



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2017. január 30.

Ellenőrzések, emberi felhasználásra szánt gyógyszerek farmakovigilancia és bizottságok
EMA/749446/2016 Revision 1*

Útmutató a gyógyszerekkel szembeni, feltételezett mellékhatások spontán esetjelentéseinek értelmezéséhez

Jóváhagyás a Farmakovigilanciai üzleti csoport által	2016. november
Elfogadás a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság által	2017. január 12.
Benyújtás tájékoztatásul az EU Farmakovigilanciai felügyeleti csoportnak	2017. január 30.

**Megjegyzés: a mellékhatásokkal kapcsolatos adatok értelmezéséről szóló, az adrreports.eu portálon (vagyis az EudraVigilance adatokhoz való nyilvános hozzáférés) található, jelenlegi útmutatás frissítése a továbbfejlesztett honlap eredményeként 2017. második felében lesz elérhető.*



1. Bevezetés

Ez a dokumentum útmutatást ad ahhoz, hogy hogyan kell értelmezni a gyógyszerekkel szembeni, feltételezett mellékhatások spontán bejelentett eseteit. Továbbá áttekintést ad a gyógyszerek biztonságának ellenőrzését szolgáló, jelenlegi farmakovigilanciai rendszerekről.

2. A mellékhatások meghatározása

A mellékhatás valamely gyógyszerre adott válasz, amely káros és nem szándékos [1]. Általában ezt „mellékhatásnak” vagy „nemkívánatos hatásnak” hívják, ezzel szemben a nemkívánatos eseményt okozhatja gyógyszer vagy más.

3. Kulcsszempontok

- Az egyes betegeknél megfigyelt, feltételezett mellékhatások eseteinek bejelentése a farmakovigiliációt alátámasztó, alapvető folyamat.
- A spontán bejelentés fontos mechanizmus az egészségügyi szakemberek és fogyasztók számára, hogy tájékoztassák a gyógyszer szabályozó hatóságokat vagy gyógyszergyártókat a feltételezett mellékhatásokról. Ezek a jelentések szignálokat generálhatnak a lehetséges biztonságossági problémákról, azonban önmagukban ritkán elégségesek annak megerősítéséhez, hogy egy bizonyos nemkívánatos hatást egy betegnél egy adott gyógyszer váltott-e ki.
- A tény, hogy egy feltételezett mellékhatást bejelentettek, nem feltétlenül jelenti azt, hogy a gyógyszer okozta a megfigyelt hatást, mivel okozhatta azt a kezelt betegség, a betegnél fellépő, új betegség, illetve a beteg által szedett másik gyógyszer is.
- Egy egyszeri esetbejelentést egy kirakó darabjának kell tekinteni, ahol általában további adatok szükségesek a kép befejezéséhez. Ezek közé tartoznak például a világ minden részéről érkező spontán esetbejelentésekből, klinikai vizsgálatokból és epidemiológiai vizsgálatokból származó adatok. Ezért az esetbejelentések ok-okozati értékelését és értelmezését az összes releváns rendelkezésre álló adat kontextusában végzik el.
- A feltételezett mellékhatásokról szóló bejelentések száma önmagában nem elégséges ahhoz, hogy értékeljék annak valószínűségét, hogy a reakciót egy adott gyógyszer okozta. Egyéb tényezőket kell figyelembe venni, például az adott feltételezett mellékhatás háttérincidenciáját, a gyógyszer alkalmazásának mértékét és körülményeit, a reakció természetét, valamint a közvélemény figyelmét. Figyelembe kell venni ezt az információt, amikor az esetbejelentések számait értelmezik, hogy elkerüljék a félrevezető következtetéseket a gyógyszerek biztonságossági profiljával kapcsolatban.

4. A gyógyszerek biztonságosságának ellenőrzése

Egy gyógyszer vagy vakcina sem mentes teljes mértékben a kockázatoktól. Minden gyógyszert az alapján engedélyeznek, hogy a valószínű előnyök meghaladják a lehetséges kárt. Ahhoz, hogy a forgalombahozatali engedélyezés során erre a következtetésre jussanak, értékelik a gyógyszer fejlesztése során végzett klinikai vizsgálatokból származó adatokat. Azonban a ritkán vagy hosszú idő után jelentkező mellékhatások talán csak akkor válnak nyilvánvalóvá, amikor a készítményt már szélesebb körű populációban alkalmazzák. Ezenfelül a rutin egészségügyi ellátásban, amikor a betegnek egynél több betegsége lehet, illetve egynél több kezelésben részesülhet, az alkalmazott gyógyszerek előnyeit és kockázatait általában nem lehet tanulmányozni a jóváhagyást megelőzően. Ezért, miután a gyógyszer forgalomba bocsátják, annak használata egy szélesebb körű populációban folyamatos ellenőrzést igényel. Egy gyógyszer előny-kockázat profiljának értékelése idővel megváltozhat a sok betegnél történő alkalmazásból nyert ismeretek növekedésével, valamint az új terápiás alternatívák elérhetőségével.

A gyógyszerek biztonságosságának ellenőrzését farmakovigilanciának nevezik, amelyet az Egészségügyi Világszervezet (WHO) határozott meg, mint a mellékhatások vagy bármely egyéb, gyógyszerrel kapcsolatos probléma felismerésével, megértésével és megelőzésével kapcsolatos tudomány és tevékenységek [2].

5. Feltételezett mellékhatások bejelentése

Az egyes betegeknél megfigyelt, feltételezett mellékhatások eseteinek bejelentése a farmakovigilanciát alátámasztó, alapvető folyamat. Ezt a spontán bejelentést az egészségügyi szakember vagy a beteg azon gyanúja hajtja, hogy a megfigyelt jeleket és tüneteket okozhatta egy gyógyszer. A tagállamokban az illetékes hatóságok arra ösztönzik az egészségügyi szakembereket, hogy jelentsék a gyógyszerek feltételezett és megfigyelt mellékhatásait a nemzeti bejelentési rendszereken keresztül.

A betegtájékoztatóban található információkon keresztül a betegeket is arra buzdítják, hogy beszéljenek az egészségügyi szakemberrel a kezelésükkel kapcsolatos, bármely nemkívánatos tapasztalatról. Továbbá a 2010. évi farmakovigilanciai törvények képezik az alapját a betegek, gondozók és fogyasztók általi bejelentésre szolgáló rendszerek megvalósításának az egész Európai Unióban (EU). A feltételezett mellékhatások betegek általi bejelentése további értéket nyújt a farmakovigilancia számára, és hasznos információkkal szolgál a betegek életére kifejtett hatással kapcsolatban. Ezek a bejelentések értékes források a lehetséges biztonságossági szignálok felismeréséhez is.

A működő nemzeti bejelentő rendszerek biztosítják, hogy felhívják az illetékes hatóság és a forgalombahozatali engedély jogosultja (vagyis a gyógyszert forgalmazó vállalat) figyelmét a bejelentett esetekre, ahonnan az eseteket továbbítják az EudraVigilance rendszerbe.

A **súlyos** vagy **korábban ismeretlen**, feltételezett mellékhatások spontán jelentése a legfontosabb. Egy mellékhatás súlyosnak tekinthető, ha:

- életveszélyes vagy halálos kimenetelű;
- kórházi beutalást vagy az aktuális hospitalizáció meghosszabbítását igényli;
- tartós vagy jelentős korlátozottságot vagy alkalmatlanságot okoz; illetve
- veleszületett anomália/születési rendellenesség.

Ezenfelül vannak egyéb fontos egészségügyi események, amelyek esetleg nem azonnal életveszélyesek, eredményeznek elhalálozást vagy hospitalizációt, azonban veszélynek teszik ki a

beteg, illetve beavatkozást (kezelést) igényelnek a fent felsorolt egyéb kimenetek valamelyikének elkerülése érdekében. Példa az ilyen eseményekre az allergiás bronchospazmus (súlyos légzési probléma), amely kezelést igényel a sürgősségi osztályon vagy otthon, valamint a görcsrohamok/konvulziók és a súlyos vér diszkráziák (vér rendellenességek), amelyek nem eredményeznek hospitalizációt. A fontos egészségügyi eseményeket szintén súlyos feltételezett mellékhatásoknak tekintik.

Az újonnan forgalomba került gyógyszerek esetében szintén elsőbbséget élvez a spontán bejelentés, figyelembe véve az ilyen gyógyszerekkel kapcsolatos, korlátozott tapasztalatokat.

6. A biztonságossági szignálok forrása és értékelése

Egy lehetséges kockázatra vonatkozó, új információt szignálnak nevezik [3]. A korábban ismeretlen mellékhatásokat, illetve az ismert reakciók súlyosságának, jellemzőinek vagy gyakoriságának változását érintő szignálok különböző adatforrásokból származhatnak, beleértve a spontán bejelentéseket, klinikai vizsgálatokat és epidemiológiai vizsgálatokat (köztük a regisztervizsgálatokat). Amint azonosítottak egy szignált, vizsgálatokra van szükség a kockázat kizárására vagy megerősítésére és mennyiségi meghatározására. Ezek a vizsgálatok megvizsgálják annak valószínűségét, hogy a gyógyszer okozta a hatást vagy hozzájárult ahhoz, megpróbálják azonosítani a kockázati tényezőket és megbecsülni az előfordulási gyakoriságot. A szignálok értékelése figyelembe veszi a gyógyszer alkalmazásának lehetséges hibáit, illetve a gyártási hiányosságokat.

7. Lehetséges szabályozói lépések az értékelés után

Egy biztonságossági szignál értékelését követően az illetékes hatóság hozza meg a legmegfelelőbb lépésre vonatkozó döntést. A döntés az alábbiakat foglalhatja magában:

- kiegészítő vizsgálat(ok) kérése a forgalombahozatali engedély jogosultjától, hogy további bizonyítékokat gyűjtsenek az ügyben;
- a terméktájékoztató módosítása¹, hogy elősegítsék a készítmény biztonságos alkalmazását, például a jelekre és tünetekre való figyelmeztetések beillesztése által az egészségügyi szakemberek és betegek számára, valamint az adagolási javaslatok módosítása, illetve a gyógyszer bizonyos betegcsoportoknál való alkalmazásának új korlátozásának belefoglalása által;
- a gyógyszer forgalmazásának felfüggesztése, amíg a vizsgálatok folyamatban vannak;
- a gyógyszer forgalombahozatali engedélyének visszavonása;
- jelenleg nincs szükség további értékelésre vagy lépésre (a biztonságossági aggályt a rendszeres farmakovigilancia által követik).

A szabályozói lépésről szóló tájékoztatást meghatározott csatornákon keresztül és menetrend szerint kommunikálják az egészségügyi szakemberek, a betegek és a közvélemény felé, amelyek tükrözik a sürgősség fokát. A meghatározott csatornák közé tartoznak a honlapokon történő publikáció, a betegek és egészségügyi szakemberek szakmai szervezeteinek küldött tájékoztatás, a média, valamint az egészségügyi szakembereknek küldött közvetlen levelek.

¹ A terméktájékoztató a gyógyszer nevéből, az alkalmazási előírásból, a betegnek szóló beteg-tájékoztatóból és a csomagoláson megjelenő címkeszövegből áll.

8. Nyilvános hozzáférés az esetbejelentésekhez

A nemzeti és uniós szintű bejelentő rendszerek megfelelnek az adatvédelmi törvényeknek, ezért a nemzeti illetékes hatóságok és az EudraVigilance adatbázisaiban található adatokat megfelelően anonimizálták, és azok nyilvánosan nem hozzáférhetők teljes mértékben. Az EudraVigilance [4] az Európai Gyógyszerügynökség által az uniós nemzeti illetékes hatóságokkal együttműködésben fenntartott adatbázis, amely összekapcsolja az EU-n belül bejelentett, feltételezett mellékhatásokat, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultja által az EU törvények szerint benyújtott, az EU-n kívülről származó bejelentéseket. Az ezen adatokhoz való, az adatvédelem veszélyeztetése nélküli, nyilvános hozzáférésre egy EudraVigilance hozzáférési politika vonatkozik [5]. Nyilvános hozzáférés itt lehetséges: <http://www.adrreports.eu/>.

Az anonimizált esettanulmányokat, illetve egy sor anonimizált, megfigyelt esetről szóló beszámolót az egészségügyi szakemberek olykor a szakirodalomban is leközlík.

9. További információk

Az EU-ban a farmakovigilancia irányításához az intézkedések és eljárások részletei a helyes farmakovigilanciái gyakorlatban (GVP) [6] található, különösen a GVP „Gyógyszerekkel szembeni mellékhatások kezelése és bejelentése” című VI-os moduljában, a GVP „Sználkezelés” című IX-es moduljában.

10. Referenciák

[1] Az Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelve (2001. november 6.) 1. cikke az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről: az Európai Unió Hivatalos Lapja OJ L 311., 2001.11.28, 167. o. Elérhető itt: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

[2] Uppsalai Ellenőrző Központ (UMC), a WHO Nemzetközi Gyógyszerfigyelési Együttműködési Központja. A farmakovigilanciában használt szavak jegyzéke. Elérhető itt: <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] CIOMS Munkacsoport VIII. A szignálok felismerésének gyakorlati szempontjai a farmakovigilanciában. Genf: A Nemzetközi Orvostudományi Szervezetek Tanácsa; 2010.

[4] Európai Gyógyszerügynökség. EudraVigilance. Elérhető itt: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] Európai Gyógyszerügynökség, Hozzáférés az EudraVigilance adatokhoz. Elérhető itt: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] Helyes farmakovigilanciái gyakorlat. Elérhető itt: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp