

Biuletyn Leków
2004, nr 4

Szanowni Państwo!

Przygotowaliśmy ostatni w tym roku numer „Biuletynu Leków”.

Znajdą w nim Państwo krótki artykuł o miejscu farmaceuty w systemie monitorowania niepożądanych działań leków. Wierzymy, że przekonanie o celowości zgłaszania danych o powikłaniach farmakoterapii wszystkich fachowych pracowników opieki zdrowotnej zwiększy liczbę napływających raportów.

Wejście do Unii Europejskiej stworzyło nową sytuację prawną, zmuszającą do przyjęcia za własne standardów obowiązujących w innych krajach europejskich.

Pod koniec przyszłego roku wdrożone zostanie w pełnym wymiarze elektroniczne przekazywanie danych do Europejskiej Agencji Leków. W „Biuletynie” znajdą Państwo na ten temat garść podstawowych informacji. Zdajemy sobie sprawę, że temat ten będzie wymagał bardzo szczegółowego omówienia w najbliższej przyszłości.

Niejednokrotnie pisaliśmy o wpływie monitorowania niepożądanych działań leków na wizerunek firmy farmaceutycznej, jako podmiotu stawiającego sobie za jeden z głównych celów dobro pacjenta. Na poparcie wyrażanych przez nas opinii zamieszczamy streszczenie artykułu o wpływie skutecznego nadzoru i związanych z nim decyzji na kondycję firmy farmaceutycznej.

Po dwóch latach działalności w strukturze Urzędu Rejestracji przekazujemy także krótkie podsumowanie dotyczące zbierania raportów z Polski, będące również okazją do podziękowania wszystkim osobom, które zechciały z nami współpracować.

Będziemy wdzięczni za wszelkie uwagi i propozycje dotyczące naszego wydawnictwa. Z okazji zbliżających się Świąt Bożego Narodzenia i Nowego Roku składamy naszym Czytelnikom najlepsze życzenia spokojnej i owocnej pracy, zdrowia, pogody ducha i wszelkiej pomyślności.

Redakcja

Rola farmaceuty w systemie monitorowania niepożądanych działań produktów leczniczych

O większości leków trudno jednoznacznie powiedzieć, że są bezpieczne lub niebezpieczne. Można jedynie stwierdzić, że lek jest z reguły bezpieczny, gdy podaje się go pacjentowi w prawidłowych wskazaniach i dawkach, po uprzednim oszacowaniu, że spodziewane korzyści przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami. Ocenę taką rzecz jasna trzeba przeprowadzić w odniesieniu do konkretnej osoby.

Mimo, że takie rozważania towarzyszą rutynowej pracy lekarza, nie zawsze udaje się zapobiec wystąpieniu niekorzystnych działań przepisane produktu leczniczego.

Współpraca wszystkich fachowych pracowników opieki zdrowotnej powinna przyczyniać się do bezpiecznej i skutecznej farmakoterapii, nie tylko przez zwrócenie uwagi na już występujące niepożądane działania leków, ale też na zdobywaniu wiedzy umożliwiającej zapobieganie powikłaniom.

Wiadomo, że w żadnym kraju system zbierania danych o niepożądanych działaniach leków nie prowadzi do zgłaszania większości przypadków – ocenia się, że zgłaszanych jest nie więcej niż 10 % ciężkich powikłań polekowych. Sytuacja w Polsce jest jeszcze gorsza, ponieważ Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, działający od ponad 30 lat jako narodowy ośrodek, w ramach programu opracowanego i kierowanego przez Światową Organizację Zdrowia otrzymuje od fachowych pracowników opieki zdrowotnej około 200-300 raportów rocznie (dla porównania, w ciągu ostatnich 12 miesięcy w Wielkiej Brytanii, kraju gdzie system działa najlepiej zgłoszono ponad 22 000 raportów)

Obecne przepisy – nałożyły na lekarza obowiązek prawny zgłaszania obserwowanych u swoich pacjentów niepożądanych reakcji na lek (do Ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. dodano artykuł 45a).

Przepisy ustawy Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. z późn. zm. zawierają zapisy dotyczące roli farmaceuty w tym zakresie.

Artykuł 86 mówi, że:

2. Nazwa apteka zastrzeżona jest wyłącznie dla miejsca świadczenia usług farmaceutycznych obejmujących...

4) udzielanie informacji o produktach leczniczych i wyrobach medycznych

3. W odniesieniu do aptek szpitalnych usługą jest również:

7) udział w monitorowaniu działań niepożądanych leków.

Artykuł 88 mówi, że

5. Do zadań kierownika apteki należy:

3) przekazywanie Prezesowi Urzędu informacji o niepożądanym działaniu produktu leczniczego lub wyrobu medycznego

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 roku w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych zawiera zapisy:

Paragraf 9.4

Lekarze i farmaceuci zgłaszają działania niepożądane produktu leczniczego na formularzach, o których mowa w ust. 1, z tym, że w przypadkach ciężkich niepożądanych działań produktu leczniczego dokonują tego nie później niż w terminie 15 dni od dnia uzyskania informacji.

Paragraf 10.2

Jeżeli w chwili wysyłania zgłoszenia lekarz lub farmaceuta nie dysponują pełnymi danymi opisywanego przypadku, powinien niezwłocznie przedstawić zgłoszenie uzupełniające

Paragraf 16.1 zawiera informacje jakie raporty podlegają rygorowi zgłaszania w ciągu 15 dni. Wymienione są tu głównie ciężkie powikłania, a także te, które nie były dotychczas wykryte.

Bardziej restrykcyjnym przepisom podlegają zgłoszenia dotyczące powikłań poszczeniennych. Precyzuje je rozporządzenie będące aktem wykonawczym do ustawy o zakażeniach i chorobach zakaźnych. Przepisy w tej materii są niespójne w stosunku do ustawy prawo farmaceutyczne. Nie jest to niestety jedyna usterka obecnie obowiązujących przepisów.

W rozporządzeniu 17 lutego 2003 r. znajduje się np. zapis, który nie bierze pod uwagę możliwości wysłania raportu przez farmaceutę, ponieważ za ważny, zgodnie z paragrafem 7.1. uważa się opis pojedynczego przypadku, czyli raport bieżący, jeżeli zawiera on:

- 1) dane identyfikacyjne pacjenta: inicjały, płeć, wiek
- 2) dane identyfikacyjne lekarza: imię, nazwisko i adres
- 3) nazwę produktu leczniczego, którego stosowanie spowodowało podejrzenie niepożądanego działania
- 4) opis niepożądanego działania
- 5) pieczęć i podpis lekarza.

Jak widać w punkcie 5 nie dopisano „lub farmaceuty”.

Rola farmaceuty w systemie raportowania jest w wielu krajach skromna. Wyjątek stanowią kraje takie jak USA, Kanada czy Wielka Brytania, w których farmaceuta kliniczny w szpitalu uczestniczy aktywnie w procesie leczenia, jest doradcą lekarza w zakresie farmakologii, ma dostęp do dokumentacji medycznej i współpracując rutynowo z lekarzami. Może, w razie konieczności łatwo uzyskać dane o pacjencie i zastosowanym leczeniu. Istniejące w USA szpitalne systemy monitorowania niepożądanych działań leków obsługiwane są głównie przez farmaceutów.

W Polsce taki system nie istnieje i apteki szpitalne uczestniczą w systemie monitorowania powikłań polekowych przede wszystkim w przypadkach gdy lekarz nie jest pewien czy obserwowany objaw jest działaniem niepożądanym czy też przyczyną powikłania jest zła jakość podanego produktu.

Wówczas dokumentacja przypadku przekazywana jest do inspektora nadzoru farmaceutycznego, równolegle badana jest próbka leku, serii którą podano na oddziale szpitalnym. Są to tzw. reklamacje kliniczne

Farmaceuci w aptekach otwartych mają natomiast mało informacji klinicznych i w przypadku gdy pacjent zgłasza wystąpienie reakcji niepożądaney uzyskanie wszystkich danych od pacjenta nie zawsze jest możliwe i ich uzupełnienie wymagałoby skontaktowania się z lekarzem sprawującym opiekę nad chorym. Wiedza lekarska pozwala również na rozróżnienie, który objaw jest wynikiem schorzenia, a który może być następstwem podania leku.

Należałoby więc stworzyć rozwiązania zacieśniające współpracę między aptekami otwartymi i placówkami opieki zdrowotnej działającymi na tym samym terenie.

Podkreślenia wymaga także fakt, że coraz więcej leków znajduje się w sprzedaży odręcznej i farmaceuta może być jedynym fachowym pracownikiem opieki zdrowotnej, z którym kontaktuje się pacjent. Jeżeli chory nie zgłosi się do lekarza- o komplikacji związanej z zastosowanym leczeniem może usłyszeć tylko farmaceuta i tylko on ma szansę opisanie przypadku. Zgłoszenie takie może być wartościowe nawet gdy nie zawiera wszystkich danych o chorym.

Wiadomo, że produkt, który znajduje się w sprzedaży odręcznej musi spełniać pewne kryteria:

- zawarta w nim substancja czynna powinna odznaczać się małą toksycznością,
- wskazanie powinno być możliwe do rozpoznania przez pacjenta
- zastosowanie preparatu nie może opóźniać diagnozy czy leczenia pod nadzorem lekarza,

- jego używanie nie powinno powodować zagrożenia uzależnieniem, ani innych ograniczeń jak np. interakcje z innym powszechnie stosowanymi lekami, składnikami żywności, które mogłyby prowadzić do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Jest to sytuacja idealna, jednak w praktyce zawsze istnieją większe lub mniejsze zagrożenia. Ze społecznego punktu widzenia niewłaściwe samoleczenie może powodować wzrost częstości występowania chorób wywołanych przez leki.

Należy zdawać sobie sprawę, że wiele z tych zagrożeń nie dotyczy wyłącznie samoleczenia, mogą one także towarzyszyć stosowaniu leków wydawanych z przepisu lekarza. W szczególności, gdy pacjent zasięga porady kilku lekarzy lub nie konsultuje się ze swoim lekarzem w czasie terapii.

Farmaceuta jako osoba pomagająca pacjentowi w wyborze leku może w wielu okolicznościach zapobiec wystąpieniu powikłań. Obok przypadków oczywistych typu nie wydania kilku produktów z tą samą substancją czynną, które osoba kupująca traktuje jako inne leki, można zapytać czy chory nie przyjmuje leków, które wchodzi w interakcję z tym, który w danej chwili jest kupowany. Wielu pacjentów wybiera lek pod wpływem reklamy. Nie zawsze może być to najlepszy wybór.

Wydaje się, że celowe byłoby organizowanie w ramach szkoleń zajęć dotyczących sposobu komunikacji z pacjentem i zwrócenia uwagi, o co i w jaki sposób pytać.

Największą barierą, będącą przyczyną zaniechania wysłania raportu, zarówno jeżeli chodzi o lekarzy jak farmaceutów jest brak pewności czy istnieje związek przyczynowy między podaniem leku a reakcją którą się obserwuje.

Stąd apele ośrodków zbierających raporty, by je przysyłać mimo braku takiej pewności.

Ocena związku przyczynowego jest trudna i bardzo rzadko ma się pewność, że to lek wywołał reakcję. Może się okazać, że dopiero zgromadzenie wielu podobnych przypadków sprawia, że ekspert je oceniający uzna za możliwą zależność między lekiem a reakcją. Dzieje się to zwłaszcza w przypadkach, gdy obserwowana reakcja nie wynika z mechanizmu działania leku i wydaje się dziwna.

Jak już wspomniano system zbierania danych o powikłaniach polekowych w Polsce nie działa sprawnie, a i przepisy prawne nie są doskonałe.

Warto jednak przygotować się do współuczestnictwa w systemie, ponieważ może to wpłynąć na bezpieczeństwo farmakoterapii

Zmienia się także rola farmaceuty. Obok produkcji, kontroli i dystrybucji leku coraz większe znaczenie przypisuje się funkcji informacyjnej i doradczej farmaceuty. Również w Polsce, zwłaszcza w szpitalach, farmaceuci zaczynają być angażowani np. do pracy w zespołach tworzących receptariusze, zajmujących się racjonalizacją farmakoterapii itd.

Na świecie próbuje się różnych form zbierania w sposób bardziej aktywny danych, korzystając z pomocy farmaceutów.

Na przykład w Holandii zrealizowano projekt zbierania danych o powikłaniach polekowych związanych ze stosowaniem rofekoksibu.

Poproszono farmaceutów by przekazywali do ośrodka zbierającego dane o niepożądanych działaniach leków informacje o przepisaniu przez lekarza rofekoksibu. Lekarz taki otrzymywał list z opisem projektu, i kwestionariuszem do wypełnienia danych o pacjencie i ewentualnych działaniach niepożądanych zaordynowanego leku, które pacjent zgłosił przy kolejnej wizycie. Ponad 70 % lekarzy, do których zwrócono się z prośbą o wypełnienie kwestionariusza spełniło życzenie.

Rofekoksib został ostatnio wycofany z leczenia, ponieważ stwierdzono, że u chorych zażywających ten lek występowało znamienne więcej powikłań krążeniowych niż w przypadku leczenia innymi lekami. Decyzję taką podjęto po analizie wielu danych, głównie z badania klinicznego trwającego od półtora roku. Opisana powyżej ankieta nie mogła być narzędziem pozwalającym na uzyskanie danych, mogących stanowić podstawę do wydania

takiej opinii. Była to sytuacja wyjątkowa, natomiast w rutynowym nadzorze przygotowywanie programów służących aktywizowaniu środowiska do wysyłania raportów odgrywa istotną rolę.

Tego typu formy zbierania danych można byłoby zastosować także w Polsce, zwłaszcza, że nie wymagają one dużych nakładów finansowych.

Wejście do Unii Europejskiej i związane z tym zmiany prawne nakładają na polskich pracowników opieki zdrowotnej dodatkowe obowiązki i konieczność dostosowania wyników pracy do standardów obowiązujących w innych krajach. Liczba raportów, jakie zbieramy rocznie daleka jest jeszcze od tych standardów.

Abstrahując jednak od przepisów nie można nie zauważyć, że w związku ze starzeniem się społeczeństw, w tym społeczeństwa polskiego problem powikłań polekowych narasta.

Szacuje się, że powodem ponad 5 % hospitalizacji są następstwa farmakoterapii. Wiadomo, że np. w USA niepożądane działania leków plasują się w pierwszej 10 przyczyn zgonów.

Przynajmniej części powikłań można by zapobiec np. unikając interakcji lekowych, zmniejszając dawkowanie u chorych z upośledzoną czynnością wątroby czy nerek, określając dokładnie populacje chorych, dla których stosowanie danego leku jest ryzykowne.

W tym celu konieczne jest monitorowanie niepożądanych działań leków przez cały czas ich obecności w lecznictwie by sprawdzać czy wiedza na ich temat nie uległa zmianie.

Cel zbierania danych o powikłaniach zostaje osiągnięty, gdy dane przekazane przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej, po uprzedniej ich ocenie, wrócą jako aktualizacja informacji o leku. W zależności od sytuacji mogą to być zmiany w drukach- Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce przylekowej, w sytuacjach wymagających szybkiego powiadomienia- komunikat do fachowych pracowników opieki zdrowotnej, tzw „Dear Doctor Letter” a w ostateczności wycofanie leku powodów bezpieczeństwa – co na szczęście zdarza się rzadko.

Wszelkie opisy przypadków należy przysyłać do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Można je przekazywać na formularzach, które stanowią załącznik do rozporządzenia z 17 lutego 2003 r. lub jakimkolwiek innym formularzu czy w postaci listu. Forma zgłoszenia jest mniej ważna od jego treści. Istotne jest by przekazać wszystkie dostępne dane, bo im opis jest dokładniejszy tym łatwiej dokonać analizy przypadku.

Przyszłość – elektroniczne przesyłanie danych o niepożądanych działaniach produktów leczniczych

Od 1 maja 2004 r. Urząd Rejestracji ma obowiązek przesyłania do Europejskiej Agencji Leków danych o powikłaniach polekowych stwierdzonych i opisanych u polskich pacjentów. Przygotowywany jest specjalny system Eudravigilance, który docelowo ma gromadzić wszystkie raporty o działaniach niepożądanych jakie wystąpiły po o lekach zarejestrowanych w Unii. W związku z tym, że system ten znajduje się w fazie pilotażowej, Polska tak jak większość krajów przesyła na razie drogą elektroniczną tylko raporty o ciężkich działaniach niepożądanych, które wystąpiły u polskich pacjentów stosujących leki zarejestrowane w procedurze centralnej. Produktów zarejestrowanych zgodnie z tą procedurą jest około 240. Są to leki innowacyjne. W chwili akcesji do UE zyskały one automatycznie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w naszym kraju, a część z nich była dostępna w polskim lecznictwie wcześniej.

Dyrektywa 2001/83/EC nakłada na kraje członkowskie, a więc i na Polskę obowiązek elektronicznego przekazywania raportów.

Za datę, po której wszystkie kraje obowiązywać będzie przesyłanie wszystkich raportów z terenu własnego kraju z opisem ciężkich działań niepożądanych przyjęto listopad 2005 roku. Docelowo system Eudravigilance służący do przesyłania, przetwarzania i analizy danych gromadzi dane z badań klinicznych oraz dane o lekach stosowanych przez lekarzy w codziennej praktyce. Nowoczesna baza obok stałego nadzoru ułatwi szybkie powiadamianie krajów członkowskich, gdy wykryte zostanie nowe zagrożenie wymagające podjęcia natychmiastowych działań, a także stworzy nowe możliwości wykrywania nowych reakcji niepożądanych. System Eudravigilance obejmie krajowe urzędy kontroli leków, firmy farmaceutyczne, sponsorów badań klinicznych, organizacje działające w imieniu firm farmaceutycznych.

Jednym z elementów potrzebnych do przygotowania raportów do przesłania ich w systemie Eudravigilance jest korzystanie ze słownika medycznego MedDRA.

Art. 106 Dyrektywy 2001/83/EC mówi, że"właściciel świadectwa rejestracji winien posługiwać się do zgłaszania przypadków niepożądanych działań leków uzgodnioną międzynarodową terminologią medyczną".

Do posługiwania się słownikiem zobowiązane są wszystkie strony, a przede wszystkim organy kontroli leków.

Słownik MedDRA zawiera międzynarodową terminologię medyczną, ciągle zmienianą i uzupełnianą. Wydawany jest co pół roku. Ostatnia wersja opatrzona jest numerem 7.1. Słownik tworzony był pod auspicjami Międzynarodowej Konferencji do Spraw Harmonizacji.

Przed wprowadzeniem MedDRA zarówno organy kontroli leków jak firmy farmaceutyczne korzystały z różnych słowników. W Europie głównie ze słownika WHOART oraz Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, w USA ze słownika COSTART w połączeniu z modyfikacją Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, w Japonii z J-ART. i MEDIS.

Stosowanie odmiennej terminologii w różnych regionach świata powodowało opóźnienia w przekazywaniu danych, a także ich zniekształcanie bądź wręcz utratę. Firmy farmaceutyczne spotykały się z różnymi wymaganiami poszczególnych organów kontroli leków i same miały trudności w analizie własnych raportów nadsyłanych z różnych rejonów.

Ujednolicenie terminologii ułatwiło prace związane z rejestracją produktów, ocenę dokumentacji zarówno przed- jak i porejestracyjnej.

Słownik obejmuje terminy stosowane we wszystkich fazach badań klinicznych produktów leczniczych i wyrobów medycznych, zawiera słownictwo dotyczące chorób, objawów, diagnostyki, modyfikacji funkcji fizjologicznych, badań laboratoryjnych/analitycznych, procedur medycznych i operacji, historii choroby, a także określeń dotyczących zachowań i nawyków mających związek ze zdrowiem takich jak palenie i picie alkoholu, narażenie na substancje toksyczne itd. Tak więc terminologią tą można posługiwać się przygotowując dokumentację badań klinicznych, raporty o działaniach i zdarzeniach niepożądanych, procedury rejestracyjne produktów leczniczych, informację o leku.

W słowniku MedDRA zawartych jest wiele terminów, które obecne są w innych słownikach, ale ich sposób uporządkowania może być inny. MedDRA nie zawiera natomiast nazw produktów leczniczych i wyrobów medycznych, sprzętu, opisu badań, terminów demograficznych. Terminy dotyczą głównie określeń potrzebnych przy opisie stanu zdrowia indywidualnego pacjenta.

Zależności między terminami można podzielić na trzy grupy:

- równoważność - nazwy synonimowe
- hierarchiczność w zależności od poziomu ogólności czy szczegółowości – 5 poziomów
- grupy skojarzeń np. różne objawy pasujące do tej samej diagnozy (nadwrażliwość- której przejawem może być zarówno wstrząs anafilaktyczny jak agranulocytoza czy katar sienny)

Struktura hierarchiczna terminów przedstawia się następująco:

System Organ Class (SOC)
High Level Group Term (HLGT)
High Level Term (HLT)
Preferred Term (PT)
Lowest Level Term (LLT)

Słowa zbioru Lowest Level Terms a terminy zalecane - Preferred Terms

Terminy zgromadzone jako LLT są najbardziej szczegółowe i służą do opisu pojedynczych przypadków, zawierają nazwy synonimowe (np. *angina pectoris* - choroba niedokrwienna serca). Mogą stanowić różny rodzaj zapisu np. zespół nabytego upośledzenia odporności – pełna nazwa i AIDS- powszechnie znany skrót, różną kolejność słów w tym samym terminie np. *biopsy tongue* i *tongue biopsy*.

Każdemu LLT odpowiada jeden termin zalecany - PT, natomiast nie ma ograniczeń liczby LLTs, które mogą być przyporządkowane jednemu PT. PT musi należeć chociaż do jednego SOC.

Możliwość wprowadzenia każdego prawidłowego terminu zmniejsza rolę subiektywnego wyboru i poszerza możliwości analizy danych, także dawnych, stąd możliwość korzystania z dawno utworzonych baz danych. LLT może nie być przetłumaczalny na wszystkie języki, zachowując specyficzność charakterystyczną dla jakiegoś regionu.

LLT może w sposób bardziej precyzyjny i specyficzny określać dany stan niż PT.

Obowiązuje zasada, by znaleźć LLT najbardziej odpowiadający opisowi zgłoszonych powikłań, natomiast PT służy do analizy porównawczej kilku raportów.

PT określa pojedynczy objaw, chorobę, wskazanie, badanie, operację itd., powinien być jednoznaczny i uniwersalny - stosowany w różnych krajach.

Zbiór High Level Terms

HLT przyporządkowuje terminy zalecane (PT) konkretnemu terminowi anatomicznemu, fizjologicznemu, etiologicznemu lub czynnościowemu np. HLT to *pulmonary oedemas*, *upper respiratory tract neoplasms*. Ponieważ określa grupę zjawisk nie służy do opisu pojedynczych przypadków, a do prezentacji danych. HLT musi być przyporządkowany chociaż do jednego SOC poprzez HLGT.

Zbiór High Level Group Terms

HLGT grupuje HLTs w odniesieniu do anatomii, patologii, etiologii lub czynności Np. HLGT – *vascular hypertensive disorders* odnosi się do HLT – *accelerated and malignant hypertension, pregnancy associated hypertension, pulmonary hypertension* itd. Tak jak HLTs służy do opisu danych, tyle że w jeszcze szerszym kontekście.

Podział System Organ Class

SOC grupuje terminy na najwyższym poziomie ogólności m.in według etiologii np. infekcje, umiejscowienie objawów np. *gastrointestinal disorders*, cel np. zabieg chirurgiczny.

SOC musi mieć przyporządkowany chociaż jeden HLGT bez ograniczenia liczby odnoszących się do niego HLT. SOC to np. *cardiac disorders, reproductive system and breast disorders*.

“Poziomy” sposób uporządkowania terminów –Special Search Categories

Obok przyporządkowania hierarchicznego przydatne jest przyporządkowanie grupujące terminy na zasadzie skojarzeń. Są to specjalne kategorie przeszukiwania –*Special Search Categories* obejmujące PTs z różnych SOC np. takim SSCs jest termin krwotoki, ból, obrzęki.

Dane z marca 2004 r. obejmują następujące liczby terminów poszczególnych typów:

SOC –26

HLGT – 332

HLT – 1 681

PT –16 449

LLT – 61 204

SSC-13

Słownik MedDRA jest bardzo drogi, agencje rejestracyjne otrzymują go bezpłatnie, natomiast dla firm udostępniany jest odpłatnie.

Istnieje jednak możliwość otrzymania go za niższą cenę dla małych i bardzo małych przedsiębiorstw.

Europejska Agencja Leków zachęca kraje członkowskie do tłumaczenia MedDRA na języki narodowe. Nie ma takiego tłumaczenia na język polski. Organy kontroli leków mają obowiązek posługiwaniem się uzgodnioną terminologią medyczną nie tylko przy przesyłaniu raportów, ale także przy opracowywaniu druków informacyjnych np. Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Urząd Rejestracji przygotowuje się do pełnego uczestnictwa w systemie elektronicznego przekazywania danych. Wymaga to instalacji, opracowywanego aktualnie programu komputerowego, pozwalającego na przesyłanie danych w wymaganym formacie XML, spełnieniu wszystkich standardów, w tym bezpiecznego przesyłania poufnych danych.

Uruchomienie programu pozwoli także na zgodny z wymaganiami odbiór raportów przekazywanych przez firmy farmaceutyczne. Datą „graniczną”, gdy program musi być gotowy jest narzucony przez Dyrektywę, wspomniany już na początku listopad 2005 r. Przekazywanie drogą elektroniczną przez 25 krajów setek czy tysięcy raportów dziennie wymaga starannego przygotowania wszystkich uczestników systemu i trudno w dniu dzisiejszym przewidzieć wszystkie aspekty przedsięwzięcia i związane z nim trudności.

Do elektronicznego przekazywania danych przygotowują się też firmy farmaceutyczne.

Część firm globalnych już uczestniczy w systemie Eudravigilance.

Zmianie nie ulega sposób zgłaszania opisów powikłań farmakoterapii przesyłanych przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej.

Nadal do przekazania danych służy tradycyjny „papierowy” formularz (tzw. żółta karta) opracowany przez naszą jednostkę, dwa formularze międzynarodowe CIOMS – w wersji polskiej lub angielskiej lub jakikolwiek inny, pod warunkiem umieszczenia w nim wszystkich potrzebnych danych.

Do obowiązków Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych należy:

- ocena przyczynowo-skutkowa każdego przypadku z terenu Polski
- wprowadzenie danych o każdym przypadku do komputerowej bazy danych
- przetłumaczenie opisu na język angielski, z wykorzystaniem obowiązującej terminologii słownika MedDRA
- przesłanie do centralnej bazy danych WHO w Uppsali, drogą elektroniczną co najmniej 4 razy w roku wprowadzonych do bazy danych raportów

- przesyłanie do Europejskiej Agencji Leków, drogą elektroniczną, co dwa tygodnie wykazu przypadków o ciężkich niepożądanych działaniach związanych ze stosowaniem produktów zarejestrowanych w procedurze centralnej stwierdzonych i opisanych u polskich pacjentów – obowiązuje od maja 2004 r. do listopada 2005 r.
- przesyłanie do Europejskiej Agencji Leków, w ramach systemu Eudravigilance, niezwłocznie i nie później niż w ciągu 15 dni kalendarzowych od powzięcia informacji o wystąpieniu powikłania wszystkich raportów o ciężkich niepożądanych działaniach produktów leczniczych u polskich pacjentów – od listopada 2005 r.

Po pierwsze bezpieczeństwo!

Działania niepożądane leku decydują nie tylko o bezpieczeństwie terapii, ale mają ogromny wpływ na dochody i wartość firmy. Kiedy w sierpniu 2001 r. Bayer wycofał z rynku Baycol (w Polsce – Lipobay), lek obniżający poziom cholesterolu ceny akcji firmy spadły prawie o 18%.

Wykazanie, że Plavix (clopidogrel) mimo, iż niewiele bardziej skuteczny od kwasu acetylosalicylowego w zmniejszaniu ryzyka ataku serca, udaru czy miażdżycy tętnic rzadziej powoduje krwawienia z przewodu pokarmowego sprawiło, że zaczął przynosić producentowi największe zyski a całkowita wielkość sprzedaży wzrosła o 14.8% w 2002 r.

Koszt utrzymywania na rynku leków powodujących ciężkie działania niepożądane jest znaczący, ale firmy farmaceutyczne wolą kontynuować badania nad produktami wykazującymi niekorzystny profil bezpieczeństwa niż przerwać je na etapie testów.

Umiejętne zarządzanie ryzykiem pozwala na wytworzenie przynoszących zyski leków o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, bez utraty zainwestowanych milionów dolarów i uszczerbku na reputacji firmy.

Leki tradycyjnie oceniane są z punktu widzenia bezpieczeństwa i skuteczności, w badaniach klinicznych szczególne znaczenie ma bezpieczeństwo terapii.

Przeprowadzone przez Harvard Medical School oraz amerykańską organizację konsumencką Public Citizen badanie wykazało jednak, że 45 z 548 leków, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez FDA w latach 1975-1999 zawierało w swoich drukach informacyjnych co najmniej jedno ostrzeżenie (black box) a 16 z nich wycofano z rynku z powodu zagrożenia bezpieczeństwa, w tym 8 w czasie pierwszych dwóch lat.

Ocenia się, że 20% nowych leków wykazuje ciężkie czy zagrażające życiu działania niepożądane, które ujawniają się dopiero po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Według FDA liczba leków wycofanych z rynku ze względu na bezpieczeństwo utrzymuje się na stałym poziomie przez ostatnie 20 lat, ale ich wartość rynkowa znacząco wzrosła. W raporcie dotyczącym przemysłu farmaceutycznego opracowanym przez IBM Business Consulting Services oceniono, że wycofanie z rynku 12 leków w latach 1997-2001 spowodowało stratę potencjalnej wartości sprzedaży ocenianą na więcej niż 11 miliardów dolarów (Baycol/ Lipobay mógł przynieść 880 milionów dolarów w 2001 r. a Rezulin (troglitazon) czy Lotronex (alosetron) co najmniej 1 miliard dolarów rocznie). Oprócz utraty przyszłych dochodów firma może zostać obciążona kosztami roszeń finansowych ze strony pacjentów (po wycofaniu z rynku preparatu Baycol/ Lipobay wartość roszeń finansowych wobec producenta oszacowano na 10.8 miliardów dolarów).

Według szacunków the Centre for Medicines Research International (CMR) coraz mniej związków chemicznych poddawanych badaniom klinicznym uzyskuje dopuszczenie do obrotu (w fazie I: 11% 1996-1998, 23% 1994-1996, 15% 1995-1997), ale w szczególności dotyczy to fazy III (spadek z 88% w 1994 r. do mniej niż 50% w 1998 r.). Zatrzymanie badania na tym etapie jest bardzo kosztowne, gdyż średni koszt badań nad nowym lekiem

szacowany jest średnio na 802 miliony dolarów, z czego koszt przeprowadzenia fazy III stanowi 31% tej kwoty.

Firmy zwlekają z wycofaniem leku o niekorzystnym profilu bezpieczeństwa z wielu powodów. Jednym z nich jest brak danych o bezpieczeństwie. By skrócić czas badań klinicznych firmy nie czekają na wyniki wcześniejszej fazy i rozpoczynają następną a firmy, które posiadają potrzebne informacje nie mają właściwego systemu do ich zbierania i oceny. Dane gromadzone są w różnych rozłącznych systemach, nie są dostępne w formie łatwej do analizy. Ułatwieniem mogą być elektroniczne bazy danych badań klinicznych oraz elektroniczne przesyłanie zgłoszeń działań niepożądanych.

Tradycyjnie 80% środków przeznaczanych na monitorowanie niepożądanych działań leków wydawanych jest po wprowadzeniu leku na rynek, pozostałe 20% w czasie badań klinicznych. Ta proporcja stopniowo ulega zmianie, ale w większości przypadków w projektach badawczych dział nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii uczestniczy zbyt późno i w zbyt małym zakresie.

Brak obiektywizmu wśród naukowców, badających lek sprawia, że sygnały dotyczące bezpieczeństwa są bagatelizowane.

Działy sprzedaży i marketingu często wywierają nacisk na dział badawczy by podkreślał zalety badanego produktu i umniejszał ryzyko związane z jego stosowaniem.

Firmy obawiają się także, że przez wycofanie produktu z rynku zmniejszy się jej prestiż a w konsekwencji przyszłe dochody, szczególnie jeśli asortyment produktów jest niewielki. Powstają pytania jak zidentyfikować leki o potencjalnie niekorzystnym profilu bezpieczeństwa na wczesnym etapie badań oraz czy zwiększać bezpieczeństwo jego stosowania czy zatrzymać badania.

Autorzy artykułu uważają, że pomocna jest jedna baza danych, elektroniczne przekazywanie informacji i właściwa organizacja pracy. Dane z badań klinicznych pochodzące z różnych źródeł powinny być gromadzone w jednej bazie danych dostępnej tak w firmie jak i poprzez sieć elektroniczną. Dział badań klinicznych oraz działy z nim współpracujące wprowadzałyby do bazy informacje o bezpieczeństwie i skuteczności leku a korzystanie z bazy uzależnione byłoby od prawa udzielonego dostępu. Taka wymiana informacji ułatwia projektowanie i prowadzenie badań, umożliwia przegląd danych, symulacje, tworzenie modeli. Najlepsze systemy pozwalają na automatyzację powtarzalnych czynności np. zgłaszanie działań niepożądanych.

Badanie przeprowadzone przez IBM wykazuje, że w niektórych firmach pracownicy zajmujący się bezpieczeństwem stosowania leku podlegają kierownikowi działu badań klinicznych, w innych kontroli jakości lub działu badawczego. Dużym firmom zaleca się utworzenie stanowiska kierownika działu badawczego o zasięgu międzynarodowym, który informowałby zarząd o przypadkach ciężkich działań niepożądanych powodowanych przez lek. W ten sposób minimalizowany byłby potencjalnie negatywny wpływ na prestiż firmy i ceny jej akcji.

Oprócz przejrzystego sposobu raportowania do kierownictwa ważna jest dobra komunikacja pomiędzy działami, w szczególności dział monitorowania działań niepożądanych powinien współpracować z działem badań klinicznych, badawczym, produkcji, marketingu, sprzedaży i działem prawnym. Ocena leków z perspektywy akcjonariuszy dokonywana przez niezależnych ekspertów zmniejsza ryzyko kontynuowania badań nad lekiem o niekorzystnym profilu bezpieczeństwa, ale istnieje niebezpieczeństwo opierania się w procesie decyzyjnym wyłącznie na opinii ekspertów.

Istotne jest rozróżnienie ryzyka, na które nie ma się wpływu i skupienie się na zarządzaniu ryzykiem, na które można oddziaływać. Oprócz stworzenia właściwej organizacji pracy, zastosowanej techniki należałoby zdefiniować dla każdego leku poziom akceptowalnego ryzyka, sposób informowania o ryzyku oraz strategię zarządzania ryzykiem.

Podjęcie decyzji dotyczących bezpieczeństwa na jak najwcześniejszym etapie badań nad lekiem przynosi nie tylko oszczędności, ale także wzrost dochodów firmy. Przykładem może być, obok wspomnianego wyżej preparatu Plavix (clopidogrel), Zantac (ranitidinum), który wyparł z rynku Tagamet (cimetidinum) i stał się najpopularniejszym lekiem stosowanym w terapii choroby wrzodowej. Nie jest on bardziej skuteczny od produktu konkurencyjnego, ale powoduje nieznacznie mniej działań niepożądanych.

Na podstawie: Scrip Magazine July/August 2003; 17

System monitorowania niepożądanych działań produktów leczniczych – sprawozdanie obejmujące okres od 1.10.2002 r do 15.12.2004 r.

Od dnia, gdy Ośrodek Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przeniesiony został z Instytutu Leków do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych minęło ponad dwa lata. Zgodnie z obowiązującymi przepisami Urząd Rejestracji odpowiedzialny jest za działanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Do powinności tej instytucji należy m.in. prowadzenie ewidencji raportów opisujących przypadki związane ze stosowaniem produktów leczniczych u polskich pacjentów.

Obok Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, działającego od ponad 30 lat jako polski ośrodek narodowy istnieje kilka niezależnych ośrodków regionalnych. Między Urzędem Rejestracji a tymi jednostkami, stworzonymi w Akademiach Medycznych nie istnieje żadna forma zależności. Każdy z nich prowadzi aktywność zgodnie z własnymi, odrębnymi planami. Z tym większą wdzięcznością pragniemy podziękować pracownikom tych jednostek, że przekazują zebrane przez siebie opisy przypadków powikłań polekowych do naszego Wydziału.

Od 1 października 2002 r. do 15 grudnia 2004 r. otrzymaliśmy 77 raportów z Krakowa, 46 z Poznania, 29 z Łodzi i 1 zgłoszenie z Warszawy. Liczymy również na współpracę z tworzącym się ośrodkiem we Wrocławiu.

Mimo zmian w przepisach, w tym nałożenia na lekarzy prawnego obowiązku zgłaszania stwierdzanych u pacjentów działań niepożądanych, liczba raportów z monitorowania spontanicznego nie ulega zasadniczemu zwiększeniu. Wzrasta natomiast liczba raportów zbieranych przez przedstawicieli firm farmaceutycznych.

Łącznie w omawianym okresie do Urzędu Rejestracji przekazano 1815 zgłoszeń, w tym 453 raporty bezpośrednio od fachowych pracowników opieki zdrowotnej (łącznie z przypadkami nadesłanymi przez centra regionalne) – gros opisów przypadków przygotowały więc firmy farmaceutyczne.

Około 15% z raportów to zgłoszenia pochodzące z tzw. rejestrów ciąży. Przypadki dotyczące stosowania leków przez kobiety w ciąży podlegają szczególnemu nadzorowi, ponieważ wiedza na temat bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych w tym okresie jest w najlepszym przypadku niepełna, a zwykle bardzo ograniczona. Sytuacje, gdy kobieta, z powodu przewlekłej lub nagłej choroby musi zażywać leki w ciąży nie są rzadkie. Zdarza się też, że kobieta zażywa leki w pierwszym okresie ciąży nie zdając sobie jeszcze sprawy ze swego odmiennego stanu. Cenne są więc wszystkie dane o przebiegu ciąży, porodu, położu i stanu płodu i noworodka, bo wzbogacają one wiedzę i pozwalają na bezpieczniejsze leczenie.

Z równą skrupulatnością zbierane są informacje o ujemnym wpływie produktu na ciążę i płód jak i dane o braku takiego wpływu. Tym samym rejestr składa się z typowych raportów o niepożądanych działaniach leku i z raportów o braku takiego działania.

Mała liczba zgłoszeń nie upoważnia do wyciągania wniosków, np. analizy raportów dotyczących poszczególnych grup farmakologiczno-terapeutycznych.

Chcielibyśmy, dokonując subiektywnego wyboru, podzielić się informacją o kilku wybranych przypadkach.

W pierwszej kolejności pragniemy zwrócić uwagę na 5 raportów zgłoszonych przez ośrodek w Krakowie, opisujących zaburzenia ze strony układu nerwowego u dzieci leczonych z powodu infekcji dróg oddechowych chlorowodorkiem promazyny (preparat Diphergan). Raporty dotyczyły dzieci od 11 miesiąca życia do 6 lat, u których stwierdzono drgawki, drżenia kończyn, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia równowagi, niezdolność do ruchów, senność, dezorientację, podwójne widzenie, omamy. Objawy i dolegliwości ustępowały po zaprzestaniu stosowania leku. Wymienione objawy są znane, opisane są także w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania produktu.

Wobec większego prawdopodobieństwa ciężkich działań niepożądanych, zwłaszcza drgawek u dzieci, w porównaniu do dorosłych zaleca się szczególną ostrożność w przypadku stosowania promazyny u małych dzieci. Producent nie zaleca przepisywania leku pacjentom poniżej 2 roku życia.

Spośród zgłoszonych do Urzędu Rejestracji w ciągu ostatnich dwóch lat opisów powikłań polekowych 211, czyli 11,6 % dotyczyło niepożądanych działań u dzieci i młodzieży do 18 roku życia.

Do najcięższych należały reakcje skórne, które rozwinęły się w czasie stosowania lamotryginy. Cztery zgłoszenia dotyczyły pacjentów w wieku 8, 11, 16 i 17 lat.

U 8-letniego chłopca w 10 dobie podawania leku wystąpiły objawy skórne, które rozwinęły się w zespół Lyella. Dziecko od 3 roku życia leczono kwasem walproinowym. Z powodu nasilenia częstości napadów padaczkowych dodatkowo zaczęto podawać lamotryginę. W chwili przyjęcia pacjenta do szpitala jego stan był ciężki. Lek odstawiono. Po 12 dobach chłopca wypisano do domu ze śladowymi zmianami skórnymi.

U 11 letniej dziewczynki po podaniu lamotryginy wystąpiły zmiany skórne zdiagnozowane jako toksyczne zapalenie skóry, będące przyczyną hospitalizacji. Oprócz lamotryginy dziecku podawano Methiovit i Sylimarol z powodu podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych. Po odstawieniu lamotryginy objawy ustąpiły z następstwami.

U 16 letniej pacjentki po 3 tygodniach od rozpoczęcia stosowania lamotryginy wystąpiła wysypka grudkowo-plamista, obrzęk twarzy, wysoka temperatura, umiarkowana duszność, zaburzenia czynności wątroby. Stan chorej określono jako umiarkowanie ciężki. Po 10 dobach objawy ustąpiły. Dziewczynce podawano również preparat zawierający kwas walproinowy.

U 17 letniej chorej leczonej jednocześnie kwasem walproinowym, po 2 tygodniach od rozpoczęcia podawania lamotryginy wystąpił zespół Lyella. Pacjentkę hospitalizowano. Nie podano ostatecznego wyniku leczenia.

Opisane objawy są znane. Wiadomo, że ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji skórnych związanych ze stosowaniem lamotryginy jest większe u dzieci a także w przypadku jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu walproinowego. Od lat przypomina się o konieczności przerywania stosowania lamotryginy, gdy pojawią się pierwsze reakcje skórne, by zapobiec rozwojowi cięższych powikłań. Informacja o zagrożeniu wystąpienia toksycznej nekrolizy naskórka i zespołu Stevens-Johnsona zamieszczona jest w charakterystyce produktu leczniczego.

Z powodu bardzo małego udziału lekarzy w zgłaszaniu niepożądanych działań leków trudno oszacować liczbę przypadków i częstość występowania podobnych powikłań u polskich pacjentów. Pełniejsze dane z Polski umożliwiłyby porównania profilu bezpieczeństwa różnych produktów leczniczych stosowanych w tej samej jednostce chorobowej w rodzimej populacji.

Nowe informacje o lekach, w tym o zagrożeniach związanych z ich stosowaniem czerpiemy głównie z zagranicy.

Na zakończenie zwracamy uwagę na przypadek, 45 letniej kobiety leczonej z powodu zakażenia dróg rodnych przez 10 dni gałkami dopochwowymi z chloramfenikolem i nystatyną. Po tygodniu od zakończenia terapii u pacjentki, ze względu na osłabienie wykonano podstawowe badania laboratoryjne. Stwierdzono niedokrwistość (liczba erytrocytów wynosiła $2,3 \times 10^{12}/l$). Wynik analogicznego badania przeprowadzonego kilka miesięcy wcześniej wynosił $4,6 \times 10^{12}/l$. Pacjentkę przyjęto do szpitala w celu ustalenia przyczyny niedokrwistości. Przeprowadzone badania nie pozwoliły na ustalenie diagnozy. Stwierdzono, że najprawdopodobniej niedokrwistość wystąpiła w wyniku stosowania chloramfenikolu w globulkach dopochwowych.

Przepisy określają, jakie dane powinien zawierać opis przypadku by był on ważny. Minimum informacji to pełne dane fachowego pracownika opieki zdrowotnej, umożliwiające kontakt z nim, dane identyfikujące pacjenta – np. inicjały, płeć, wiek, nazwa przynajmniej jednego zastosowanego produktu leczniczego, wymienienie chociaż jednej reakcji niepożądaney. Często dane te są zbyt skąpe do przeprowadzenia analizy przyczynowo skutkowej między zaordynowanym lekiem a stwierdzonym działaniem niepożądanym. W raporcie zawierającym tzw. minimum informacji brak jest danych o przyczynie zastosowania produktu, drodze podania leku, czasie jego stosowania, dawkowaniu, współistniejących chorobach, jednocześnie przyjmowanych lekach, itd. Zarówno nasz Wydział jak i ośrodki regionalne otrzymujące raport zwracają się w takich przypadkach do osoby, która zgłosiła przypadek o dodatkowe dane. Nie zawsze udaje się uzupełnić dane, nie każda osoba, proszona o odpowiedź na szczegółowe pytania ma czas i chęć dalszej współpracy. Dziękujemy więc wszystkim, którzy zechcieli nam pomóc w takich przypadkach.

Wszystkie nadesłane raporty po ich analizie przesyłamy cztery razy do roku do centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdującej się w Uppsali.

Na zakończenie przekazujemy adresy, pod które można wysyłać opisy przypadków:

1. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
03-736 Warszawa, ul. Żąbkowska 41,
tel. (022) 49 21 300, -301, -302, -304, -305, -306, faks (022) 49 21 309
2. Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii CM UJ w Krakowie,
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
tel./faks (012) 424 88 83
3. ZOZ dla Szkół Wyższych w Łodzi, Wojewódzkie Centrum Informacji o Lekach i Farmakologii,
ul Rewolucji 1905 r. 37/39, 90-214 Łódź,
tel. (042) 632 31 13
4. Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych w Poznaniu,
Zakład Farmakologii Klinicznej Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej im. K Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Długa 1/2 61-848 Poznań,
tel./faks (061) 853 31 61

5. Regionalny Ośrodek Monitorowania Niepożądanych Działań Leków w Warszawie,
Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej Akademii Medycznej,
Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-325 Warszawa,
tel./faks (022) 826 21 16

6. Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków
przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu,
ul. Bujwida 44, 50 – 345 Wrocław,
tel./faks (071) 328-61-70