

## BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 2/2015 (4)

*Szanowni Państwo,*

W drugim tegorocznym numerze Biuletynu chcielibyśmy przedstawić Państwu informacje na temat unijnych baz danych (system Eudravigilance, repozytorium PSUR), które z założenia mają ułatwiać dostęp do podstawowych informacji o bezpieczeństwie farmakoterapii oraz samych produktach leczniczych. Poza tym Europejska Agencja Leków (EMA) zaproponowało nowe rozwiązania identyfikacji sygnałów - czyli nowych, dotychczas nieznanych zagrożeń. Niezbędna do podjęcia tych działań jest informacja zgromadzona w Eudravigilance. Sygnalizujemy także, że od lipca br. pobierane będą przez

EMA opłaty za sprawowanie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

By uzmysłowić jak funkcjonuje polski system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przyjrzelśmy się jego niewielkiemu fragmentowi - zgłoszeniom opisującym reakcje niepożądane leków stosowanych w reumatologii oraz działaniom podejmowanym w celu zmniejszenia zagrożeń w odniesieniu do tej grupy leków. Analizowaliśmy dane z kilku ostatnich lat. Widać, że mimo stale rosnącej liczby zgłoszeń nadal opieramy się głównie na informacjach zebranych w innych krajach.



*Grzegorz Cessak*

# Unijne bazy związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii

## Pharmacovigilance databases

Monika Trojan

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** *Eudravigilance, repozytorium PSUR, opłaty*

**Streszczenie**

*W artykule przedstawiono informacje o unijnych bazach danych Eudravigilance i repozytorium PSUR. Wspomniano także o opłatach związanych ze sprawowaniem nadzoru nad bezpieczeństwem.*

**Key words:** *Eudravigilance, PSUR repository, fee*

**Summary**

*In this article databases - Eudravigilance and PSUR repository are characterized. Fee for pharmacovigilance activities are described too.*

Współpraca międzynarodowa, a przede wszystkim uczestnictwo w strukturach unijnych nakłada na wszystkie zainteresowane strony szereg obowiązków, ale daje też przywilej korzystania z gromadzonej latami wiedzy i doświadczeń.

Jednym z narzędzi ułatwiających analizy problemów związane z bezpieczeństwem farmakoterapii jest baza Europejskiej Agencji Leków, zbierająca informacje o wszystkich produktach leczniczych dopuszczonych do obrotu w państwach członkowskich. Baza ta stanowi fundament takich działań jak wykrywanie nowych, dotychczas nieznanymi działań niepożądanych tzw. sygnałów. Warunkiem koniecznym jest w tym przypadku gromadzenie w jednym miejscu wszystkich opisów działań niepożądanych, które wystąpiły i zostały zgłoszone przez krajowe organy kompetentne i podmioty odpowiedzialne działające na terenie Wspólnoty. Skupienie w jednym miejscu ogromnej i stale rosnącej liczby informacji jest wartością, ale wymaga opracowania narzędzi ułatwiających ich analizę. Służy temu system EVDAS (EudraVigilance Data Analysis System). Przyjęcie jednego wspólnego systemu opisu i przekazywania informacji o niepożądanych działaniach leków, korzystanie z wspólnych słowników terminologii medycznej (słownik MedDRA) ułatwia porównywanie danych, umożliwia ich wspólną analizę, w tym zidentyfikowanie rzadko występujących zagrożeń towarzyszących farmakoterapii. Jest to nieodzowne, przy założeniu prowadzenia skoordynowanych działań na poziomie Unii Europejskiej mających służyć ochronie zdrowia społeczeństw. Chodzi tutaj m.in. o podejmowanie

w jednym czasie takich samych decyzji, ujednolicenie informacji o konkretnych lekach, w tym warunków ograniczenia ich stosowania, gdy zachodzi taka potrzeba. Baza ma również spełniać funkcję edukacyjną poprzez wgląd w aktualne dane o dostępnych produktach leczniczych. Oczekiwania wobec bazy zdefiniowane są w przepisach Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady Nr 726/2004. Artykuł 57 ust.1 wymieniający zadania Europejskiej Agencji Leków mówi o:

- Stworzeniu bazy danych o produktach leczniczych, dostępnej dla ogółu społeczeństwa, i zapewnienie, że jest ona uaktualniana i zarządzana niezależnie od przedsiębiorstw farmaceutycznych; baza danych ułatwia przegląd informacji zamieszczonych w ulotkach dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych; baza danych zawiera sekcję odnoszącą się do produktów leczniczych dopuszczonych do leczenia dzieci; informacja dostarczona ogółowi społeczeństwa jest wyrażona w sposób właściwy i zrozumiały;
- Baza danych przewidziana w ust. 1 lit. 1) zawiera streszczenia charakterystyk produktów, ulotkę oraz informację na etykiecie przeznaczone dla pacjenta lub użytkownika. Baza danych powinna rozwijać się etapami, najpierw obejmując produkty lecznicze dopuszczone na podstawie niniejszego rozporządzenia i te dopuszczone na podstawie rozdziału 4 tytułu III dyrektywy 2001/83/WE i dyrektywy 2001/82/WE odpowiednio. Baza danych konsekwentnie ma być poszerzana w celu zawarcia informacji o wszelkich produktach leczniczych wprowadzonych do obrotu we Wspólnocie.

- Gdzie jest to stosowne, baza danych zawiera także odniesienia do danych o badaniach klinicznych aktualnie przeprowadzanych lub właśnie zakończonych, zawartych w bazie danych badań klinicznych przewidzianej w art. 11 dyrektywy 2001/20/WE. Komisja, po konsultacji z Państwami Członkowskimi, wydaje wytyczne o polach danych, które mogą być zawarte i które mogą być dostępne dla ogółu społeczeństwa.

Wiarygodna, zawierająca aktualne dane baza ma ułatwiać także działania administracyjne takie jak naliczanie opłat związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Tym samym wszystkim stronom powinno zależeć na podawaniu rzetelnych informacji. Podmioty odpowiedzialne zobowiązane są prawem do zgłaszania swoich produktów do bazy. W przypadku nowej rejestracji mają one 15 dni na zgłoszenie produktu do bazy, liczone od daty wydania pozwolenia (jeśli są problemy z wprowadzeniem produktu do bazy powinny je zgłosić na wskazany adres - [art57submissionplan@ema.europa.eu](mailto:art57submissionplan@ema.europa.eu)). Zmiana w pozwoleniu wymaga zgłoszenia tego faktu do bazy w ciągu 30 dni. By wyjaśnić wątpliwości - pytania należy kierować pod adres [art57@ema.europa.eu](mailto:art57@ema.europa.eu).

Dane należy zgłaszać w ściśle określony sposób, który określa specyfikacja opracowana przez EMA. Podmiot odpowiedzialny może wysyłać dane ze swojej bazy danych lub skorzystać z aplikacji dostępnej na stronie internetowej. Proces ten został zapoczątkowany przed wejściem w życie przepisów zobowiązujących do wysyłania informacji o produktach leczniczych do bazy, tak aby w lipcu 2012 podmioty odpowiedzialne wprowadziły po raz pierwszy dane o swoich produktach leczniczych. Kolejne etapy obejmowały walidację przesłanych danych i kontrolę ich jakości. Dlatego też do końca 2014 roku firmy zostały zobowiązane do uaktualnienia wcześniej przekazanych danych. Do połowy 2016 ma potrwać dalsza kontrola jakości wprowadzonych danych. W roku 2016 planowane jest – wprowadzenie standardu ISO „Health informatics - identification of medicinal products - Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated medicinal product information”. Jest oczywiste, że przesyłane dane wymagają walidacji. Prowadzi ją Europejska Agencja Leków. EMA oznacza raporty jako *VALID* w momencie porównania poprawności wprowadzonych danych z załącznikami (m.in. ChPL). Jeśli są wymagane poprawki – wprowadza je także EMA (operacja *UPDATE*

(2)), a o tym jakie korekty wniosła informuje osobę odpowiedzialną za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie farmaceutycznej (QPPV). Jeżeli firma ma wątpliwości co do wprowadzonych poprawek – może skontaktować się z EMA: [art57-QC@ema.europa.eu](mailto:art57-QC@ema.europa.eu).

Obowiązek wprowadzania danych do bazy przysparza firmom pracy, ale niesie też korzyści, również te o wymiarze finansowym. Po ogłoszeniu pełnej funkcjonalności bazy danych – przewidziana jest możliwość przesyłania informacji o zmianie osoby odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym danych kontaktowych poprzez tę bazę – w ramach aktualizacji informacji o produkcie leczniczym (bo takie dane są w bazie umieszczane). Tym samym nie będzie wymogu zgłaszania tych zmian do krajowych organów. W tym miejscu należy jeszcze zasygnalizować, że do bazy należy zgłaszać wyłącznie produkty dopuszczone do obrotu w państwach członkowskich. Nie ma konieczności zgłaszania np. tradycyjnych roślinnych produktów roślinnych, które zgodnie z przepisami unijnymi podlegają rejestracji, a nie dopuszczeniu do obrotu.

Z założenia baza ma stanowić pomoc w procesie oceny danych dotyczących bezpieczeństwa prowadzonych przede wszystkim przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii - by stwierdzić np. konieczność zmian w drukach informacyjnych trzeba mieć do nich dostęp. Oprócz bazy danych stanowiących rejestr produktów leczniczych wraz z informacjami o nich oraz bazy danych o działaniach niepożądanych po nich występujących powstaje również baza dokumentów analizujących zbiorczo pojedyncze przypadki działań niepożądanych poszczególnych leków czyli repozytorium PSUR (Periodic Safety Update Report - okresowy raport o bezpieczeństwie). Baza ta ma osiągnąć pełną funkcjonalność w czerwcu 2015 r. Jeżeli faktycznie zostanie to ogłoszone, to po roku od tej daty będzie konieczne składanie raportów PSUR drogą elektroniczną do repozytorium - jeżeli produkt leczniczy będzie objęty procedurą wspólnej oceny PSUR (procedura PSUSA – PSUR Single Assessment).

Przewidziany jest zróżnicowany poziom dostępu do repozytorium. Jeden – na podstawie wniosku – jako „czytelnik” i drugi (szerszy) jako „aktywny współpracownik” – przewidujący dostęp do ocen w PSU-SA lub możliwość wgrzywania samych oceny i komentarzy do nich.

Obecnie procedura wspólnej oceny PSUR, uwzględniająca podział pracy pomiędzy agencjami rejestra-

cyjnymi, której celem jest unikanie powielania wykonywania ocen tych samych dokumentów przebiega w dwojaki sposób. Są to procedury: PSUR Worksharing oraz procedura PSUSA. Pierwsza z nich to procedura dobrowolnej wspólnej oceny PSUR, nie ujęta w przepisach. Konkretna agencja rejestracyjna zgłasza się do oceny raportów okresowych dla danej substancji leczniczej. Wynikiem oceny dokumentów (PSUR dla produktu innowacyjnego i produktów do niego odtwórczych) jest opracowanie podstawowej informacji o leku w zakresie bezpieczeństwa czyli tzw. CSP (Core Safety Profile). Podstawę do opracowania stanowi zwykle dokument przygotowany przez podmiot odpowiedzialny będący właścicielem leku referencyjnego, ale dokument jest modyfikowany w ramach oceny. Podmioty odpowiedzialne, których PSURy podlegały ocenie, zobowiązane są w ciągu 120 dni od zakończenia procedury do dostosowania informacji dla swojego leku do informacji zawartej w CSP. Przy czym w CSP zawarte jest minimum informacji, która musi znaleźć odzwierciedlenie w drukach, natomiast firma ma prawo zamieścić w nich rozszerzone, dodatkowe dane. W tym miejscu należy zaznaczyć, że CSP to nie to samo co CCDS / CDS (Company Core Data Sheet / Core Data Sheet) – czyli dokumenty opracowywane wyłącznie przez podmiot odpowiedzialny i podlegające weryfikacji agencji rejestracyjnych przy ocenie zmian porejestracyjnych.

Procedura PSUR Worksharing jest coraz mniej rozpowszechniona i jest zastępowana przez procedurę PSUSA.

W procedurze PSUSA wyznaczany jest kraj oceniający, który ma 60 dni na ocenę PSUR/PSURów dla danej substancji leczniczej. Rezultatem oceny jest wydanie rekomendacji, ale nie jest opracowywany dokument CSP.

By wspólna ocena PSUR była możliwa konieczne stało się ujednoczenie dat składania tych dokumentów i oceniających danych dotyczących produktów z tą samą substancją leczniczą z tych samych przedziałów czasowych. Określeniu tych dat i interwałów czasowych służy lista EURD (European Union Reference Dates) – opublikowana po raz pierwszy 01/10/2012 i aktualizowana co miesiąc – ostatnia publikacja to obecnie wersja z 12/05/2015. Substancje na liście są zgodne z wykazem z bazy danych i są sukcesywnie przenoszone z innych, dawniej wykorzystywanych list (PSUR Worksharing czy PSUR Synchronisation List). Na liście podawany jest kraj, który przeprowadza ocenę PSUR w ramach oceny PSUSA.

Jak już wspomniano, baza leków ma stanowić źródło informacji koniecznych przy określaniu opłat za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii pobieranych przez Europejską Agencję Leków.

Pierwsze opłaty będą naliczane od lipca 2015 r., na podstawie zasad określonych w Rozporządzeniu Parlamentu i Rady Nr 658/2014 oraz wytycznych EMA dotyczących sposobu kalkulacji opłat:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000632.jsp&mid=WC0b01ac058089682b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000632.jsp&mid=WC0b01ac058089682b)

Będą to opłaty dwojakiego rodzaju – związane z procedurami ocen PSUR oraz porejestracyjnych badań dotyczących bezpieczeństwa - PASS, a także z prowadzeniem procedur wyjaśniających oraz jako opłata roczna.

Roczna opłata ma pokrywać wydatki związane z prowadzeniem bazy EudraVigilance oraz przeglądu piśmiennictwa naukowego. Opłaty obejmą produkty rejestrowane w procedurach narodowych i uiszczane będą corocznie począwszy od 1 lipca 2015 roku.

Opłaty związane z prowadzeniem procedur pokrywają koszty ocen prowadzonych na terenie Unii, w tym wynagrodzenie państwa członkowskiego, który dokonuje oceny. Dotyczą one procedury oceny PSUR, PASS, prowadzenie procedury wyjaśniającej, o ile rozpoczęła się ona 26 sierpnia 2014 roku lub po tej dacie.

Opłaty określane są przez EMA na podstawie tzw. jednostek obliczeniowych w oparciu o bazę produktów leczniczych i wysyłane do osoby odpowiedzialnej (przed wystawieniem faktury).

Podmiot odpowiedzialny, po zaznajomieniu się z obliczeniem EMA może dokonać korekty wykazu (np. informując o skróceniu pozwolenia, zmianie właściciela produktu - o ile takie fakty miały miejsce). Po takiej weryfikacji EMA wystawia fakturę dla podmiotu – przez portal internetowy.

Zapłata określona w fakturze musi zostać uiszczona w ciągu 30 dni. Rekomendowane jest, aby podmiot dokonywał opłaty również przez portal internetowy.

Podstawowa opłata roczna wynosi 67 EUR za jednostkę obliczeniową, z uwzględnieniem następujących zasad:

- mikro przedsiębiorstwa są zwolnione z opłat;
- małe i średnie przedsiębiorstwa uiszczają 60% opłaty podstawowej;
- dla leków odtwórczych i o ugruntowanym zastosowaniu, a także dla tradycyjnych produktów roślinnych i produktów homeopatycznych bez wskazań opłata wynosi 80% opłaty podstawowej.

Jednostka obliczeniowa to kombinacja poniżej wymienionych elementów:

- Nazwy produktu leczniczego +
- Podmiotu odpowiedzialny +
- Kraju, gdzie jest ważne pozwolenie +
- Substancja czynnej/połączenia substancji czynnych +
- Zarejestrowanych postaci farmaceutycznych.

Opłaty za prowadzenie ocen i procedur kształtują się następująco:

- 179 000 EUR za procedurę arbitrażową – w przypadku 1 lub 2 substancji czynnych objętych procedurą;
  - Koszt procedury wzrasta o 38 800 EUR za każdą dodatkową substancję, do kwoty maksimum – 295 400 EUR;
  - Kwota dzielona jest na podmioty odpowiedzialne wg jednostki obliczeniowej

- 19 500 EUR za ocenę PSUR (procedura PSUSA);
  - Opłata należna wg daty rozpoczęcia procedury – dzielona jest wg jednostki obliczeniowej;
- 43 000 EUR za ocenę PASS (zleconych przez PRAC, które będą prowadzone w co najmniej 2 krajach EU) – będzie równo dzielona na podmioty odpowiedzialne;
  - 17 200 EUR należne za ocenę protokołu badania;
  - 25 800 EUR należne za ocenę raportu z badania;
- Dla mikroprzedsiębiorstw – przewidziano zwolnienie z opłat;
- Dla małych i średnich firm – opłata wynosi 60% opłaty podstawowej.

Dostęp do baz danych przyspieszy obieg dokumentów, usprawni proces ocen i zmniejszy liczbę czynności administracyjnych.



# Monitorowanie niepożądanych działań leków na przykładzie leków stosowanych w reumatologii

## *Adverse drug reactions' monitoring – medicinal products used in rheumatology example*

Agata Maciejczyk, Aleksandra Niedźwiecka

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, reumatologia, działania niepożądane

**Streszczenie**  
W artykule przedstawiono zgłoszenia niepożądanych działań leków używanych w reumatologii, z wyłączeniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Omówiono także działania mające na celu zmniejszenie ryzyka stosowania tych leków.

**Key words:** pharmacovigilance, rheumatology, adverse drug reactions

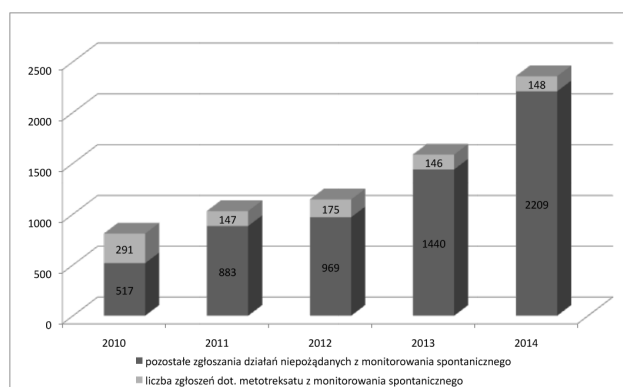
**Summary**

In this article adverse drug reactions to medicinal products used in rheumatology are characterized. Non-steroidal anti-inflammatory drugs were excluded from the analysis. Risk minimization activities for medicines used in rheumatology are described too.

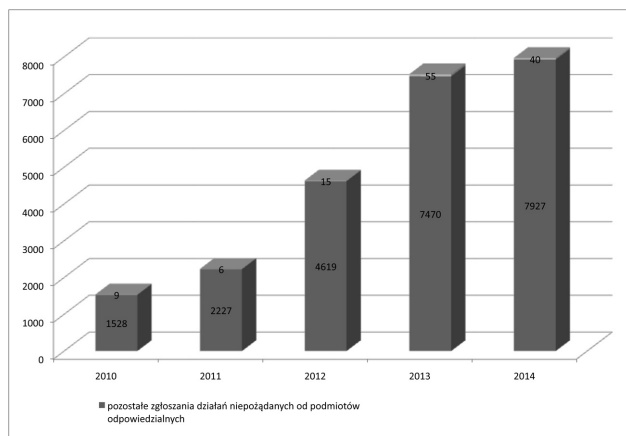
Pomimo tego, że system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii działa w Polsce od początku lat siedemdziesiątych wiedza o nim, a co za tym idzie zaangażowanie fachowych pracowników opieki zdrowotnej w zgłaszanie powikłań polekowych, jest ciągle niewystarczające. Wejście Polski do Unii Europejskiej, dostosowanie krajowych przepisów do prawa wspólnotowego bardzo powoli wpływa na poprawę sytuacji, ale nie pozwala jeszcze na wyciąganie wniosków na temat bezpieczeństwa stosowania danego leku czy grupy leków w oparciu o własne dane. Bez względu na to jakie leki weźmiemy pod uwagę, liczba opisów przypadków nie daje możliwości oceny statystycznej danego problemu. Dodatkowo przy małej liczbie zgłoszeń każdy czynnik zewnętrzny potrafi zaburzyć proporcje i w krótkim czasie pokazywać obraz sytuacji odmienny od dotychczasowego. Jak w soczewce zagadnienia te obrazują zgłoszenia odnoszące się do leków stosowanych w reumatologii.

Od momentu leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w ramach programów lekowych do Urzędu Rejestracji zaczęły napływać zgłoszenia działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu metotreksatu. Jest to konsekwencją warunku włączenia pacjentów do programu lekowego, który zakłada, że leki biologiczne stosuje się, jeżeli konwencjonalne leki modyfikujące chorobę, w tym metototreksat okaza-

ły się nieskuteczne lub były źle tolerowane. W jaki sposób kryterium zakwalifikowania pacjentów do powyższego programu wpłynęło na stosunek liczby zgłoszeń dotyczących metotreksatu, w odniesieniu do ogólnej liczby zgłoszeń dotyczących wszystkich leków obrazują poniższe wykresy.



Rycina 1. Liczba zgłoszeń z monitorowania spontanicznego dotyczących metotreksatu w porównaniu z ogólną liczbą zgłoszeń dotyczącą wszystkich produktów leczniczych



Rycina 2. Liczba zgłoszeń od podmiotów odpowiedzialnych dotyczących metotreksatu w porównaniu z ogólną liczbą zgłoszeń dotyczącą wszystkich produktów leczniczych

Przy braku wiedzy o wprowadzeniu powyższego programu można byłoby wysnuć fałszywe wnioski, że nagle metotreksat stał się bardziej szkodliwy.

Między innymi w celu uniknięcia wyciągnięcia wniosków na podstawie braku wiedzy o specyficznym sposobie zbierania danych do Urzędu należy zgłaszać zamiar prowadzenia badań porejestracyjnych, obejmujących m.in. zgłaszanie niepożądanych działań leku. Wówczas wzrost liczby zgłoszeń na temat danego leku wynika z aktywnego zbierania danych na ich temat, czyli jest to przyczyna administracyjna, nie związana z działaniem samego leku. W innym przypadku należałoby szukać powodu zwiększonej liczby zgłoszeń sprawdzając np. czy nie wprowadzono na rynek nowego leku stosowanego w tej samej jednostce chorobowej, który daje interakcje z lekiem będącym przedmiotem analizy, czy nie zmienił się sposób dawkowania leku i czy wreszcie niekorzystnych reakcji u pacjentów nie należy upatrywać w wadach jakościowych poszczególnych serii produktu albo stosowaniu leku podrobionego (zafałszowanego).

Wpływ na zwiększenie liczby zgłoszeń ma również wprowadzony pod koniec listopada 2013 r. przepis uprawniający pacjentów do bezpośredniego zgłaszania do Urzędu Rejestracji lub podmiotu odpowiedzialnego opisów reakcji, których doświadczyli oni sami lub osoby znajdujące się pod ich opieką.

I znowu można zauważyć tendencję coraz większego udziału ludzi nie będących fachowymi pracownikami opieki zdrowotnej w systemie nadzoru, ale mimo to liczba zgłoszeń dotycząca konkretnego leku jest zbyt mała, aby pokusić się o wyciąganie jakichkolwiek wniosków. Można jedynie stwierdzić, że napływają również pojedyncze przypadki zgłoszeń o lekach stosowanych w reumatologii - tak jak zgłaszane są

pojedyncze opisy przypadków związanych z terapią lekami z innych grup.

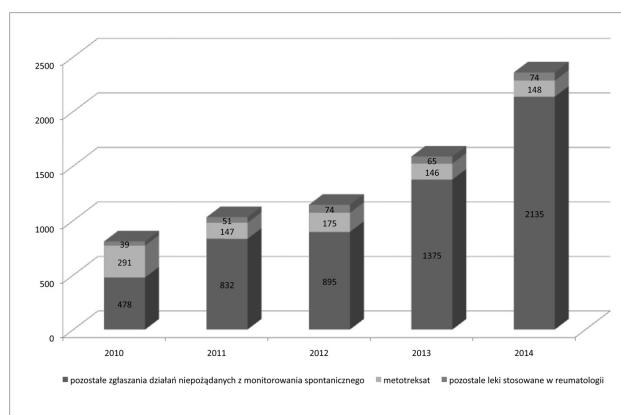
Jednym ze sposobów mających prowadzić do skutecznego zbierania danych o nowych lekach jest dodatkowe monitorowanie. Lista produktów leczniczych podlegających tej procedurze jest publikowana na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków i sukcesywnie aktualizowana. Na liście tej znajdują się też leki stosowane w reumatologii np:

Remsima (infliximab), Inflectra (infliximab) - stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczykowego zapalenia stawów czy też Protelos (strontium ranelate), Osseor (strontium ranelate) podawane w osteoporozie.

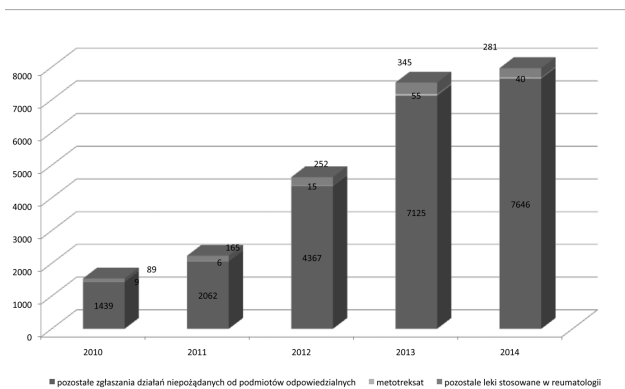
Wiadomo, że ulotka dla pacjenta i charakterystyka produktu leczniczego leków dodatkowo monitorowanych oznaczone są symbolem czarnego odwróconego trójkąta i zawierają zdanie wyjaśniające cel tego monitorowania z równoczesnym apelem o zaangażowanie się w zgłaszanie zaobserwowanych niekorzystnych reakcji związanych ze stosowaniem danego leku.

Na podstawie zgłoszeń z Polski trudno obecnie stwierdzić, by zakwalifikowanie tych leków do szczególnego nadzoru wpłynęło na wzrost liczby zgłoszeń.

W ogóle liczba opisów przypadków działań niepożądanych odnoszących się do leków stosowanych w reumatologii - z wyjątkiem zgłoszeń dotyczących metotreksatu - jest niewielka.

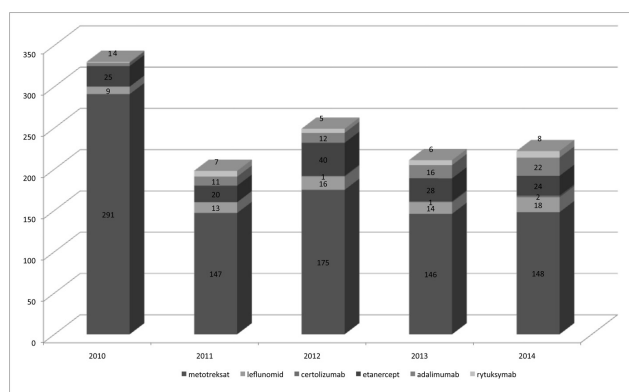


Rycina 3. Liczba zgłoszeń z monitorowania spontanicznego dotyczących metotreksatu i pozostałych leków stosowanych w reumatologii (z wyjątkiem nlpz) w porównaniu z ogólną liczbą zgłoszeń

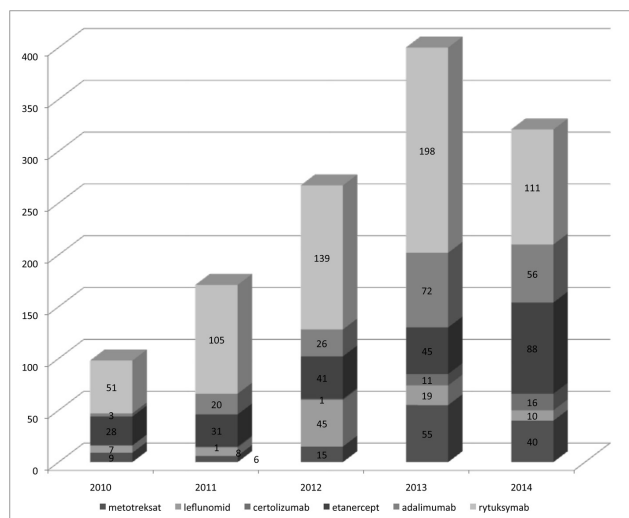


Rycina 4. Liczba zgłoszeń od podmiotów odpowiedzialnych dotyczących metotreksatu i pozostałych leków stosowanych w reumatologii (z wyjątkiem nlpz) w porównaniu z ogólną liczbą zgłoszeń

Biorąc pod uwagę tylko zgłoszenia o lekach stosowanych w reumatologii – z wyłączeniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych - proporcje między liczbą zgłoszeń dotyczących wybranych leków przedstawia się następująco:



Rycina 5. Liczba zgłoszeń z monitorowania spontanicznego dotyczących metotreksatu i pozostałych leków stosowanych w reumatologii (z wyjątkiem nlpz)



Rycina 6. Liczba zgłoszeń od podmiotów odpowiedzialnych dotyczących metotreksatu i pozostałych leków stosowanych w reumatologii (z wyjątkiem nlpz)

Z zestawień wyłączono zgłoszenia po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych, ponieważ stosowane są one w różnych wskazaniach, które nie zawsze są podane w opisie przypadku.

Należy też wspomnieć, że w stosunku do leków biologicznych - a między innymi ta grupa produktów podlega dodatkowemu monitorowaniu – w przepisach znalazł się zapis o obowiązku podawania w zgłoszeniu nazwy firmowej leku oraz numeru serii produktu, który wywołał działanie niepożądane. Jeżeli takie zgłoszenie przekazywałby lekarz, przepisujący pacjentowi lek stosowany ambulatoryjnie, to chory musiałby przynieść na wizytę, podczas której sygnalizowałby wystąpienie powikłań opakowanie wykupionego w aptece leku. Jest oczywiste, że lekarz wypisując receptę nie wie, jaką serię produktu otrzyma chory. Wspomniany przepis ma na celu umożliwienie porównania profilu bezpieczeństwa leków biologicznych z lekami do nich biopodobnymi, a także, czy reakcje niepożądane nie są wynikiem wad poszczególnych serii produktów. Jak wiadomo, leki biologiczne wytwarzane są metodami biotechnologicznymi, z użyciem żywych komórek roślinnych, zwierzęcych, bakterii, wirusów lub drożdży. Zawierają zwykle białka uzyskane metodą rekombinacji genetycznej. Produkty biopodobne, wprowadzane po wygaśnięciu ochrony patentowej produktów oryginalnych są wytwarzane przez innego producenta, z wykorzystaniem innej linii komórkowej, procesu technologicznego - chociaż chcącego wytworzyć produkt „naśladujący” produkt oryginalny. Produkty biotechnologiczne są trudne do wytwarzania i małe różnice w tym procesie mogą powodować wytworzenie produktu o odmiennych właściwościach. Stąd dodatkowe „zabezpieczenie” pozwalające na porównanie produktów leczniczych biologicznych i biopodobnych między sobą oraz tego samego produktu innej serii. Na podstawie bardzo skromnych danych z Polski nie jesteśmy w stanie przeprowadzać takich analiz. Wymóg wszedł w życie w listopadzie 2013 r., więc nawet zebranie doświadczeń z wielu krajów wymaga jeszcze czasu.

Dbałość o bezpieczeństwo farmakoterapii obejmuje obok działań rutynowych działania dodatkowe, takie jak wspomniane powyżej dodatkowe monitorowanie, a także prowadzenie porejestrycyjnych badań dotyczących bezpieczeństwa, opracowywanie materiałów edukacyjnych czy wysyłanie komunikatów bezpieczeństwa.

Działania tego rodzaju były i są prowadzone również w odniesieniu do leków stosowanych w reumatologii.



W ostatnich latach Urząd Rejestracji zaakceptował wiele opracowanych przez podmioty odpowiedzialne materiałów edukacyjnych, mających na celu zwrócenie uwagi fachowych pracowników opieki zdrowotnej na zagrożenia towarzyszące terapii poszczególnymi lekami.

Były to m.in. materiały dotyczące :

1. **leflunomidu** – o potencjalnym ryzyku hepatotoksyczności, zaburzeń hematologicznych (pancytopenii, leukopenii, eozynofilii, agranulocytozy), teratogenności, rozwoju zakażeń, w tym rzadkich przypadków niekontrolowanych infekcji, które mogą prowadzić do zgonu, infekcji o ciężkim przebiegu takich jak postępująca wieloogniskowa encefalopatia, a także procedury wymywania leku (przyspieszonej eliminacji z organizmu), gdy takie reakcje wystąpią,
2. **rytuksymabu** – zwracające uwagę na możliwość wystąpienia postępującej wieloogniskowej encefalopatii,
3. **certolizumabu** – o zagrożeniu rozwoju zakażenia (bakteryjnego, wirusowego, grzybiczego, w tym posocznicy, gruźlicy, zakażeń oportunistycznych), reaktywacji wzw, przypominające o przeciwwskazaniu stosowaniu leku w niewydolności serca, możliwości wystąpienia zespołu toczniopodobnego, reakcjach nadwrażliwości, reakcjach hematologicznych (niedokrwistość aplastyczna, leukopenia, pancytopenia, małopłytkowość), zaburzeniach neurologicznych (napady padaczkowe, zapalenie nerwów, neuropatie obwodowe),
4. **adalimumabu** – o ryzyku wystąpienia zakażeń, w tym gruźlicy i przeciwwskazaniu stosowania leku u pacjentów z niewydolnością serca (stosowanie u dzieci),
5. **golimumabu** – o rozwoju zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych i gruźlicy, reaktywacji wzw, ryzyku wystąpienia lub nasilenia zastoinowej niewydolności serca, reakcjach nadwrażliwości, materiały zawierają też wskazówki dotyczące techniki podawania preparatu,
6. **tocylizumabu** – o ryzyku zakażeń, reakcji nadwrażliwości, hepatotoksyczności, wystąpienia zaburzeń demielinizacyjnych, o przeciwwskazaniu do szczepień żywymi oraz żywymi atenuowanymi szczepionkami.

Opublikowano i rozesłano też kilkanaście komunikatów wymagających szybkiego rozpowszechnienia informacji o istotnych problemach związanych z bezpieczeństwem stosowania leków reumatologicznych.

Komunikaty te rozsyłane były do fachowych pracowników opieki zdrowotnej stosujących leki tej grupy. Są one także dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji i stronach internetowych podmiotów będących właścicielami tych produktów.

Były to m.in. komunikaty dotyczące następujących leków:

1. **Stelara (ustekinumab)**, podawanego w łuszczycy, informujący o ryzyku wystąpienia złuszczonego zapalenia skóry i złuszczenia skóry (rok 2014).
2. **Protelos (ranelinian strontu)**, podawanego w osteoporozie – o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym i konieczności przerwania leczenia, jeżeli stwierdzi się u pacjenta niedokrwinną chorobę serca (rok 2014) oraz komunikat o przeciwwskazaniu podawania leku pacjentom z przebytą chorobą zakrzepowo-zatorową (rok 2012).
3. **MabThera (rytuksymab)** podawanego m.in. w reumatoidalnym zapaleniu stawów – o konieczności przeprowadzenia badania przesiewowego w kierunku zakażenia HBV przed rozpoczęciem podawania leku (2013 r.), a także komunikat o ryzyku rozwoju toksycznej nekrolizy naskórka czy zespołu Stevens-Johnsona (2013 r.) oraz komunikat o ryzyku wystąpienia reakcji nadwrażliwości związanej z wlewem dożylnym (2012 r.).
4. **Prolia (denosumab)**, podawanego w osteoporozie – o ryzyku wystąpienia atypowych złamań szyjki kości udowej (2013 r.).
5. **Diklofenak** – o niewielkim zwiększeniu ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych (2013 r.).
6. **Nimesulid** – o ryzyku uszkodzenia wątroby (2012 r.).
7. **Ketoprofen** podawany miejscowo – o potencjalnej możliwości występowania reakcji nadwrażliwości (od roku 2010, powtarzany przez kilka lat co pół roku, ostatni komunikat wysłano w 2014 roku.).

W przypadku ketoprofenu narzędziem, które miało służyć ograniczeniu ryzyka stosowania leku była zmiana kategorii dostępności ze sprzedawanego bez recepty na wydawany z przepisu lekarza.

Komunikaty te dostępne są na stronie internetowej Urzędu Rejestracji w zakładce „Komunikaty bezpieczeństwa”.

Opisy działań niepożądanych dotyczących leków stosowanych w reumatologii, które dotarły do Urzędu to reakcje znane, w zdecydowanej większości opisane w informacji o leku. Tak jak w odniesieniu do innych grup leków można potwierdzić, że nie zostały w

Polsce zidentyfikowane nowe działania niepożądane leków reumatologicznych. Jednak dzięki dostępowi do międzynarodowych baz danych, głównie bazy Światowej Organizacji Zdrowia i unijnej bazy Eudravigilance mamy wgląd we wszystkie zgłaszane opisy przypadków. Uczestnictwo w pracach gremiów unijnych, wynikające z nich uzgodnienia przenoszone są na grunt polski. Część rozwiązań jest konsekwencją realizacji wniosków i zaleceń zawartych w decyzjach Komisji Europejskiej. Dotyczy to znaczącej części komunikatów bezpieczeństwa i materiałów edukacyjnych, które rozpowszechniane są we wszystkich

państwach członkowskich w tym samym lub bardzo zbliżonym kształcie. Różnice mogą wynikać z konieczności uwzględnienia realiów krajowych odnoszących się do organizacji służby zdrowia, koszyka usług gwarantowanych czy różnic w leczeniu grup pacjentów. Można jedynie mieć nadzieję, że w miarę poprawy funkcjonowania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Polsce nasz udział w uzupełnianiu wiedzy o lekach będzie większy.

**Piśmiennictwo:**

U Autorok