

Biuletyn leków nr 1/2012

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

W pierwszym tegorocznym numerze Biuletynu kontynuujemy tematy, które podejmowaliśmy w roku ubiegłym – przygotowanie do nadchodzących zmian w systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Po transpozycji zapisów dyrektywy 84/2010 i rozporządzenia 1235/2010 agencja rejestracyjna będzie mogła nałożyć na podmiot odpowiedzialny obowiązek przeprowadzenia porejestracyjnych badań bezpieczeństwa lub skuteczności.

Badanie takie może stanowić jeden z warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego ale też o konieczności jego przeprowadzenia można zdecydować nawet w wiele lat od wprowadzenia danego produktu do lecznictwa.

Nieinterwencyjne badania porejestracyjne prowadzone w jednym państwie członkowskim będą oceniane przez agencję narodową, a zgoda na prowadzenie badań prowadzonych w co najmniej dwóch państwach członkowskich leżeć będzie w gestii Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii.

Pierwszy z zamieszczonych tekstów dotyczy badań tego typu. Inna czekająca nas zmiana to nadanie pacjentom i ich rodzinom uprawnień do bezpośredniego zgłaszania niepożądanych działań leków. Do tej pory honorowane były tylko opisy przypadków potwierdzone przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej.

W państwach takich jak Australia, Kanada czy Stany Zjednoczone od początku istnienia systemu zbierania niepożądanych działań leków do ich zgłaszania byli uprawnieni pacjenci.

Państwa unijne dopiero przygotowują się do przyjęcia takich rozwiązań. W kilku z nich prowadzone były programy pilotażowe, by zidentyfikować potrzeby i trudności, a także ocenić korzyści płynące z zaangażowania pacjentów w dzielenie się swoimi doświadczeniami.

Drugi prezentowany w tym Biuletynie tekst, opisuje doświadczenia z 11 krajów, w których pacjenci uczestniczyli w systemie. Wyłania się z niego optymistyczny przekaz – pacjenci zgłaszają wartościowe przypadki, przyczyniają się do poszerzenia wiedzy o stosowanych lekach, ich intencją nie są roszczenia. Wszyscy wskazują na potrzebę prowadzenia akcji informujących pacjentów o przyznanym im uprawnieniu do zgłaszania niepożądanych działań leków. Liczymy na to, że przedstawiony materiał stanowić będzie zachętę do uczestnictwa w systemie.

W trzeciej części tego Biuletynu prezentujemy dane statystyczne napływających zgłoszeń działań niepożądanych do Departamentu Monitorowania Działań Niepożądanych Urzędu Rejestracji, za które uprzejmie dziękujemy.

Rejestracja badań obserwacyjnych – spojrzenie grupy badaczy prowadzących badania epidemiologiczne na zlecenie przemysłu farmaceutycznego

Rejestracja randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych stała się standardową praktyką. Wynika ona zarówno z publikowanych zasad jak i wymagań prawnych. Jednak obowiązek rejestrowania wszystkich badań obserwacyjnych jest kontrowersyjny. Po części dlatego, że od lat toczy się dyskusja, jaką wartość mają badania obserwacyjne.

Głównym celem rejestracji randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych jest umożliwienie dostępu do rzetelnych danych wynikających z prowadzonych badań dla fa-

chowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów. Chodzi o to, aby nie zatajać nic z prowadzonych badań i nie publikować wybiórczych informacji. Rejestracja badań klinicznych została też spowodowana obawami, że niekorzystne dla przemysłu farmaceutycznego (sponsora) wyniki badań w ogóle nie zostaną opublikowane. Rejestracja tych badań zapobiega także niewłaściwej analizie i publikowaniu danych o miernikach pierwszorzędowych (punktach końcowych). Na przykład kiedy

w badaniu klinicznym mierniki pierwszorzędowe nie są korzystne, a mierniki wtórne tak – zapobiega podkreślanie znaczenia mierników wtórnych jako ważniejszych od mierników pierwszorzędowych, lub nawet przedstawianiu wyników, jakby mierniki wtórne stały się pierwszorzędowymi.

Warte odnotowanie jest także, że aspekty ekonomiczne to nie tylko ujawnienie konfliktu interesów, który może prowadzić do wybiórczego potraktowania wyników badania. To także konflikt powstający wtedy, kiedy wyniki badania nie są spójne z tym, co do tej pory publikował / wygłaszał badacz, niezgodne z opiniami, albo kiedy wyniki te bardzo daleko odbiegają od hipotezy badawczej.

Pytania, czy badania obserwacyjne także powinny być rejestrowane pojawiło się razem z pojawieniem się instytucji rejestracji badań klinicznych w Stanach Zjednoczonych – ClinicalTrials.gov w 1999 roku. Z jednej strony krytykowano pomysł rejestracji badań obserwacyjnych z powodu braku podobnych, jak dla badań klinicznych, wymagań naukowych. A także z powodu faktu, że istnieją obawy co do wpływu korporacji na wykorzystanie wyników badań obserwacyjnych do promowania właściwości leku, niezależnie od tego, czy są one wpisane w druki informacyjne dla danego produktu.

Z drugiej strony, badacze z przemysłu muszą tak samo zadeklarować powiązania finansowe jak badacze z ośrodków akademickich, a przynajmniej jedno czasopismo naukowe stosuje restrykcje z powodu potencjalnego finansowego konfliktu interesów.

Wśród pracowników przemysłu, dyskusja na temat konieczności rejestracji badań obserwacyjnych skupia się na zasadzie przejrzystości – czy rejestrowanie takich badań zapobiegnie wybiórczemu publikowaniu wyników badań. Najbardziej zaawansowanym z tych wysiłków jest propozycja włączenia w proces Agencji Badania Jakości Opieki Zdrowotnej (Agency for Healthcare Research and Quality) i stworzenie projektu „Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness”) w celu ukonstytuowania rejestracji różnych rejestrów pacjentów (Registry of Patient Registries). W projekcie tym uczestniczą przedstawiciele przemysłu farmaceutycznego.

Chociaż od dawna wykorzystywano dane z badań obserwacyjnych do oceny ekonomicznych i innych wyników leczenia, zastosowanie ich do oceny porównawczej efektywności znacznie poszerza ich dotychczasowe znaczenie. Nie będą one pomagały w ocenie bezpieczeństwa danego produktu, czy wspo-

magwały decyzje rejestracyjne – i to jest przedmiotem obecnej dyskusji. Porównawcze badania efektywności stworzą niestety ryzyko zafałszowania (bias) wyników pochodzące z potencjalnego konfliktu interesów dwóch stron z mocnym zapleczem finansowym (np. firmy ubezpieczeniowej i firmy farmaceutycznej) z podmiotem reprezentującym rząd, stanowiącym o kosztach usług medycznych.

Podobnie do badań klinicznych, badania obserwacyjne mogą być rejestrowane poprzez serwis – ClinicalTrials.gov. Nie ma co prawda wytycznych, które badania należy do tego serwisu wprowadzić, ani kiedy zrobić to należy. Stan Maine wymaga np., aby rejestrować badania obserwacyjne, definiując badanie obserwacyjne jako badanie z udziałem ludzi, gdzie dane biomedyczne/wyniki leczenia są oceniane we wcześniej zdefiniowanych grupach osób. Podmiot w badaniu może być poddawany procedurze medycznej – diagnostycznej, terapeutycznej lub innej, ale badacz nie przypisuje rodzaju interwencji do danego pacjenta. Jednakże ta definicja nie jest uniwersalna i akceptowana przez wszystkich. Brak wytycznych wynika po części z braku konsensusu i stanowi dodatkową przesłankę do dyskusji na temat konieczności rejestracji badań obserwacyjnych. Cel rejestracji nie jest jasny, nie ma uzgodnionego zakresu jakiego powinna dotyczyć rejestracja badań obserwacyjnych, a także jakim standardom powinny one odpowiadać.

W 2009 roku zorganizowano warsztaty pt. „Enhancement of the Scientific Process and Transparency of Observational Epidemiology Studies” przy wsparciu organizacji finansowanej przez przemysł farmaceutyczny – European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECE-TOC). W raporcie z tego spotkania zaznaczono, że stopniowo należy dążyć do rejestracji protokołów badań obserwacyjnych. Odniósł się on także do korzyści, jakie przyniosło rejestrowanie randomizowanych badań klinicznych. Ostatnia dyskusja panelowa – w 2010 roku na dorocznym spotkaniu amerykańskiego kolegium epidemiologicznego (American College of Epidemiology) – dokonała przeglądu poprzednich rekomendacji i wypunktowała 3 korzyści rejestracji badań obserwacyjnych:

- większa przejrzystość;
- poprawa recenzowania badań oraz rozwiązanie kwestii etycznych;
- dostęp do pełnych danych.

Dodatkowo, w dyskusji, poruszono także trzy aspekty, które stanowią utrudnienie przy konieczności rejestracji badań obserwacyjnych:

- praktyczne aspekty – koszty i czas potrzebny na rejestrowanie takich badań;
- kwestie naukowe – zwłaszcza hipoteza badawcza;
- etyczne kwestie przejrzystości i odpowiedzialności za dane.

Natomiast czasopismo *Epidemiology* opublikowało serię komentarzy i artykułów od wydawcy stawiających pod znakiem zapytania korzyści wynikające z rejestracji badań obserwacyjnych. Wydało ono komunikat, że *Epidemiology* przy publikowaniu materiału nie będzie stało na straży, czy dane badanie obserwacyjne było wcześniej zarejestrowane czy nie. Dodatkowo, artykuły wydawnicze w *Epidemiology* bardzo wyraźnie stawiają granice między nauką odkrywania w przypadku badań randomizowanych, kontrolowanych, a naukowymi podstawami prowadzenia badań obserwacyjnych. Z tych dyskusji wyłania się obraz spolaryzowanej dyskusji – wszystko albo nic – w przypadku konieczności rejestracji badań obserwacyjnych.

Zamiast podejścia dychotomicznego: albo rejestrujemy badania obserwacyjne, albo nie – autorzy proponują spotkanie gdzieś pośrodku – rejestrowanie **wybranych** badań obserwacyjnych w centralnym repozytorium podobnym do ClinicalTrials.gov. Umożliwi to dostęp do najlepszych danych przy podejmowaniu decyzji, zagwarantuje wysoki poziom przejrzystości, ograniczy konflikt interesów, a także zredukuje liczbę kwestii etycznych do rozstrzygnięcia. Zasadniczą kwestią przy takim podejściu jest uzmysłowienie sobie, że nie wszystkie projekty badań obserwacyjnych sobie odpowiadają oraz na założeniu, że diskutowane badania są prowadzone zgodnie z dobrą praktyką prowadzenia badań epidemiologicznych (*Good Pharmacoepidemiology Practice*).

Badanie – jak je zdefiniować?

Rejestr randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych opiera się na jasnej definicji, co to jest randomizowane, interwencyjne badanie kliniczne. Jednak podobnej definicji dla badania obserwacyjnego nie ma, a ma to kluczowe znaczenie przy wprowadzeniu obowiązku rejestracji takich badań. Dane w badaniu obserwacyjnym mogą być zbierane zanim powstanie koncepcja takiego badania (retrospektywne badania, zbieranie danych historycznych) lub mogą być zbierane *de novo* dla celów oceny zdefiniowanej *a priori* hipotezy badawczej (badania przeglądowe, prospektywne zbieranie danych). Dodatkowo, zbieranie danych i ich analiza mogą być wykonywane przez różne grupy z różnych przyczyn – np. przez pracowników przemy-

słu farmaceutycznego, ośrodków akademickich lub płatników świadczeń zdrowotnych.

Jednym z rodzajów podejścia może być rejestracja badania obserwacyjnego na podstawie obranej hipotezy. Dużo na ten temat dyskutowano – jakie ma znaczenie rodzaj hipotezy w odniesieniu do aspektów filozoficznych i naukowych. Jednakże podważano, że oczekiwane korzyści z takiego podejścia niekoniecznie zależą od postawionej hipotezy badawczej. Z praktycznego punktu widzenia korzystnym wg autorów byłoby umieszczenie badania obserwacyjnego w poszczególnych kategoriach:

- Badania prospektywne, z postawioną *a priori* hipotezą badawczą;
- Badania wykorzystujące dane historyczne lub badania retrospektywne z postawioną *a priori* hipotezą badawczą;
- Badania poszukiwawcze (exploratory studies) retrospektywne, bez postawionej *a priori* hipotezy, gdzie prowadzi się różnorakie porównania dwóch lub więcej zmiennych ekspozycji i efektu;
- Badania poszukiwawcze lub prawdopodobieństwa (feasibility studies) w oparciu o dane historyczne, gdzie analiza ogranicza się do jednej zmiennej w czasie lub do zrozumienia czynników predykcyjnych ekspozycji bez powiązania tej ekspozycji z wynikami leczenia.

Wyznaczenie takich ram badawczych może być dużym uproszczeniem i na pewno są różnorodne metody podziału badań obserwacyjnych. Autorzy uważają jednak, że należy ukierunkować dyskusję na temat rejestracji badań obserwacyjnych.

Rozważanie ww. kategorii badań sugeruje, że nie wszystkie badania obserwacyjne wymagają wcześniejszego rejestrowania. Różnią się one pod względem stopnia, w jakim można uogólnić ich wyniki, a także co do celu prowadzenia badania. Różne są także zebrane dane – ich jakość, sposób zbierania. Na przykład badanie prawdopodobieństwa (feasibility studies) na podstawie danych retrospektywnych, aby ocenić możliwość wykorzystania danych pod kątem ekspozycji na dany czynnik, nie umożliwia wyciągnięcia wniosków dla ogólnej praktyki medycznej, co prowadzony prospektywnie rejestr zbierający dane *de novo* o bezpieczeństwie danego produktu. Na pytanie „rejestrować badanie, czy nie?” łatwiej znaleźć odpowiedź, jeśli spojrzeć się po osiągnięciu końca badania. Czy osiągnięto planowany do uzyskania efekt końcowy (z podaniem lub nie wartości p). Warto zauważyć, że nie oznacza

to stawiania pod znakiem zapytania sensu prowadzenia badań „poszukiwawczych” czy analizy pojawiających się wątpliwości lub innego rodzaju analizy, na temat danych pojawiających się nieoczekiwanie. Nie mniej jednak, należy rozróżnić te analizy od celu rejestracji badania obserwacyjnego.

Badania wykorzystujące prospektywne zbieranie danych

Badania wykorzystujące prospektywne metody zbierania danych zwykle mają hipotezę badawczą, którą chcą potwierdzić lub wykluczyć, a także protokół badania opisujący sposób postępowania z danymi przed rozpoczęciem ich gromadzenia. Badania te najczęściej prowadzi się w celu zebrania informacji pomocnych dla pracowników opieki zdrowotnej. Autorzy są za obowiązkiem rejestracji takich badań obserwacyjnych, w tym także badań „hybrydowych”, gdzie wykorzystuje się dane z systemu medycznego i dodatkowo zbiera się dane uzupełniające od pacjentów.

Rejestracja badań obserwacyjnych gromadzących dane *de novo* przynosi prawie takie same korzyści jak rejestracja randomizowanych badań klinicznych. Dodatkowo, rejestracja ta nie byłaby zbyt skomplikowana, w porównaniu do konieczności uzyskania zgody komisji etycznej (institutional review board) oraz zgody uczestnika badania na jego prowadzenie.

Należy też zaznaczyć, że jeśli badania wykonuje się w związku z zaleceniem porejestracyjnym władz rejestracyjnych, protokół badania podlega wcześniejszej ocenie. W warunkach uczelni medycznych, protokół badania jest oceniany zwykle podczas procedury udzielania grantu badawczego, który jest najczęstszą formą finansowania badań naukowych. Konieczność przejścia procedur związanych z rejestracją leków (i wypełnienie warunków nałożonych przez odpowiednie władze) to po prostu rejestracja badania obserwacyjnego przez rozpoczęciem zbierania danych.

Autorzy przyjmują do wiadomości fakt, że nawet badania prospektywne mogą analizować problemy badawcze, których nie stawiano na początku prowadzenia badania. Mogą one także być włączane do meta-analiz – co niejako zrównuje je z badaniami randomizowanymi. Nie zmniejsza to wartości początkowej rejestracji badania obserwacyjnego, a nawet służy wzmocnieniu prowadzonych meta-analiz stwarzając dodatkowy bank danych do takich potrzeb.

Badania wykorzystujące dane retrospektywne

W odróżnieniu od badań klinicznych lub innych badań, które wymagają świadomej zgody na ich prowadzenie, co powoduje, że mają określony początek badania, badania retrospektywne przeprowadza się na zbiorze danych, kiedy to analizowane dane zostały zebrane wcześniej. Zwykle też badacz nie brał udziału w gromadzeniu danych. Badania te, takie jak analiza danych administracyjnych (firmy ubezpieczeniowej, płatnika świadczeń), czy analiza danych w dużych bazach danych (np. rządowych, bazach danych agencji rejestracyjnych) są najczęściej stosowanymi rodzajami badań obserwacyjnych, mają jednak różne cele, przedmiot i metody analizy. Dla tych badań rejestracja jest trudniejszym procesem.

Rozważania czy badanie obserwacyjne, należy zarejestrować należy rozpocząć od oceny, jaki jest cel badania (czy badanie wynika np. z zaleceń dotyczących bezpieczeństwa, zaleceń władz rejestracyjnych, czy jest to badanie porównawczej efektywności, czy badanie „poszukiwawcze”) oraz czy postawiono hipotezę przed rozpoczęciem badania. Kluczowym zatem jest aspekt, czy analiza została zaplanowana prospektywnie, niezależnie od sposobu zgromadzenia danych, które tej analizie będą poddane.

Tak jak w przypadku badań wykorzystujących prospektywne metody gromadzenia danych, autorzy artykułu zachęcają do rejestrowania badań opartych o dane historyczne, które mają zdefiniowaną a priori hipotezę badawczą, jak również przygotowany protokół badania z kluczowymi elementami jej podlegającymi, zwłaszcza badań prowadzonych jako zalecenie/zobowiązanie porejestracyjne lub finansowanych grantem badawczym przed rozpoczęciem analizy. Badania te będą spełniały podobne kryteria omawiane przy okazji badań prospektywnych. Zasadniczym punktem jest fakt, czy w badaniu zaplanowano specyficzną analizę z określonymi celami przed jej rozpoczęciem, wówczas badanie to powinno być zarejestrowane.

Można stosować wiele rodzajów analizy w oparciu o istniejące dane, bez formułowania wstępnej hipotezy – i takie analizy mogą przyczyniać się do pogłębiania ogólnej wiedzy. Tak samo, analizy te może poprzedzać sformułowanie hipotezy badawczej, i wówczas taki rodzaj analizy powinien być wcześniej zarejestrowany. Na przykład może się zdarzyć, że w analizie dwuczynnikowej badacz zaobserwuje związek pomiędzy ekspozycją a wynikiem jakiejś procedury, która ma znaczenie dla opieki zdrowotnej. Dotyczyć to będzie badania wcześniej nie zare-

jestrowanego – wówczas badanie to powinno zostać zarejestrowane nawet już po dokonaniu analizy. Jednak można też rozważyć upublicznienie dostępnych danych, zamiast rejestracji badania. W każdym razie ważne jest, aby badacz opisał w jaki sposób doszedł do określonych wniosków, jakiej dokonał analizy, kiedy została wykonana.

Rejestracja badań retrospektywnych w oparciu o bazy danych różni się od rejestracji większości badań, ponieważ istnieje wiele dostępnych banków danych do analiz retrospektywnych. Dlatego też rejestracja tych badań bardziej zależy od badacza i sponsora badania, którzy chcą postępować zgodnie z zasadami. Dlatego też mając to w pamięci, być może równie wartościowe a także prostsze byłoby, aby zamiast rejestracji badań retrospektywnych, zwłaszcza tych, gdzie nie ma zdefiniowanych kryteriów analizy, badacz przedstawiał na etapie początkowym swoją opinię na temat prawdopodobnych wyników.

Badanie „poszukiwawcze”

Badanie prowadzone bez wstępnej hipotezy ani bez określonego protokołu powinny być traktowane jako badania „poszukiwawcze” niezależnie od tego, czy dane były zebrane prospektywnie czy retrospektywnie. Badanie prawdopodobieństwa lub badania „poszukiwawcze” są często prowadzone przez badaczy, aby lepiej zrozumieć użyteczność danych przed przygotowaniem dokładnego protokołu postępowania i zaplanowania analizy wieloczynnikowej. Analizy te zwykle nie mają typowego przełożenia na opiekę zdrowotną, tak jak to ma miejsce w przypadku innych rodzajów badań. Rejestracja takich badań nie przyniesie oczekiwanych korzyści, jak w przypadku badań klinicznych, a raczej ograniczy naukę. Może też „przygnieść” system rejestracji badań obserwacyjnych. Jeśli badania „poszukiwawcze” przynoszą wyniki, które uznane są za istotne na tyle, że należy je ujawnić, wówczas należy także przedstawić rodzaj wykonanej analizy.

Wnioski

Przejrzystość jest podstawową zasadą badań naukowych. Chociaż jest sporo argumentów przeciw rejestracji badań obserwacyjnych, autorzy artykułu uważają, że podejście „złotego środka”, kiedy uzależnia się konieczność rejestracji badania od jego celu osiąga cel jakim jest przejrzystość dostępu do danych, przy niewielkich dodatkowych obciążeniach nałożonych na badaczy.

Autorzy badania są pracownikami firmy Johnson & Johnson Pharmaceutical Research.

Na podstawie: Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2011; 20: 1009-1013

Doświadczenia ze zgłaszaniem niepożądanych działań leków (ndl) przez pacjentów

Streszczenie:

Opis problemu: Pacjenci stanowią istotny element nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jednak zarówno w Europie, jak i poza tym kontynentem, rzadko dokonuje się formalnej oceny istniejących programów zgłaszania ndl przez pacjentów. Jeśli doniesienia od pacjentów mają zostać uznane za przydatne dla nadzoru farmakologicznego, poszczególne kraje powinny dzielić się stosowaną przez siebie metodologią oraz najlepszymi praktykami, a także promować je na poziomie międzynarodowym.

Cel: Celem niniejszego badania jest dokonanie przeglądu metod pozyskiwania zgłoszeń o niepożądanych działaniach leków (ndl) w 11 krajach świata oraz porównanie różnych aspektów ich doświadczeń.

Metody: W drugiej połowie 2010 r. przy pomocy wywiadów telefonicznych, dyskusji e-mailowych oraz wizyt w ośrodkach nadzoru przeprowadzono sondaż dotyczący praktyki zgłaszania ndl przez pacjentów i konsumentów.

Wyniki: Programy pozyskiwania ndl od pacjentów rozpoczęły się pomiędzy rokiem 1964 (Australia) i 2010 (Norwegia). Liczba raportów złożonych przez pacjentów różni się znacząco w zależności od kraju. Większość państw opowiada się za przeznaczeniem większych środków finansowych na informowanie społeczeństwa o możliwości składania raportów o ndl.

Wstęp

Badanie przeprowadzone w 11 krajach. Przeważająca liczba krajów stosuje trzy różne sposoby składania raportów ndl: formę papierową, formę elektroniczną na stronie internetowej oraz formę telefoniczną. Poziom zaawansowania formy elektronicznej jest różny w zależności od kraju.

Sposób postępowania ze zgłoszeniami ndl uzyskanymi od pacjentów i pracowników służby zdrowia jest w większości państw taki sam. Tylko cztery organizacje przekazują pacjentom informacje zwrotne na temat zgłoszonych ndl. We wszystkich krajach istnieją wytyczne odnośnie identyfikacji pacjentów w bazie danych, a większość sprawdza, czy pozyskane raporty się nie dublują. Wszędzie, poza Norwegią, możliwe jest poproszenie pacjenta o dalszą obserwację. Żadna z organizacji nie stawia wymogu medycznego potwierdzenia każdego zgłoszenia od pacjenta. Niektóre kraje dokonują oceny związku przyczynowo-skutkowego przypadku tylko wówczas, gdy może ono zawierać potencjalny sygnał o nowym ndl. Wszystkie kraje oceniają ciężkość zgłoszonych ndl, przeważnie wykorzystując do tego kryterium CIOMS.

Funkcjonujące obecnie systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz podejmowane w jego ramach działania są przydatne do określania problemów związanych z bezpieczeństwem pacjentów, istnieją jednak możliwość bardziej skutecznego ich wykorzystania. Umożliwienie pacjentom zgłaszania niepożądanych działań produktów leczniczych bezpośrednio do kompetentnych instytucji postrzegane jest przez Komisję Europejską jako sposób poprawienia nadzoru

nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Wprowadzenie uprawnienia do bezpośredniego zgłaszania ndl przez pacjentów wskazuje na zmianę postawy, zgodnie z którą doświadczenia pacjentów uważane są za wartościowe.

Pacjenci zgłaszają ndl bezpośrednio od czasu, kiedy w wielu krajach, takich jak na przykład Kanada, USA, Australia i Nowa Zelandia wprowadzono programy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W ostatnim czasie wzrosła liczba państw, które zachęcają pacjentów do przekazywania raportów o ndl, jednak zarówno w krajach europejskich, jak i innych, nie przeprowadzono na szerszą skalę oceny istniejących programów składania zgłoszeń przez pacjentów.

Istnieją też kraje, w których jeszcze nie wprowadzono programów bezpośredniego zgłaszania ndl przez pacjentów. Nowe przepisy unijne wprowadzane obecnie do prawa narodowego państw członkowskich pozwolą pacjentom w bezpośredni sposób informować kompetentne władze o ich uwagach dotyczących produktów leczniczych.

Toczy się dyskusja nad rzeczywistymi korzyściami płynącymi z bezpośredniego zgłaszania opisów przypadków ndl przez pacjentów oraz nad ich miejscem w systemie nadzoru. Wydaje się jednak, że doświadczenia różnych krajów z taką formą działań są pozytywne. Badania zgłoszeń ndl przez pacjentów wskazują, że dostarczają one wiedzy na temat nowych, bądź innych niż uprzednio stwierdzone, niepożądanych działań leków. Wbrew wcześniejszym obawom, jakość materiału dostarczanego przez pacjentów jest generalnie wysoka. Jeżeli jednak doniesienia od pacjentów mają być uznane za przydatne dla nadzoru i mają być zoptymalizowane, należy udostępnić oraz promować metodologię

oraz najlepsze praktyki na poziomie międzynarodowym. Analiza porównawcza programów umożliwiających pacjentom zgłaszanie ndl pozwoli na określenie kluczowych metod sporządzania doniesień przez konsumentów.

Celem niniejszego badania jest przegląd metod stosowanych do pozyskiwania zgłoszeń ndl od pacjentów w 11 krajach świata oraz porównanie różnych aspektów ich doświadczeń. Niniejszy sondaż przeprowadzono w ramach projektu „Monitoring Medicines”, mającego na celu optymalizację monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych oraz poprawę wyników terapii. Wiedza uzyskana na podstawie tego badania, jak również na podstawie opartych na nim projektów, zostanie uwzględniona przy opracowywaniu metody oraz narzędzi do zgłaszania raportów przez pacjentów. Będą mogły z niej skorzystać kraje, które jeszcze nie wprowadziły tego typu programów w swoim systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Prowadzenie badania

Badanie przeprowadzono metodą wywiadów telefonicznych, dyskusji, wizyt w ośrodkach nadzoru zaangażowanych w program oraz na podstawie raportów od pacjentów.

Wybór krajów i organizacji

Na podstawie analizy dostępnej literatury dokonano selekcji krajów, w których funkcjonują systemy bezpośredniego zgłaszania przez pacjentów informacji o niepożądanym działaniu produktów leczniczych lub innych problemów związanych z lekami (Tabela 1).

Tabela 1. Kraje i organizacje wybrane do badania oraz metody pozyskiwania informacji

Kraj	Organizacja (strona internetowa)	Metoda pozyskiwania informacji
Australia	Therapeutic Goods Administration [TGA] (www.tga.gov.au) Adverse Medicines Events [AME] Line (niepożądane zdarzenia wywołane przez leki)	Korespondencja mailowa, Wywiad telefoniczny, Korespondencja mailowa
Kanada	Health Canada (www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php)	Wywiad telefoniczny, Korespondencja mailowa
Dania	Danish Medicines Agency [DMA] (www.dkma.dk)	Wywiad bezpośredni, wizyta w ośrodku
Holandia	Netherlands Pharmacovigilance Centre (Holenderski Ośrodek Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii) Lareb (www.lareb.nl)	Wywiad bezpośredni, wizyta w ośrodku
Nowa Zelandia	Centre for Adverse Reactions Monitoring [CARM] (Nowozelandzki Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych) (carm.otago.ca.nz/start.asp)	Wywiad telefoniczny, Korespondencja mailowa
Norwegia	Norwegian Medicines Agency (www.legemiddelverket.no)	Wywiad telefoniczny, Korespondencja mailowa
Malezja	Malaysian Adverse Drug Reactions Advisory Committee [MADRAC] (Malezyjski Komitet Doradczy ds. Niepożądanych Działań Leków) (portal.bpfk.gov.my)	Wywiad telefoniczny, Korespondencja mailowa
Filipiny	Food and Drug Administration (Agencja ds. Żywności i Leków) (uhmis1.doh.gov.ph/adverse/revised_ADR_form_march_2011.pdf)	Korespondencja mailowa oraz raport „Przegląd Zgłoszeń Konsumentów w Programie Nadzoru nad Lekami – doświadczenia międzynarodowe i pilotażowe zastosowanie na Filipinach (raport na temat ewaluacji pilotażowego programu zgłoszeń pacjentów na Filipinach)
Szwecja	Medical Products Agency (www.lakemedelsverket.se)	Wywiad bezpośredni, wizyta w ośrodku
Wielka Brytania	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [MHRA] (www.mhra.gov.uk)	Wywiad bezpośredni, korespondencja mailowa, wizyta w ośrodku
USA	US FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) (www.fda.gov/Safety/MedWatch)	Wywiad telefoniczny, Korespondencja mailowa

Wywiady

Do uzyskania informacji od wybranych organizacji wykorzystano przewodnik do przeprowadzania wywiadów, według którego podzielono je na pięć głównych grup tematycznych:

- informacje na temat organizacji;
- pozyskiwanie raportów o ndl od pacjentów;
- postępowanie ze zgłoszeniami od pacjentów;
- wykorzystanie zgłoszeń od pacjentów;
- rekomendacje ośrodka nadzoru farmaceutycznego dot. zgłoszeń ndl od pacjentów.

Przeprowadzono wywiady ze wszystkimi organizacjami, albo telefonicznie albo osobiście. Ustne wywiady trwały od 36 min. do 1 godz. 50 min. Każdą z nich poproszono wcześniej o pozwolenie na nagranie wywiadu. Wyjątek stanowiła amerykańska FDA (Agencja ds. Żywności i Leków), która przedstawiła własną transkrypcję wywiadu. Jedynymi agencjami, które udzieliły odpowiedzi na piśmie, bez rozmowy telefonicznej ani wywiadu bezpośredniego, była filipińska FDA oraz australijska TGA. Filipiny przedstawiły ocenę swojego pilotażowego projektu zgłoszeń od pacjentów jako dokumentację wstępną do przeprowadzanego badania. Ponadto, w USA, Szwecji, Danii i Holandii odbyły się wizyty bezpośrednie mające na celu uzyskanie bardziej szczegółowych informacji na temat programów relacjonowania ndl przez pacjentów. Wywiady oraz wizyty miały miejsce w drugiej połowie 2010 r.

Wyniki

Informacja z zapisów wywiadów została podzielona według pytań w przewodniku do przeprowadzania wywiadów. Wstępny raport z badania przesłany został wszystkim uczestnikom do weryfikacji, po czym opracowano go ponownie w zwięzłej formie.

Prezentacja wyników jest podzielona tematycznie w następujący sposób: informacja na temat organizacji, pozyskiwanie raportów o ndl od pacjentów, sposób postępowania z uzyskanymi zgłoszeniami, ich wykorzystanie oraz rekomendacje ośrodków nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczące raportów o ndl od pacjentów.

Informacja na temat organizacji

Ośrodki nadzoru zbierające i analizujące dane pochodzące ze spontanicznego zgłaszania ndl wchodzą zwykle w skład agencji rejestracyjnej leków i są zazwyczaj finansowane (częściowo) ze składek opłacanych przez przemysł farmaceutyczny lub przez od-

powiedni departament zdrowia publicznego. Ośrodki nadzoru w Holandii i Nowej Zelandii to niezależne organizacje, które zarządzają krajowym systemem spontanicznego zgłaszania ndl w imieniu agencji rejestracyjnej. W Australii, poza TGA, badanie objęło również AME Line. AME Line jest finansowana przez rząd za pomocą National Prescribing Service i zajmuje się zbieraniem odpowiednich informacji i przekazywaniem ich TGA.

Wszystkie organizacje gromadzą raporty zarówno od pacjentów jak i od personelu fachowego. Istnieją dwa ośrodki nadzoru, które podpisały formalne umowy z innymi organizacjami, przekazującymi im zgłoszenia uzyskane od pacjentów – Ośrodek Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Lareb w Holandii oraz TGA w Australii.

Niektóre ośrodki nadzoru przyjmują zgłoszenia o brakach jakościowych produktów leczniczych lub błędach medycznych, podczas gdy w innych państwach dane te są przesyłane do specjalnych organizacji lub działów.

Raporty na temat produktów niezarejestrowanych w danym państwie są przyjmowane przez większość krajów, jednak nie przez wszystkie. Norwegia, na przykład, gromadzi jedynie raporty dotyczące produktów leczniczych zarejestrowanych w Norwegii.

Wprowadzenie programów zgłaszania ndl przez pacjentów; Motywy gromadzenia raportów od pacjentów

W tabeli II podano datę rozpoczęcia programu pozyskiwania raportów od pacjentów dla każdego kraju. Państwa, które ostatnio przyłączyły się do tego programu, jako motywację wymieniały: „poważne traktowanie pacjentów”, „inicjatywy UE”, „częściowe rozwiązanie problemu zbyt małej liczby raportów”. Na Filipinach i w Malezji pilotażowy program raportów od pacjentów został sfinansowany przez WHO i rozpoczął się, odpowiednio, w 2008 i 2007 roku.

Liczba raportów od pacjentów w bazach danych niepożądanych działań leków (ndl)

Tabela 2 przedstawia dane ilościowe na temat raportów od pacjentów dla każdego kraju.

Tabela 2. Rozpoczęcie programu zgłoszeń pacjentów oraz ilość zgłoszeń według krajów^{a,b}

Kraj	Data rozpoczęcia programu zgłoszeń	Całkowita liczba zgłoszeń	Liczba zgłoszeń konsumentów
Australia	1964 (AME Line od 2003r.)	TGA całkowita liczba: >240 000 2009: 13 298	TGA całkowita liczba: 6323 2009: 1307
Kanada	1965	2009: 26 061	2009: 8 428 (32,3% wszystkich zgłoszeń)
Dania	lipiec 2003	2009: 5 000	2009: 1500
Holandia	1 kwietnia 2003	2009: 9989 W 2009 r. otrzymano 7 138 dodatkowych zgłoszeń na temat szczepionki przeciwko świńskiej grypie	2009: 1566 W 2009 r. otrzymano 5981 dodatkowych zgłoszeń na temat szczepionki przeciwko świńskiej grypie
Nowa Zelandia	1965	Brak danych	1-2% zgłoszeń w bazie danych pochodzi od konsumentów
Norwegia	1 marca 2010	Brak danych	Do 11 lipca 2010: 115 30 zgłoszeń od konsumentów miesięcznie (14% całości)
Malezja	Początek programu pilotażowego – 2007	2005-2010: 18 000 (nie więcej niż 10% pozyskano od przemysłu farmaceutycznego)	Od 2007 r., otrzymano w sumie ok. 80 zgłoszeń konsumentów
Filipiny	Początek programu pilotażowego – 2008	Brak danych	Otrzymano 21 zgłoszeń w czteromiesięcznym programie pilotażowym od sierpnia do listopada 2008
Szwecja	czerwiec 2008	Około 4 000 zgłoszeń od fachowych pracowników opieki zdrowotnej rocznie 2009: 6 000 zgłoszeń związanych z wirusem grypy	Kilkaset zgłoszeń do czasu pandemii grypy w 2009 r. Do początku lutego 2010 r., więcej niż 2000 zgłoszeń.
Wielka Brytania	2005	Brak danych	Do końca 2009 r.: 10 284 (wyłączając zgłoszenia z pandemii). 18% zgłoszeń ndl zostało złożonych przez pacjentów
USA	1969	2009: 580 904 zgłoszenia, w tym 490 835 zostało wprowadzonych do bazy danych Adverse Event Reporting System (Systemu Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych) FDA	2009: 272 989 (57%) W 2000 r. konsumenci złożyli 46 249 zgłoszeń, liczba ta zwiększyła się do 272 989 w 2009 r. ^a Od 2006 r. FDA otrzymuje więcej zgłoszeń od pacjentów niż od lekarzy i farmaceutów, ale mniej niż całkowita liczba zgłoszeń otrzymanych od wszystkich fachowych pracowników opieki zdrowotnej

a) Niektóre kraje w swoich statystykach nie rozróżniają zgłoszeń otrzymanych bezpośrednio od pacjentów i od fachowych pracowników opieki zdrowotnej lub zgłoszeń uzyskanych od tych grup za pośrednictwem przemysłu farmaceutycznego. Należą do nich Kanada i USA, które sporą część swoich zgłoszeń otrzymują tą drogą.

b) W większości krajów ogólna liczba zgłoszeń (pacjentów) za rok 2009 (i za pierwszą część roku 2009) była wyjątkowo duża, głównie ze względu na zgłoszenia dotyczące nowej szczepionki przeciwko świńskiej grypie A H1N1.

Promocja systemu zgłoszeń

Wszystkie organizacje, poza filipińską, posiadają strony internetowe z informacją na temat raportów od pacjentów. Inne sposoby informowania społeczeństwa o systemie raportów to ulotki lub plakaty (dyskretorybowane głównie przez miejscowe apteki), ogłoszenia w telewizji oraz informacje kierowane poprzez organizacje pacjentów.

Pozyskiwanie zgłoszeń od pacjentów

Metody składania raportów

Jak pokazano w Tabeli 3, w większości krajów pacjenci mogą zgłaszać ndl w trzech różnych formach: papierowej (przesłanej pocztą bądź faksem), elektronicznej na stronie internetowej oraz w formie rozmowy telefonicznej. Pacjenci z Holandii, Danii oraz Norwegii mogą składać raporty jedynie drogą elektroniczną, natomiast formularze elektroniczne nie są dostępne dla uczestników programu z Filipin i Malezji.

Elektroniczne formularze raportów

Jak pokazano w tabeli 4 wszystkie dostępne elektroniczne formularze pozwalają pacjentom na wpisywanie dowolnego tekstu w opisie reakcji. Niektóre formularze nie zawierają pól obowiązkowych i są łatwe do uzupełnienia. W kilku państwach, takich jak Norwegia, Wielka Brytania oraz Holandia, formularze elektroniczne są bardziej zaawansowane i pozwalają na sprawdzanie, czy wszystkie informacje zostały uzupełnione oraz na bezpośredni import danych do bazy.

Różnice między formularzami

Większość krajów posługuje się innymi formularzami dla pacjentów i dla pracowników służby zdrowia, chociaż zawartość formularzy jest mniej więcej taka sama. W niektórych państwach istnieją bardziej „otwarte” formularze dla pacjentów, w których

można wpisać więcej dowolnego tekstu, podczas gdy inne preferują bardzo ustrukturalizowane formularze dla pacjentów.

Sposób postępowania ze zgłoszeniami o ndl od pacjentów

Jak pokazano w tabeli 5 wszystkie kraje postępują w ten sam sposób ze zgłoszeniami ndl od pacjentów oraz od fachowego personelu. Przed umieszczeniem zgłoszeń w bazie danych wszystkie organizacje kodują ndl używając słownika MedDRA lub terminologii działań niepożądanych autorstwa WHO.

Tabela 6 pokazuje, w jaki sposób zgłoszenia od pacjentów i fachowców opieki medycznej są udostępniane w bazach międzynarodowych.

Informacje zwrotne

Indywidualne informacje zwrotne dotyczące zgłoszonego związku pomiędzy produktem leczniczym a ndl podawane są jedynie przez kraje takie jak Holandia, Nowa Zelandia i Malezja oraz przez australijską AME Line (szczegóły w tabeli 7). Inne państwa przesyłają jedynie list potwierdzający otrzymanie zgłoszenia i/lub informację dotyczącą jego dalszego losu.

Brytyjska Agencja ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA) automatycznie generuje list potwierdzający dla każdego zgłaszającego. Zawiera on indywidualny numer referencyjny dla każdego przypadku, jak również link do wydruków analizy leków na stronie agencji oraz do wydawanego przez nią miesięcznika elektronicznego Drug Safety Update.

Identyfikacja danych pacjentów w bazie danych oraz sprawdzanie zdublowanych raportów

We wszystkich krajach do umieszczenia zgłoszeń w bazie danych potrzebne są podstawowe informacje o pacjencie, leku oraz o ndl. W UE wymagania dotyczące podstawowej informacji na temat identyfikacji

Tabela 3. Sposób pozyskiwania zgłoszeń o niepożądanym działaniu leków według krajów

Kraj	Telefonicznie	Formularze elektroniczne	Formularze papierowe
Australia	v	v	v
Kanada	v	v	v
Dania		v	
Malezja	v		v
Holandia		v	
Nowa Zelandia	v	v	v
Norwegia		v	
Filipiny	v		v
Szwecja		v	v
Wielka Brytania	v	v	v
USA	v	v	v

pacjenta opisane są w Tomie 9A wytycznych Eudralex. Niektóre organizacje wprowadziły obowiązek wypełniania pól zawierających te informacje w elektronicznych formularzach zgłoszeń.

Kilka krajów prosi o dane kontaktowe pacjenta, takie jak adres, numer telefonu oraz adres e-mail. Mogą one zostać wykorzystane do kontaktu z pacjentem w sprawie uzyskania dalszych wyjaśnień lub przesłania mu informacji zwrotnej. To, jakie informacje są uzyskiwane od pacjentów i przechowywane w bazach danych, zależy również od prawa dotyczącego prywatności obowiązującego w danym kraju. Norweska Agencja Medyczna nie ma możliwości kontaktowania się z pacjentem.

We wszystkich państwach możliwe jest zgłaszanie ndl w imieniu pacjentów przez osoby niebędące fachowymi pracownikami opieki medycznej. Na przykład, rodzice dokonują zgłoszeń w imieniu dzieci i na odwrót.

We wszystkich krajach, poza Malezją, istnieją systemy umożliwiające sprawdzenie, czy pojawiają się zdublowane zgłoszenia. Może to być system automatyczny, który po wprowadzeniu zgłoszenia ndl do bazy danych sprawdza pewne cechy zgłoszeń (co połączone jest ze sprawdzeniem manualnym), takie jak system używany przez Holenderski Ośrodek Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii LAREB, lub manualne sprawdzanie przy weryfikacji potencjalnych sygnałów, jak to ma miejsce w Wielkiej Brytanii czy Szwecji. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) korzysta z algorytmu przy usuwaniu duplikatów. Nie opracowano systemowego sposobu identyfikacji duplikatów przy wprowadzaniu zgłoszeń. Algorytm pozwalający na identyfikację zdublowanych zgłoszeń jest również stosowany w Australii.

Informacje dodatkowe oraz potwierdzenie medyczne

Prawie we wszystkich krajach istnieje możliwość poproszenia pacjenta o dodatkowe informacje, poza Norwegią, gdzie pacjenci mogą skontaktować się z norweską Agencją Leków, jeśli pragną aktywne udzielić dodatkowych informacji. W Wielkiej Brytanii formularze zgłoszeniowe dla pacjentów zawierają pytanie o to, czy życzą sobie oni, aby skontaktowano się z nimi w sprawie ndl. W Wielkiej Brytanii pacjenci mogą również zdecydować, czy chcą, aby egzemplarz ich zgłoszenia ndl został przesłany do ich lekarza rodzinnego lub innego specjalisty opieki medycznej.

We wszystkich państwach, z wyjątkiem Norwegii, można poprosić pacjenta o pozwolenie na kontakt z opiekującym się nim specjalistą opieki medycznej, w którym to celu pacjent podaje odpowiednie dane w formularzu zgłoszeniowym i zaznacza, że wyraża zgodę na taki kontakt. Możliwe jest też skontaktowanie się z pacjentem w późniejszym czasie i uzyskanie od niego pozwolenia.

Żadna z organizacji nie stara się o potwierdzenie medyczne wszystkich zgłoszeń przekazanych przez pacjentów. Kontakt z pracownikiem służby zdrowia następuje głównie w przypadkach otrzymania zgłoszeń o ciężkich ndl lub wtedy, gdy organizacja pragnie potwierdzić potencjalny nowy sygnał.

Ocena związku przyczynowo-skutkowego oraz ciężkość ndl

Istnieje różnica pomiędzy krajami, które przeprowadzają ocenę związku przyczynowo-skutkowego dla każdego wpływającego zgłoszenia ndl (Holandia, Nowa Zelandia, Malezja i Filipiny) oraz

Tabela 4. Szczegóły elektronicznych formularzy zgłoszeniowych^a

Kraj	Tekst dowolny w formularzu	Pola obowiązkowe w formularzu	Formularze automatycznie importowane do bazy danych	Rozwijające się listy ndl w formularzach
Australia (TGE)	uwzględniono	uwzględniono	nie istnieją	nie uwzględniono
Australia (AME- Line)	uwzględniono	uwzględniono	nie uwzględniono	nie uwzględniono
Kanada	uwzględniono	nie uwzględniono	nie uwzględniono	nie uwzględniono
Dania	uwzględniono	uwzględniono	nie uwzględniono ^b	nie uwzględniono
Holandia	uwzględniono	uwzględniono	uwzględniono	nie uwzględniono
Nowa Zelandia	uwzględniono	nie uwzględniono	nie uwzględniono	nie uwzględniono
Norwegia	uwzględniono	uwzględniono	uwzględniono	nie uwzględniono
Szwecja	uwzględniono	uwzględniono	uwzględniono	nie uwzględniono
Wielka Brytania	uwzględniono	uwzględniono	uwzględniono	Uwzględniono
USA	uwzględniono	uwzględniono	nie istnieją	nie uwzględniono

a) Elektroniczne formularze zgłoszeń dla pacjentów były niedostępne w Malezji oraz na Filipinach.

b) W czasie gdy przeprowadzono badanie formularze nie były automatycznie importowane do bazy danych; w nowym systemie, jakiego będzie używała Duńska Agencja Leków, funkcja ta będzie dostępna.

Tabela 5. Różnice w sposobie zarządzania zgłoszeniami pacjentów oraz fachowych pracowników opieki zdrowotnej

Kraj	Ten sam sposób zarządzania	Inny sposób zarządzania
Australia	v	
Kanada	v	
Dania	v	
Malezja	v	
Holandia	v	
Nowa Zelandia	v	
Norwegia		vb
Filipiny		vc
Szwecja		vd
Wielka Brytania	v	
USA	v	

a) W Australii zgłoszenia do AME Line przekazywane są agencji australijskiej (TGA), gdzie są przechowywane w krajowej bazie danych; potem sposób zarządzania jest taki sam. AME Line zachowuje zapis otrzymanego zgłoszenia w swojej własnej bazie danych.

b) Pacjenci zgłaszają ndl bezpośrednio do Norweskiej Agencji Leków na formularzu elektronicznym, podczas gdy zgłoszenia fachowych pracowników opieki zdrowotnej są składane w formie papierowej do ośrodków lokalnych.

c) Filipiny nie przekazywały zgłoszeń pacjentów z programu pilotażowego do krajowej bazy działań niepożądanych.

d) W Szwecji zgłoszenia pacjentów również napływają bezpośrednio do działu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii agencji i są przechowywane w specjalnie do tego przeznaczonej bazie danych (Kondis). Baza danych wykorzystywana do przechowywania zgłoszeń od fachowych pracowników opieki zdrowotnej (SWEDIS) jest dosyć przestarzała i uruchamiając program zgłoszeń od pacjentów zdecydowano, że nie będą one umieszczane w tej bazie ze względów technicznych.

Tabela 6. Udostępnianie zgłoszeń w międzynarodowych bazach danych

Kraj	Baza danych WHO		Baza danych Eudra Vigilance	
	zgłoszenia pacjentów	zgłoszenia profesjonalistów	zgłoszenia pacjentów	zgłoszenia profesjonalistów
Australia	v	v		
Kanada	v	v		
Dania^a	v	v	v	v
Malezja	v	v		
Holandia	v	v	v	v
Nowa Zelandia	v	v		
Norwegia^a	v	v		v
Filipiny	v	v		
Szwecja^b		v		v
Wielka Brytania		v		v
USA	v	v		

a) Dania i Norwegia umieszczają jedynie ciężkie przypadki w bazie danych Eudra Vigilance.

b) Obecnie Szwecja nie posiada funkcji eksportu zgłoszeń konsumentów do baz danych WHO czy Eudra Vigilance.

v oznacza udostępnianie zgłoszeń w bazie danych

tymi, które dokonują oceny zdarzeń, kiedy istnieje możliwość wykrycia sygnału (Kanada, Wielka Brytania, Dania, Szwecja i USA). Australijska TGA przeprowadza ocenę związku przyczynowo-skutkowego tylko w przypadku ciężkich reakcji. W Norwegii ocena związku przyczynowo-skutkowego przeprowadzana jest jedynie (w ośrodkach regionalnych) w stosunku do zgłoszeń od fachowego personelu, a nie od pacjentów.

We wszystkich krajach dokonywana jest ocena ciężkości zgłoszeń, przeważnie przy wykorzystaniu kryte-

riów CIOMS. W Wielkiej Brytanii MHRA przypisuje wewnętrzną klasyfikację poszczególnym terminom stosowanym przez MedDRA® po ocenie dokonanej przez personel medyczny MHRA (zwaną „słownikiem ciężkości”). Pacjenci udzielają odpowiedzi na kilka pytań dotyczących ciężkości opisanych ndl, na które nie muszą odpowiadać fachowi pracownicy opieki zdrowotnej. Formularz zgłoszeniowy dla pacjentów zawiera również pytania o wpływ doświadczonych ndl na ich życie codzienne.

Wykorzystanie zgłoszeń od pacjentów

Użycie zgłoszeń od pacjentów do wykrywania sygnałów

We wszystkich krajach zgłoszenia od pacjentów są wykorzystywane w celu wykrycia sygnałów oraz w publikacjach dotyczących ndl. Holandia i Wielka Brytania wydają publikacje na temat swoich doświadczeń ze zgłoszeniami od pacjentów oraz wykrywaniem sygnałów. W tym ostatnim kraju raporty od pacjentów przyczyniły się do powstania wielu sygnałów, w tym do wykrycia związku pomiędzy warenikliną a agresją, skopolaminą a halucynacjami wzrokowymi oraz interakcją pokarmową pomiędzy amlodipiną i sokiem grejpfrutowym. Na Filipinach, mimo ograniczonej liczby zgłoszeń od pacjentów, odkryto podrobione produkty lecznicze. Szwedzka Agencja Produktów Medycznych posłużyła się zgłoszeniami od pacjentów do oceny sygnału o produkcie roślinnym powodującym problemy z wątrobą (suplement diety Fortodol).

Udostępnianie informacji ze zgłoszeń pacjentów

Większość krajów publikuje informacje o otrzymanych zgłoszeniach na stronach internetowych. Na przykład, Holenderski Ośrodek Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Lareb posiada interneto-

wą bazę danych ndl na swojej stronie, a Kanada w ten sam sposób udostępnia niektóre informacje z bazy danych Canada Vigilance. Brytyjska MHRA nie posiada internetowej bazy danych, ale udostępnia na swojej stronie „Wydruki analizy leków”, które zawierają szczegóły wszystkich spontanicznych zgłoszeń ndl dla danej substancji leczniczej w Wielkiej Brytanii.

Nakład pracy

Żadna z organizacji nie zatrudniła dodatkowych pracowników po uruchomieniu programu zgłoszeń od pacjentów. Przetwarzanie, kodowanie i ocena raportów od pacjentów niekoniecznie musi zajmować więcej czasu niż podobne opracowanie zgłoszeń od fachowych pracowników opieki medycznej. W Norwegii i Holandii pacjenci mogą przysyłać zgłoszenia jedynie drogą elektroniczną, po czym następuje ich automatyczny import do bazy danych, co oszczędza czas i daje pewność kompletności danych, ułatwiając tym samym ich ocenę. W Wielkiej Brytanii przetwarzanie zgłoszeń od pacjentów zajmuje tyle samo czasu, co praca ze zgłoszeniami od fachowych pracowników opieki medycznej. Mimo iż pacjenci na ogół rzeczywi-

Tabela 7. Informacje zwrotne dla pacjentów i fachowych pracowników opieki zdrowotnej

Kraj	Pacjenci	Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej	Informacja zwrotne
Australia TGA Austarlia AME Line	v		Telefoniczne informacje na temat związku przyczynowo-skutkowego zgłoszonej reakcji oraz dalsze postępowanie wobec zgłoszonego ndl oraz, w niektórych przypadkach, dalsze informacje na piśmie dot. zgłaszanego związku
Kanada			
Dania			
Malezja	v	v	Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej otrzymują streszczenie wszystkich wcześniejszych zgłoszeń dot. tego samego ndl przesłanych do ośrodka zajmującego się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Konsumenci otrzymują informacje o analizie zgłoszenia, w tym o częstotliwości występowania działania niepożądanego oraz o tym, czy jest ono normalne czy nie
Holandia	v	v	Spersonalizowana informacja zwrotna dot. zgłoszonego ndl produktu leczniczego. Zazwyczaj zawiera ona informacje na temat ndl z, literatury oraz informacje z wcześniejszych zgłoszeń obecnych w bazie danych Lareb (wycofanie produktu, zdarzenia, związek przyczynowo-skutkowy). Ponadto, w niektórych w informacjach zwrotnych znajdują się dane na temat liczby zgłoszeń
Nowa Zelandia	v	v	Informacje zwrotne na ogół zawierają ocenę ośrodka dot. związku przyczynowo-skutkowego, liczby podobnych zgłoszeń w Nowej Zelandii i/lub do WHO, plus wszelkie inne dodatkowe informacje, takie jak grupy ryzyka, zagadnienia dot. zapobiegania ndl
Norwegia		v	Spersonalizowana informacja zwrotna na temat zgłoszonego ndl
Filipiny			
Szwecja			
Wielka Brytania			
USA			

ście piszą więcej, nie stanowi to problemu, ponieważ zgłoszenia internetowe są automatycznie importowane do bazy danych.

Organizacje, których przeglądu dokonano, nie prowadzą specjalnego szkolenia pracowników pod kątem oceny zgłoszeń od pacjentów, bazując na „normalnym/standardowym” szkoleniu personelu do pracy w nadzorze. Niektóre z nich, takie jak Holenderski Ośrodek Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Lareb, dokonują wyboru napływających zgłoszeń, przekazując niektóre z nich (na przykład, zgłoszenia ciężkie lub te o wysokiej wartości, gdy ndl dotyczy stosowania produktu leczniczego z jest nową substancją czynną) do oceny bardziej doświadczonym pracownikom.

Problemy ze zgłoszeniami od pacjentów

Żaden z badanych krajów nie doświadczył poważnych problemów ze zgłoszeniami od pacjentów. W większości krajów nie skierowano żadnych spraw na drogę sądową. W Kanadzie i USA zdarzały się przypadki wypełniania zgłoszeń przez prawników pacjentów, ale nie uznano tego za poważny problem. Prawie we wszystkich krajach nastąpił wzrost liczby zgłoszeń po zwróceniu uwagi przez media na kwestie bezpieczeństwa oraz po kampanii szczepień przeciwko grypie A (H1N1) na przełomie lat 2009/2010.

Dyskusja

Raport na temat wspólnych doświadczeń w Europie, opublikowany w 2010 roku, wskazuje, że zgłoszenia od pacjentów przynoszą wiele korzyści dla nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, między innymi większe zaangażowanie pacjentów w terapię. Niniejszy artykuł przedstawia szczegółowe informacje na temat programów pozyskiwania zgłoszeń przez ośrodki nadzoru w 11 krajach świata oraz daje wgląd w zarządzanie zgłoszeniami od pacjentów i ich wykorzystanie przez ośrodki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Wartość zgłoszeń od pacjentów w wykrywaniu sygnałów

Prawie wszystkie kraje uwzględnione w niniejszym badaniu, do strategii wykrywania sygnałów wykorzystywały, poza zgłoszeniami od fachowych pracowników opieki zdrowotnej, również doniesienia od pacjentów. Porównanie zgłoszeń od pacjentów w Danii, Holandii i Wielkiej Brytanii pozwoliło na stwierdzenie, że mogą się oni w znacznej mierze

przyczynić do wykrywania sygnałów. W Holandii odsetek zgłoszeń od pacjentów, które doprowadziły do wykrycia sygnałów, był taki sam, jak odsetek zgłoszeń od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. W Wielkiej Brytanii połączenie raportów od pacjentów i od fachowych pracowników opieki zdrowotnej dało w rezultacie więcej potencjalnych sygnałów niż same tylko zgłoszenia fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Niektóre potencjalne sygnały z bazy zawierającej jedynie doniesienia fachowych pracowników opieki zdrowotnej zostały uznane za nieprawdziwe/fałszywe, kiedy dodano do nich zgłoszenia pacjentów, jednak w większości przypadków nastąpiła odwrotna sytuacja. Dodanie zgłoszeń pacjentów do bazy danych pozwoliło na wykrycie 47 nowych ciężkich reakcji, które nie były wcześniej uwzględnione w Charakterystyce Produktów Leczniczych. Wpływ zgłoszeń konsumentów na wykrywanie sygnałów w bazie danych firmy farmaceutycznej został określony przez Hammonda i in. przy pomocy analizy dysproporcjonalności.

Wykazała ona, że zgłoszenia zdarzeń niepożądanych dokonywane przez konsumentów mogą w znaczącym stopniu przyczynić się do wczesnego wykrywania sygnałów ndl.

Fakt, że nie wszystkie kraje udostępniają zgłoszenia od pacjentów w bazie danych WHO i/lub w Eudra Vigilance sprawia, że nie są one uwzględniane przy wykorzystaniu tych baz danych do wykrywania sygnałów.

Świadomość społeczna dotycząca programów zgłoszeń od pacjentów

Uważa się, że w większości państw nadal panuje niska świadomość społeczna co do możliwości zgłaszania ndl przez pacjentów. Na przykład, przeważająca liczba pacjentów w Wielkiej Brytanii nie wie o tym, że może zgłaszać ndl.

Uczestnicy niniejszego badania postrzegają zaangażowanie społeczeństwa w monitorowanie niepożądanych działań leków jako istotną kwestię. Jednak zgłaszanie ndl przez pacjentów nie jest aktywnie promowane we wszystkich krajach, w których funkcjonują programy zgłoszeń od pacjentów, głównie z tego powodu, że organizacje nie posiadają środków finansowych na zorganizowanie dużych kampanii informacyjnych i/lub na przetworzenie dużej liczby zgłoszeń, poza obowiązkowymi raportami od fachowych pracowników opieki zdrowotnej.

Ponadto, nie wszyscy pacjenci w różnych krajach uwzględnionych w badaniu mogą posiadać taką samą

wiedzę ogólną o przyjmowanych produktach oraz o ndl, co potencjalnie wpływa na ich aktywność w zakresie zgłaszania ndl. W Malezji farmaceuci nie wiedzieli o istnieniu programu bezpośrednich zgłoszeń od pacjentów i byli sceptycznie nastawieni do jego skuteczności. Brak świadomości oraz ograniczona wiedza pacjentów na temat zażywanych leków uznano za bariery uniemożliwiające zgłaszanie raportów. W przeprowadzonym niedawno w Wielkiej Brytanii sondażu 10% respondentów, którzy wcześniej zgłosili ndl do MHRA, uznało, że potrzebne jest większe nagłośnienie oraz promocja programu przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej, plus większa dostępność formularzy zgłoszeniowych. W innym badaniu przeprowadzonym w tym samym kraju udowodniono, że opinie pacjentów na temat ośrodka nadzoru, ich oczekiwania co do tego, co stanie się z informacją w przesłanym zgłoszeniu oraz ustosunkowanie się do tych oczekiwań odgrywają istotną rolę w podtrzymaniu zainteresowania pacjentów składaniem zgłoszeń, przy założeniu, że motywacja do ich raportowania wynika zasadniczo z pobudek altruistycznych. Podkreślenie korzyści dla zgłaszających może skłonić do zaangażowania się w program innych pacjentów, korzystających z tych samych produktów leczniczych.

Ostatnio omawiano możliwość wykorzystania mediów społecznościowych do zwiększenia liczby spontanicznych zgłoszeń, stwierdzono jednak, że metoda ta może mieć również pewne wady. Wydaje się, że wykorzystanie różnorodnych mediów do rozpowszechniania informacji o programie zgłoszeń jest ważnym sposobem dotarcia do szerszych kręgów społeczeństwa.

Doświadczenia praktyczne

Istnieją pewne różnice w sposobie postępowania ze zgłoszeniami od pacjentów przez badane organizacje. Na przykład MHRA w Wielkiej Brytanii stara się włączyć do formularza zgłoszeniowego pacjenta pytanie o wpływ na jego życie codzienne, formułując to w następujący sposób: „Jak poważne było opisane działanie niepożądane?”. W większości innych krajów pacjenci pytani są jedynie, czy reakcja doprowadziła do wystąpienia jednego z podanych kryteriów ciężkości.

Również w Wielkiej Brytanii można przesłać egzemplarz zgłoszenia ndl od pacjenta do jego lekarza rodzinnego lub do innego fachowego pracownika opieki zdrowotnej, jeśli pacjent zamieści na formularzu odpowiednie dane kontaktowe. Praktyka ta nie jest stosowana przez większość ośrodków nadzoru.

Tylko ograniczona liczba państw udziela pacjentom spersonalizowanej informacji zwrotnej. Jak wykaza-

ło badanie na temat poglądów i doświadczeń pacjentów ze zgłaszaniem ndl do MHRA, pragnienie uzyskania takich danych wśród pacjentów zgłaszających ndl w Wielkiej Brytanii jest duże. Prawie jedna trzecia wszystkich respondentów oczekiwała od MHRA informacji zwrotnych, a ponad 60% z nich byłaby nimi zainteresowana. Badanie przeprowadzone w Holandii wykazało, że 44,8% pacjentów dokonujących zgłoszeń uczyniło to, ponieważ pragnęło uzyskać jakieś dodatkowe informacje od ośrodka nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Niektóre kraje mają doświadczenie ograniczenia nakładu pracy poprzez wprowadzenie ustrukturalizowanych, elektronicznych formularzy zgłoszeniowych oraz adaptacji w bazach danych, takich jak formularze zgłoszeniowe, podlegające automatycznemu importowi, zautomatyzowanie procesu sprawdzania duplikatów formularzy, wprowadzenie systemów automatycznego wykrywania sygnałów, itp. Oczywiście rzeczą jest, że nie wszystkie kraje dysponują takimi samymi środkami finansowymi do wprowadzenia wymienionych systemów.

Dostosowanie formularzy do potrzeb pacjentów oraz uczynienie ich bardziej zrozumiałymi dla użytkowników może stanowić poważne wyzwanie, jednak niektóre kraje podjęły ten wysiłek.

Wiele ośrodków nadzoru farmaceutycznego zamieszcza informacje skierowane do pacjentów na swoich stronach internetowych. Co ważne, aktywne zaangażowanie pacjentów oraz organizacji pacjentów w cały proces na etapie wdrażania systemu zgłoszeń od pacjentów jest niezbędne dla stworzenia dobrze funkcjonującego oraz łatwego w użyciu systemu zgłoszeń dla pacjentów.

Ocena programów zgłoszeń od pacjentów

Chociaż w ciągu ostatnich kilku lat więcej organizacji dzieli się swoimi doświadczeniami w kwestii składania zgłoszeń ndl przez pacjentów poprzez swoje publikacje/streszczenia, np. Holandia, Wielka Brytania, Dania, Szwecja, USA, AME Line w Australii, tylko ograniczona liczba państw dokonuje aktywnej oceny swoich programów zgłoszeń od pacjentów. Przepływ informacji pomiędzy organizacjami nadal odgrywa istotną rolę w zoptymalizowaniu istniejących obecnie systemów. W kontekście wprowadzanych obecnie zmian w prawie potrzeba informacji na temat programów zgłoszeń od pacjentów oraz ocena ich wartości wydaje się oczywista.

Mocne strony i ograniczenia

Kraje biorące udział w badaniu zostały wybrane głównie na podstawie opublikowanej literatury. Ograniczenie niniejszego studium stanowi fakt, że nie określono innych państw, w których dozwolone jest składanie zgłoszeń przez pacjentów. Również dobór krajów, które dopuszczają zgłaszanie ndl przez pacjentów był celowy. Skutkiem tego przeanalizowano ograniczoną liczbę państw i organizacji, co nie daje możliwości uogólnienia wniosków, szczególnie na kraje o niskim dochodzie, które prowadzą programy zgłoszeń ndl od pacjentów.

Wnioski

Niniejszy artykuł przedstawia obszerne badanie metod wykorzystywanych w programach zgłaszania ndl przez pacjentów. Chociaż różne kraje w odmienny sposób zarządzają doniesieniami o ndl od pacjentów, ogólnie doceniają one znaczenie faktu, że społeczeństwo ma możliwość zgłaszania raportów oraz dostrzegają dodatkową wartość naukową pozyskiwanych danych.

Statystyka zgłoszeń ndl otrzymanych przez Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

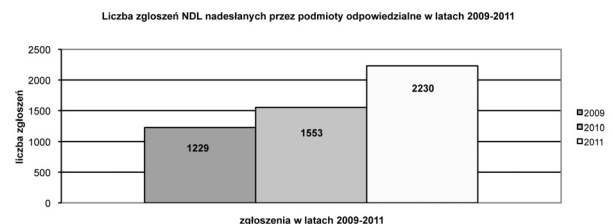
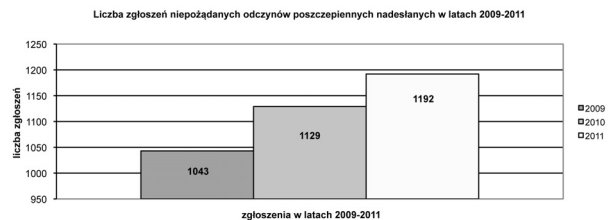
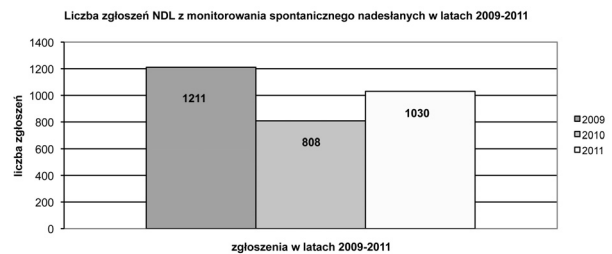
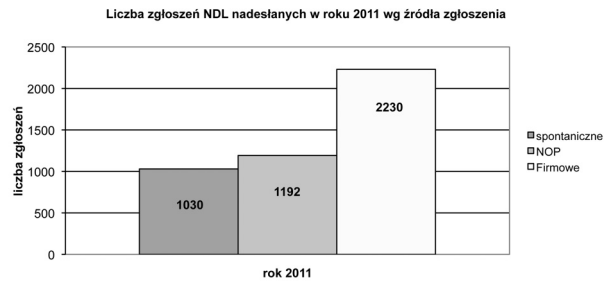


Tabela 8. Rekomendacje ośrodka nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnośnie zgłaszania przez pacjentów działań niepożądanych leków

Kraj	Zalecenia ogólne	Zalecenia praktyczne	Promocja systemu
Australia	Raporty konsumentów dostarczają wartościowych dodatkowych danych do monitoringu bezpieczeństwa leków i należy zachęcać do nich pacjentów. Agencja TGA uważa, że konsument jest w stanie w takim samym stopniu jak fachowy pracownik opieki zdrowotnej dostarczyć informacji o leku i o j reakcji na ten lek. Rolą ekspertów w krajowych ośrodkach monitorowania jest interpretacja tych danych i kodowanie ich w jednolity sposób w krajowej bazie danych.		
Kanada	Informacje od konsumentów mogą być inne niż informacje od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Program koncentruje się na pozyskanej informacji, nie na jej źródle.		
Dania			Lepszy marketing. Być może istnieje skłonność do niedoceniań potrzeby nagłaśniania tej nowej możliwości. Pacjenci powinni uzyskać umiejętności potrzebne do dokonywania zgłoszeń, być może za pomocą organizacji pacjentów. Organizacje pacjentów mogą być partnerem w reklamowaniu zgłoszeń pacjentów.
Malezja		Udostępnienie pacjentom elektronicznej wersji formularza również ułatwiłoby konsumentom składanie zgłoszeń.	Należy dobrze promować system zgłoszeń konsumentów i zastanowić się nad najlepszym sposobem dotarcia do społeczeństwa. Problemem może być brak środków finansowych.
Holandia	Minione lata doświadczeń ze zgłoszeniami pacjentów nauczyły nas, że zgłoszenia pacjentów w znacznym stopniu przyczyniają się do zgłaszania ndl, zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym. Zgłoszenia od użytkowników leków są zazwyczaj dobrze udokumentowane zgłoszeniami, zawierającymi cenne informacje. Odmienny punkt widzenia od fachowych pracowników opieki zdrowotnej to ciekawy punkt wyjścia do uzyskania wartościowej informacji.	Praca z elektronicznym formularzem zgłoszenia pacjenta opartym na formacie E2B jest możliwa i posiada pewne zalety; nie jest czasochłonna, należy uzupełnić podstawową informację w obowiązkowych polach i formularz jest automatycznie importowany do bazy danych. W ten sposób można szybko przetworzyć dużo raportów przy wykorzystaniu ograniczonej liczby personelu.	
Nowa Zelandia	Zgłoszenia konsumentów uzupełniają bazę danych nadzoru farmaceutycznego i stanowią dodatek do zgłoszeń fachowych pracowników opieki zdrowotnej.		
Norwegia		Norweska Agencja Leków dokłada sporych wysiłków, aby zmniejszyć nakład pracy potrzebny do opracowania poszczególnych zgłoszeń. Jej zdaniem jest to ważne, ponieważ zasoby ludzkie wymagają pieniędzy, a nawet w bogatych krajach należy ustalić właściwą hierarchię wydawania pieniędzy. Ważne jest, aby stworzyć system, zarządzanie którym będzie proste. Istotne jest również, aby dostosować się do międzynarodowych standardów, takich jak korzystanie z formularzy E2B o uniwersalnym wzorze, szczególnie przy projektowaniu formularza elektronicznego	

Filipiny		<p>Należy używać wyczerpującego formularza zgłoszeń</p> <p>Należy zachęcać konsumenta do złożenia zgłoszenia bezpośrednio do ośrodka nadzoru za pomocą poczty, linii telefonicznej lub Internetu. Powinna być możliwość pobrania zgłoszenia ze strony internetowej ośrodka nadzoru, strona powinna umożliwiać również złożenie zgłoszenia drogą internetową.</p> <p>Przesyłanie konsumentom listu z potwierdzeniem po otrzymaniu zgłoszeń może pomóc w upewnieniu ich, że organizacja dołoży należytej staranności, żeby zbadać zgłoszenia oraz pokaże im wartość ich zgłoszenia.</p>	<p>Zwiększenie świadomości społecznej to najważniejszy czynnik warunkujący pomyślne i trwałe funkcjonowanie programu zgłaszania ndl.</p>
Szwecja	<p>Przed rozpoczęciem nowego programu zgłoszeń pacjentów należy zastanowić się, jakie będą jego cele oraz w jaki sposób będziemy korzystać z tego systemu.</p>	<p>Powinno się sprawdzić, jakie działania podejmują inne kraje, np. unijne, oraz jakie są prawne wymagania w stosunku do systemu.</p> <p>Bardzo ważne jest, aby stworzyć dobry formularz zgłoszeniowy oraz opracować dobry system kodowania przypadków.</p> <p>Przemyśl strukturę swojej bazy danych i to w jaki sposób można dzięki niej wykrywać sygnały.</p>	
Wielka Brytania		<p>Wskazane jest prowadzenie wspólnego systemu zgłoszeń pacjentów oraz fachowych pracowników opieki medycznej w tej samej bazie danych.</p> <p>Ważne jest, aby określić, w jaki sposób chcemy analizować zgłoszenia pacjentów pod kątem wykrywania sygnałów, np. razem ze zgłoszeniami fachowych pracowników opieki zdrowotnej.</p> <p>Przed udostępnieniem formularzy pacjentom bardzo ważne jest, aby w badaniu pilotażowym sprawdzić, czy są one łatwe do uzupełnienia dla pacjentów.</p>	
USA	<p>Perspektywa konsumentów jest wyjątkowa dlatego ich zgłoszenia powinny stanowić część dokonującej się ewaluacji bezpieczeństwa produktów dopuszczonych do sprzedaży. Amerykańska agencja FDA uważa, że jest to ważna strategia, która pozwala konsumentom na uwzględnienie ich opinii w proces dbania o bezpieczeństwo produktów leczniczych oraz zminimalizowania ryzyka i szkodliwości.</p>		

Na podstawie: Florence Hunsel, Linda Jarmark, Shanthi Pal, Sten Olsen and Kees van Grootheest. Experiences with Adverse Drug Reaction Reporting by Patients. An 11-country survey. Drug Safety 2012; 35(1):45-60