

Podejmowanie decyzji dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii

Decision making in pharmacovigilance

Agata Maciejczyk

Słowa kluczowe: nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, niepożądane działanie leku

Streszczenie: Monitorowanie spontaniczne jest najważniejszym działaniem w nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jednym z głównych ograniczeń tej metody jest niekompletność danych. Ważnym narzędziem służącym informowaniu o zagrożeniach jest zamieszczanie ostrzeżeń w czarnych ramkach. Nie opracowano niestety wytycznych kiedy takie ostrzeżenia usuwać. W przypadku leków stosowanych w ciężkich chorobach - takich jak talidomid czy lenalidomid, obarczonych jednocześnie ryzykiem ciężkich działań niepożądanych (teratogenność) kluczowe jest współpraca między podmiotami odpowiedzialnymi a organami kontroli leków w celu minimalizacji ryzyka (w tym przypadku uniknięcia wad płodu).

Key words: pharmacovigilance, adverse drug reactions

Summary: Spontaneous reporting of adverse drug reactions is the cornerstone of pharmacovigilance. One of its main limitations is incomplete data. Box warning can be a powerful tool on communicating drug risks to physicians and patients. However, no guidelines on boxed warning removal currently exist. Lenalidomide and thalidomide are both important treatment for a variety of malignant conditions. For these and other teratogenic compounds to be use safely, it is crucial that the pharmaceutical industry and regular authorities work to minimize the risk of fetal exposure.

Wprowadzenie

Jedną z największych trudności przy podejmowaniu decyzji związanych z kwestiami bezpieczeństwa stosowania leków jest brak pełnej wiedzy. Doświadczenie pokazuje, że niektóre zagrożenia farmakoterapii wykrywamy po wielu latach od pierwszego zastosowania danego leku, chociaż zwykle profil reakcji niepożądanych udaje się poznać w ciągu pierwszych kilku lat od wprowadzenia leku na rynek.

Za każdym razem trzeba odpowiedzieć na pytanie:

- czy to już jest ten moment?
- czy zebrane dane pozwalają na podjęcie decyzji?
- czy dane są w pełni wiarygodne?
- czy nie trzeba ich uzupełnić?
- jakie kroki należy podjąć, by zebrać dane pozwalające na przeprowadzenie prawidłowej analizy?
- czy istnieją czynniki wpływające na niewłaściwą interpretację zgromadzonych informacji?
- jakie działania zaproponować, by zweryfikować hipotezę o istniejącym zagrożeniu?

Ocenę wartości leku prowadzi się przez cały czas jego stosowania. Służy temu m.in. wymóg przygotowywania dokumentów zbiorczych takich jak okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) czy plan zarządzania ryzykiem (RMP).

Analiza danych poprzedza też rejestrację produktu leczniczego.

Badania kliniczne i przedkliniczne

Konieczność prowadzenia nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wynika ze świadomości, że dane zebrane przed rejestracją leku są niepewne i niekompletne.

Wyników badań *in vitro* i na zwierzętach nie można w pełni przenieść na ludzi. Same badania kliniczne trwają za krótko, udział w nich bierze zbyt mało chorych, by uzyskać dane o rzadko występujących działaniach niepożądanych czy odległych skutkach terapii. Badania zwykle nie obejmują dzieci, osób w podeszłym wieku, kobiet w ciąży i karmiących, pacjentów cierpiących na kilka chorób, z nietypowym przebiegiem choroby itd.

Osoby podejmujące decyzję o dopuszczeniu produktu do lecznictwa wiedzą o tych ograniczeniach, zdają też sobie sprawę, że przynajmniej część nowo rejestrowanych leków stanowi postęp w terapii i przedłużanie samego procesu opóźnia dostęp do nowej opcji terapeutycznej. Jeżeli analiza danych pozwala na zdefiniowanie potencjalnych zagrożeń związanych z terapią, to już w momencie wydawania pozwolenia możliwe jest wydanie zalecenia podjęcia odpowiednich kroków, by konkretne ryzyko zbadać np. przeprowadzając badanie pójrestrycyjne.

Leki biologiczne i biopodobne - zgłaszanie działań niepożądanych

Biologics - adverse drug reactions reporting

Agata Maciejczyk

Słowa kluczowe: leki biologiczne, numer serii, nazwa firmowa leku

Streszczenie: Nazwy firmowe leków biologicznych są dobrze identyfikowane, ale numery serii nie są zgłaszane w wystarczającym stopniu.

Key words: biologics, batch number, brand name

Summary: Brand names identification is well established for biologics in Dutch and in Poland, but batch numbers are poorly recorded.

Wszystkie leki podlegają tym samym wymogom w odniesieniu do zgłaszania działań niepożądanych. W przepisach zdefiniowano zarówno wartość jak i terminy przekazania opisu przypadku. Jednak leki biologiczne i biopodobne stanowią szczególną kategorię produktów.

Przypomnijmy, że lek biologiczny zawiera jedną lub więcej substancji czynnych wytwarzanych przez organizm żywy lub pochodzący z organizmu żywego. Częstotki substancji czynnych mają większe rozmiary i większy stopień złożoności, w porównaniu z innymi kategoriami leków. Struktura cząsteczek oraz sposoby ich wytwarzania mogą być przyczyną zmienności tej samej substancji czynnej, szczególnie pomiędzy różnymi partiami leku. Jest zrozumiałe, że leki biopodobne nie są tym samym, co leki biologiczne, chociaż wytwarzane są w celu uzyskania podobieństwa do już istniejącego leku biologicznego. Podobnie jak lek biologiczny - referencyjny, lek do niego biopodobny wykazuje pewną zmienność. Lek biopodobny stosowany jest w tych samych wskazaniach i dawkach co lek biologiczny - referencyjny.

By lepiej poznać potencjalne różnice pomiędzy lekami biologicznymi i lekami do nich biopodobnymi wprowadzono dodatkowy wymóg przy zgłaszaniu niepożądanych działań leków tych kategorii produktów. W przepisach europejskich znalazł się zapis o konieczności podawania nazwy firmowej produktu (nie tylko nazwy międzynarodowej, powszechnie stosowanej) ale także i numeru serii.

Artykuł 36g.1. Ustawy Prawo farmaceutyczne precyzuje, że „podmiot odpowiedzialny, który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest obowiązany do...

12) monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych w odniesieniu do.....

c) biologicznych produktów leczniczych - przez dokonanie zgłoszenia zawierającego nazwę i numer serii tych produktów.

Należy zwrócić uwagę, że przepis dotyczący minimum informacji, bez których opis przypadku jest nieważny z prawnego punktu widzenia, nie zawiera zapisu o konieczności wpisania powyższych danych w odniesieniu do leków biologicznych/biopodobnych.

Ma to wymiar praktyczny. Lekarz przepisujący lek wie, jaki lek zaleca, ale nie ma już informacji, jakiej serii produkt otrzyma pacjent w aptece. Chory zgłaszając działania niepożądane nie przynosi ze sobą opakowania leku. Informacja taka byłaby łatwiejsza do pozyskania w przypadku produktów stosowanych w lecznictwie zamkniętym. Oprócz opisanych powyżej trudności lekarze i inne osoby wykonujące zawód medyczny musiałyby wiedzieć o potrzebie wpisywania takich danych w zgłoszeniu.

O tym, że podawanie nazwy firmowej produktu i numeru serii jest możliwe zaświadcza w polskich warunkach przykład szczepionek. Tylko w wyjątkowych przypadkach w zgłoszeniach dotyczących szczepień brak tych danych. Natomiast w przypadku innych leków biologicznych sytuacja przedstawia się inaczej. Dokonaliśmy przeglądu danych z ubiegłego roku odnoszących się do monitorowania spontanicznego czyli zgłoszeń przekazywanych przez osoby wykonujące zawód medyczny. Analiza nie objęła przypadków niepożądanych odczynów poszczepiennych przekazywanych przez stacje sanitarno-epidemiologiczne.

Produkty lecznicze bądź substancje czynne, po których najczęściej zgłaszano działania niepożądane do Urzędu Rejestracji w 2016 roku

Medicinal products or active substances, the most frequently reported adverse reactions to the Office for Registration of Medicinal Products, Medicinal Devices and Biocidal Products in 2016

Ewa Szepietowska

Słowa kluczowe: nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgłoszenie pojedynczego przypadku, niepożądane działanie leku (ndl)

Streszczenie: Artykuł przedstawia analizę produktów leczniczych bądź substancji czynnych po których najczęściej zgłaszano działania niepożądane. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane nadesłane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych w roku 2016. Najwięcej zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych dotyczyło szczepionek stanowiących 17,23% ogółu wszystkich zgłoszeń.

Key words: pharmacovigilance, individual case safety reports (ICSR), adverse drug reaction (ADR)

Summary: The article presents an analysis of medicinal products or active substances after which the most frequently reported adverse drug reaction. The analysis was based on data submitted to the Pharmacovigilance Department in 2016. Most notifications of ADR related to vaccines representing 17.23% of all applications.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji otrzymuje zgłoszenia o wystąpieniu niepożądanych działań leków (ndl) od:

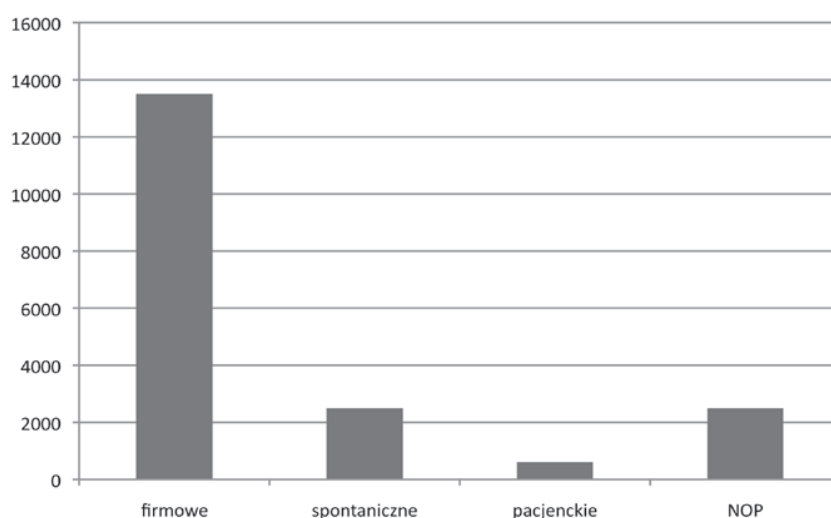
- podmiotów odpowiedzialnych,
- osób wykonujących zawód medyczny,
- pacjentów i ich przedstawiciele ustawowych lub opiekunów faktycznych oraz od
- innych organów administracji publicznej (stacji sanitarno-epidemiologicznych).

Do Departamentu w roku 2016 wpłynęło 19373 zgłoszeń opisujących powikłania polekowe. Zgłoszenia te zostały podzielone na grupy w zależności od źródła pochodzenia zgłoszenia:

- firmowe (podmioty odpowiedzialne),
- spontaniczne (osoby wykonujące zawód medyczny),
- pacjenckie (pacjenci, ich przedstawiciele ustawowi lub opiekunowie faktyczni) oraz
- kopie niepożądanych odczynów poszczepiennych przeka-

zywanych przez stacje sanitarno-epidemiologiczne. (Głównym odbiorcą informacji o odczynach poszczepiennych jest Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny.)

Zgłoszenia firmowe stanowiły ok. 70%, zgłoszenia spontaniczne oraz zgłoszenia NOP po ok. 13%, zgłoszenia pacjenckie ok. 3% ogółu wszystkich zgłoszeń. Pomimo tego, że liczba zgłoszeń rośnie z roku na rok i tak jest ona ciągle zbyt mała, jeżeli weźmiemy pod



Rycina 1. grupy zgłoszeń ndl do URPL, WMiPB w zależności od źródła

Informacja dotycząca stosowania leków zawierających 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu w leczeniu umiarkowanego trądziku

Information concerning the use of medicines containing 2 mg dienogest and 0.03 mg ethinylestradiol in the treatment of moderate acne

Izabela Domalewska-Pawluczuk

Słowa kluczowe: dienogest, etynyloestradiol, leczenie umiarkowanego trądziku, doustna antykoncepcja
Streszczenie: Produkty lecznicze zawierające połączenie 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu mogą być nadal stosowane w leczeniu umiarkowanego trądziku (jeżeli inne leczenie nie przynosi rezultatów) u kobiet, które stosują doustne środki antykoncepcyjne.

Key words: dienogest, ethinylestradiol, treatment of moderate acne, oral contraception
Summary: Medicinal products containing a combination of dienogest 2 mg and ethinylestradiol 0.03 mg can continue to be used in the treatment of moderate acne (if other treatment do not work) in women who choose oral contraception.

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) zaleca, aby produkty lecznicze zawierające połączenie 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu mogły być w dalszym ciągu stosowane do leczenia umiarkowanego trądziku w przypadku, gdy inne leczenie nie przynosi rezultatów. Jednakże przyjmowanie ich powinno zostać ograniczone jedynie do kobiet, które stosują doustne środki antykoncepcyjne.

Produkty lecznicze zawierające połączenie 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu zostały dopuszczone do obrotu 20 lat temu pod nazwą Valette. Obecnie zarejestrowane są pod różnymi nazwami handlowymi w następujących państwach członkowskich UE: Austrii, Belgii, Bułgarii, Czechach, Estonii, Niemczech, Węgrzech, Łotwie, Litwie, Luksemburgu, Polsce, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii i Hiszpanii. W Polsce zarejestrowanych jest kilkanaście produktów leczniczych zawierających połączenie 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu.

Substancje czynne dienogest oraz etynyloestradiol to dwa rodzaje żeńskich hormonów - progestagen i estrogen. Ich mechanizm działania polega na blokowaniu działania grupy hormonów zwanych androgenami. Wpływają na produkcję sebum (łój skóry), a także hamują owulację. Produkty lecznicze zawierające połączenie ww. substancji czynnych mają zastosowanie jako doustne środki antykoncepcyjne oraz w leczeniu umiarkowanego trądziku.

W dniu 25 lutego 2016 r. na wniosek brytyjskiej agencji leków (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA) została wszczęta na podstawie Art. 31 Dyrektywy 2001/83/EC procedura arbitrażowa produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu stosowanych w leczeniu umiarkowanego trądziku. W momencie wszczęcia procedury arbitrażowej Wielka Brytania uznała, że wyniki analizy stosunku korzyści do ryzyka w przypadku wskazania: „Leczenie trądziku o umiarkowanym nasileniu u kobiet bez przeciwwskazań do stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, u których leczenie miejscowe okazało się nieskuteczne” nie są pozytywne ze względu na niewystarczające dane dotyczące skuteczności takiego połączenia związków we wskazaniu do stosowania w trądziku, nieakceptowalny profil bezpieczeństwa (zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka występowania żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych [venous thromboembolic events - VTE]) oraz fakt, że populacja docelowa, której dotyczy to wskazanie, jest duża i kobiety mogłyby zostać niepotrzebnie narażone na leczenie o ograniczonej skuteczności, a także na potencjalnie wyższe ryzyko wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, gdy dostępne są inne, bezpieczniejsze metody leczenia trądziku.

Ponowną ocenę przeprowadził Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for

Inhibitory SGLT2: informacje dotyczące potencjalnego ryzyka amputacji palców stopy, które należy uwzględnić przy przekazywaniu informacji

Inhibitors SGLT2. Information concerning the potential risk of toe amputation, which should be considered in prescribing information

Izabela Domalewska-Pawluczuk

Słowa kluczowe: Inhibitory SGLT2, cukrzyca, ryzyko amputacja palców stopy

Streszczenie: U pacjentów chorujących na cukrzycę, przyjmujących inhibitory SGLT2 może wystąpić zwiększone ryzyko amputacji palców stopy. Dlatego u pacjentów przyjmujących powyższe produkty lecznicze ważna jest profilaktyczna pielęgnacja stóp.

Key words: Inhibitors SGLT2, diabetes, risk of toe amputation

Summary: In patients taking inhibitors SGLT2 may increase risk of toe amputation. Therefore in patients taking these medicines preventive foot care is important.

Przypomnienie znaczenia profilaktycznej pielęgnacji stóp dla pacjentów chorujących na cukrzycę.

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) informuje o zwiększonym ryzyku amputacji kończyny dolnej (dotyczy to głównie palców) u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2 t.j. produkty lecznicze zawierające canagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2.

U pacjentów przyjmujących powyższe produkty lecznicze konieczne jest przypomnienie o regularnym sprawdzaniu stanu zdrowia swoich stóp oraz rutynowej, profilaktycznej pielęgnacji stóp. Pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli zauważą jakiegokolwiek rany lub przebarwienia oraz jeśli ich stopy będą miękkie lub bolesne.

Canagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin - inhibitory kotransportera glukozy-sodowego-2 są lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. Ich działanie polega na blokowaniu w nerkach białek zwanych SGLT2, które odpowiadają za wchłanianie glukozy z moczu do krwioobiegu poprzez filtrację krwi w nerkach.

Leki te poprzez blokowanie działania SGLT2, powodują zwiększoną utratę glukozy wraz z moczem, co powoduje zmniejszenie poziomu glukozy we krwi.

W dniu 15 kwietnia 2016 roku na wniosek Komisji Europejskiej rozpoczął się przegląd produktów leczniczych zawierających canagliflozin, zgodnie z Art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Następnie w dniu 7 lipca 2016 r. przegląd został rozszerzony o inne leki z tej samej klasy zawierające substancje czynne dapagliflozin i empagliflozin.

Przegląd został przeprowadzony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), który jest odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał szereg zaleceń. Zalecenia PRAC zostały przekazane do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP), który jest odpowiedzialny za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który wydał opinię EMA.

Przegląd obejmował następujące produkty lecznicze zawierające inhibitory SGLT2: Ebymect (dapagliflozin / metformina), Edistride (dapagliflozin), Forxiga (dapagliflozin), Invokana (canagliflozin) Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin / metformina), Vokanamet (canagliflozin / metformina) i Xigduo (dapagliflozin / metformina).

Powyższy przegląd został przeprowadzony w związku ze wzrostem liczby amputacji kończyn dolnych (głównie palców) u pacjentów przyjmujących leki zawierające substancję czynną canagliflozin podczas przeprowadzanych dwóch badań klinicznych, CANVAS i CANVAS-R. Badania te, które nadal są w toku, obejmowały pacjentów z wysokim ryzykiem chorób serca i porównywały przyjmowanie przez pa-

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Julita Włosowska

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 Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od stycznia do marca 2017 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 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 from January to March 2017.

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od stycznia do marca 2017 r.

Bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu C

W dniu 17 marca 2016 r. Komisja Europejska wszczęła, zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 ponowną ocenę bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (*ang. direct-acting antiviral agents, DAA*) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu C. DAA (dostępne w UE jako Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi, Viekirax, Epclusa i Zepatier) są ważnymi lekami stosowanymi w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C, choroby wątroby spowodowanej przez wirus zapalenia wątroby typu C.

Procedura ponownej oceny została wszczęta w celu lepszego przyjrzenia się przypadkom nawrotu objawów i symptomów wcześniej nieaktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu B (reaktywacja), u pacjentów leczonych lekami przeciwwirusowymi działającymi bezpośrednio przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C. W dniu 14 kwietnia 2016 roku zakres przeglądu został rozszerzony w celu uwzględnienia poza potencjalnym ryzykiem reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B również ryzyko zachorowania na raka wątrobowokomórkowego (*ang. hepatocellular carcinoma, HCC*).

Początkową ocenę przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*) – Komitet odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa stosowania leków u ludzi, który wydał szereg zaleceń. Zalecenia PRAC przesłano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*), odpowiedzialnego za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął ostateczne stanowisko Agencji w tej sprawie. Zgodnie z zaleceniami w ChPL należy umieścić ostrzeżenie o ryzyku reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i sposobie jego minimalizacji (badania przesiewowe pacjentów w celu wykrycia WZW typu B przed rozpoczęciem leczenia). Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Ponadto, odnośnie do ryzyka nawrotu HCC u pacjentów stosujących DAA PRAC uznał, że konieczne są dodatkowe dane na temat wpływu leczenia DAA na częstość występowania nawrotów HCC. Wszystkie podmioty odpowiedzialne dla DAA powinny przeprowadzić prospektywne badanie bezpieczeństwa w dobrze zdefiniowanej grupie pacjentów na podstawie uzgodnionego protokołu z ustaleniem kryteriów włączenia i obserwacji. PRAC był także zdania, że wpływ terapii DAA na częstość występowania i rodzaj raka wątrobowokomórkowego de

Fundacja Innowacji Medycznych w Osong – koreański model wspierania rozwoju innowacyjności

Osong Medical Innovation Foundation – Korean model for promoting innovation

Adam Martofel

Słowa kluczowe: Fundacja Innowacji Medycznych, produkty lecznicze, wyroby medyczne, przemysł medyczny

Streszczenie: Celem niniejszej publikacji jest przedstawienie informacji dotyczących Fundacji Innowacji Medycznych w Osong, wiodącej organizacji wspierającej innowacyjność wytwarzania i badań. Na wspomnianą działalność składa się aktywne wspieranie rozwoju szeroko rozpoznawalnych na świecie produktów biomedycznych i wyrobów medycznych, przyczyniających się do wzrostu znaczenia przemysłu medycznego oraz zainicjowanie projektu budowy innowacyjnych zakładów medycznych. W celu dokładniejszego rozpatrzenia istoty problemu, rozważone zostały także inne elementy, m.in. struktura organizacyjna Fundacji, w ramach której funkcjonują komórki działające w obrębie rozwoju nowych leków i wyrobów medycznych, produkcji leków biologicznych, badań przedklinicznych oraz planowania strategicznego.

Key words: Medical Innovation Foundation, medicines products, medical devices, medical industry

Summary: The purpose of this article is to provide information on the Osong Medical Innovation Foundation, a leading organization promoting innovation in manufacturing and research. These activities include active support for the development of widely recognized biomedical products and medical devices in the world, contributing to the importance of the medical industry and the launch of a project to build innovative medical facilities. In order to better understand the essence of the issue, other elements were considered, including organizational structure of the Foundation, within which operating cells operate in the development of new medicines and medical devices, the production of biological medicines, preclinical research and strategic planning.

Współpraca polsko-koreańska

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) prowadzi współpracę z instytucjami koreańskimi poczynając od podpisanego w dniu 22 maja 2013 roku trójstronnego Porozumienia o Współpracy.

Dokument został zawarty pomiędzy Urzędem, a Koreańską Agencją ds. Promocji Handlu i Inwestycji (ang. *Korea Trade-Investment Promotion Agency, KOTRA*) oraz Koreańskim Instytutem Rozwoju Przemysłu Ochrony Zdrowia (ang. *Korea Health Industry Development Institute, KHI-DI*) a jego celem jest promowanie wzajemnego zrozumienia dla możliwości zdefiniowania najlepszych płaszczyzn przyszłej współpracy. W ramach ww. dokumentu strony Porozumienia zobowiązały się do wymiany informacji w obszarze produktów leczniczych oraz wyrobów medycznych, działalności regulacyjnej kompetentnych instytucji, struktury administracyjnej i podstaw prawnych obowiązujących dla produktów leczniczych i wyrobów medycznych oraz wzajemnego powiadamiania się o międzynarodowych spotkaniach i konferencjach naukowych.

Kolejnym istotnym wydarzeniem w historii współpracy polsko-koreańskiej było podpisanie w dniu 5

czerwca 2013 roku, Memorandum o Współpracy z Ministerstwem ds. Bezpieczeństwa Żywności i Leków Republiki Korei (ang. *Ministry of Food and Drug Safety, MFDS*), które zobowiązało sygnatariuszy Memorandum, m.in. do wymiany wiedzy i doświadczeń w obszarze dopuszczania do obrotu i nadzoru porejestracyjnego produktów leczniczych, wymagań dotyczących dokumentacji służącej do uzyskiwania pozwoleń na wprowadzanie do obrotu produktów leczniczych (w tym roślinnych), biologicznych stosowanych u ludzi oraz zapewnienia wzajemnego wsparcia w zakresie szybkiego i kompletnego dostępu do ustawodawstwa.

Następnym ważnym aspektem współpracy polsko-koreańskiej było zorganizowane przez Urząd na podstawie podpisanych w ubiegłych latach porozumień o współpracy, „Polish-Lithuanian-Korean Regulators Forum”, które odbyło się 30 czerwca 2014 roku i zapoczątkowało trilateralną współpracę Polski, Litwy i Republiki Korei.

W kwietniu następnego roku delegacja URPLW-MiPB uczestniczyła w międzynarodowej konwencji BIO KOREA 2015 oraz zorganizowanej w jej ramach konferencji z udziałem wielu instytucji

Inspekcja badań klinicznych w procesie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego w ramach procedury scentralizowanej

GCP inspection in the process of marketing authorization application via a centralized procedure

Michał Gryz

Słowa kluczowe: inspekcja, sponsor, wnioskodawca, EMA, procedura scentralizowana

Streszczenie: Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. określa listę produktów leczniczych, które podlegają dopuszczeniu do obrotu w ramach procedury scentralizowanej. W toku oceny wniosku Europejska Agencja Leków (EMA) może dokonać inspekcji badań klinicznych, w ramach których wytworzono dane kliniczne przedstawione w dokumentacji. Inspekcje te mogą dotyczyć ośrodków badawczych, firm CRO, firm farmaceutycznych będących sponsorami badań klinicznych oraz laboratoriów na całym świecie. Inspektorzy URPL od lat intensywnie uczestniczą w inspekcjach prowadzonych w ramach procedury scentralizowanej, współpracując z inspektoratami niemal wszystkich państw członkowskich Unii Europejskiej.

Key words: inspection, sponsor, applicant, EMA, centralized procedure

Summary: Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 provides a list of medicinal products that are authorized via a centralized procedure. During assessment of an application the European Medicines Agency (EMA) may inspect clinical trials which provided the clinical data presented in dossier. These inspections can concern clinical sites, CROs, sponsors and laboratories located in every part of the world. Since many years GCP inspectors of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products have been participating actively in inspections conducted via a centralized procedure. They have been cooperating with the inspectorates of almost all EU member states.

Inspekcja jako element dopuszczenia do obrotu w procedurze scentralizowanej

Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r.

określa katalog produktów leczniczych, które na terytorium Unii Europejskiej podlegają procesowi dopuszczenia do obrotu w ramach procedury scentralizowanej. Za prowadzenie rejestracji w tej procedurze odpowiedzialna jest Europejska Agencja Leków (EMA) [1].

Europejska Agencja Leków może prowadzić działania inspekcyjne tylko w zakresie danych klinicznych przedstawionych jako załącznik do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

Podstawowym celem inspekcji badania klinicznego w procedurze scentralizowanej jest sprawdzenie, czy przedstawione do oceny dane są wytworzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zasadami etyki, a tym samym, czy można na ich podstawie podejmować naukową decyzję na temat stosunku korzyści do ryzyka. Biorąc pod uwagę specyfikę procedury scentralizowanej inspekcje dotyczą przede wszystkim badań klinicznych fazy II i III dla nowych

częsteczek. Niemniej prowadzi się również inspekcje badań biorównoważności, które dotyczą ośrodków klinicznych i laboratoriów bioanalitycznych.

Europejska Agencja Leków dzieli inspekcje na rutynowe (ang. *routine*) oraz celowane (ang. *triggered*), w zależności od przesłanek na podstawie których podjęta została decyzja o przeprowadzeniu inspekcji w kontekście danego badania klinicznego. Inspekcja rutynowa wynika z analizy ryzyka natomiast inspekcja celowana najczęściej inicjowana jest przez ekspertów oceniających dokumentację kliniczną w trakcie procedury. Propozycje przeprowadzenia inspekcji zatwierdzane są każdorazowo przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi. Podstawowe kryteria, w oparciu o które podejmuje się decyzję o przeprowadzeniu inspekcji rutynowej lub celowanej przedstawiono w dokumencie *Points to consider for assessors, inspectors and EMA inspection coordinators on the identification of triggers for the selection of applications for "routine" and/or "for cause" inspections, their investigation and scope of such inspections.*

Zgodnie z tym dokumentem kwalifikacja do inspekcji rutynowej odbywa się na trzech płaszczyznach: wy-

Rozporządzenie 536/14 - nowa jakość w badaniach klinicznych produktów leczniczych

Regulation No 536/14 - new quality in clinical trials of medicinal products

Ewa Ołdak

Słowa kluczowe: badania kliniczne produktów leczniczych, Rozporządzenie Parlamentu europejskiego i Rady (UE) Nr 536/2014

Streszczenie: Badania kliniczne produktów leczniczych są kluczowym etapem rozwoju nowego produktu leczniczego ponieważ wyniki w nich uzyskane rozstrzygają czy zastosowanie badanego leku jest bezpieczne i skuteczne. W prezentowanym artykule zostanie omówione Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego Rady (UE) nr 536/2014 z dnia w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE. Celem nowej regulacji jest stworzenie korzystnych warunków do prowadzenia badań klinicznych w Unii Europejskiej. Rozporządzenie harmonizuje procesy oceny i nadzoru nad badaniami klinicznymi we wszystkich państwach członkowskich.

Key words: clinical trial of medicinal products, Regulation (EU) No 536/2014,

Summary: Clinical trials of medicinal products are the most important part of research and development of new medicinal products, positive results confirm the efficacy and safety of investigational medicinal product. The aim of this paper is presentation of Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council on clinical trials of medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. The goal of regulation is to create an environment is favorable conducting clinical trials in the EU. Regulation harmonizes the assessment and supervision processes for clinical trials in all Member States.

Wprowadzenie

16 kwietnia 2014 r. weszło w życie Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego Rady nr 536/2014 z dnia w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE (zwane dalej Rozporządzeniem), które całkowicie zmieni sposób rejestracji badań klinicznych produktów leczniczych w całej Unii Europejskiej (UE). Formalnie Rozporządzenie weszło w życie 20 dni od jego publikacji w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej, czyli 16 czerwca 2014 r. Stosować się je będzie jednak dopiero po upływie 6 miesięcy od dnia opublikowania przez Komisję zawiadomienia o pełnej funkcjonalności portalu i bazy danych dotyczących badań klinicznych, co nastąpi prawdopodobnie dopiero w 2019 roku. Rozporządzenie przewiduje okresy przejściowe w przypadku badań klinicznych, dla których wnioski o pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego został złożony przed dniem początku stosowania Rozporządzenia.

Dlaczego zmieniono system prawny dotyczący badań klinicznych produktów leczniczych?

Pomimo ogromnego postępu w farmacji i medycynie wciąż nie potrafimy wyleczyć wielu chorób. W leczeniu chorych na nowotwory, choroby neurologiczne (chorobę Parkinsona, chorobę Alzheimera, stwardnienie rozsiane), choroby metaboliczne istnieje ogromne zapotrzebowanie na skuteczną i bezpieczną farmakoterapię. Nowe leki nie pojawią się na rynku bez wieloletnich badań klinicznych rozstrzygających, czy zastosowanie badanego leku jest bezpieczne i skuteczne. Badania kliniczne są kluczowym etapem rozwoju nowego produktu leczniczego.

Zgodnie z ustawą Prawo farmaceutyczne (art. 2) badaniem klinicznym – jest każde badanie prowadzone z udziałem ludzi w celu odkrycia lub potwierdzenia klinicznych, farmakologicznych, w tym farmakodynamicznych skutków działania jednego lub wielu badanych produktów leczniczych, lub w celu zidentyfikowania działań niepożądanych jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, lub śledzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, mając na względzie ich bezpieczeństwo i skuteczność.

Aktualne wytyczne europejskie dotyczące zwalczania antybiotykooporności w medycynie weterynaryjnej (cz. 1)

Current European Guidelines On The Fight Against Antimicrobial Resistance In Veterinary Medicine (Part 1)

Krzysztof Podhorec, Kinga Gołębiowska

Słowa kluczowe: antybiotykooporność, amr, wytyczne, medycyna weterynaryjna, antybiotyki, zwierzęta gospodarskie, zwierzęta towarzyszące, bydło, trzoda chlewna, drób, króliki, zwierzęta akwakultury, zwierzęta futerkowe

Streszczenie: Stosowanie środków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym jest nieodzowną częścią współczesnych standardów opieki medycznej oraz ochrony zdrowia zwierząt w tym przede wszystkim stad zwierząt hodowlanych. Jak wspomniano powyżej, wykorzystywanie tych środków zarówno w medycynie weterynaryjnej jak i w leczeniu ludzi może skutkować rozwojem antybiotykooporności. Ryzyko pojawienia się szczepów opornych drastycznie rośnie w momencie, kiedy antybiotykoterapia nie jest prowadzona w sposób racjonalny, czyli np. wtedy gdy środki przeciwdrobnoustrojowe podawane są w sposób nieukierunkowany, bez określenia gatunku bakterii z którym w danym przypadku ma się do czynienia.

Key words: antimicrobial resistance, amr, guidelines, veterinary medicine, antibiotics, farming animals, companion animals, cattle, pigs, poultry, rabbits, aquaculture, fur animals

Summary: The use of antimicrobial is an indispensable part of modern standards of medical care and health of animals in this first of all livestock herds. As mentioned above, the use of those resources in both veterinary medicine and human therapy may lead to the development of antibiotic resistance. The risk of emergence of resistant strains is increasing dramatically at a time when antibiotic therapy is not conducted in a manner that is rational, eg. When antimicrobials are administered in an unfocused, without specifying the species of bacteria which in this case you're dealing with.

Wprowadzenie

Bardzo szerokie wykorzystywanie weterynaryjnych produktów leczniczych o działaniu przeciwdrobnoustrojowym w ostatnich latach przyczyniło się do pojawienia i rozprzestrzenienia na szeroką skalę zjawiska oporności drobnoustrojów na działanie antybiotyków i innych chemioterapeutyków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Obecnie sytuacja ta ulega stałemu pogorszeniu w związku z brakiem inwestowania, czasu i środków przez przemysł farmaceutyczny w opracowywanie nowych produktów leczniczych weterynaryjnych wykazujących takie działanie. Poważne konsekwencje takiego stanu rzeczy są dość łatwe do przewidzenia i udowodnienia. Szczególnie ważną kwestią pozostaje sfera strat ekonomicznych związanych z przybraniem na sile tego zjawiska w Europie, ale także i na świecie.

Szacuje się, że infekcje powodowane przez odporne szczepy bakterii są przyczyną śmierci około 25.000 pacjentów rocznie. Straty finansowe z tym związane szacuje się na kwotę około 1,5 biliona euro rocznie.

Są to zarówno straty ponoszone przez europejski system ochrony zdrowia, związane z koniecznością leczenia takich pacjentów, ale również straty wynikające ze spadku produktywności w gospodarkach narodowych poszczególnych krajów, a związane z absencją chorych w pracy. Koszty te zostały określone w specjalnym raporcie ECDC i EMA pt. *The bacterial challenge: time to react*. W związku z tak bardzo wymiernymi stratami dla gospodarek narodowych poszczególnych krajów członkowskich, ale również dla gospodarki europejskiej w wymiarze ogólnym, kwestia antybiotykooporności stanowi jeden z priorytetów w Unii Europejskiej.

W listopadzie 2011 roku został wprowadzony specjalny 5-letni plan opracowany z myślą o narastającej antybiotykooporności pt. *Action plan against the rising threats from antimicrobial resistance - communication from the Commission to the Euro-*