



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 stycznia 2017 r.

Wydział ds. inspekcji, nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych u ludzi i komisji  
EMA/749446/2016 Zmiana nr 1\*

## Poradnik dotyczący interpretacji spontanicznych zgłoszeń przypadków podejrzewanych działań niepożądanych leków

|   |                     |
|---|---------------------|
| Opracowanie przez Zespół Merytoryczny ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Business Team)                            | Listopad 2016 r.    |
| Przyjęcie przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii  | 12 stycznia 2017 r. |
| Przedłożenie do wiadomości Grupy Nadzorującej Europejski System Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (EU Pharmacovigilance Oversight Group) | 30 stycznia 2017 r. |

*\*Uwaga: aktualizacja istniejącego już poradnika objaśniającego sposób interpretacji danych dotyczących działań niepożądanych leków (ADR), który zamieszczono na portalu [adrreports.eu](http://adrreports.eu) (zapewniającego publiczny dostęp do danych z systemu EudraVigilance); aktualizację przygotowano w związku z planowanym udostępnieniem pod koniec 2017 r. udoskonalonej strony internetowej.*



## 1. Wprowadzenie

Niniejszy dokument zawiera wytyczne dotyczące sposobu interpretacji informacji pochodzących ze spontanicznych zgłoszeń przypadków podejrzewanych działań niepożądanych leków. Zawiera on również przegląd obecnie funkcjonujących systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wdrożonych celem monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych.

## 2. Definicja działania niepożądanego

Działanie niepożądane jest reakcją na produkt leczniczy, która jest szkodliwa i niezamierzona [1]. Powszechnie używa się też określenia „skutek uboczny” lub „reakcja niepożądana”. Natomiast „zdarzenie niepożądane” może, ale nie musi być spowodowane działaniem leku.

## 3. Kluczowe kwestie

- Zgłaszanie przypadków podejrzewanych działań niepożądanych obserwowanych u poszczególnych pacjentów jest kluczowym procesem leżącym u podstaw systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
- Spontaniczne zgłaszanie jest dla fachowego personelu medycznego i użytkowników ważnym mechanizmem umożliwiającym informowanie organów odpowiedzialnych za rejestrację leków lub firm farmaceutycznych o podejrzewanych działaniach niepożądanych. Te zgłoszenia mogą generować sygnały sugerujące potencjalne problemy związane z bezpieczeństwem, lecz rozpatrywane samodzielnie rzadko stanowią wystarczający dowód na potwierdzenie, że dana reakcja niepożądana u pacjenta została spowodowana zastosowaniem określonego leku.
- Zgłoszenie podejrzewanego działania niepożądanego nie musi oznaczać, że dany lek spowodował wystąpienie zaobserwowanego działania niepożądanego, gdyż może ono również być efektem leczonej choroby, rozwoju nowej choroby u pacjenta, bądź zastosowania przez pacjenta innego leku.
- Zgłoszenie pojedynczego przypadku należy postrzegać jako element układanki, w której zazwyczaj konieczne są dodatkowe dane do uzyskania pełnego obrazu. Te dodatkowe informacje obejmują np. dane ze spontanicznych zgłoszeń przypadków na całym świecie oraz dane z badań klinicznych i epidemiologicznych. Z tego względu dokonuje się oceny związku przyczynowo-skutkowego i interpretacji zgłoszonych przypadków w świetle wszystkich istotnych dostępnych danych.
- Tylko na podstawie liczby zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych nie można oszacować prawdopodobieństwa wywołania danej reakcji niepożądanego przez określony lek. Należy rozważyć również inne czynniki, takie jak ogólną częstość występowania tego podejrzewanego działania niepożądanego, zakres i warunki stosowania danego leku, charakter zaobserwowanego działania niepożądanego oraz świadomość społeczeństwa. Te informacje należy uwzględnić podczas interpretacji liczby zgłoszeń przypadków, aby uniknąć błędnych wniosków dotyczących profilu bezpieczeństwa leku.

## 4. Monitorowanie bezpieczeństwa leków

Stosowanie jakiegokolwiek leku lub szczepionki nie jest całkowicie pozbawione ryzyka. Wszystkie leki są rejestrowane na podstawie założenia, że prawdopodobne korzyści ze stosowania przeważają nad potencjalnym szkodliwym działaniem. Aby umożliwić wysnucie takich wniosków w procesie pozyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ocenia się dane pochodzące z badań klinicznych przeprowadzonych w ramach prac badawczo-rozwojowych nad lekiem. Jednak działania niepożądane, które występują rzadko lub po upływie długiego okresu, mogą ujawnić się dopiero podczas stosowania produktu w większej populacji pacjentów. Dodatkowo, korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem leku w warunkach rutynowej opieki medycznej, gdzie pacjenci mogą mieć więcej niż jedno schorzenie lub stosować więcej niż jedną metodę leczenia, zazwyczaj nie są badane przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.

Z tego względu po wprowadzeniu leku do obrotu, jego stosowanie w szerszej populacji pacjentów wymaga ciągłego monitorowania. Ocena stosunku korzyści do ryzyka w przypadku danego leku może zmieniać się z upływem czasu, w miarę pogłębiania wiedzy na temat stosowania leku przez wiele osób oraz w zależności od dostępności nowych opcji terapeutycznych.

Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania leków określa się jako nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, który Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zdefiniowała jako działalność naukową i czynności związane z wykrywaniem, oceną, zrozumieniem i prewencją działań niepożądanych oraz wszelkich innych problemów związanych ze stosowaniem leków [2].

## 5. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Zgłaszanie przypadków podejrzewanych działań niepożądanych obserwowanych u poszczególnych pacjentów jest kluczowym procesem leżącym u podstaw systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Takie spontaniczne zgłoszenie jest efektem nabycia przez pracownika służby zdrowia lub pacjenta podejrzania, że zaobserwowane objawy podmiotowe i przedmiotowe mogły zostać spowodowane zastosowaniem danego leku. Właściwe organy w państwach członkowskich zachęcają pracowników służby zdrowia do zgłaszania podejrzeń lub obserwacji dotyczących działań niepożądanych leków za pośrednictwem krajowych systemów zgłaszania.

Pacjentom również zaleca się w ulotkach informacyjnych dołączonych do opakowań leków informowanie fachowego personelu medycznego o wystąpieniu wszelkich niekorzystnych zdarzeń związanych z leczeniem. Ponadto ustawodawstwo dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii z 2010 r. stanowi podstawę do ustanowienia systemów zgłaszania przez pacjentów, opiekunów i użytkowników w całej Unii Europejskiej (UE). Zgłaszanie przez pacjentów podejrzewanych działań niepożądanych wnosi dodatkową wartość do procesu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz dostarcza użytecznych informacji dotyczących wpływu działań niepożądanych na życie pacjentów. Zgłoszenia te są również cennym źródłem umożliwiającym wykrywanie sygnałów dotyczących potencjalnych problemów związanych z bezpieczeństwem.

Wdrożone krajowe systemy zgłaszania działań niepożądanych gwarantują przekazywanie zgłoszonych przypadków do właściwego organu i podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (tj. firmy wprowadzającej lek na rynek) z miejsca ich rejestracji w systemie EudraVigilance.

Największe znaczenie ma spontaniczne zgłaszanie **ciężkich** lub **dotychczas nieznanych** podejrzewanych działań niepożądanych. Działanie niepożądane jest uznawane za ciężkie, jeśli:

- zagraża życiu lub prowadzi do zgonu;

- wymaga hospitalizacji lub przedłużenia obecnej hospitalizacji;
- prowadzi do długotrwałej lub znaczącej niepełnosprawności lub inwalidztwa; bądź
- powoduje wadę rozwojową/brak wrodzony.

Ponadto znaczenie mają inne istotne zdarzenia natury medycznej, które mogą nie stanowić bezpośredniego zagrożenia życia, ani nie prowadzić do zgonu lub hospitalizacji, lecz mogą zagrażać bezpieczeństwu pacjenta lub wymagać interwencji (leczenia) w celu uniknięcia wystąpienia jednego lub więcej z wymienionych powyżej zdarzeń. Przykładami takich zdarzeń są: alergiczny skurcz oskrzeli (poważny problem z oddychaniem), wymagający leczenia na oddziale ratunkowym lub w warunkach domowych, jak również napady padaczkowe/drgawki oraz poważne przypadki nieprawidłowego składu krwi (zaburzenia krwi), które nie prowadzą do hospitalizacji. Istotne zdarzenia natury medycznej są również uznawane za ciężkie podejrzewane działania niepożądane.

Spontaniczne zgłoszenia dotyczące produktów leczniczych niedawno wprowadzonych do obrotu również mają charakter priorytetowy ze względu na ograniczone doświadczenia ze stosowaniem takich leków.

## 6. Źródła i ocena sygnałów dotyczących bezpieczeństwa

Nowe informacje dotyczące możliwego zagrożenia określa się mianem sygnału [3]. Sygnały dotyczące dotychczas nieznanymi działaniami niepożądanymi lub zmianami stopnia ciężkości, charakterystyki lub częstości występowania znanych działań niepożądanych mogą pochodzić z różnych źródeł danych, m.in. ze spontanicznych zgłoszeń, badań klinicznych i badań epidemiologicznych (w tym z rejestrów badań). Po zidentyfikowaniu sygnału konieczne jest przeprowadzenie badań mających na celu wykluczenie lub potwierdzenie ryzyka oraz jego ocenę ilościową. Takie badania oceniają prawdopodobieństwo, z jakim lek spowodował lub przyczynił się do wystąpienia działania niepożądanego, podejmują próbę identyfikacji czynników ryzyka oraz oszacowania częstości występowania. Ocena sygnałów uwzględnia możliwe błędy w stosowaniu leku oraz wady produkcyjne.

## 7. Możliwe działania regulacyjne po przeprowadzeniu oceny

Po przeprowadzeniu oceny sygnału dotyczącego bezpieczeństwa właściwy organ podejmuje decyzję w sprawie najodpowiedniejszego działania regulacyjnego. Organ decyduje o podjęciu jednego z następujących działań:

- żądanie przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dodatkowego badania (dodatkowych badań) celem uzyskania dalszych danych w odniesieniu do badanej kwestii;
- wprowadzenie zmiany w informacjach o produkcie leczniczym<sup>1</sup> celem propagowania bezpiecznego stosowania produktu, np. dodanie ostrzeżeń dotyczących objawów przedmiotowych i podmiotowych skierowanych do fachowego personelu medycznego i pacjentów, zmiana zaleceń dotyczących dawkowania lub wprowadzenie nowych ograniczeń dotyczących stosowania leku w określonych populacjach pacjentów;
- wstrzymanie procesu wprowadzania leku do obrotu na czas trwania badań wyjaśniających problematyczną kwestię;
- wycofanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego leku;

<sup>1</sup> Informacje o produkcie obejmują nazwę produktu leczniczego, charakterystykę produktu leczniczego, ulotkę informacyjną dla pacjenta dołączoną do opakowania leku oraz oznakowanie opakowania.

- stwierdzenie braku konieczności prowadzenia dalszych ocen lub podejmowania dalszych działań w danym momencie (obawy związane z bezpieczeństwem będą monitorowane w ramach rutynowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii).

Informacja na temat podjętego działania regulacyjnego jest przekazywana pracownikom służby zdrowia, pacjentom i ogólnej populacji za pośrednictwem ustalonych kanałów komunikacji i w ustalonych ramach czasowych odzwierciedlających pilność zaleconego działania. Ustalone kanały komunikacji obejmują publikacje na odpowiednich stronach internetowych, informacje przekazywane organizacjom zrzeszającym pacjentów i pracowników służby zdrowia oraz media i bezpośredni mailing do fachowego personelu medycznego.

## 8. Publiczny dostęp do zgłoszeń przypadków

Systemy zgłaszania działań niepożądanych na poziomie krajowym i ogólnoeuropejskim działają zgodnie z przepisami prawa dotyczącymi ochrony danych, dlatego dane zamieszczone w bazach danych właściwych krajowych organów i w bazie EudraVigilance są poddawane stosownemu procesowi anonimizacji i nie są w całości dostępne dla ogólnej populacji. EudraVigilance [4] to baza danych prowadzona przez Europejską Agencję Leków we współpracy z właściwymi krajowymi organami w państwach członkowskich UE, w której gromadzone są zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych z krajów należących do UE, jak również zgłoszenia spoza UE przesyłane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z europejskim ustawodawstwem. Warunki publicznego dostępu do bazy określa Polityka dostępu do bazy danych EudraVigilance gwarantująca poufność danych [5]. Dane udostępnione publicznie znajdują się pod adresem <http://www.adrreports.eu/>.

Poddane anonimizacji zgłoszenia przypadków lub serii przypadków są również czasami publikowane w literaturze fachowej autorstwa pracowników służby medycznej.

## 9. Dodatkowe informacje

Szczegółowe informacje na temat metod i procedur związanych ze sprawowaniem nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii na obszarze UE są dostępne w wytycznych dotyczących dobrych praktyk w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GVP)[6], w szczególności w module VI GVP „Systemy zarządzania i zgłaszanie działań niepożądanych produktów leczniczych” oraz w module IX GVP „Zarządzanie sygnałami dotyczącymi bezpieczeństwa”.

## 10. Piśmiennictwo

[1] Art. 1 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi: Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej L 311 z 28.11.2001, s. 67. Dostępne pod adresem: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)

[2] Uppsala Monitoring Centre (UMC), the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Glosariusz terminów stosowanych w systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Dostępne pod adresem: <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] CIOMS Working Group VIII. Praktyczne aspekty wykrywania sygnałów w procesie sprawowania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Genewa: Rada Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych; 2010 r.

[4] Europejska Agencja Leków. EudraVigilance. Dostępne pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5)

[5] Europejska Agencja Leków. Polityka dostępu do bazy danych EudraVigilance. Dostępne pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390)

[6] Dobre praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GVP). Dostępne pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)