Zarządzanie sygnałami: nowe obowiązki i narzędzia dla podmiotów odpowiedzialnych – czyli jak przygotować się do realizacji prawnego obowiązku stałego monitorowania bazy danych *EudraVigilance*

Bartłomiej Ochyla¹, Adam Przybyłkowski²

¹ Dział Bezpieczeństwa Farmakoterapii, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Warszawa

² Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Adres do korespondencji: Adam Przybyłkowski, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Stefana Banacha 1a, 02-097 Warszawa, e-mail: aprzybylkowski@wum.edu.pl

Wstęp

System nadzoru nad bezpieczeństwem (a właściwie zagrożeniami) stosowania produktów leczniczych jest narzędziem wykorzystywanym przez podmioty odpowiedzialne oraz właściwe organy do wypełniania zadań i obowiązków prawnych wymienionych m.in. w rozdziale 21 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, mającym na celu monitorowanie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, a także wykrywanie wszelkich zmian w korzyściach i ryzyku związanych z ich stosowaniem [1, 2].

Rolą takiego systemu jest m.in. identyfikacja nowych i/lub zmienionych zagrożeń związanych ze stosowaniem danego leku. Zadanie to jest realizowane poprzez ciągłe działanie, które opiera się na wykrywaniu i analizie sygnałów bezpieczeństwa produktów leczniczych lub substancji czynnych.

Sygnał, zgodnie z definicją zawartą w rozporządzeniu wykonawczym Komisji (UE) nr 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r., oznacza informację pochodzącą z jednego lub wielu źródeł, w tym z badań obserwacyjnych i eksperymentalnych, z których wynika nowy, potencjalny związek przyczynowy lub nowy aspekt znanego związku pomiędzy interwencją a zdarzeniem lub zestawem powiązanych zdarzeń, niepożądanych lub korzystnych, i która zostanie uznana za wystarczająco prawdopodobną,

Signal management: new responsibilities and tools for marketing authorisation holders – how to prepare for the legal obligation the continuous monitoring of the EudraVigilance database · On 22 February 2018 a pilot period of one year monitoring of EudraVigilance database (EV) by marketing authorisation holders (MAHs) was started. During this process MAH is obligated to continuously monitor the data available in EV with a frequency proportionate to the identified risk, the potential risks and the need for additional information. It should be highlighted that a pilot concerns only these MAHs whose products contain the active substances or their combinations included in the list of active substances involved in the pilot. Please note that the EV database is not the only data source used to signal detection. Continuous monitoring of the EV database should be carried out in parallel with the analysis of other data sources, including the MAH database. This task is a big challenge, especially for small pharmaceutical companies.

Keywords: signal detection, EudraVigilance database, continuous monitoring, marketing authorization holder responsibilities.

© Farm Pol, 2018, 74(5): 309–315

aby uzasadnić działanie weryfikacyjne. Obecnie baza EudraVigilance monitorowana jest wyłącznie w celu wykrywania sygnałów o wystąpieniu działania niepożądanego [3].

Idealny system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych powinien identyfikować sygnały szybko i efektywnie [1].

Źródła danych w procesie wykrywania sygnału

Sygnały mogą pochodzić z różnych źródeł i obejmują informacje dotyczące stosowania produktów leczniczych oraz wyników ich stosowania, w tym jakości produktów, danych klinicznych i nieklinicznych oraz potencjalnych sytuacji specjalnych, takich jak np. ekspozycja na produkt leczniczy w czasie ciąży czy stosowanie leku poza wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Powyższe informacje mogą pochodzić z danych zebranych w trakcie badań klinicznych (*clinical trials reports*) lub monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych w okresie po otrzymaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym informacje z raportów spontanicznych pochodzących od fachowych pracowników ochrony zdrowia, pacjentów, ich przedstawicieli ustawowych lub opiekunów faktycznych (*spontaneous reports*), literatury naukowej lub zorganizowanych systemów gromadzenia danych, np. badań realizowanych po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (*solicited reports*) [4].

Każde z wymienionych wyżej źródeł potencjalnych sygnałów ma swoje wady i zalety. Badania kliniczne zazwyczaj obejmują populacje pacjentów, których wielkość próby jest zwykle zbyt mała i niezbyt zróżnicowana, aby wykryć rzadko występujące działania niepożądane [1, 5]. Wysoce kontrolowane, eksperymentalne środowisko badań klinicznych nie odzwierciedla codziennej praktyki stosowania leków i populacji, w której lek jest powszechnie stosowany po wprowadzeniu na rynek [1]. Warunki, w których produkty lecznicze są stosowane w fazie po wprowadzeniu do obrotu mogą być bardziej zróżnicowane. Warunki badania klinicznego mogą nie odzwierciedlać potencjalnych błędów związanych z dawkowaniem leku, okresem stosowania, drogą podania, a także zmienności związanych z wiekiem pacjenta, stosowaniem poza wskazaniami (*off label use*) lub potencjalnymi interakcjami z innymi lekami lub produktami [5, 6]. Dodatkowo, stosunkowo krótki czas obserwacji uczestników badania klinicznego uniemożliwia obserwację zdarzeń niepożądanych o długim okresie latencji, np. nowotworów [1].

Ze względu na wyżej wspomniane ograniczenia danych pochodzących z badań klinicznych analiza zgłoszeń uzyskanych po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stanowi bardzo ważne źródło informacji w procesie wykrywania sygnałów. Niemniej jednak zgłoszenia te również posiadają kilka powszechnie znanych ograniczeń. Do kluczowych ograniczeń raportów spontanicznych należy brak bezpośrednich danych na temat ekspozycji na dany produkt, co

utrudnia oszacowanie związku przyczynowego i ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego. Trudności spowodowane są również przez różnice w jakości dostarczanych informacji oraz brakujące lub błędnie raportowane dane [7].

Ważnym źródłem zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych jest literatura naukowa. Pontes i wsp. wskazują, że dane pochodzące z analizy literatury naukowej są szczególnie istotne w kontekście identyfikacji sygnałów dla niektórych populacji szczególnych, w tym dzieci, osób starszych czy też pacjentów z grup ryzyka. Jako główną przyczynę wyższości raportów literaturowych nad pozostałymi zgłoszeniami spontanicznymi wymienia się znacznie lepszą jakość i szczegółowość raportowanych danych wraz z dostarczeniem wyników badań wspierających diagnozę oraz ocenę związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy reakcją a zastosowaniem leku. Pracownicy naukowi zwykle są zainteresowani publikacją swoich szczególnych i/lub rzadkich przypadków w czasopiśmie naukowych, co przekłada się na jakość publikowanych opisów przypadków działań niepożądanych. Analiza literatury naukowej stanowi bardzo ważny element monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych w okresie po otrzymaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Jako potwierdzenie tej tezy autorzy pracy przedstawia kilka sygnałów bezpieczeństwa, w których doniesienia literatury naukowej stanowiły istotną wartość dowodową wykrytego sygnału [6]. Przykładem może być związek pomiędzy leczeniem chlorowodorkiem tamsulozyny a ryzykiem wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tętnówki (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS), dla którego w literaturze medycznej opublikowano 13 przypadków omawiających potencjalny związek tamsulozyny z IFIS, przy czym w tym samym okresie nie odnotowano żadnego przypadku zgłoszenia spontanicznego [8, 9].

Ze względu na rosnącą w szybkim tempie liczbę raportowanych zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych produktów leczniczych, ich analiza stanowi duże wyzwanie. Ręczna weryfikacja raportów papierowych, która stanowiła podstawę wczesnego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie jest efektywna. Nowoczesne systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, do których napływa rocznie kilkaset tysięcy raportów pojedynczych, funkcjonujące w oparciu o bazy danych zawierające kilka milionów raportów zdarzeń niepożądanych, muszą stwarzać możliwość skutecznego i szybkiego wykrywania, priorytetyzacji i oceny sygnałów. Aby temu sprostać, konieczne jest systematyczne podejście, które łączy metody statystyczne i analityczne z uwzględnieniem oceny klinicznej [1]. Takie podejście opiera

się na okresowym analizowaniu baz danych, np. baz podmiotów odpowiedzialnych, baz agencji narodowych oraz innych organów regulacyjnych lub akademickich ośrodków farmakoepidemiologii. Informatyczny system zbierania i przetwarzania danych wykorzystywany przez unijne organy regulacyjne to *EudraVigilance* (EV). Pierwsza wersja tego systemu została uruchomiona w grudniu 2001 r. Jednym z komponentów tego systemu jest baza EVDAS (*EudraVigilance Data Analysis System*).

Do niedawna bezpośredni dostęp do danych zawartych w tej bazie i narzędzi umożliwiających ich analizę był ograniczony jedynie do właściwych organów regulacyjnych. Z dniem 22 listopada 2017 r. dostęp został przydzielony także innym interesariuszom, w tym podmiotom posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Metodologia analizy danych zawartych w bazie *EudraVigilance* jest opisana w Module IX wytycznych dotyczących dobrych praktyk w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*Guideline on good pharmacovigilance practices*, GVP; Module IX Signal management, Rev. 1) [10, 11].

Wymagania prawne i zasady monitorowania danych zawartych w bazie EV

Przywołując zapisy rozdziału III Rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) nr 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r., posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zobowiązany jest do monitorowania danych zawartych w bazie *EudraVigilance* w zakresie, w jakim ma dostęp do tej bazy danych. Monitorowanie tej bazy musi odbyć się w sposób stały, z częstotliwością proporcjonalną do zidentyfikowanych zagrożeń, potencjalnych zagrożeń, a także potrzeby dostarczenia dodatkowych informacji [3]. Oznacza to, że monitorowanie bazy EV należy realizować równolegle z analizą innych źródeł informacji wykorzystywanych w czasie wykrywania sygnałów, w tym bazy danych MAH. Takie podejście może nieco dziwić, ponieważ dane zawarte w obu bazach (baza MAH vs. EV) w dużym stopniu się pokrywają, ale ma ono na celu monitorowanie danych, które zgodnie z wytycznymi prawnymi nie wymagają przesłania do bazy EV, np. raporty, które nie kwalifikują się do zgłoszenia, ze względu na brak minimalnych informacji niezbędnych do zwalidowania raportu (*non-valid cases*), sytuacje specjalne bez towarzyszących działań niepożądanych (np. ekspozycja na produkt leczniczy w czasie ciąży lub stosowanie produktu poza wskazaniami), istotne zgłoszenia *non-valid* z literatury naukowej (*non-ICSR literature articles*), informacje specyficzne dla konkretnych partii produktu leczniczego (*batch-specific information*).

Powyższe zadania powinny być realizowane bez wyjątku i w taki sam sposób zarówno przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych generycznych oraz podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów innowacyjnych. W konsekwencji, w wielu przypadkach te same dane będą analizowane jednocześnie przez wielu posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tej samej cząsteczki, ale także dodatkowo przez odpowiednie agencje narodowe lub Europejską Agencję Leków.

W rozporządzeniu wykonawczym Komisji (UE) nr 520/2012 nie sprecyzowano częstotliwości monitorowania bazy EV, wskazano jedynie, że częstotliwość ta powinna być proporcjonalna do zidentyfikowanych lub potencjalnych zagrożeń, a także potrzeby dostarczenia dodatkowych informacji, przesuwając pośrednio ciężar podjęcia właściwej decyzji na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wskazówki dotyczące tego aspektu opisane są w Module IX wytycznych dotyczących dobrych praktyk w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Zgodnie z treścią tego dokumentu, częstotliwość monitorowania powinna być uzależniona od wiedzy na temat profilu bezpieczeństwa substancji, biorąc pod uwagę szereg informacji na temat tej cząsteczki, w tym: datę pierwszej rejestracji, potencjalne ryzyka i brakujące informacje zdefiniowane w planie zarządzania ryzykiem (*Risk Management Plan*), ekspozycję na produkt czy też częstotliwość składania okresowego raportu o bezpieczeństwie (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Według GVP monitorowanie danych w bazie *EudraVigilance* jest zalecane minimum 1 raz na 6 miesięcy. Dodatkowo rekomenduje się częstsze monitorowanie dla substancji zawartych w produktach uwzględnionych na liście dodatkowego monitorowania (*list of medicinal products under additional monitoring*), chyba że jedynym powodem umieszczenia na liście był wniosek o realizację badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego przeprowadzanego po wydaniu pozwolenia (*post-authorisation safety study*, PASS). [4]. Prezentowane zalecenia znajdują odzwierciedlenie w wynikach badań realizowanych przez G. Candore i wsp. w ramach projektu PROTECT koordynowanego przez Europejską Agencję Leków. Na podstawie wyników tych badań można stwierdzić, że prawdopodobieństwo wykrycia sygnału maleje wraz z cyklem obecności produktu leczniczego na rynku. W związku z tym wydaje się uzasadnione zwiększenie wysiłku mającego na celu wykrywanie sygnałów dla produktów nowo zarejestrowanych i tych, dla których profil bezpieczeństwa jest mniej znany. Czulość procesu wykrywania

sygnału dla tych produktów można zwiększyć nie tylko przez częstsze monitorowanie danych, ale także przez odpowiednie zmniejszenie progów generujących tzw. sygnał statystyczny (*signal of disproportionate reporting*, SDR). Zazwyczaj jako progi stosowane są dwa wskaźniki: liczba raportów przesłanych do bazy dla konkretnej kombinacji substancja aktywna–działanie niepożądane (*drug event combination*, DEC) oraz wartość dolnej granicy przedziału ufności wybranej statystyki częstości zgłaszania danego działania niepożądanego, np. ROR (*reporting odds ratio*). Wybór odpowiednich progów jest kluczowym elementem statystycznej analizy sygnałów, ponieważ zbyt małe wartości spowodują niezliczoną liczbę DEC do dalszej analizy, natomiast zbyt wysokie uniemożliwią lub odpowiednio opóźnią wykrycie sygnału [10, 12–14].

Faza pilotażowa stałego monitorowania danych zawartych w bazie EudraVigilance przez podmiot odpowiedzialny

Stale monitorowanie danych zawartych w bazie EudraVigilance stanowi duże wyzwanie dla podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w szczególności dla małych firm farmaceutycznych. Uzyskanie z dniem 22 listopada 2017 r. dostępu do bazy EVDAS spowodowało konieczność odpowiedniego przygotowania się do korzystania z niej tak, aby realizować zapisy rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) nr 520/2012.

Etap wstępny powinien uwzględniać aktualizację standardowych procedur operacyjnych, uwzględniających nowe źródło danych w procesie wykrywania sygnału, zapoznanie się z funkcjonowaniem bazy EVDAS, a także raportami stanowiącymi podstawę procesu zarządzania sygnałami, takimi jak np. eRMR (*electronic reaction monitoring report*).

Niezbędne jest również odpowiednie przeszkolenie wszystkich pracowników odpowiedzialnych za zarządzanie sygnałami, z uwzględnieniem wytycznych prawnych oraz zaktualizowanej metodologii procesu zarządzania sygnałem opisanej w Module IX GVP.

Aby umożliwić podmiotom odpowiedzialnym właściwe przygotowanie do realizacji nowego obowiązku prawnego, Europejska Agencja Leków oraz Komisja Europejska uzgodniły ustalenia przejściowe uwzględniające okres karencji (*grace period*) oraz okres pilotażu (*pilot period*).

Pomiędzy 22 listopada 2017 a 21 lutego 2018 r. obowiązywał trzymiesięczny okres karencji umożliwiający wewnętrzne działania przygotowawcze podmiotów odpowiedzialnych, w tym zapoznanie się z nowym systemem EudraVigilance i nowymi

narzędziami wspierającymi monitorowanie tej bazy.

Począwszy od dnia 22 lutego 2018 r. rozpoczął się jednoroczny okres fazy pilotażowej, w czasie której zobowiązania prawne związane z procesem monitorowania danych zawartych w bazie danych EudraVigilance dotyczą jedynie podmiotów odpowiedzialnych posiadających w swoim portfolio produkty zawierające substancje aktywne lub ich kombinacje wymienione na liście substancji czynnych uczestniczących w programie pilotażowym.

W fazie pilotażowej pozostałe podmioty odpowiedzialne także mają dostęp do danych zawartych w EudraVigilance i mogą wykorzystywać je we własnym procesie zarządzania sygnałem. Jednak podmioty te nie podlegają obowiązkowi stałego monitorowania EudraVigilance i informowania organów regulacyjnych o pozytywnie zwalidowanych sygnałach (*validated signals*). Zebrane doświadczenie w okresie fazy pilotażowej zostanie wykorzystane przez Europejską Agencję Leków w celu optymalizacji wdrażania kolejnego etapu działań.

Procedura zarządzania sygnałem

Zarządzanie sygnałem jest realizowane m.in. przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, odpowiednie agencje narodowe oraz Europejską Agencję Leków, a przede wszystkim przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC). Zarządzanie sygnałem obejmuje wykrywanie sygnału (*signal detection*), sprawdzanie sygnału (*signal validation*), potwierdzenie sygnału (*signal confirmation*), analizę i określenie ważności sygnału (*signal analysis and prioritisation*), ocenę sygnału (*signal assessment*) i zalecenia dotyczące działania (*recommendations on signals*) [3]. Każdy z tych etapów jest realizowany przez odpowiednie strony. Obowiązki poszczególnych z nich definiuje zarówno rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) nr 520/2012, jak i Moduł IX wytycznych dotyczących dobrych praktyk w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Wykrywanie sygnału oparte jest na podejściu wielodyscyplinarnym i powinno odbywać się zgodnie z metodologią uwzględniającą charakter danych i charakterystykę, a także rodzaj produktu leczniczego (np. szczepionki i biologiczne produkty lecznicze mogą wymagać specyficznej metodologii wykrywania sygnału). Niezależnie od stosowanej metodologii, proces powinien zawsze uwzględniać analizę wszystkich dostępnych źródeł danych.

Drugim etapem realizowanym przez MAH jest ocena danych, czyli sprawdzanie sygnału i dalsza

jego ocena. Sprawdzanie sygnału, czyli walidacja, to ocena danych stanowiących podstawę wykrytego sygnału w celu zweryfikowania, czy dostępna dokumentacja zawiera wystarczające dowody potwierdzające istnienie nowego potencjalnego związku przyczynowo-skutkowego lub nowego aspektu znanego związku przyczynowo-skutkowego i czy uzasadniona jest dalsza ocena sygnału.

Ocena danych w trakcie procesu zarządzania sygnałem powinna rozpoczynać się od sprawdzenia aktualnej wiedzy na temat analizowanego sygnału/ryzyka. Między innymi należy zweryfikować, w jakim stopniu informacje o niepożądanym działaniu są już zawarte w drukach informacyjnych analizowanego produktu i/lub czy sygnał nie odnosi się do działania niepożądanego już zawartego w ChPL innych produktów leczniczych zawierających tą samą substancję czynną i dopuszczonych w ramach Europejskiego Obszaru Gospodarczego (np. ChPL produktu oryginalnego).

Następnie należy ocenić wartość dowodową sygnału, biorąc pod uwagę liczbę pojedynczych przypadków działań niepożądanych po wykluczeniu duplikatów (szczególnie przypadków o dużej wartości dowodowej, tj. takich, które prezentują związek czasowy, *de-* lub *rechallenge*, wyniki badań, dane potwierdzone przez fachowego pracownika ochrony zdrowia i nie zawierają alternatywnych przyczyn wystąpienia działania niepożądanego); spójność danych (wzorce, analogie pomiędzy przypadkami oraz czas do wystąpienia reakcji); jakość danych oraz dokumentację przypadków; prawdopodobieństwo istnienia związku przyczynowo-skutkowego; dostępne dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne na temat leku; patofizjologię choroby oraz inne potencjalne czynniki zakłócające, weryfikując tym samym różne koncepcje etiologii działania niepożądanego.

Kolejny krok obejmuje analizę kontekstu i znaczenia klinicznego, biorąc pod uwagę ciężkość, wynik i odwracalność reakcji, potencjalne interakcje oraz reakcje, które mogą być szczególnie istotne w kontekście pacjentów z grup ryzyka, np.: dzieci, osób starszych, kobiet w ciąży [4].

Ocena danych wspierających sygnał przeprowadzana jest podczas niemal każdego etapu procesu zarządzania sygnałem, od wykrywania sygnału do oceny sygnału. Jednak należy podkreślić, że ważność każdego źródła danych, poziom szczegółowości analizy danych oraz cel i zakres oceny mogą się różnić w zależności od etapu. Na przykład podczas walidacji sygnału ocena danych powinna mieć na celu podjęcie decyzji, czy dalsza analiza jest konieczna, w związku z czym na tym etapie należy skupić się na sprawdzeniu, czy sygnał odzwierciedla nowe informacje i oszacowaniu czy związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zastosowaniem

leku a wystąpieniem reakcji niepożądaną jest przynajmniej możliwy [15].

W toku dalszej oceny sygnału należy podjąć decyzję, czy potrzebne są działania regulacyjne. Etap ten uwzględnia możliwie szeroką i szczegółową analizę zwalidowanego sygnału, z uwzględnieniem wszystkich dostępnych źródeł informacji, w tym literatury naukowej, bazy danych firmy (*raporty non-valid*, sytuacje specjalne), danych z badań klinicznych i nieklinicznych, czy też badań przeprowadzonych po dopuszczeniu do obrotu, np. PASS (*post-authorisation safety study*). Źródła te mogą pomóc w identyfikacji efektów klasy lub zwiększonej wrażliwości wśród określonych podgrup pacjentów. Zalecana jest analiza w szerszym zakresie niż tylko z uwzględnieniem DEC na poziomie PT słownika MedDRA. Warto rozważyć analizę z uwzględnieniem SMQ (*Standardised MedDRA Query*) i/lub produktów z tej samej klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej [4, 15].

Dokonawszy oceny, podmiot odpowiedzialny może uznać sygnał za fałszywy i go odrzucić (*refuted signal*) lub stwierdzić, że istnieje nowe lub zmienione ryzyko i/lub że sygnał wymaga dalszej analizy przez właściwe organy regulacyjne. W przypadku tej drugiej opcji, dzień w którym podmiot odpowiedzialny stwierdza, że sygnał odzwierciedla nowe lub zmienione ryzyko i/lub że sygnał wymaga dalszej analizy przez właściwe organy regulacyjne (w praktyce jest to dzień ukończenia oceny sygnału przez MAH) uznaje się za „Dzień 0” (*day 0*). Od tego dnia liczony jest czas na podjęcie odpowiednich działań przez MAH, w związku z wykrytym i pozytywnie zwalidowanym sygnałem [4].

Opcje proceduralne w zakresie powiadamiania właściwych organów regulacyjnych o sygnałach wykrytych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w oparciu o monitorowanie bazy danych EudraVigilance

Zgodnie z Art. 21 rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) nr 520/2012, w przypadku gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wykryje nowy sygnał w wyniku monitorowania bazy danych *EudraVigilance*, sprawdza go (waliduje) i niezwłocznie powiadamia o tym Agencję i właściwe organy krajowe. Powiadomienie może być zrealizowane za pomocą jednej z czterech proponowanych opcji, tj. jako pilna kwestia dotycząca bezpieczeństwa, poprzez złożenie zmiany rejestracyjnej, omówienie sygnału w ramach okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR) lub za pośrednictwem niezależnego zawiadomienia o wykryciu sygnału [3, 4].

Pilna kwestia dotycząca bezpieczeństwa (*emerging safety issue*)

Jeżeli w trakcie analizy dowolnego źródła danych podmiot odpowiedzialny wykryje zagrożenie, które zgodnie z definicją zawartą w GVP IX (Rev.1) oceni jako *emerging safety issue*, czyli takie, które może wymagać pilnej uwagi/działania organów regulacyjnych ze względu na istotny wpływ na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego i/lub na zdrowie pacjentów, podmiot odpowiedzialny w ciągu nie później niż na 3 dni robocze od ustalenia, że zatwierdzony sygnał lub kwestia bezpieczeństwa spełnia definicję *emerging safety issue*, powiadamia agencje narodowe, w których produkt posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (lista krajowych punktów kontaktowych dostępna na stronie internetowej EMA) oraz Europejską Agencję Leków za pośrednictwem adresu e-mail: P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu [4].

W treści zgłoszenia podmiot odpowiedzialny powinien zawrzeć opis wykrytego problemu bezpieczeństwa, źródło informacji oraz wskazać działania wraz z ich terminami, które zostaną podjęte lub zostały już zrealizowane. Dodatkowo w korespondencji należy załączyć wszystkie istotne dokumenty dostępne na moment zgłoszenia. Wszelkie dodatkowe informacje powinny być uzupełniane i przekazywane w ramach ich dostępności [4].

Aby zapewnić efektywność działania organów regulacyjnych, ta opcja powinna być wybierana tylko dla kwestii bezpieczeństwa, które spełniają definicję przedstawioną w GVP i których powaga wymaga najwyższego priorytetu w dalszym działaniu.

Zmiany porejestacyjne

Zgodnie z Art. 16 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1235/2010 z dnia 15 grudnia 2010 r., podmiot odpowiedzialny zobligowany jest do dostosowania druków informacyjnych swoich produktów do aktualnego stanu wiedzy naukowej, w tym do wniosków z przeprowadzonych ocen oraz do zaleceń podanych do wiadomości publicznej za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków [16].

Nowe lub zmienione ryzyko wykryte w oparciu o analizę sygnału, które wymaga zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, powinno być z zasady przedmiotem wniosku o zmianę w pozwoleniu i dokumentacji stanowiącej podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, chyba że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uważa, że dalsza analiza sygnału przez właściwe organy jest uzasadniona [4].

Jako wniosek z etapu sprawdzenia i oceny sygnału podmiot odpowiedzialny może stwierdzić m.in., że wymagana jest aktualizacja druków

informacyjnych i/lub planu zarządzania ryzykiem. W takiej sytuacji, w przypadku sygnałów spełniających definicję istotnego ryzyka, MAH składa wniosek o zmianę do właściwego organu nie później niż 3 miesiące od dnia 0 lub nie później niż 6 miesięcy od dnia 0 w przypadku ryzyka innego niż istotne [4].

Omówienie sygnału w ramach PSUR

W przypadku zwalidowanych sygnałów, które podmiot odpowiedzialny w trakcie dalszej oceny sygnału nie jest w stanie ani odrzucić, ani potwierdzić istnienia nowego lub zmienionego ryzyka, uzasadniona jest dalsza analiza sygnału przez właściwe organy.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może omówić ten sygnał w ramach PSUR lub złożyć niezależne zawiadomienie o wykryciu sygnału. Pierwsza opcja powinna być wybrana wówczas, gdy substancja aktywna znajduje się na tzw. EURD list (*List of Union Reference Dates and Frequency of Submission of Periodic Safety Update Reports*) i dodatkowo PSUR będzie złożony nie później niż 6 miesięcy od dnia 0 [4].

Na podstawie oceny zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa oraz analizy stosunku korzyści do ryzyka przedstawionej w ramach PSUR, MAH wyciąga wnioski dotyczące konieczności zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub działań regulacyjnych, w tym aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego, dla którego złożono PSUR [4].

Warto podkreślić, że niezależnie od wybranej opcji proceduralnej zgłoszenia sygnału, w ramach PSUR należy opisać wszystkie zwalidowane i odrzucone sygnały oraz *emerging safety issues*, których ocena zakończyła się lub trwa w czasie PSUR *data lock point* [4].

Niezależne zawiadomienie o wykryciu sygnału (*standalone signal notification*)

Jeżeli analizowana substancja aktywna nie znajduje się na EURD list, a podmiot odpowiedzialny stwierdzi, że uzasadniona jest dalsza analiza sygnału przez właściwe organy, wówczas uzupełnia formularz niezależnego zawiadomienia o wykryciu sygnału (*standalone signal notification form*), dostępny na stronie Europejskiej Agencji Leków. Następnie formularz należy przesłać do Europejskiej Agencji Leków, na adres e-mail: MAH-EV-signals@ema.europa.eu, oraz do wszystkich agencji narodowych, w których produkt posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (lista krajowych punktów kontaktowych dostępna na stronie internetowej EMA). Lista adresów e-mail poszczególnych agencji jest dostępna na stronie internetowej EMA. MAH przesyła formularz tak szybko, jak to możliwe, ale nie później niż 30 dni od dnia 0 [4].

Podsumowanie

Celem wprowadzonych zmian jest ujednolicenie wymogów dotyczących zasad wykrywania oraz sprawdzania/walidacji sygnałów, a także określenie wspólnej procedury zarządzania sygnałem. Zaktualizowany Moduł IX wytycznych dotyczących dobrych praktyk w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii obejmuje zmiany w aspekcie definicji, roli i obowiązków poszczególnych interesariuszy oraz aspektów proceduralnych. Szczególnie istotne są rekomendacje dotyczące stałego monitorowania danych zwartych w bazie *EudraVigilance*, w tym zalecenia w zakresie częstotliwości monitorowania poszczególnych produktów oraz opcji proceduralnych w zakresie powiadamiania właściwych organów regulacyjnych o sygnałach wykrytych i pozytywnie zwalidowanych w oparciu o monitorowanie bazy EV. Powyższe zmiany, pomimo że mogą stanowić wyzwanie dla podmiotów odpowiedzialnych, z pewnością przyczynią się do zwiększenia bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, a także szybkiego i efektywnego wykrywania wszelkich zmian na temat korzyści i ryzyka wynikającego z ich stosowania.

Otrzymano: 2018.04.24 · Zaakceptowano: 2018.05.12

Piśmiennictwo

1. CIOMS Working Group VIII. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. 2010.
2. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381).
3. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) NR 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r. w sprawie działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o których mowa w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady i w dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady.
4. European Medicines Agency (EMA) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – signal management (Rev.1). 2017.
5. Ross S.D.O.: The role of systematic reviews in pharmacovigilance: a case study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in AIDS. *Drug Inf J.* 1998, 32: 639–647.
6. Pontes H., Clément M., Rollason V.: Safety signal detection: the relevance of literature review. *Drug Saf.* 2014, 37(7): 471–479.
7. Storm B.L.: *Pharmacoepidemiology*, ed 4. Chichester: Wiley, 2005; Hazell L., Shakir S.: Under-reporting of adverse drug reactions. A systematic review. *Drug Saf.* 2006, 29(5): 385–96.
8. Chang D.F., Campbell J.R.: Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg.* 2005, 3: 664–673.
9. Klose J., Fröhling S., Kroth E. i wsp.: Safety information from spontaneous and literature adverse reactions reports: a comparison. *Ther Innov Regul Sci.* 2013, 47: 248–255.
10. European Medicines Agency (EMA) Screening for adverse reactions in EudraVigilance. 2016.
11. European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance Access Policy, Rev. 3). 2016.
12. Wisniewski A., Bate A., Bousquet C. i wsp.: Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf.* 2016, 39: 469–490.
13. European Medicines Agency (EMA) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX Addendum I – Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions. 2017.
14. Candore G., Juhlin K., Manlik K. i wsp.: Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug Saf.* 2015, 38: 577–587.
15. SCOPE Work Package 5 Signal Management Best Practice Guide. 2016.
16. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1235/2010 z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniające – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – rozporządzenie (WE) nr 726/2004 ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków i rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej.