



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 Ιανουαρίου 2017

Επιθεωρήσεις, φαρμακοεπαγρύπνηση και επιτροπές για φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση
EMA/749446/2016 Αναθεώρηση 1*

Οδηγός για την ερμηνεία των αυθόρμητων αναφορών περιστατικών των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών σε φάρμακα

Συμφωνία από την Επιχειρησιακή Ομάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης	Νοέμβριος 2016
Υιοθέτηση από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου	12 Ιανουαρίου 2017
Υποβλήθηκε για ενημέρωση στην Ομάδα Επίβλεψης Φαρμακοεπαγρύπνησης της ΕΕ	30 Ιανουαρίου 2017

**Σημείωση: επικαιροποίηση του υφιστάμενου οδηγού που αφορά τον τρόπο ερμηνείας των δεδομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων (ADR) που περιλαμβάνεται στην πύλη adrreports.eu (δηλαδή στην πύλη δημόσιας πρόσβασης στα δεδομένα του συστήματος EudraVigilance) στο πλαίσιο του βελτιωμένου δικτυακού τόπου που θα καταστεί διαθέσιμος κατά το τέλος του 2017.*



1. Εισαγωγή

Το παρόν έγγραφο παρέχει οδηγίες για τον τρόπο ερμηνείας των πληροφοριών που αφορούν τα αυθόρμητα αναφερόμενα περιστατικά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών σε φάρμακα. Παρέχει επίσης μια επισκόπηση των υφιστάμενων συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης που είναι σε ισχύ προκειμένου να παρακολουθείται η ασφάλεια των φαρμάκων.

2. Ορισμός της ανεπιθύμητης ενέργειας

Ανεπιθύμητη ενέργεια είναι μια απόκριση σε ένα φάρμακο που είναι επιβλαβής και ακούσια [1]. Συχνά, αυτή αναφέρεται ως «παρενέργεια» ή ως «ανεπιθύμητη επίδραση», ενώ αντιθέτως, ένα ανεπιθύμητο συμβάν μπορεί να προκαλείται ή να μην προκαλείται από κάποιο φάρμακο.

3. Βασικά ζητήματα

- Η αναφορά των περιστατικών των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται σε μεμονωμένους ασθενείς είναι μια καίρια, θεμελιώδης για τη φαρμακοεπαγρύπνηση διαδικασία.
- Η αυθόρμητη αναφορά αποτελεί για τους επαγγελματίες του τομέα υγείας και για τους καταναλωτές έναν σημαντικό μηχανισμό κοινοποίησης των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών σε φάρμακα στις ρυθμιστικές αρχές ή στις φαρμακευτικές εταιρείες. Οι αναφορές αυτές παράγουν σήματα για ενδεχόμενα ζητήματα ασφάλειας, αλλά σπάνια επαρκούν από μόνες τους ώστε να επιβεβαιωθεί ότι μια ορισμένη ανεπιθύμητη επίδραση σε έναν ασθενή προκλήθηκε από ένα συγκεκριμένο φάρμακο.
- Το γεγονός ότι αναφέρθηκε μια πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια δεν σημαίνει απαραίτητα ότι το φάρμακο προκάλεσε την παρατηρούμενη επίδραση, καθώς αυτή θα μπορούσε επίσης να έχει προκληθεί από τη νόσο για την οποία λαμβάνεται η αγωγή, από μια νέα νόσο που εμφάνισε ο ασθενής ή από κάποιο άλλο φάρμακο που λαμβάνει ο ασθενής.
- Μια μεμονωμένη αναφορά περιστατικού θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι αποτελεί ένα κομμάτι από παιχνίδι τύπου παζλ, όπου συνήθως απαιτούνται επιπλέον δεδομένα για να ολοκληρωθεί η εικόνα. Σε αυτά περιλαμβάνονται π.χ. δεδομένα από αυθόρμητες αναφορές περιστατικών, από κλινικές δοκιμές και από επιδημιολογικές μελέτες από όλον τον κόσμο. Η αξιολόγηση της ύπαρξης αιτιολογικής συσχέτισης και η ερμηνεία των αναφορών περιστατικών πραγματοποιούνται, συνεπώς, στο πλαίσιο όλων των σχετικών διαθέσιμων δεδομένων.
- Ο αριθμός των αναφορών μιας πιθανολογούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας δεν επαρκεί από μόνος του προκειμένου να αξιολογηθεί η πιθανότητα πρόκλησης της δεδομένης ανεπιθύμητης ενέργειας από κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο. Πρέπει να εξετάζονται και άλλοι παράγοντες, όπως η γενική επίπτωση αυτής της πιθανολογούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας, η έκταση και οι συνθήκες χρήσης του φαρμάκου, η φύση της ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και η ενημέρωση του κοινού. Προκειμένου να αποφευχθούν τυχόν παραπλανητικά συμπεράσματα σχετικά με το προφίλ ασφαλείας των φαρμάκων, οι πληροφορίες αυτές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των αριθμών των αναφορών περιστατικών.

4. Παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων

Κανένα φάρμακο και κανένα εμβόλιο δεν είναι ελεύθερο κινδύνων. Όλα τα φάρμακα εγκρίνονται βάσει της αρχής ότι το πιθανό όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου. Προκειμένου να συναχθεί το συμπέρασμα αυτό για μια άδεια κυκλοφορίας, τα δεδομένα που συλλέγονται από τις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του φαρμάκου υποβάλλονται σε αξιολόγηση. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες εκδηλώνονται σπανίως ή μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να εμφανιστούν μόνον όταν το προϊόν χρησιμοποιηθεί σε ευρύτερο πληθυσμό. Επιπλέον, τα οφέλη και οι κίνδυνοι που αφορούν ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στην τακτική φροντίδα υγείας, όπου οι ασθενείς μπορεί να πάσχουν από παραπάνω από μία νόσους ή να λαμβάνουν παραπάνω από μία θεραπείες, δεν μπορούν συνήθως να μελετηθούν πριν από την έγκριση.

Ως εκ τούτου, μετά την κυκλοφορία ενός φαρμάκου στην αγορά, η χρήση του στον ευρύτερο πληθυσμό απαιτεί συνεχή παρακολούθηση. Η αποτίμηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου ενός φαρμάκου μπορεί να μεταβληθεί με την πάροδο του χρόνου, με την αύξηση της γνώσης που αποκομίζεται από τη χρήση του φαρμάκου από πολλά άτομα και με τη διαθεσιμότητα νέων θεραπευτικών εναλλακτικών.

Η παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων αποκαλείται φαρμακοεπαγρύπνηση και ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως η επιστήμη και οι δραστηριότητες που σχετίζονται με τον εντοπισμό, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την πρόληψη των ανεπιθύμητων επιδράσεων ή άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με τα φάρμακα [2].

5. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά των περιστατικών των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται σε μεμονωμένους ασθενείς είναι μια καίρια, θεμελιώδης για τη φαρμακοεπαγρύπνηση διαδικασία. Αυτή η αυθόρμητη αναφορά πυροδοτείται από την υπόνοια ενός επαγγελματία του τομέα της υγείας ή ενός ασθενούς, που παρατήρησε σημεία και συμπτώματα που θα μπορούσαν να οφείλονται σε κάποιο φάρμακο. Οι αρμόδιες αρχές στα κράτη μέλη ενθαρρύνουν τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν μέσω των εθνικών συστημάτων αναφοράς τις υπόνοιες και τις παρατηρήσεις τους σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων.

Στις πληροφορίες που αναγράφονται στα φύλλα οδηγιών χρήσης περιλαμβάνονται επίσης προτροπές προς τους ασθενείς να απευθύνονται στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας που τους παρακολουθούν σχετικά με οποιαδήποτε ανεπιθύμητη εμπειρία συνοδεύει την αγωγή τους. Επιπλέον, η νομοθεσία του 2010 σχετικά με τη φαρμακοεπαγρύπνηση παρέχει τις βάσεις για τη θέσπιση συστημάτων αναφοράς από ασθενείς, φροντιστές και καταναλωτές σε ολόκληρη της Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ). Η αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από τους ασθενείς έχει πρόσθετη αξία για τη φαρμακοεπαγρύπνηση και παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τον αντίκτυπο στη ζωή των ασθενών. Οι αναφορές αυτές αποτελούν επίσης πολύτιμη πηγή για τον εντοπισμό των ενδεχόμενων σημμάτων ασφάλειας.

Τα ισχύοντα εθνικά συστήματα αναφοράς διασφαλίζουν ότι τα αναφερόμενα περιστατικά γνωστοποιούνται στις αρμόδιες αρχές και στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (δηλαδή στην εταιρεία που διαθέτει το φάρμακο στην αγορά), από όπου τα περιστατικά μεταβιβάζονται στο σύστημα EudraVigilance.

Η αυθόρμητη αναφορά **σοβαρών** ή **προηγουμένως αγνώστων** πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ιδιαίτερα σημαντική. Μια ανεπιθύμητη ενέργεια θεωρείται σοβαρή εάν

- είναι απειλητική για τη ζωή ή έχει θανατηφόρα έκβαση,
- απαιτεί τη νοσηλεία του ασθενούς ή την παράταση υφιστάμενης νοσηλείας,

- καταλήγει σε εμμένουσα ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα ή
- συνιστά συγγενή ανωμαλία/βλάβη κατά τη γέννηση.

Επιπροσθέτως, υπάρχουν και άλλα σημαντικά ιατρικά συμβάντα που μπορεί να μην είναι άμεσα απειλητικά για τη ζωή ή να μην οδηγούν στον θάνατο ή σε νοσηλεία, αλλά που μπορεί να θέτουν σε κίνδυνο τον ασθενή ή να χρήζουν παρέμβασης (θεραπείας) προκειμένου να προληφθεί μία από τις άλλες εκβάσεις που αναγράφονται ανωτέρω. Παραδείγματα τέτοιων συμβάντων είναι ο βρογχόσπασμος αλλεργικής αιτιολογίας (ένα σοβαρό πρόβλημα με την αναπνοή) που χρήζει αντιμετώπισης στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή στο σπίτι, καθώς και οι επιληπτικές κρίσεις/οι σπασμοί και οι σοβαρές δυσκρασίες του αίματος (διαταραχές του αίματος) που δεν οδηγούν σε νοσηλεία. Τα σημαντικά ιατρικά συμβάντα θεωρούνται επίσης σοβαρές πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η αυθόρμητη αναφορά για φαρμακευτικά προϊόντα που κυκλοφόρησαν προσφάτως στην αγορά αποτελεί επίσης προτεραιότητα, δεδομένης της περιορισμένης εμπειρίας που υπάρχει για τέτοια φάρμακα.

6. Πηγές και αξιολόγηση των σημάτων ασφάλειας

Οι νέες πληροφορίες για έναν πιθανό κίνδυνο αποκαλούνται σήμα [3]. Σήματα προηγουμένως αγνώστων ανεπιθύμητων ενεργειών ή μεταβολών στη βαρύτητα, στα χαρακτηριστικά ή στη συχνότητα γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να προκύψουν από διάφορες πηγές δεδομένων, περιλαμβανομένων αυθόρμητων αναφορών, κλινικών δοκιμών και επιδημιολογικών μελετών (περιλαμβανομένων και των μελετών μητρώων καταγραφής). Μόλις αναγνωριστεί κάποιο σήμα, είναι απαραίτητες οι σχετικές διερευνήσεις ώστε να αντικρουστεί ή να επιβεβαιωθεί και να ποσοτικοποιηθεί ο κίνδυνος. Οι διερευνήσεις αυτές εξετάζουν την πιθανότητα το φάρμακο να προκάλεσε ή να συνέβαλε στην επίδραση, προσπαθούν να εντοπίσουν παράγοντες κινδύνου, καθώς και να εκτιμήσουν τη συχνότητα της εκδήλωσης. Κατά την αξιολόγηση των σημάτων λαμβάνονται υπόψη πιθανά σφάλματα στη χρήση του φαρμάκου ή κατασκευαστικά ελαττώματα.

7. Πιθανές ρυθμιστικές δράσεις μετά την αξιολόγηση

Μετά την αξιολόγηση ενός σήματος ασφάλειας, λαμβάνεται από τις αρμόδιες αρχές μια απόφαση σχετικά με την πλέον ενδεδειγμένη ρυθμιστική δράση. Η απόφαση μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής:

- αίτημα προς τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τη διενέργεια πρόσθετης(ων) μελέτης(ών), προκειμένου να συλλεχθούν επιπλέον στοιχεία για το εν λόγω ζήτημα,
- αλλαγή στις πληροφορίες προϊόντος¹ προκειμένου να προαχθεί η ασφαλής χρήση του προϊόντος, π.χ. με την προσθήκη προειδοποιήσεων για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τους ασθενείς σχετικά με σημεία και συμπτώματα, με την αλλαγή των δοσολογικών συστάσεων ή με τη συμπερίληψη νέων περιορισμών για τη χρήση του φαρμάκου από έναν συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών,
- την αναστολή της κυκλοφορίας του φαρμάκου για όσο χρονικό διάστημα συνεχίζονται οι διερευνήσεις,
- την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας για το φάρμακο,

¹ Οι πληροφορίες προϊόντος αποτελούνται από την ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος, την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, το φύλλο οδηγιών χρήσης για τον ασθενή και την επισήμανση στη συσκευασία.

- καμία ανάγκη περαιτέρω αξιολόγησης ή δράσης σε αυτήν τη χρονική στιγμή (το ζήτημα ασφάλειας παρακολουθείται μέσω της τακτικής φαρμακοεπαγρύπνησης).

Οι πληροφορίες για τη ρυθμιστική δράση διαβιβάζονται σε επαγγελματίες του τομέα της υγείας, σε ασθενείς και στο γενικό κοινό μέσω θεσπισμένων διαύλων επικοινωνίας και χρονοδιαγραμμάτων, που αντικατοπτρίζουν τον βαθμό του επείγοντος. Στους θεσπισμένους διαύλους επικοινωνίας περιλαμβάνονται οι δημοσιεύσεις σε δικτυακούς τόπους, οι πληροφορίες που παρέχονται σε συλλόγους ασθενών και επαγγελματιών του τομέα της υγείας και στα μέσα ενημέρωσης, καθώς και η απευθείας ταχυδρομική αποστολή σε επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

8. Δημόσια πρόσβαση σε αναφορές περιστατικών

Τα συστήματα αναφοράς σε εθνικό επίπεδο ή σε επίπεδο ΕΕ συμμορφώνονται με τη νομοθεσία περί προστασίας των δεδομένων και, κατά συνέπεια, τα δεδομένα που περιέχονται στις βάσεις δεδομένων των εθνικών αρμόδιων αρχών και του συστήματος EudraVigilance έχουν ανωνυμοποιηθεί καταλλήλως και δεν είναι πλήρως διαθέσιμα στο κοινό. Το σύστημα EudraVigilance [4] είναι μια βάση δεδομένων που διατηρείται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων σε συνεργασία με τις εθνικές αρμόδιες αρχές στην ΕΕ, και η οποία συλλέγει τις πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται εντός της ΕΕ, καθώς και αναφορές εκτός της ΕΕ που υποβάλλονται από τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας σύμφωνα με τη νομοθεσία της ΕΕ. Σε ό,τι αφορά τη δημόσια πρόσβαση στα δεδομένα αυτά η πολιτική πρόσβασης στο EudraVigilance έχει θεσπιστεί ούτως ώστε να μη διακυβεύεται η προστασία των δεδομένων [5]. Η δημόσια πρόσβαση παρέχεται στον δικτυακό τόπο <http://www.adrreports.eu/>.

Ανωνυμοποιημένες αναφορές περιστατικών ή αναφορά σε σειρές ανωνυμοποιημένων παρατηρούμενων περιστατικών δημοσιεύονται επίσης μερικές φορές από επαγγελματίες του τομέα της υγείας στην επιστημονική βιβλιογραφία.

9. Περισσότερες πληροφορίες

Λεπτομέρειες για τα μέτρα και τις διαδικασίες για τη διεξαγωγή φαρμακοεπαγρύπνησης στην ΕΕ ανευρίσκονται στις Ορθές Πρακτικές Φαρμακοεπαγρύπνησης (GVP)[6], συγκεκριμένα στην ενότητα VI των GVP «Διαχείριση και αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών σε φάρμακα» και στην ενότητα IX των GVP «Διαχείριση σήματος».

10. Παραπομπές

[1] Άρθρο 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 6ης Νοεμβρίου 2001 περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση: Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67. Διατίθεται υπό:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

[2] Κέντρο παρακολούθησης της Ουψάλα (UMC), Κέντρο Συνεργασίας του ΠΟΥ για τη Διεθνή Παρακολούθηση Φαρμάκων. Γλωσσάριο όρων που χρησιμοποιούνται στη φαρμακοεπαγρύπνηση. Διατίθεται υπό <http://www.who-umc.org/qgraphics/24729.pdf>

[3] Ομάδα εργασίας VIII CIOMS. Πρακτικές πτυχές του εντοπισμού σήματος στη φαρμακοεπαγρύπνηση. Γενεύη: Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών, 2010.

[4] Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. EudraVigilance. Διατίθεται υπό http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, Πρόσβαση στα δεδομένα του συστήματος EudraVigilance. Διατίθεται υπό http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] Ορθές πρακτικές φαρμακοεπαγρύπνησης. Διατίθεται υπό
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp