędów rejestracyjnych.

System Nadzorowania nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinien być wprowadzony od 2 (dla produktów zarejestrowanych centralnie)/21 (dla produktów zarejestrowanych narodowo) lipca 2012 roku dla wszystkich nowych produktów, jak również dla tych, które są lub będą niebawem w trakcie procedury re-rejestracji. Jeśli produkt nie będzie przechodził procedury re-rejestracji, PSMF można wprowadzić poprzez zmianę typu IA IN (IA Immediate Notification, zmiana określana, jako „do and tell”, może być zaimplementowana przed uzyskaniem zatwierdzenia, podmiot odpowiedzialny powinien poinformować Urząd Rejestracyjny o zaimplementowaniu tej zmiany w ciągu 2 tygodni). Nawet, jeśli System Nadzorowania nad bezpieczeństwem terapii nie jest wymagany, PSMF musi być dostępny dla wszystkich produktów po okresie przejściowym 2/21 lipca 2015 roku. Miejsce gdzie zachodzą główne działania z zakresu pharmacovigilance lub QPPV muszą być zlokalizowane w Unii Europejskiej (adres podmiotu odpowiedzialnego lub osoby trzeciej związanej prawnie z podmiotem odpowiedzialnym na terenie EU).

W przypadku wprowadzenia PSMF w innym momencie niż podczas nowej rejestracji lub re-rejestracji musi zostać złożona odpowiednia zmiana, również w przypadku zmian dotyczących lokalizacji PSMF i/lub QPPV (art.57) W związku z powyższym uległa modyfikacji klasyfikacja zmian po-rejestracyjnych. Określone typy zmian bezpośrednio związane z wprowadzeniem nowego Rozporządzenia oraz Dyrektywy zostały zaproponowane podczas publicznych konsultacji 12 lipca 2012:

Zmiany dotyczące aktualizacji istniejącego już DDPS-u, takie jak: zmiana QPPV, back-upu QPPV lub adresu QPPV, zmiany w bazach danych związanych z bezpieczeństwem farmakoterapii itp. są sklasyfikowane w wytycznych (Rozporządzeniu 1234/2008) jako C.I.9.

PSMF ma modułową budowę i zawiera m.in. informacje dotyczące danych QPPV, produktów, struktury organizacji, źródeł danych związanych z bezpieczeństwem stosowania danego produktu leczniczego, informatycznych systemów oraz baz danych, procesów, charakterystyk systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, systemów jakościowych, logbook (dziennik) oraz Aneksów (listy).

Jakie są główne cele wprowadzenia PSMF?:

- ujednoczenie informacji opisujących system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dostępnych dla QPPV oraz do celów audytu;
 - stworzenie narzędzi dla QPPV ułatwiających kontrolowanie oraz zarządzanie systemami nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
 - praktyczne odesłania (referencje) ułatwiające audyty oraz inspekcje;
 - spadek ilości pracy administracyjnej, jak również kontrolowanie wersji oraz łatwiejsze archiwizowanie dokumentacji;
 - harmonizacja oraz zgodność PSMF-u, co ułatwi urzędom planowanie inspekcji w krajach członkowskich EU (ang. National Competent Authorities, NCAs) a podmiot odpowiedzialny nie będzie musiał przygotowywać dokumentacji przed inspekcją w bardzo krótkim terminie;
 - możliwość użycia już istniejących systemów w celu wygenerowania dokumentacji na żądanie odpowiednich urzędów w każdej chwili [5].
2. W przypadku odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (re-rejestracji) dokumentacja powinna być składana 9 miesięcy przed wygaśnięciem pozwolenia. Dotychczasowe przepisy wymagały 6-miesięcznego okresu.
 3. Wprowadzenie obowiązku składania Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP ang. *Risk Management Plan*) dla wszystkich nowych produktów oraz dla produktów już zarejestrowanych, gdy jest to konieczne.
Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) - jest to zestaw czynności i interwencji dotyczących monitorowania bezpieczeństwa terapii takich jak badania oraz raporty, stworzonych by zidentyfikować, scharakteryzować, zapobiec lub zminimalizować ryzyko związane ze stosowaniem danego produktu leczniczego, w tym ocenę skuteczności tych czynności oraz interwencji. Nowe Rozporządzenie oraz Dyrektywa nakładają

obowiązek składania RMP dla wszystkich nowych produktów, którym pozwolenie na dopuszczenia do obrotu zostało wydane później niż 2 lipca 2012 roku lub gdy regulator zażądał tego, gdyż pojawiły się obawy dotyczące współczynnika korzyści do ryzyka [6].

4. Obowiązek opracowywania Oceny Ryzyka dla środowiska (ang. *Environmental Risk Assessment*) (w przypadku nowych wskazań, co wiąże się bezpośrednio ze zwiększeniem liczby stosujących dany produkt leczniczy, Module 1.6) [7].
5. Wprowadzenie listy produktów leczniczych oraz szczepionek poddanych wymogom dodatkowego monitorowania profilu bezpieczeństwa.
Dotyczy to głównie leków dopuszczonych do obrotu po 1 stycznia 2011, które zawierają nową substancję czynną; leków biologicznych, których profil bezpieczeństwa w fazie post-marketingowej jest ograniczony; leków o warunkowym zatwierdzeniu bądź zatwierdzonych w wyjątkowych okolicznościach; leków, dla których podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia badania PASS. Ponadto inne leki mogą być objęte powyższym wymogiem, w oparciu o zalecenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka Farmakoterapii Europejskiej Agencji Leków (PRAC) zwykle dla dalszego umacniania badań profilu bezpieczeństwa danego produktu. Lek może trafić na listę podczas pierwszej rejestracji bądź w dowolnym czasie jego obecności na rynku i pozostaje poddany dodatkowemu monitorowaniu przez okres pięciu lat lub do momentu aż PRAC postanowi ją usunąć go z listy.
Lista produktów leczniczych oraz szczepionek poddanych wymogom dodatkowego monitorowania profilu bezpieczeństwa jest aktualizowana co miesiąc przez PRAC i publikowana na stronie internetowej EMA [7].
W następstwie tej regulacji poza oczywistym zwiększenia bezpieczeństwa farmakoterapii ma być zwiększenie świadomości oraz zwrócenie uwagi pacjenta oraz pracowników służby medycznej na fakt, iż dany produkt leczniczy został poddany dodatkowemu monitorowaniu poprzez informacje na ten temat w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (czarny trójkąt wraz z następującą informacją: „Ten produkt poddany jest dodatkowemu monitorowaniu” ang. „*This medicinal product is subject to additional monitoring*”) oraz zachęcenie do raportowania działań niepożądanych leków [7].

6. Wprowadzenie obowiązku przeprowadzenia badań po-rejestracyjnych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktów leczniczych po otrzymaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (ang. post-authorisation safety and efficacy studies PASS/PAES PASS).

W celu zgromadzenia jak największej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania produktów leczniczych na podmioty odpowiedzialne nałożono obowiązek przeprowadzania badań po-rejestracyjnych: w czasie pierwszej rejestracji produktu, po zarejestrowaniu produktu lub jako warunek w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W przypadku, gdy wystąpią obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania więcej niż jednego produktu leczniczego zawierającego tę samą substancję aktywną lub kombinację substancji aktywnych należy przeprowadzić wspólne po-rejestracyjne badanie bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Czym właściwie są po-rejestracyjne badania bezpieczeństwa produktu leczniczego?

Według definicji podanej przez EMA są to badania dla produktów leczniczych już zarejestrowanych przeprowadzane w celu identyfikacji, scharakteryzowania lub określenia ryzyka stosowania potwierdzające profil bezpieczeństwa produktu leczniczego lub skuteczności zarządzania ryzykiem.

Czym są nieinterwencyjne badania po-rejestracyjne bezpieczeństwa leków?

Badania te są przeprowadzane, koordynowane oraz finansowane przez podmiot odpowiedzialny dobrowolnie lub na skutek narzucenia obowiązku ich przeprowadzenia przez regulatora, których celem jest zbieranie danych dotyczących spodziewanych działań niepożądanych pochodzących od pacjentów oraz pracowników służby medycznej.

Jakie są warunki, zasady oraz jak wygląda nadzór nad po-rejestracyjnymi badaniami nad bezpieczeństwem produktu leczniczego?

- a) badania nie powinny być przeprowadzane, gdy służą one promocji danego produktu medycznego;
- b) zapłata dla pracowników służby medycznej za wzięcie udziału w badaniu powinna być ograniczona do zrekompensowania im jedynie poświęconego czasu oraz poniesionych wydatków;
- c) odpowiedni Urząd może wymagać od podmiotu odpowiedzialnego złożenia protokołu badania oraz raportu dotyczącego postępu badań;

d) podmiot odpowiedzialny powinien złożyć raport końcowy do odpowiedniego Urzędu w kraju członkowskim, gdzie badanie było przeprowadzane w ciągu 12 miesięcy od zakończenia zbierania danych.

e) wszystkie nowe informacje, które mogą mieć wpływ na ocenę współczynnika korzyści do ryzyka powinny zostać przekazane do odpowiedniego urzędu, gdzie produkt został zarejestrowany.

W celu ulepszenia monitorowania po-rejestracyjnych badań bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, utworzono Europejską sieć ośrodków Farmakoepidemiologii oraz Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance). Sieć ta ma również służyć: definiowaniu zależności pomiędzy sponsorem a badaczem oraz jako ogólnie i łatwo dostępna, internetowa baza danych (e-Register). Jej główne założenia to: standaryzacja, transparentność a także niezależność.

Wprowadzenie obowiązku składania po-rejestracyjnych badań skuteczności produktu leczniczego (PAES):

- podczas pierwszej rejestracji produktu leczniczego w przypadku, gdy obawy związane ze skutecznością danego produktu leczniczego zostały zidentyfikowane i mogą być rozwiane lub potwierdzone jedynie po wprowadzeniu produktu do obrotu;
- po rejestracji produktu w przypadku zmian metodologii klinicznej lub zwiększenia wiedzy na temat danej jednostki chorobowej ocena efektywności leczenia musi być znacznie zmieniona [7].

7. Znaczne uproszczenie składania okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR (*Periodic Safety Update Report*) - jeden raport oceniający oraz zwrócenie większej uwagi na współczynnik korzyści do ryzyka [7].

8. Ułatwienie zgłaszania działań niepożądanych, wprowadzenie raportowania działań niepożądanych przez pacjentów, zgłaszania błędów medycznych, rola EudraVigilance (EV).

Opracowane przez Ministra Zdrowia przepisy rozszerzające uprawnienia do zgłaszania działań niepożądanych leków mają na celu poprawę bezpie-

czeństwa pacjentów. Rozszerzenie grupy osób, które mogą zgłaszać niepożądane działania leków, ma na celu zwiększenie wykrywalności takich przypadków, a zdobyta w ten sposób wiedza umożliwi lepszą ochronę pacjentów przed ryzykiem, które wiąże się ze stosowaniem każdego produktu leczniczego.

Dzięki nowelizacji obowiązek zgłaszania informacji o niepożądanych działaniach leków mają nie tylko lekarze i farmaceuci, ale także został nałożony na pielęgniarki i położne. Co więcej, ratownicy medyczni, felczerzy, diagnosty laboratoryjni i technicy farmaceutyczni uprawnieni do wykonywania czynności fachowych w aptece także otrzymali możliwość zgłaszania takich informacji. Obowiązek rejestrowania działań niepożądanych został nałożony na importerów równoległych, którzy w przypadku otrzymania informacji o działaniu niepożądanym leku mają obowiązek przekazać ją Urzędowi Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [3].

Nowelizacja umożliwia pacjentom i ich opiekunom prawo do zgłaszania niepożądanych działań leków. Zgłoszenia można przekazywać prezesowi URPL, producentowi danego produktu leczniczego lub pracownikom sektora medycznego, wymienionym powyżej.

Bezpośrednie zgłaszanie działań niepożądanych przez pacjentów jest niezmiernie ważne, gdyż może przyspieszyć proces zdobywania wiedzy na temat działań niepożądanych produktów leczniczych. Większość pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych jest ściśle wyselekcjonowana i często choruje na jedną wybraną jednostkę chorobową, do której leczenia służy badany produkt leczniczy (badania II, III i IV fazy) lub jak w przypadku I fazy zdrowi ochotnicy. Ponadto badania kliniczne trwają stosunkowo krótko, a firmy farmaceutyczne dążą do jak najszybszej rejestracji danego produktu leczniczego. Przeciętny pacjent, w szczególności w starszym wieku, często choruje na kilka schorzeń, co w warunkach badawczych (stworzonych na potrzeby badania klinicznego) raczej się nie zdarza. Taki pacjent jest doskonałym źródłem wiedzy na temat jak dany produkt leczniczy wpływa na leczenie objawów oraz przyczyny choroby, poprawia samopoczucie (psychiczne i fizyczne), oraz dostarcza istotnych informacji na temat interakcji lekowych.

Zgłoszenia pacjentów są bardziej bezpośrednie, jasne i często zawierają więcej szczegółów niż pośrednie raporty pracowników służby zdrowia. W przeciwieństwie do zgłoszeń od lekarzy, pacjenci opisują,

jaki wpływ na ich życie codzienne mają działania niepożądane leków.

Dużą korzyścią raportowania działań niepożądanych jest fakt, iż pacjenci stają się świadomymi i aktywnymi uczestnikami tego procesu, uczą się jak używać produktów leczniczych oraz lepszej komunikacji z pracownikami służby zdrowia.

Pierwszym krajem na świecie, w którym pacjenci mogli raportować działania niepożądane były Stany Zjednoczone a w Europie Dania.

W Stanach Zjednoczonych pacjenci już od 1960 roku mogą zgłaszać działania niepożądane leków. Mogą to robić: poprzez wypełnienie formularza bezpośrednio na stronie lub poprzez pobranie go i następnie wypełnienie, drogą telefoniczną lub listową (przy czym, ta ostatnia jest coraz mniej popularna). Obecnie FDA (ang. *Food and Drug Administration*) otrzymuje około 500 000 raportów rocznie (włączając te sporządzone przez wytwórców jak i pacjentów). W 2008 roku FDA otrzymało: 154 000 zgłoszeń od lekarzy, 27 000 od farmaceutów, 88 000 od innych pracowników służby zdrowia oraz 227 000 od innych (np. pacjentów i wytwórców). W większości zgłoszenia są sprawdzane przez farmaceutów lub lekarzy przeszkolonych z zakresu oceny danych jakościowych. Powyższe zgłoszenia są używane do wprowadzania zmian do Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz Ulotki dla pacjenta (Informacji o leku). Zgłoszenia działań niepożądanych pochodzące od pacjentów są analizowane oraz używane w ten sam sposób, jednakże czasem mogą być weryfikowane- w takiej sytuacji pracownik służby zdrowia musi potwierdzić ich autentyczność [8].

Dania była pierwszym krajem w Unii Europejskiej gdzie pacjenci mogli zgłaszać działania niepożądane leków (od czerwca 2003 roku). Działania niepożądane leków są raportowane do Duńskiej Agencji Medycznej (DMA ang. *Danish Medicines Agency*). Zgłoszenia od pacjentów jak od służby medycznej są rozpatrywane przez te same osoby. DMA w uzasadnionych przypadkach stara się uzyskać potwierdzenie od lekarza na temat danego zdarzenia niepożądanego. W roku 2008 DMA otrzymało 2 925 zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych leków w tym od: lekarzy 2 104 (co stanowiło 71,93%), farmaceutów 53 (1,82%), innych pracowników służby zdrowia 172 (5,88%), pacjentów 565 (19,31%), innych – np. dostawców 31 (1,06%) [8].

Ustawodawca przewiduje wzmocnienie i zwiększenie funkcjonalności systemu Eudravigilance, zaprojekt-

towanego do zbierania zgłoszeń działań niepożądanych i generowania raportów wykorzystywanych do oceny produktów leczniczych w trakcie ich rozwoju oraz monitorowania profilu bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (ang. *European Economic Area - EEA*) [7].

Baza danych Eudravigilance (ang. *Eudravigilance database*) powinna być utrzymywana oraz ulepszana w celu usprawnienia koordynacji oraz przesyłania informacji, zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych. Szczególny nacisk kładzie się na jej dostępność we wszystkich lokalnych Urzędach krajów członkowskich Unii Europejskiej. EMA jest zobowiązana przedstawiać Parlamentowi Europejskiemu roczny raport na podstawie danych zebranych w bazie danych Eudravigilance (pierwszy raport powinien być złożony 2 stycznia 2013 roku).

Szacuje się, że dzięki rozwiązaniom wprowadzonym przez implementację Dyrektywy, do 2022 r.

średnia wykrywalność przypadków niepożądanych działań produktów leczniczych wzrośnie z kilku tysięcy do około 20 tys. rocznie. W długoterminowej perspektywie wprowadzenie zmian przepisów może przyczynić się do zmniejszenia liczby przypadków uzależnień, powikłań i zatruć polekowych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Karolina Skoczyńska
ul. Dzieci Warszawy 25A/83; 02-495 Warszawa
☎ (48 22) 627 39 86
✉ redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo

1. Fitt H. The new Pharmacovigilance legislation: an EMA perspective IPA Conference, Reinforcing patient safety in Europe, 14-15 June 2011, Zagreb, Croatia, presentation.
2. [http://pl.wikipedia.org/wiki/Rozporz%C4%85dzenie_\(Unia_Europejska\)](http://pl.wikipedia.org/wiki/Rozporz%C4%85dzenie_(Unia_Europejska)).
3. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m99&ms=915&ml=pl&mi=915&mx=0&mt=&my=782&ma=032604>.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129133.pdf
5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/05/WC500126841.pdf.
6. <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/EURiskManagementPlans.asp>.
7. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010.
8. Herxheimer A, Crombag MR, Alves TL. Direct Patients Reporting of Adverse Drug Reactions, A Twelve-Country Survey & Literature review.
9. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf.
10. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp.
11. Post-authorisation guidance, European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure, Patient Health Protection, December 2013, EMEA-H-19984/03 Rev 37.
12. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010.
13. De Lisa R. The PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Workshop, 17 June 2011, London, Presentation.