

Dobór czasopism medycznych wydawanych w Polsce dla celów przeglądu lokalnej literatury medycznej w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych – Standard Polskiego Towarzystwa Bezpiecznej Farmakoterapii (PTBFarm)

Selection Of Medical Journals Published In Poland For The Review Of Medical Literature In Terms Of Pharmacovigilance – Standard Of Polish Society Of Pharmacovigilance (Psp)

Anna Rymarczuk, Marek Bielski, Katarzyna Łozak, Bartłomiej Ochyra, Maciej Szewczyk, Dagmara Miernecka, Aleksandra Maj, Janusz Janiec, Marcin Kruk

Polskie Towarzystwo Bezpiecznej Farmakoterapii (PTBFarm)

Słowa kluczowe: przegląd literatury medycznej, dobór czasopism naukowych i medycznych, standard PTBFarm, lista czasopism naukowych i medycznych do przeglądu

Streszczenie

Literatura medyczna jest istotnym źródłem informacji w procesie monitorowania profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych. Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do systematycznego przeglądu piśmiennictwa medycznego nie rzadziej niż raz w tygodniu. Z uwagi na dużą liczbę periodyków medycznych wydawanych w Polsce oraz brak wytycznych odnośnie doboru czasopism do przeglądu literatury, Polskie Towarzystwo Bezpiecznej Farmakoterapii (PTBFarm) podjęło działania mające na celu wypracowanie standardu w tym obszarze. W artykule przedstawiono projekt PTBFarm, którego efektem jest przedstawienie standardu PTBFarm obejmującego jasne wytyczne odnośnie konstruowania listy czasopism do przeglądu krajowej literatury medycznej przez podmioty odpowiedzialne oraz końcową listę czasopism wyłonionych w tym projekcie. Artykuł zawiera szczegółowy opis projektu z podziałem na: cele projektu, metodologię, wyniki, dyskusję oraz wnioski, jak również przedstawia końcową listę czasopism wyłonionych w projekcie.

Key words: review of medical literature, selection of scientific and medical journals, PSP standard, list of scientific and medical journals for review

Summary

Medical literature is an important source of information in the process of monitoring the safety profile of medicinal products. The marketing authorization holder is obliged to review systematically the medical literature at least once a week. Due to the large number of medical journals published in Poland and lack of guidelines concerning the selection of journals, the Polish Society for Safe Pharmacotherapy (PSP) has taken action to develop a standard in this area. The article presents PSP's project, which resulted in the presentation of the PSP Standard including clear guidelines for the construction of a list of journals for the review of national medical literature by the marketing authorization holders and the final list of journals selected in this project. The article contains a detailed description of the project divided into project objectives, methodology, results, discussion and conclusions and also presents the final list of journals selected in the project.

Wprowadzenie

Przegląd literatury medycznej stanowi integralną część systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*Pharmacovigilance system*). Konieczność monitorowania czasopism naukowych jest umocowana zarówno w legislacjach krajowych, jak również na poziomie wytycznych "Guideline on Good Pharmacovigilance Practice" (GVP), w wyniku czego podmioty odpowiedzialne mają obowiązek monitorowania artykułów naukowych i medycznych w literaturze fachowej wydawanej w danym kraju w oparciu o procedury, w sposób usystematyzowany, w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych, "sytuacji specjalnych" [2] i innych informacji mających wpływ

na stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego.

Przekłada się to na decyzje dotyczące produktów leczniczych podejmowane przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency; EMA*) m.in. przez wpływ na proces wykrywania sygnałów. O ile wytyczne GVP są dość precyzyjne odnośnie wielu aspektów tego procesu, o tyle dobór czasopism naukowych do celów monitorowania literatury pozostaje w gestii podmiotu odpowiedzialnego [2]. Wytyczne i przepisy krajowe w zdecydowanej większości nie odnoszą się do kwestii doboru czasopism (wyjątkiem w Europejskim Obszarze Gospodarczym (*European Economic Area; EEA*) są np. Rumunia, Słowenia, Malta, Węgry).

W stronę pacjenta

In Favor Of Patients

dr Agata Maciejczyk, Tatiana Ukhaliuk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: *Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, pacjent*

Streszczenie

Praca w interesie pacjenta jest głównym i niepodważalnym celem systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Dwa główne elementy, tworzące fundament tego mechanizmu, czyli udział osób wykonujących zawody medyczne oraz pacjentów, muszą być ze sobą nierozłączne. Podstawowymi krokami ku zwiększeniu bezpieczeństwa pacjenta są poprawa systemu służby zdrowia oraz większe zaangażowanie lekarzy i zmiana ich podejścia do pacjenta. Powinni oni wykazywać większą empatię i wsłuchiwać się w problemy pacjenta, a także aktywnie wskazywać wiarygodne źródła zawierające rzetelną informację o leku i terapii.

Key words: *Pharmacovigilance, patient*

Summary

Service in the interest of the patient is the main and unquestionable purpose of the pharmacovigilance system. The two main elements that form the foundation of this mechanism, namely the participation of healthcare professionals and patients, must be inseparable from each other. The basic steps to increase patient safety are the repair of the health care system and greater involvement of physicians and a change in their attitude to the patient. They should show greater empathy and listen to the patient's health problems, as well as proactively indicate reliable sources containing honest information about the medicines and therapy

Od początku istnienia systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wiadomo, że jego pierwszym i ostatnim ogniwem jest fachowy pracownik opieki zdrowotnej - jako osoba zbierająca i przekazująca dane i jednocześnie otrzymująca uaktualnione informacje o leku. Od zawsze deklarowano, że system ma służyć pacjentowi. Od wielu lat starano się też dostrzec i wzmocnić rolę pacjenta.

Krokiem prawnym ułatwiającym jego zaangażowanie było nadanie w roku 2012, we wszystkich państwach członkowskich, choremu i jego opiekunowi uprawnień do bezpośredniego zgłaszania niepożądanych działań leków (ndl). Trzeba też pamiętać, że rozwiązania takie przyjęto w wielu krajach już w latach 60-tych XX w (np. USA, Australia).

Wytyczne unijne nakazują traktowanie zgłoszeń ndl od pacjentów na równi ze zgłoszeniami od lekarzy czy farmaceutów i zalecają ich ocenę według tej samej metodologii.

Na temat udziału pacjentów w systemie nadzoru i samym procesie terapii powstało wiele prac, przewodników, deklaracji. Rola pacjentów wydaje się ważna i coraz rzadziej kwestionowana. Na znaczenie zaangażowania chorych wskazywały wszystkie dotychczas wydane deklaracje z Erice, w tym ostatnia z roku 2019. Trzy z dziesięciu dezyderatów sformułowanych

w Erice w ubiegłym roku dotyczyły tego zagadnienia i stanowiły apel by:

- uznać opisy przypadków, także tych przekazanych przez pacjentów, za ważne, wartościowe źródło informacji o szkodach, jakie może przynieść stosowanie produktów leczniczych i wyrobów medycznych.
- uznać pacjentów i ich opiekunów za pełnoprawnych uczestników systemu, nie gorszych od fachowych pracowników opieki zdrowotnej, postrzegać ich jako stronę w ocenie wszystkich aspektów terapii.
- ugruntować (lub stworzyć) i stale rozwijać skuteczną wymianę informacji, z pacjentami i innymi uczestnikami systemu, na temat korzyści i ryzyka interwencji, by stworzyć bazę do podejmowania decyzji terapeutycznych [1].

Tyle teoria, a jak wygląda praktyka? Bez powoływania się na jakiegokolwiek badania można powiedzieć, że bardzo różnie.

Obraz, jaki rysuje się po rozmowach z pacjentami i czytaniu ich listów nie wygląda optymistycznie, chociaż można założyć (bo taka wiedza zawarta jest w podręcznikach), że osoba zadowolona rzadziej dzieli się swoimi opiniami niż osoba, która ma zastrzeżenia, pretensje, czuje się zlekceważona.

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSURs), wyniki procedur podziału pracy PSUR

Streszczenie:

W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich, dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od stycznia do marca 2020 r.

Key words: safety-related referral procedures, outcomes of single assessments of periodic safety update reports (PSURs), outcomes of informal PSUR worksharing procedures

Summary:

The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from January 2020 to March 2020, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od stycznia do marca 2020 r.

Produkt leczniczy Lemtrada zawierający alemtuzumab

Lemtrada to produkt leczniczy stosowany w leczeniu pacjentów dorosłych z wysoce aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis* – RRMS). Substancją czynną leku jest przeciwciało monoklonalne alemtuzumab. Lek został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w 2013 r.

W związku z poważnymi problemami związanymi z bezpieczeństwem produktu leczniczego, które zwróciły uwagę komitetu PRAC w trakcie oceny okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUSA), 10 kwietnia 2019 r. rozpoczęto procedurę oceny leku Lemtrada na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. W trakcie prowadzonej oceny PRAC wydał zalecenie zastosowania tymczasowych środków ostrożności do czasu zakończenia szczegółowej oceny. Jako środek tymczasowy zalecono, by stosować produkt leczniczy Lemtrada wyłącznie u dorosłych pacjentów z RRMS, którzy przeszli wcześniej

pełny cykl terapeutyczny z zastosowaniem co najmniej dwóch innych produktów leczniczych albo u dorosłych pacjentów z RRMS, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania innych terapii modyfikujących przebieg choroby lub takie terapie są dla nich nieodpowiednie.

W ramach przeglądu komitet PRAC ocenił dostępne aktualnie dane z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dane z badań klinicznych dotyczące zgonów, niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych występujących po podaniu produktu leczniczego Lemtrada i chorób autoimmunologicznych. PRAC uznał, że stosowanie alemtuzumabu jest związane z występowaniem choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego oraz incydentów mózgowo-naczyniowych, w tym rozwarstwienia tętnic i udaru krwotocznego, krwotoku z pęcherzyków płucnych i małopłytkowości. W trakcie procedury stwierdzono także, że produkt leczniczy Lemtrada wywołuje choroby autoimmunologiczne, takie jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby, hemofilię A i limfocytosę hemofagocytarną. Mogą one wystąpić po upływie kilku miesięcy a nawet lat po ostatnim podaniu leku. Co istotne, PRAC zauważył, że ze względu na brak zidentyfikowania surogatu lub biomarkera wskazującego na ryzyko wystąpienia zagrożenia związane-

Rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków dotyczące wyników przeprowadzonej oceny sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

Recommendations Of The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Of The European Medicines Agency Regarding The Results Of The Signal Assessment As Part Of The Safety Monitoring Of Medicinal Products

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, ocena sygnałów bezpieczeństwa, zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta

Streszczenie:

W artykule przedstawione są rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikające z przeprowadzonej oceny sygnałów, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), w okresie od stycznia do marca 2020 r.

Key words: *sRecommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the European Medicines Agency, assessment of safety signals, changes in the summary of product characteristics (SmPC) and package leaflet (PL)*

Summary:

In the article are presented recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), resulting from the evaluation of signals, published on the website of the European Medicines Agency (EMA) in the period from January 2020 to March 2020.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 13-16 stycznia 2020 r.

Abirateron – interakcje z pochodnymi sulfonilomocznika prowadzące do hipoglikemii (EPITT nr 19445)

Zmiana nastąpiła w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.5 (Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji) ChPL. Dodano informację na temat zgłaszanych przypadków hipoglikemii po podaniu leku pacjentom chorującym na cukrzycę przyjmującym pioglitazon lub repaglinid – produkty lecznicze metabolizowane z udziałem CYP2C8.

Golimumab – miopatia zapalna (EPITT nr 19460)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane: nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego z nieznaną częstością występowania.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 10-13 lutego 2020 r.

Niwolumab - Limfohistiocytoza hemofagocytarna (EPITT nr 19467)

Zmiana dotyczy punktów 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL. Dodano informację dotyczącą możliwości wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH) podczas podawania niwolumabu w monoterapii, jak i w połączeniu z ipilimumabem.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 9-12 marca 2020 r.

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych: atezolizumab, cemiplimab, durwalumab – gruźlica (EPITT nr 19464)

Wiedza oraz opinia aptekarzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności produktów generycznych – wyniki badania ankietowego

The knowledge and opinion of pharmacists on the safety and effectiveness of generic products – the results of the survey

dr Grzegorz Cessak¹, dr hab. Ewa Bałkowiec-Iskra²

¹ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
² Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Słowa kluczowe: produkt leczniczy, produkt generyczny, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Streszczenie:

Odpowiedniki referencyjnych produktów leczniczych uzyskują pozwolenie na dopuszczenie do obrotu po wykazaniu ich podobieństwa do produktów referencyjnych w badaniach biorównoważności. Zasady prowadzenia tych badań są precyzyjnie określone przez agencje rejestracyjne. Pomimo, iż badania te prowadzone są zgodnie z zasadami określonymi przez agencje rejestracyjne, wielu farmaceutów wyraża obawy przed ich zalecaniem. Celem pracy było zbadanie opinii farmaceutów na temat skuteczności, bezpieczeństwa i roli produktów odtwórczych w terapii. Według 81% farmaceutów, którzy wzięli udział w badaniu, po zastąpieniu leku referencyjnego lekiem generycznym możliwe jest wystąpienie zmiany odpowiedzi terapeutycznej.

Key words: medicinal product, generic product, marketing authorization

Summary:

Generic medicines are granted a marketing authorisation once their similarity to reference products has been demonstrated in bioequivalence studies. The conditions for conducting those studies are precisely defined by the registration agencies. Despite this, many pharmacists are not convinced that they should recommend generic medicines. The aim of the study was to investigate the opinion of pharmacists on the efficacy, safety and therapeutic role of generic medicinal products. According to 81% of the pharmacists who participated in the study, a change in therapeutic response is possible when a reference medicine is replaced by a generic one.

Wprowadzenie

Dostępność odpowiedników referencyjnych produktów leczniczych (określanych też jako leki odtwórcze lub generyczne) umożliwia dostęp do nowoczesnych leków szerokiemu gronu pacjentów [1]. Pomimo tego, że leki generyczne uzyskują pozwolenie na dopuszczenie do obrotu po wykazaniu ich podobieństwa do produktów referencyjnych w trakcie badań biorównoważności [2,3], prowadzonych zgodnie z wymogami agencji rejestracyjnych [4], wielu farmaceutów i lekarzy wyraża obawy dotyczące ich stosowania [5,6]. Celem przeprowadzonej ankiety było poznanie opinii farmaceutów na temat skuteczności, bezpieczeństwa i roli produktów odtwórczych w terapii.

Materiał i metody

Materiał stanowiła ankieta zawierająca 15 pytań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sto-

sowania leków generycznych. W ankiecie pytano też o charakter współpracy z pacjentem w zakresie opieki farmaceutycznej. Ankieta zawierała metrykę, w której ankietowani podawali dane dotyczące płci, wieku, stażu pracy oraz wielkości miejscowości, w której pracują. W ankiecie pytano też o częstość uczestniczenia w szkoleniach. Właściwe badanie ankietowe było poprzedzone badaniem pilotażowym, przeprowadzonym wśród 50 farmaceutów uczestniczących w kursie specjalizacyjnym, prowadzonym w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Ze względu na poruszaną tematykę do badania włączano osoby zatrudnione w aptekach ogólnodostępnych. Ankieta była dostępna w Internecie na stronach przeznaczonych dla farmaceutów, takich jak strona Warszawskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej, portale www.farmacja.pl oraz www.farmacjapraca.pl. Ankieta została też przeprowadzona w trakcie konferencji zorganizowanej przez Warszawską Okręgową Izbę Aptekarską. Kwestionariusz użyty w badaniu przedstawiono w Tabeli 1.

Nowa ustawa o wyrobach medycznych

The New Act On Medical Devices

dr Jan Szulc

Departament Informacji o Wyrobach Medycznych

Słowa kluczowe: wyroby medyczne, regulacje prawne, ustawa o wyrobach medycznych

Streszczenie:

Projekt ustawy o wyrobach medycznych służy wykonaniu rozporządzeń MDR i IVDR, w związku z tym w swojej zasadniczej części dotyczy wyłącznie kwestii formalno-technicznych związanych ze stosowaniem rozporządzenia. Nie wprowadza nowych regulacji dotyczących wymogów obowiązujących wyroby medyczne, a same kwestie związane z obowiązkami podmiotów gospodarczych wynikają w sposób ścisły z rozporządzeń MDR i IVDR. Przepisy dotyczące reklamy z kolei stanowią nowość regulacyjną, ich celem jest uporządkowanie praktyki prowadzenia reklamy wyrobów oraz wyeliminowanie obecnych negatywnych zjawisk rynkowych.

Key words: medical devices, legal regulations, the act on medical devices

Summary:

The draft of the Medical Devices Act serves the implementation of the MDR and IVDR regulations, therefore, in its essential part, it concerns only formal and technical issues related to the application of the regulation. It does not introduce new regulations regarding the requirements for medical devices, and the issues related to the obligations of economic operators result strictly from the MDR and IVDR regulations. The provisions on advertising are a regulatory novelty, their purpose is to organize the practice of advertising products and to eliminate the current negative market practice.

Wprowadzenie

W maju 2017 r. uchwalone zostały 2 akty prawne, które wprowadzają rewolucję w zakresie regulacji wyrobów medycznych:

1. rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylecia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG (Dz. Urz. UE L 117 z 05.05.2017, str. 1), zwane dalej „rozporządzeniem 2017/745” lub „MDR”;
2. rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/746 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* oraz uchylecia dyrektywy 98/79/WE i decyzji Komisji 2010/227/UE (Dz. Urz. UE L 117 z 05.5.2017, str. 176), zwane dalej „rozporządzeniem 2017/746” lub „IVDR”.

Samą zasadniczą zmianą w tym zakresie jest to, że regulacje dotyczące wyrobów medycznych zostały przeniesione z dyrektyw na poziom rozporządzeń unijnych, co umożliwia jeszcze lepszą i pełniejszą harmonizację rynku unijnego. Jest to z korzyścią dla

wszystkich (organów państwowych, podmiotów działających na rynku oraz pacjentów i użytkowników), ponieważ zapewnia łatwiejszy przepływ towarów pomiędzy państwami członkowskimi, lepszy nadzór, monitorowanie zdarzeń i incydentów, podejmowania działań zmierzających do wycofania wyrobów z rynku, czy też centralną rejestrację wyrobów medycznych oraz wprowadzenie kodów UDI umożliwiających lepszą identyfikację wyrobów.

Jako przykład niespójności wewnątrz Unii Europejskiej obecnie obowiązujących regulacji prawnych można wskazać, że dyrektywa 98/79 regulująca wyroby medyczne do diagnostyki *in vitro* wyłączała z zakresu swojej regulacji odczynniki produkowane w laboratoriach ośrodków zdrowia, przeznaczone do użycia w tym miejscu i niebędące przedmiotem transakcji handlowych (tzw. *in-house*). W związku z tym każde państwo członkowskie musiało określić samodzielnie, czy jest to dopuszczalne i jakie wymogi muszą być spełnione. W przyszłości nie będzie to możliwe i nawet jeżeli jakieś zagadnienie jest pozostawione do rozstrzygnięcia państwu członkowskiemu (przykładowo regeneracja wyrobów medycznych jednorazowego użytku w art. 17 MDR), to są zakreślone ramy regulacji, które mają być spełnione w przypadku dopuszczenia danych aktywności.