

## СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ФУНКЦИОНАЛНОСТИТЕ НА СИСТЕМИТЕ ЗА СЪБОЩАВАНЕ НА НЛР В БЪЛГАРИЯ И ДРУГИ ДЪРЖАВИ В ЕВРОПА

Б. Кирилов, К. Докова

Катедра „Социална медицина и организация на здравеопазването“,

Факултет „Обществено здравеопазване“, МУ-Варна

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FUNCTIONALITIES OF THE ADR REPORTING SYSTEMS IN BULGARIA AND OTHER COUNTRIES IN EUROPE

B. Kirilov, K. Dokova

Department of Social Medicine and Healthcare Organization,

Faculty of Public health, MU-Varna

### РЕЗЮМЕ

**Целта** на настоящото проучване е да направи сравнение на системата за съобщаване на НЛР в България, в контекста на добрите европейски практики.

**Материал и методи:** За осъществяване на анализа на европейските системи за съобщаване на НЛР са използвани два вида документални източници на информация, чието съдържание е анализирано в сравнителен план.

- Научни публикации в реферирани научни медицински списания;
- Уебстраници на националните центрове за фармакологична бдителност.

От проучените източници е извлечена информация за формулярите за докладване на НЛР от страна на пациенти и медицински специалисти.

Проучени са и начините на организиране на системите, включително ангажиране на допълнителни структури и институции.

**Резултати и изводи:** Системата за проследяване на лекарствената безопасност в България функционира в съответствие с европейското законодателство, като въпреки общите принципи на работа на отделните държави членки в ЕС, съществуват различни подходи в организацията на национално ниво. Поне 3 различни канала са достъпни за пациенти и здравните професионалисти за съобщаване на НЛР във всички анализирани държави. Онлайн формулярите за съобщаване на НЛР са леснодостъпни в интернет мрежата. Въпреки съществуването на различни формуляри за пациенти и за здравни професионалисти, базовият обем на информация за пациента е гарантиран и чрез двата формуляра. Важен аспект от дейността на агенциите е популяризирането на значимостта от съобщаване на НЛР чрез различни организирани информационни кампании.

**Ключови думи:** нежелани лекарствени реакции, проследяване на лекарствена безопасност, формуляр за съобщаване на НЛР

### SUMMARY

**The aim** of the current study is to compare the system of ADRs reporting in Bulgaria, in the context of good European practices.

**Material and methods:** In order to perform an analysis of the European systems for ADRs reporting, two types of documentary sources of information were used. The content was analyzed in comparative terms:

- Scientific publications in refereed scientific medical journals;
- Websites of national centers for pharmacovigilance.

Information about ADR reporting forms by patients and medical professionals was extracted from the studied sources. The organization of the systems was also studied, including the engagement of additional structures and institutions.

**Results and conclusions:** The pharmacovigilance system in Bulgaria functions in accordance with European legislation, and despite the common principles of work of individual EU member states, there are different approaches in the organization at the national level.

At least 3 different channels are available for patients and healthcare professionals to report ADRs in all analyzed countries. Online forms for reporting ADRs are readily available on the Internet. Despite the existence of different forms for patients and for health professionals, the basic volume of patient information is guaranteed through both forms.

An important aspect of the activities of the agencies is the promotion of the importance of reporting ADR through various organized information campaigns.

**Keywords:** adverse drug reactions, pharmacovigilance, ADR reporting forms

### УВОД

Проучванията относно безопасността на лекарствените вещества се делят най-общо на две

групи: активни и пасивни [ ]. Активните се характеризират с това, че изследваните кохорти се планират и набират по определен протокол и

критерии преди събирането и обработката на данните, а инструментите за набиране на информация са съобразени с целта на проучването. Често те представляват пълноценни клинични проучвания с подходяща контролна групи и рандомизация [ ]. Недостатък на активните проучвания е по-малката статистическа мощност, тъй като изследваните лица са обикновено до няколко стотици и рядко достигат до няколко хиляди. Пасивните проучвания използват предимно информация от бази данни съставени от спонтанно подавани съобщения за НЛР, получени по различен начин: чрез попълване на формуляри, по телефон, поща, чрез електронни съобщения и др.

В България, системата за проследяване на лекарствена безопасност е регламентирана в Закона за лекарствени продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), глава VIII, Проследяване на лекарствената безопасност като отговорността за организацията и поддържането на тази система е вменена на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) (чл. 183, ал. 1). В чл. 183-194б са регламентирани задълженията на ИАЛ, медицинските специалисти, притежателите на разрешения за употреба и спонсорите на клинични изпитвания при съобщаването на подозираните НЛР, а чл. 194в-194ж регламентира задълженията на горните субекти при обмяната на информацията в системата EudraVigilance. ЗЛПХМ се позовава на Регламент (ЕС) № 520/2012 относно съдържанието и редът за поддържането на основната документация на системата за проследяване на лекарствената безопасност.

След промените в европейското законодателство, касаещи проследяването на лекарствена безопасност Directive 2010/84/EU и Regulation N1235/2010, държавите членки са задължени да осигурят възможност за директно съобщаване от пациенти на НЛР. За някои държави такава възможност е съществувала и преди промяната. Петнадесет държави въвеждат този начин на съобщаване от 2012 г. – Австрия, Белгия, България, Естония, Финландия, Германия, Гърция, Ирландия, Латвия, Литва, Люксембург, Полша, Португалия, Словакия и Испания.

Дания и Нидерландия са първите държави, които позволяват съобщаването на НЛР от пациентите директно към националния компетентен орган още през 2003 г. Тези държави са последвани от Италия през 2004 г., Великобритания през 2005 г., Швеция през 2008 г. и Хърватска през 2009 г.

През 2013 г. регулаторните агенции на държави членки на ЕС се включват в проекта SCOPE (Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe), който представлява платформа за активно сътрудничество и обмяна на опит между регулаторните институции. Такъв тип

съвместното действие е създадено с цел да бъдат подпомогнати дейностите, свързани с фармакологична бдителност в европейската мрежа, да се минимизира дублирането на работа и да се оптимизира споделянето на опит и ресурси. Основна цел на проекта е да се помогне на националните компетентни органи с по-малко ресурси да развият умения и капацитет в областта на лекарствената безопасност и по този начин да помогнат за опазването на общественото здраве както на национално ниво, така и на Европейския съюз (ЕС) като цяло [ ].

В редица международни проучвания се потвърждава, че характеристиките на системите за проследяване на лекарствена безопасност са един от основните фактори, които допринасят към броя на съобщения от пациентите [ ]. Съгласно указанията на СЗО формулярите за докладване на НЛР трябва да бъдат лесно достъпни на уебсайтовете на агенциите [ ].

### ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да направи сравнение на системата за съобщаване на НЛР в България, в контекста на добрите европейски практики.

### МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За осъществяване на анализ на европейските системи за съобщаване на НЛР са използвани два вида документални източници на информация, чието съдържание е анализирано в сравнителен план:

- Научни публикации в реферирани научни медицински списания. Търсенето на публикации е извършено със следните ключови думи/изрази: система за съобщаване на НЛР и Европа, Европейски съюз, и имената на 27-те страни членки на ЕС. Използвани са базите данни на Pubmed, Embase, Google scholar в периода октомври-ноември 2022 година.

- Уебстраници на националните центрове за фармакологична бдителност на Дания, Белгия, Великобритания и Нидерландия:

Danish Medicines Agency -

<https://laegemiddelstyrelsen.dk>

Federal Agency for Medicines and Health

Products - <http://www.fagg-afmps.be>

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - <http://www.yellowcard.mhra.gov.uk>

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb - <http://www.lareb.nl>

От проучените източници е извлечена следната информация за формулярите за докладване на НЛР от страна на пациенти и медицински специалисти:

- начин на подаване на съобщението, начин за достъп до формуляра, общия брой полета във формуляри, общия брой задължителни полета във формата за докладване, брой на кликания за достигане до мястото за изтегляне на формуляра;

- наличие на конкретни функции (като падащ списък, възможност за описание в свободен текст, кратко VDO, помощно меню или възможност за качване на снимки);

- дейности/кампании, които насърчават системите за отчитане на пациентите сред обществеността).

Проучени са и начините на организиране на системите, включително ангажиране на допълнителни структури и институции.

Изборът на държави за целите на сравнителния анализ е направен по следните причини:

- Нидерландия е държавата с най-голяма честота на съобщения на 1000 поставени дози;

- Дания е от първите държави, които въвеждат тази възможност още през 2003 г.,

- Белгия има сходна честота на съобщения за НЛР с България, като и двете страни въвеждат възможността за съобщаване на НЛР от страна на пациенти едновременно през 2012 г.;

- Великобритания има сериозни традиции в проследяването на лекарствена безопасност, както и високо ниво на дигитализация на системата.

Резултати и обсъждане

Въпреки общите принципи на работа на отделните държави членки в ЕС, съществуват някои различни подходи в организацията на системите за ПЛБ.

Принципно лекарствените агенции в страните членки от ЕС са националните компетентни органи, отговорни за дейностите, свързани с ПЛБ, включително и контрола.

### **НИДЕРЛАНДИЯ**

В Нидерландия дейностите по ПЛБ се извършват от независима институция (LAREB), ангажирана не само със събиране, но и анализ на данни за НЛР и обратна връзка към всички заинтересовани страни. Броят на съобщенията, които LAREB събира на годишна база, варира между 20000 и 25000. Ако при анализа им се идентифицира сигнал, цялата информация се докладва на Агенцията по лекарства на Нидерландия (MEB - Medicines evaluation board), която извършва оценка [ ].

### **ДАНИЯ**

В Агенцията по лекарства в Дания има създаден Съвет по лекарствена безопасност, който консултира Датската агенция по лекарствата по въпроси, свързани с нежелани реакции и други рискове, свързани с лекарствата. Сред задачите на

съвета са:

- Да прави препоръки към Агенцията по лекарствата как да организира процеса на събиране на съобщения за нежелани реакции;

- Да анализира наличната информация за нежеланите реакции (странични ефекти);

- Да прави препоръки относно лекарствена информация за пациенти;

- Да прави препоръки относно предотвратяването на установени грешки при лечението.

Основна цел на Датския съвет по лекарствена безопасност е да допринася за подобряване на качеството на системата за проследяване на лекарствена безопасност, за насърчаване на диалога между пациентите, здравните специалисти и властите, за предотвратяване на странични ефекти от лекарства и насърчаване на безопасната употреба на лекарства.

Съветът се състои от максимум 11 членове, като в състава им са включени представители на здравни специалисти, фармацевтични компании, фармацевти, пациенти и потребители [ ].

### **БЕЛГИЯ**

Националният компетентен орган на Белгия е FAMHP (Федерална агенция за лекарства и здравни продукти). Към FAMHP е създаден Белгийски център за лекарствена безопасност (VSPH), който отговаря за координирането на различни задачи, свързани с фармакологичната бдителност като:

- Събиране на данни за фармакологична бдителност: VSPH получава индивидуални съобщения от пациенти и лекари;

- Събиране на обединени данни от здравни специалисти, притежатели на разрешения за употреба и изследователски центрове, провеждащи клинични проучвания с лекарства;

- Оценка и анализ на данните.

Като основна стратегия FAMHP прилага подход на „активно проследяване на лекарствената безопасност“, като широко информира здравните специалисти за последните новини относно наблюдението на лекарствата и се стреми максимално да улеснява докладването на страничните ефекти. Целта на FAMHP е насочена не само към броя на съобщенията за странични ефекти, но и към подобряване на качеството им [ ].

### **ВЕЛИКОБРИТАНИЯ**

Във Великобритания институцията, отговорна за проследяване на лекарствена безопасност, е MHRA (Medicines and Healthcare product Regulatory Agency). Към нея се съобщават подозирани нежелани лекарствени реакции, постваксинални реакции, инциденти с медицински изделия, дефектни или фалшифицирани (фалшиви)

продукти. MHRA поддържа платформа, наречена Жълта карта. За съобщени подозирани НЛР MHRA публикува информация под формата на интерактивни профили за анализ на лекарства (iDAPs). Лекарствата са изброени по азбучен ред по името на активното вещество, а не по търговско наименование. Всеки iDAP съдържа пълни данни за всички спонтанни подозирани нежелани лекарствени реакции, съобщени чрез платформата Жълта карта както от здравни специалисти, така и от пациенти. Те също така включват доклади от фармацевтични компании. Информацията относно подозирани нежелани реакции към ваксини към 2022 г. не е достъпна чрез iDAP, но е достъпна при поискване[ ].

Предоставените iDAP се актуализират редовно, като е необходим около един месец от получаването на съобщението до неговото появяване в iDAP.

MHRA съобщава за планирани промени във функционалността на системата, които да позволят:

- Проследяване на съобщението, докато преминава през процеса на преглед от Агенцията, както и възможност за актуализация на данните;
- Възможност за управление на информацията за лекарствени продукти от списък за наблюдение;
- Визуализация на данни, която позволява преглед на информацията по по-удобен и достъпен за потребителя начин.
- За редовни съобщители - функция за търсене, която позволява предишни доклади да бъдат намерени лесно.

Развитието на системите в изучаваните страни се осъществява в два основни етапа: (1) края на 60-те - началото на 70-те години и (2) след 2000 г., когато системите се отварят към обществото и пациентите (Таблица 1).

Таблица 1. Развитие на системите за съобщаване на НЛР

Държава	Година на въвеждане на системата за ПЛБ	Година на въвеждане на възможност за съобщаване на НЛР директно от пациенти	Година на присъединяване към WHO PIDM	Брой действия за достигане на онлайн формуляр	Брой действия за сваляне на онлайн формуляр
България	1971	2012	1975	1	2
Белгия	1976	2012	1977	3	3
Дания	1968	2003	1971	4	5
Нидерландия	1963	2003	1968	1	2
Великобритания	1964	2005	1968	3	4

България е съзвучна с останалите страни, като онлайн формулярите за съобщаване на НЛР са леснодостъпни в интернет мрежата.

Сравнението между системите по отношение на каналите, по които може да се съобщава за НЛР, показва, че няма съществени разлики между 5-те страни (Таблица 2). Поне 3 различни канала са достъпни за пациенти и здравните професионалисти за съобщаване на НЛР.

Табл. 2. Канали за подаване на съобщение за НЛР и особености на формулярите, използвани от системите

Държава	Съобщава не по пощата	Съобщава не по имейл	Съобщава не чрез онлайн формуляр	Съобщава не по факс	Съобщава не по телефон	Съобщава не чрез мобилно приложение	Разлики във формуляра за различни групи ли	Разлики между онлайн и хартиен формуляр
България	да	да	да	да	да	да	не	да
Белгия	да	да	да	да	да	да	да	да
Дания	да	да	да	не	да	да	не	няма информация
Нидерландия	да	не	да	не	да	да	не	да
Великобритания	да	да	да	да	да	да	не	да

По отношение на събираната информация чрез двата варианта на формулярите (хартиен/онлайн) няма съществени различия между сравняваните страни. Въпреки съществуването на различни формуляри за пациенти и за здравни професионалисти, базовият обем на информацията за пациента е гарантиран и чрез двата формуляра (Таблица 3).

Табл. 3. Сравнение на хартиен и онлайн формуляр

Държава	Различни хартиени формуляри за медицински лица и пациенти	Брой задължителни полета за медицински специалисти	Брой задължителни полета за пациенти	Различни онлайн формуляри за медицински лица и пациенти	Брой задължителни полета за медицински специалисти	Брой задължителни полета за пациенти
България	да	9	10	да	9	10
Белгия	да	0	0	да	10	9
Дания	да	-	-	да	9	12
Нидерландия	да	0	0	не	11	11
Великобритания	да	0	9	да	12	20

Детайлното сравнение на онлайн формулярите за съобщаване на НЛР от пациентите показва, че всички страни регистрират имената и възрастта на пациента, но не и пола (Таблица 4). Регистрира се кое лекарство е евентуален причинител на нежеланите симптоми. С изключение на Белгия и Дания другите три страни не регистрират прием на други ЛП освен на подозирания.

Предоставени са свободни текстови полета, за да се разреши на пациентите да опишат симптомите си, с изключение на Обединеното кралство, където е предложен падащ списък с възможни НЛР, от който попълвачият трябва да направи своя избор.

В Нидерландия пациентите могат да качат и снимка (напр. на предполагаемите странични ефекти или писмо/документ) към онлайн формуляра. Във всички страни в онлайн формуляра се дават допълнителни обяснения/примери към поставените въпроси за улесняване на попълването на формуляра. Онова, което отличава българския онлайн формуляр, е липса на поле за определяне на сериозността на НЛР от гледна точка на пациента, както и какъв е изходът от провежданото лечение.

Табл. 4. Информация, събирана чрез онлайн формуляра за пациенти

Държава	Задължителни полета на онлайн формуляр									
	Информация за пациент			Информация за лекарствен продукт		Информация за НЛР			Информация за съобщител	
	име/инициали	възраст	пол	подозирани ЛП	други ЛП	симптоми	сериозност	изход	име	контакти
България	да	да	да	да	не	да	не	да	не	да
Белгия	да	да	да	да	да	да	да	да	не	не
Дания	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Нидерландия	да	да	не	да	не	да	да	да	да	да
Великобритания	да	да	не	да	не	да	да	да	да	да

Важен аспект от дейността на изброените агенции е популяризирането на значимостта от съобщаване на НЛР чрез различни организирани информационни кампании.



Табл. 5. Методи за популяризиране на възможността за съобщаване на НЛР от пациента

Държава	Обратна връзка към съобщител	Популяризиране чрез медия и социални медии	Популяризиране чрез медицински специалисти	Популяризиране чрез пациентски организации	Кампании, насочени към обществото
България	да	да	да	да	да
Белгия	да	да	не	не	да
Дания	не	да	да	да	не
Нидерландия	да	да	да	да	да
Великобритания	да	да	да	да	да

Сравнителният анализ показва, че и в това отношение българската система е сравнима с другите четири страни спрямо основните насоки и прицелни групи за популяризиране на достъпа до системата за съобщаване на НЛР.

През 2016 г. в България стартира кампанията "Седмица на осведомеността" - инициатива по проекта за съвместни действия SCOPE. Една от основните ѝ цели е повишаването на осведомеността на населението относно националните системи за съобщаване на подозирани нежелани реакции на лекарствата. Кампанията се провежда с подкрепата на Центъра за проследяване на лекарствената безопасност (Uppsala Monitoring Centre, УМС) на СЗО в Упсала, Швеция.

Редица организации, включително Европейската агенция по лекарствата, Европейската комисия и пациентски организации, неправителствен алианс от пациентски организации по редки болести, подкрепят тази инициатива. Всеки ден в рамките на кампанията се публикуват различни информационни материали, приканващи към повишена активност за съобщаване на подозирани нежелани реакции на лекарствата. С цел максимална ангажираност и от страна на медиите, те биват информирани предварително за плана за публикуване и конкретно съдържание по дни. Справка на интернет страниците на 4-те агенции потвърждава участието им в кампанията. ИАЛ също е партньор на инициативата от самото и начало.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системата за проследяване на лекарствената безопасност в България функционира в съответствие с европейското законодателство, като въпреки общите принципи на работа на отделните държави членки в ЕС, съществуват различни подходи в организацията на национално ниво.

Съществуват различни канали за подаване на съобщение за НЛР като поне 3 такива са достъпни за пациенти и здравните професионалисти във всички анализирани държави. Онлайн формулярите за съобщаване на НЛР са леснодостъпни в интернет мрежата. Въпреки съществуването на различни формуляри за пациенти и за здравни професионалисти, базовият обем на информация за пациента е гарантиран и чрез двата формуляра.

Важен аспект от дейността на агенциите е популяризирането на значимостта от съобщаване на НЛР чрез различни организирани информационни кампании. Фокусът върху дейностите по ПЛБ е свързан, от една страна, с необходимостта от гарантирането на безопасността на лекарствените продукти, а от друга - с информираността на пациентите и медицинските специалисти.

### Библиография:

- Alka Bansal, Ashish Agrawal, Lokendra Sharma, Smita Jain A comparative study of active and passive adverse drug reaction reporting systems in terms of false reporting rate Scripta Medica 2020, vol. 51, br. 4, str. 223-227.

- Weaver J, Willy M, Avigan M. Informatic tools and approaches in postmarketing pharmacovigilance used by FDA. AAPS J. 2008;10(1):35-41.
- A. Radecka, L. Loughlin, M. Foy, M. Viana de Ferraz Guimaraes, V. Macolic Sarinic, M. Dimov Di Giusti, M. Lesicar, S. Straus, D. Montero, J. Pallos, J. Ivanovic, J. Raine, Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action.
- Worakunphanich, W.; Youngkong, S.; Suwankesawong, W.; Anderson, C.; Thavorncharoensap, M. Comparison of Patient Adverse Drug Reaction Reporting Systems in Nine Selected Countries. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 4447. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084447>
- World Health Organization. Safety Monitoring of Medical Products: Reporting System for the General Public. Available online: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance> (February 2022).
- The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb - <https://www.lareb.nl/en/pages/about-lareb> (March 2022).
- The Danish Pharmacovigilance Council, Side effects and product information - <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/sideeffects/pharmacovigilance-council/> (March 2022).
- The Federal Agency for Medicines and Health Products, Pharmacovigilance - [https://www.famhp.be/en/human\\_use/medicines/medicines/pharmacovigilance](https://www.famhp.be/en/human_use/medicines/medicines/pharmacovigilance) (March 2022).
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Yellow card - <https://yellowcard.mhra.gov.uk/> (March 2022).