

## ПРОУЧВАНЕ И АНАЛИЗ НА ДАННИ ЗА ОБЩАТА РАМКА НА СИСТЕМАТА ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ В ЕС

*Виолета Гетова<sup>1</sup>, Илко Гетов<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Изпълнителна агенция по лекарствата, <sup>2</sup>Катедра Организация и икономика на фармацията,  
Фармацевтичен факултет, Медицински Университет – София*

## RESEARCH AND ANALYSIS OF DATA ON THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM FRAMEWORK IN THE EUROPEAN UNION

*Violeta Getova<sup>1</sup>, Ilko Getov<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Bulgarian Drug Agency, <sup>2</sup>Department of Organization and economics of pharmacy,  
Faculty of pharmacy, Medical University - Sofia*

**Резюме.** *Поддържането на система за проследяване на лекарствената безопасност е задължение на всички притежатели на разрешение за употреба и на регулаторните институции на страните-членки. Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) играе ключова роля на координатор на всички основни процеси в пост-маркетинговото наблюдение на лекарствените продукти. Чрез създаването на редица интегрирани системи и способности за вътрешна комуникация ЕМА цели обмяна на опит и сътрудничество между експертите от всички държави-членки с цел осигуряване на високо качество при оценяването на събраните данни.*

**Ключови думи:** *проследяване на лекарствената безопасност, система, Европейски съюз*

**Summary.** *The maintenance of a pharmacovigilance system is a legal obligation of all marketing authorization holders and regulatory authorities in the member states. The European Medicines Agency (EMA) plays a key role as a coordinator of the main processes in the post-marketing surveillance of the medicinal products. With the creation of several shared systems and internal communication tools EMA aims at exchange of experience and collaboration between the experts of all member states in order to insure high quality data evaluation.*

**Keywords:** *pharmacovigilance, system, European Union*

### ВЪВЕДЕНИЕ

Лекарствената безопасност е наука и съвкупност от дейности, свързани с откриването, оценката, разбирането и предпазването от нежелани реакции, както и други проблеми, произтичащи от употребата на лекарствени продукти /ЛП/ (1). В обхвата на лекарствената безопасност влизат случаи

на предозиране, злоупотреба, употреба извън одобрените показания, неправилна употреба, лекарствена грешка, експозиция на лекарственото вещество по време на работа. Поддържането на система за проследяване на лекарствената безопасност е законово разписано задължение на притежателите на разрешение за употреба /ПРУ/ и националните

компетентни органи /НКО/. Нейната основна цел е събиране на нови данни за възможни рискове и нежелани ефекти от употребата на лекарствените продукти в реалната клинична практика (2).

На територията на Европейския съюз основна регулаторна функция във фармацевтичния сектор изпълнява Европейската агенция по лекарствата (3). Тя е свързана с дейността на компетентните органи в страните-членки на ЕС като издава препоръки, ръководства и алгоритми за осъществяване на риск-минимизиращите дейности и по този начин играе ролята на координатор на регулаторните институции в ЕС.

#### СИСТЕМА ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ В ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ

През 2005 г. Европейската комисия инициира интензивен преглед на системата за проследяване на лекарствената безопасност в ЕС, като след редица проучвания и консултации през юни 2012г. влязоха в сила най-големите промени в законодателството от 1995 г. насам. Основните законодателни актове в тази област са Директива 2010/84/ЕС и Регламент 1235/2010, които допълват предходните Директива 2001/83 и Регламент 726/2004. По-късно – през октомври 2012 г. – бяха създадени и Регламент 1027/2012 и Директива 2012/26 (влизащи в сила от 2013 г.).

#### • ДОБРА ПРАКТИКА ПО ЛЕКАРСТВЕНА БЕЗОПАСНОСТ /GVP/

Добрата практика по лекарствена безопасност е ръководство на ЕМА с практическа насоченост, което разглежда различните аспекти на проследяването на лекарствената безопасност и дава подробни и систематични указания за извършване на ежедневните дейности, свързани с нея. GVP е разделена на 16 модула, като на този етап са публикувани 12 и всеки от тях е фокусиран в конкретна тема:

**1. Модул 1: Система по проследяване на лекарствената безопасност и системи по качество** – ръководство за създаване и поддържане на система по проследяване на лекарствената безопасност, отговаряща на стандартите за качество.

**2. Модул 2: PV master file** – ръководство за поддържането, съдържанието и подаването към регулаторните институции на PV master file.

**3. Модул 3: Инспекции по лекарствена безопасност** – ръководство за планиране, провеждане,

отчитане и проследяване на инспекции по лекарствена безопасност.

**4. Модул 4: Одити по лекарствена безопасност** – ръководство по планиране и провеждане на одити на системата по лекарствена безопасност с цел хармонизиране и улесняване на процесите по одитиране.

**5. Модул 5: Системи за управление на риска** – описание на основните процеси по управление на риска по време на жизнения цикъл на даден лекарствен продукт; структура и съдържание на план за управление на риска.

**6. Модул 6: Управление и докладване на нежелани лекарствени реакции /НЛР/** – описание на законовите изисквания за събиране, управление и докладване на данни за нежелани реакции към лекарствени продукти, разрешени за употреба в ЕС.

**7. Модул 7: Периодични доклади за безопасност /ПДБ/** – структура, съдържание, обхват и основни точки на ПДБ.

**8. Модул 8: Проучвания за безопасност след получаване на разрешение за употреба** – ръководство за законовите изисквания, научните стандарти и стандартите за качество при провеждане на интервенционални и неинтервенционални проучвания за безопасност; описание на процедурите и изискванията за докладване на резултати при проучванията, вменени като задължение от дадена регулаторна институция; Допълнение 1: Допълнителна информация за изискванията към предаването на протоколи, доклади за напредък и финални доклади от постмаркетингови проучвания за безопасност /PASS/ и регистрация на неинтервенционални проучвания (второ преразглеждане в сила от 08.08.2016).

**9. Модул 9: Управление на сигнал** – ръководство за провеждане на всеки един от етапите при детекция и управление на сигнал.

**10. Модул 10: Допълнително наблюдение** – описание на принципите на поставяне на ЛП под допълнително наблюдение и особености на проследяването на лекарствената безопасност при такива продукти.

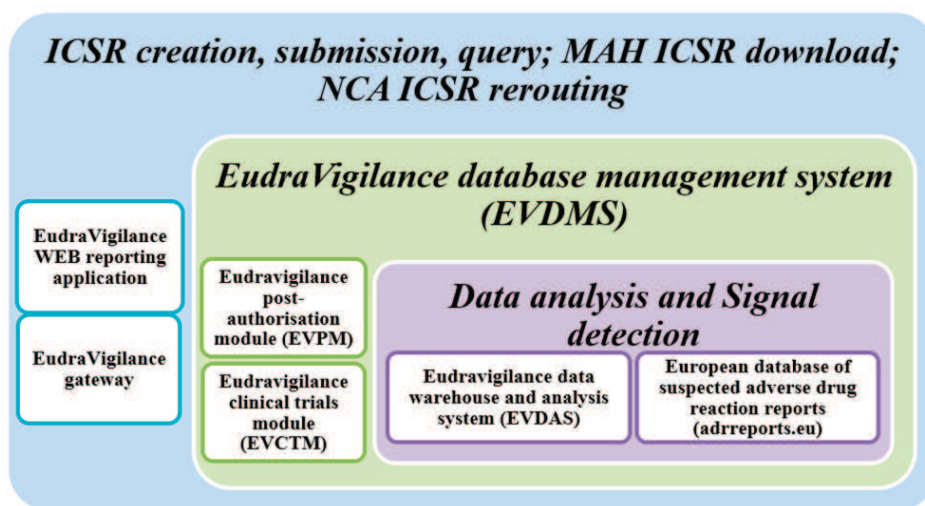
**11. Модул 15: Комуникация, свързана с лекарствената безопасност** – ръководство за управление и разпространяване на комуникационни средства, свързани с лекарствената безопасност (кратка характеристика на продукта /КХП/, листовка, опаковка).

**12. Модул 16: Риск-минимизиращи средства** – избрани инструменти и индикатори за оценка на ефективността – допълнителни средства (преки съобщения до медицинските специалисти, обучителни материали и др.); Допълнение 1: характеристики и изисквания към обучителните материали.

Темите от модули 11 и 14 са разгледани в секция partners and networks, модул 12 в post-authorization, модул 13 в incidents management plan от сайта на ЕМА (4).

Всеки от тези модули има за цел както да подобри разбирането за конкретната дейност и какъв е резултатът от нея, така и да въведе стандарти за извършването ѝ, така че тя да отговаря на стандарти за качество.

нето на информацията за НЛР е въведен единният медицински речник MedDRA /Medical dictionary for regulatory activities/, като използването му е задължително регулаторно изискване. Чрез MedDRA се унифицират и приравняват термини от различни езици, което позволява както лесното им кодиране и анализиране, така и премахва необходимостта от преводи и съответно възможните неточности и усложнения, произлизащи от тях. По силата на чл. 57 от Регламент №726/ 2004 ПРУ има ангажимент да регистрира в Eudravigilance лекарствените си продукти, както и да информира ЕМА своевременно за свои новоразрешени ЛП. Към настоящия момент ПРУ трябва да изпраща чрез Eudravigilance съобщения за сериозни НЛР към регулаторните



Фиг. 1. Компоненти на системата за проследяване на лекарствената безопасност Eudravigilance (4)

● СИСТЕМА ЗА ДОКЛАДВАНЕ И АНАЛИЗИРАНЕ НА СЪОБЩЕНИЯТА ЗА НЛР НА ТЕРИТОРИЯТА НА ЕС

Във всички свои дейности, свързани с проследяването на лекарствената безопасност регулаторните институции следват препоръките и стандартите на ЕМА и ЕС. Ръководство за работа с получените съобщения за нежелани лекарствени реакции /НЛР/, НКО и ПРУ е GVP модул 6. В него е описана единната система за електронно докладване – Eudravigilance. Тя е разделена на два модула – клинични изпитвания и пост-маркетингови данни – и позволява на регистрирани потребители да въвеждат, получават и изпращат данни за получени съобщения за НЛР в единен електронен формат, както и да получават и изпращат потвърждения. В кодира-

институции на национално ниво и към ЕМА в срок от 15 дни (и НКО към ПРУ и ЕМА), като с предвидените промени през 2017 г. ще отпадне ангажимента за директен обмен на съобщения за НЛР между НКО и ПРУ. Предвижда се ЕМА да поеме функцията да разпределя и пренасочва съобщенията в зависимост от това в коя държава-членка е възникнала описаната НЛР.

Събраните чрез Eudravigilance съобщения се екстрахират и обработват чрез друга система на ЕМА – EVDAS. Основна нейна функция е оценката на получените съобщения и т.нар. детекция на сигнал. Сигналът се дефинира като „информация, която произтича от един или няколко източника (вкл. наблюдения и експерименти), която предполага потенциално нова причинно-следствена връзка

ка, или нов аспект на вече известна такава, между интервенция и събитие или поредица от събития – позитивни или нежелани, която е с достатъчна вероятност, за да се счита за значима” (5). Детекцията на сигнал е само първата стъпка от генерирането на такъв. Тя е последвана от валидиране, анализ и приоритизиране, оценка, издаване на препоръки за действие и обмен на информация.

Детекцията на сигнал е основана на регулярно наблюдение на големи бази от данни за спонтанно докладвани НЛР. Това позволява статистическата обработка на получените съобщения за определен период от време и откриване на т.нар. диспропорционалност при докладване. Въпреки това, статистическите методи имат доста ограничения, които не позволяват наличието на диспропорционалност непременно да се свърже с нов сигнал. Оценката на данните трябва винаги да е съпроводена с клинична преценка и оценка на възможната причинно-следствена връзка от биологична и фармакологична гледна точка. Именно този етап на оценяване, както и проучвания за наличие на подобни данни в литературни източници, е част от процеса на валидиране. Важни параметри на валидирането е оценката на сериозността на реакцията и наличието на замъгляващи фактори, като например лекарствени взаимодействия или съпътстващи заболявания. При приоритизиране на сигналите се преценява важността на новооткрития риск за опазване на общественото здраве. Сигнали, които биха довели до промяна в профила на безопасност на даден(и) ЛП, сериозни или често възникващи НЛР и НЛР, свързани с употребата на ЛП под допълнително наблюдение изискват незабавна обработка и се разглеждат приоритетно. Целта на оценката на вече валидиран сигнал е да се прецени необходимостта от събиране на допълнителни данни от други източници и предприемането на съответни регулаторни мерки. Събирането на информация може да включва различни по естеството си източници и обхвата ѝ може да се разшири и до други ЛП от същия клас или до по-широк медицински термин. Проведената оценка завършва с препоръка за предприемане на регулаторно действие: включване на нови предупреждения, отпадане или включване на допълнителни показания/противопоказания, регулярно наблюдение на сигнала и дори до прекратяване на производство и изтегляне на ЛП от пазара. Информация за нови рискове, съмнения по отношение на безопасността и сигнали трябва да се обменя не-

прекъснато между ЕМА, ПРУ и НКО. В случаите, в които оценката на сигнала има важно значение за общественото здраве или води до промяна в риск/полза профила на ЛП тази информация следва да се предостави публично – на пациенти и медицински специалисти – и на засегнатите ПРУ ако има такива.

#### • КОМУНИКАЦИЯ МЕЖДУ НКО НА ТЕРИТОРИЯТА НА ЕС

НКО обменят информация помежду си чрез ЕРИТТ /European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool/. Тази електронна платформа е създадена с цел експертите от различните институции да имат достъп до важни за безопасността документи, да отговарят на запитвания от други държави, както и самите те да отправят такива с цел консултация с добрите практики от други държави-членки.

ПРУ, страните-членки и ЕМА имат задължението да следят внимателно и постоянно получаваните съобщения за НЛР. За ЛП, разрешени за употреба в съответствие с Директива 2001/83 в повече от една страна-членка и за активни вещества, които се съдържат в поне един ЛП разрешен по Директива 2001/83 ЕМА в съгласие с Координационната група за процедури по взаимно съгласие и децентрализирани процедури /CMDh/ може да определи водеща страна-членка, която да има ангажимента да следи информацията в Eudravigilance и да валидира евентуално възникнали сигнали.

#### • ДЕЙНОСТ НА КОМИТЕТА ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА В ОБЛАСТТА НА ФАРМАКОЛОГИЧНАТА БДИТЕЛНОСТ /PRAC/

Основна роля в оценката на вече валидиран сигнал играе PRAC. PRAC се състои от представители на държавите-членки и на Европейската комисия. Комитетът се събира всеки месец и обсъжда нововъзникнали проблеми в безопасността на ЛП. Това включва всички аспекти на управлението на риска – детекция, оценка, мерки за намаляване на риска, инспекции по лекарствена безопасност и пост-маркетингови проучвания. PRAC има ангажимента да издава препоръки към CMDh (когато разрешенията са издадени по национални процедури) или становище към Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба към ЕМА /CHMP/ (когато поне едно от разрешенията е издадено по централизирана процедура) (6). Становищата след прегледа на безопасността, проведен в PRAC, се публикуват на страницата на ЕМА и са обществено достъпни. Страните-членки имат ангажимента

да публикуват публично тези становища на своите интернет-страници.

В дейността на PRAC са заложили и обществени изслушвания, като те ще бъдат около два пъти в годината, по предварително решение и по теми, за които се счита за важно да се чуе общественото мнение (7).



Фиг. 2. Схема на отделните етапи при провеждането на арбитражни процедури (4).

## АНАЛИЗ НА ДАННИ ОТ СИСТЕМАТА ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ НА НИВО ЕС

На таблица 1 са посочени приключилите и текущите процедури в PRAC през 2016 г.

### • УЧАСТИЕ НА ПАЦИЕНТА В СИСТЕМАТА ПО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ

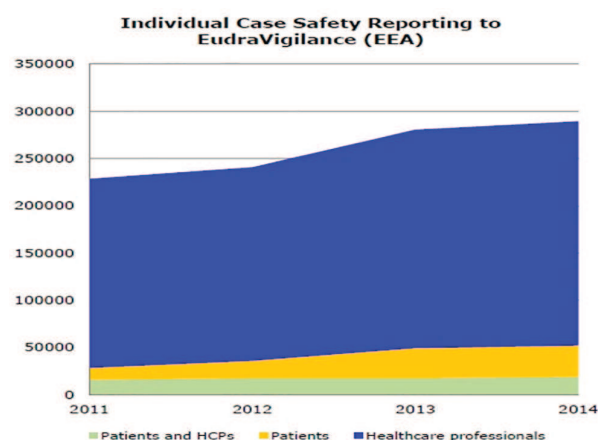
През 2012 г. с промените във фармацевтичното законодателство на ЕС се засили ролята на потребителите и им се даде възможност да се включат активно в събирането на данни за безопасността на лекарствените продукти. Пациентите вече могат да докладват директно към регулаторните институции всяка подозирана нежелана лекарствена реакция (8). В България във всяка листовка на лекарствен продукт е включен призив за докладване с посочени координати за контакт с националния компетентен орган Изпълнителна агенция по лекарствата.

Табл. 1. Арбитражни процедури по преразглеждане на съотношението полза/риск от органите на ЕМА в рамките на 2016 г. \*

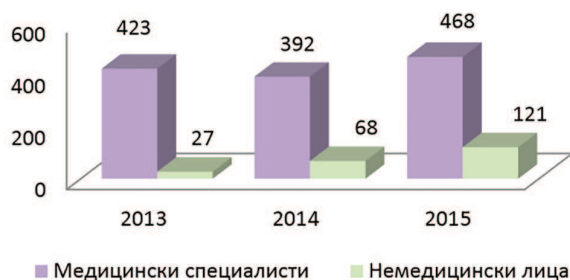
Продукт	Проблем	Резултат от преразглеждането
Tysabri (натализумаб)	Повишен риск от мозъчна инфекция от типа прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)	Потвърдени препоръки за минимизиране на риска: лечението с Tysabri при пациенти с висок риск от развитие на ПМЛ трябва да продължи само ако ползите надвишават рисковете; необходимост от по-чести ЯМР сканирания при високорискови пациенти
Фузафунгин спрей за лечение на инфекции на горните дихателни пътища	Редки, но тежки и животозастрашаващи алергични реакции	Отнемане на разрешенията за употреба на фузафунгин спрейове за лечение на инфекции на горните дихателни пътища
Инхалаторни кортикостероиди за лечение на ХОББ	Преразглеждане на вече известен риск от пневмония	Не са открити разлики в риска при различните продукти от този клас
SGLT2-инхибитори за лечение на диабет тип 2	Повишен риск от развитие на атипична диабетна кетоацидоза	Потвърждение на повишен риск от развитие на атипична кетоацидоза с леко повишени стойности на кръвна захар и напомняне, че SGLT2-инхибиторите не са показани за лечение на диабет тип 1
Директно действащи антивирусни средства за лечение на хроничен хепатит С	Риск от реактивиране на хепатит В вирусна инфекция и развитие на хепатоцелуларен карцином	В процес на преразглеждане
Гадолиний-съдържащи контрастни вещества, използвани при ЯМР	Риск от натрупване в мозъчната тъкан (засага без съобщения за НЛР)	В процес на преразглеждане
Zydelig (иделалисиб)	Повишен риск от развитие на инфекции, вкл. <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Потвърден положителен профил на безопасност на ЛП и потвърдени препоръки за намаляване на риска от развитие на инфекции (системно приложение на антибиотици, рутинно наблюдение за развитие на инфекции)
SGLT2-инхибитори (първоначално само канаглифлозин) за лечение на диабет тип 2	Риск от ампутации в долните крайници	В процес на преразглеждане

Фактор VIII-съдържащи ЛП за лечение на хемофилия	Повишен риск от развитие на инхибитори, при пациенти лекувани с ЛП получени по рекомбинантна ДНК технология	В процес на преразглеждане
Парацетамол с модифицирано и удължено освобождаване	Риск токсичност в следствие от предозиране	В процес на преразглеждане
Ретиноид-съдържащи ЛП	Преразглеждане на мерките за намаляване на риска от тератогенно действие и развитие на невропсихични разстройства	В процес на преразглеждане

\*За целите на статията беше разглеждана информацията от началото на 2016 г. до последната проведена към момента на публикуване среща на PRAC (30.08.2016-02.09.2016) в гр. Лондон, Великобритания.



Фиг. 3. Динамика в съобщаването на НЛР в Европейската икономическа зона в зависимост от съобщителя (9).



Фиг. 4. Динамика в съобщаването на НЛР в България (10).

Ползата от това нововъведение добре се вижда в публикувания доклад на Европейската комисия за дейностите на страните-членки по проследяване на лекарствената безопасност 2012-2014. На представените графики се наблюдава тенденция за повишаване на броя на докладваните от пациенти НЛР.

Същата тенденция се наблюдава и в годишните доклади на ИАЛ, където делът на пациентските съобщения нараства всяка следваща година.

Броят на съобщенията за НЛР от медицински специалисти също нарастват прогресивно в изми-

налите години, като броят им се запазва относително постоянен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всеобщо е разбирането, че фармацевтите са най-достъпните медицински специалисти в ЕС. В тази връзка, основно задължение на фармацевтите, вкл. болничните фармацевти е активното участие в мониторирането на лекарствената употреба и проследяването на лекарствената безопасност. Фармацевтите, като специалисти във всички аспекти на лекарствата могат съществено да допринесат към прякото докладване на НЛР и разясняване на същността на проследяването на лекарствената безопасност на немедицински лица. Болничните фармацевти, чрез ежедневния си контакт с други медицински специалисти, могат да играят роля на техни консултанти, стимулирайки ги да бъдат запознати с различните източници на лекарствена информация (сайта на ИАЛ, бюлетин „Нежелани лекарствени реакции“, данни от научни статии и научни и професионални форуми) и да участват активно в системата за пост-маркетингово наблюдение на получените разрешение за употреба лекарствени продукти.

## ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Григоров, Е. и кол. Методологичен подход за медико-социално проучване за нуждите на постмаркетинговия лекарствен мониторинг, Социална медицина, 2012 (20) No.2-3, с.70-72.
2. Костов, Е., В. Белчева, Е. Григоров. Лекарствена регулация – история, настояще и бъдеще, Сборник доклади и резюмета от 13-та юбилейна сесия на МК-Плевен 2-3.10.2014г., с.112-129.
3. Стоименова А., Антонов Л., Биологични, биотехнологични и биоподобни лекарствени продукти, Годишник по болнична фармация, 2015, 1, 16-24.
4. www.ema.europa.eu
5. CIOMS, Report of the Council for International Organisations of Medical Sciences Working group

- VIII Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance, Geneva, 2010.
6. Изпълнителна агенция по лекарствата, Бюлетин НЛР, 1/2016.
  7. Цачева Н., К. Любомирова, М. Янчева-Стойчева, Т. Кундуржиев, Е. Насева. Трудова медицина и обществено здраве. Трета част: Статистика в трудовата медицина, МУ-София, 2015.
  8. Лебанова, Хр. Изследване на пациентите като източник на информация за системата за проследяване на лекарствената безопасност в България, Дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор” по научната специалност „Фармакоикономика и фармацевтична регулация”, София, 2014 г.
  9. Pharmacovigilance related activities of Member states and the European Medicines Agency, concerning medicinal products for human use 2012-2014, European Commission.
  10. Изпълнителна агенция по лекарствата, Годишен доклад 2015 г., [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

✉ *Адрес за кореспонденция:*  
*Маг. фарм. Виолета Гетова*  
*Изпълнителна агенция по лекарствата*  
*Ул. Дамян Груев №8*  
*1303 София*  
*[violeta.getova@bda.bg](mailto:violeta.getova@bda.bg)*