

# Farmakovigilancija iz perspektive farmaceutske industrije

## *Pharmacovigilance from the Perspective of a Pharmaceutical Company*

MIRNA POGAČIĆ, JELENA ŽANETIĆ, ANA BABIĆ, MATEJA RAGUŽ

PLIVA Hrvatska d. o. o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska

**SAŽETAK** Farmaceutska industrija aktivno prati sigurnosni profil lijekova kako bi na vrijeme spriječila ili smanjila mogućnost nastanka nuspojava. Farmakovigilancijske aktivnosti u farmaceutskoj kompaniji sastoje se od aktivnog prikupljanja prijava o štetnim učincima lijekova, njihovoj obradi, koja uključuje medicinsku analizu, trajno pohranjivanje i prijavu agencijama za lijekove te sustavne i periodičke analize svih prikupljenih podataka. Farmakovigilancija je vrlo uređen sustav s jasnim zahtjevima pa je tako, primjerice, radi lakše i točnije izmjene podataka i njihove analize, uveden jedinstveni medicinski rječnik za regulatorne poslove – MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Jedna od najvažnijih aktivnosti prilikom praćenja sigurnosnog profila lijekova jest i otkrivanje novih informacija i rizika od primjene lijeka putem praćenja sigurnosnih signala. Radi toga se rabe statističke metode i stručna analiza podataka o kvaliteti, klinički i neklinički podatci, farmakovigilancijska i farmakoepidemiološka saznanja, kao i podatci iz objavljene znanstvene literature.

**KLJUČNE RIJEČI:** farmakovigilancija, farmaceutska industrija, prikupljanje nuspojava, obrada nuspojava, lijek, signali, praćenje sigurnosnog profila

**SUMMARY** Pharmaceutical companies actively monitor the safety profiles of their marketed medicines as well as those under development, with the purpose of timely detection, prevention or minimization of adverse drug reaction risks. Pharmacovigilance activities in a pharmaceutical company include the collection of adverse event reports in the company safety database, medical analysis of the reports, their reporting to the medicines agencies, as well as systematic and periodic analysis and review of cumulative data. Since pharmacovigilance requirements are clearly defined, with special emphasis on global timely data exchange, tools were designed to make this more efficient and precise; for example the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). One of the most important pharmacovigilance purposes is detecting new information and risks related to medicines, a process called safety signal detection. This is done by statistical methods and scientific analysis of data on quality, clinical and non-clinical information, pharmacovigilance and pharmacoepidemiological data and published scientific literature.

**KEY WORDS:** pharmacovigilance, pharmaceutical industry, adverse event reporting, adverse event assessment, safety profile monitoring, safety signals

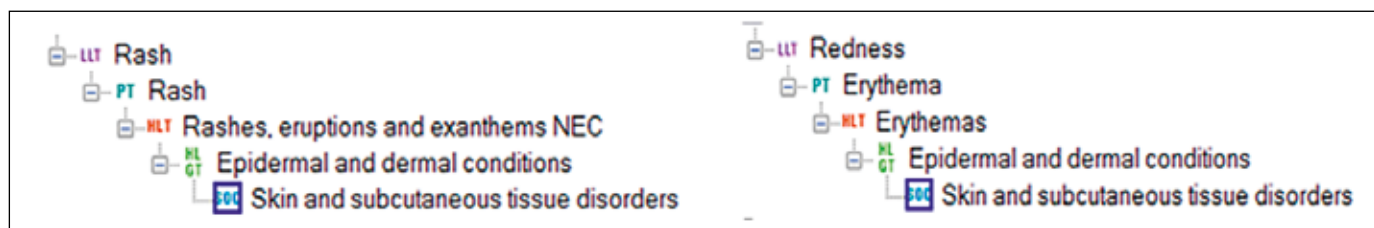
### Uvod

Farmaceutske kompanije ulažu iznimne napore kako bi se pacijentima ponudili sigurni i djelotvorni lijekovi, no uvijek postoji mogućnost da se tek nakon stavljanja lijeka u promet otkrije da lijek ima nepovoljan omjer rizika i koristi. Povlačenje lijeka s tržišta skup je pothvat za njegova proizvođača ne samo zbog stvaranja dodatnih troškova i, u konačnici, neisplativosti proizvoda već i zbog narušenog ugleda kompanije i rizika od potencijalnih tužba. Uz to regulatorne agencije redovito provode inspekcije farmakovigilancijskog sustava farmaceutskih kompanija. Podatci o kompanijama čiji sustavi znatno odstupaju od standarda dobre farmakovigilancijske prakse mogu se i javno objaviti pa je ishod tih inspekcija itekako važan za farmaceutsku

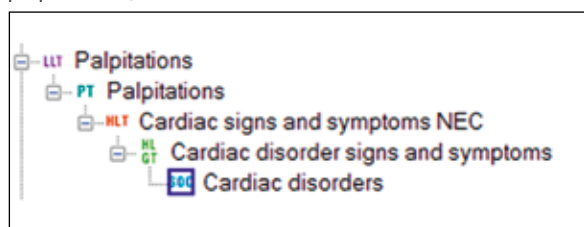
kompaniju i njezin ugled. Zato je proizvođaču lijekova u interesu pravodobno otkriti čimbenike koji povećavaju rizik od razvoja nuspojava, spriječiti njihov nastanak te na taj način omogućiti pacijentima sigurne i učinkovite lijekove.

Prema istraživanju provedenom 2016. godine, u svijetu su od 1953. do 2013. upravo zbog nuspojava (neovisno o tome jesu li primijećene tijekom faze kliničkog ispitivanja ili nakon stavljanja u prodaju) s tržišta povučena 472 medicinska proizvoda. Razlog za povlačenje 72% proizvoda bile su upravo nuspojave prikupljene nakon puštanja lijeka u promet. Prosječni period od stavljanja lijeka u promet do njegova povlačenja bio je 18 godina, međutim, ako gledamo samo lijekove koji su stavljeni na tržište nakon 1960. godine, taj se

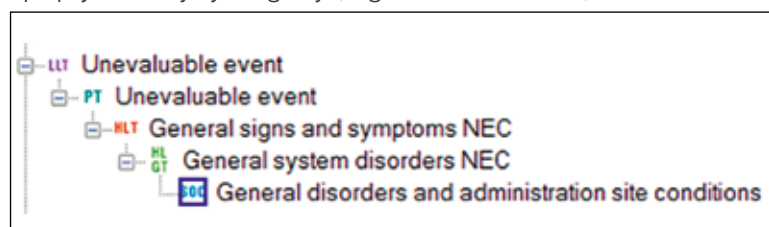
**SLIKA 1.A.** Liječnik je prijavio osip i crvenilo kod pacijenta nakon uzimanja lijeka. Ta će se nuspojava unijeti u bazu podataka kao dva pojma: osip (engl. *rash*) i crvenilo (engl. *erythema ili redness* – za oba postoji unos).



**SLIKA 1.B.** Pacijent se žalio na „snažno lupanje srca“. S obzirom na to da pacijent nije dao točan medicinski naziv, osoba koja obrađuje podatke treba se koristiti svojim medicinskim znanjem i „prevesti“ taj pojam u službenu nomenklaturu. U ovom slučaju nuspojava se odnosi na palpitacije pa će se tako i unijeti u bazu (engl. *palpitations*).



**SLIKA 1.C.** Pacijent je prijavio „čudan, neobjašnjiv osjećaj“ kada je uzimao lijek. U ovom slučaju nije jasno na što se odnosi prijava, stoga je potrebno tražiti dodatno objašnjenje od prijavitelja. Ako to nije moguće, MedDRA nudi npr. pojam „neocjenjiv događaj“ (engl. *unevaluable event*).



broj smanjuje na 10 godina, a trend smanjivanja tog perioda nastavlja se i dalje (1). Nije slučajnost da je do drastičnog smanjenja broja godina od pojave lijeka do njegova povlačenja s tržišta zbog sigurnosnih razloga došlo 60-ih godina prošlog stoljeća, istodobno s nastajanjem nove grane farmakologije – farmakovigilancije. To upućuje na važnost ove struke u zaštiti pacijenata.

Farmaceutska industrija i agencije za lijekove (regulatorna tijela) imaju isti cilj u pogledu farmakovigilancije te stoga razmjenjuju informacije i zajedno rade na poboljšanju standarda sigurnosti lijekova. Kompanije raspolažu podacima iz svih faza razvoja lijeka, kao i stručnjacima posvećenim pojedinom proizvodu, što im daje bolji uvid u sigurnosni profil vlastitih proizvoda. U ovom ćemo članku prikazati neke od farmakovigilancijskih aktivnosti koje farmaceutske kompanije provode kako bi osigurale sigurnu primjenu svojih proizvoda. Te se aktivnosti mogu podijeliti na dvije faze: fazu *skupljanja i inicijalne obrade nuspojava* te fazu *sistematske analize nuspojava*.

Sigurnosni profil lijeka donekle se može pratiti eksperimentalno, ali vrlo je važno i opservacijsko praćenje. Prije stavljanja lijeka na tržište njegov se sigurnosni profil određuje eksperimentalno i proizlazi iz rezultata kliničkih istraživanja u kojima se novi lijek uspoređuje s placebo ili već postojećom terapijom. Nakon stavljanja lijeka na tržište glavna metoda praćenja nuspojava postaje opservacijska (promatranje bolesnika liječenih u kliničkoj praksi). S obzirom na to da se klinička ispitivanja provode u kontroliranim uvjetima, saznanja o sigurnosti prikupljena u tijeku tih

ispitivanja obično su znatno bolje dokumentirana od kasnije prikupljenih spontanijih prijava sumnje na nuspojave. Jedan od izazova farmakovigilancije jest, dakle, analizom podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka na tržište donijeti kvalitetne zaključke (2).

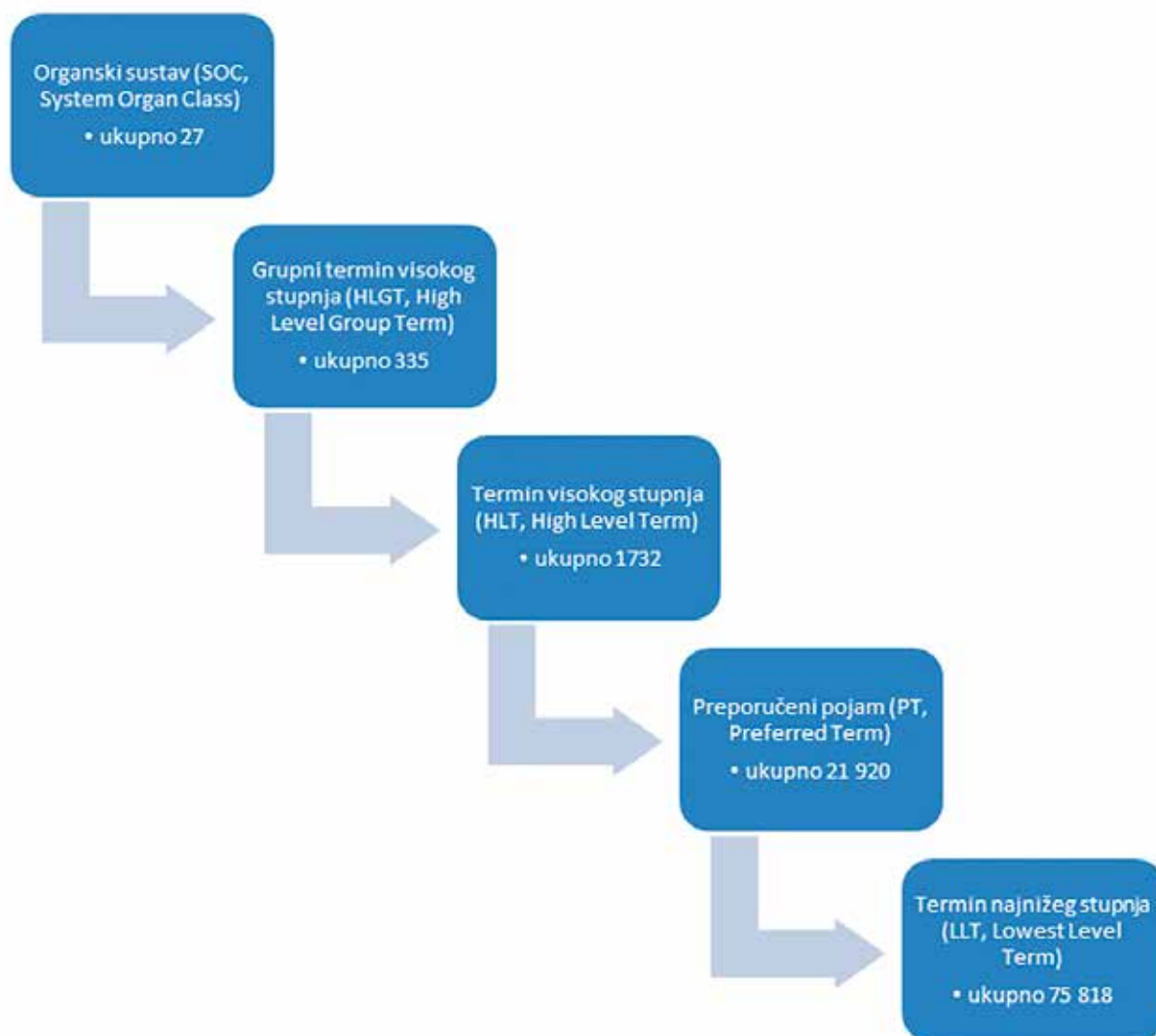
## Farmakovigilancijske aktivnosti u farmaceutskoj kompaniji

Zaprimiteljna prijava o nuspojavi, nakon što stigne u farmaceutsku kompaniju, ima dugi „životni vijek“. Osim inicijalne obrade i unosa u bazu podataka služi i za kasnije analize, statističku obradu i ocjenu omjera koristi i rizika od primjene lijeka. Više o načinu prijavljivanja nuspojave i njezinoj obradi možete pročitati u radu „Prepoznavanje i prijava nuspojava“ (13).

Kako bi nuspojave bile pohranjene i lako dostupne, farmaceutske kompanije unose ih u svoje baze podataka. Da bi podatci bili kasnije pretraživi, u bazu je potrebno točno unijeti ključne podatke: spol i dob pacijenta, medicinsku povijest, podatke o lijekovima koji su potencijalno uzrokovali nuspojavu, kao i o ostalim lijekovima koje je pacijent uzimao, podatke o nuspojavi i njezin ishod.

Radi standardizacije i lakše i točnije razmjene regulatornih i farmakovigilancijskih informacija uveden je sustav za imenovanje („kodiranje“) nuspojave: MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), Medicinski rječnik za regulatorne poslove (14). To je rječnik s hijerarhijski organiziranom, sistematičnom, medicinski valjanom terminologijom koja omogućava dosljedan unos podataka, pretraži-

SLIKA 2. Hijerarhijska organizacija MedDRA-e (4)



vanje, analizu i prikaz, kao i s odgovarajućom ravnotežom između osjetljivosti i specifičnosti u regulatornom okružju. Međunarodno se rabi verzija MedDRA-e na engleskome, no postoje i verzije na francuskom, njemačkom, talijanskom, portugalskom, španjolskom, nizozemskom, češkom, mađarskom, kineskom i japanskom jeziku. Zasad ne postoji verzija na hrvatskom jeziku.

MedDRA je posebno korisna u slučajevima kada prijava dolazi od samog pacijenta te kada su prijavljeni samo simptomi, bez dijagnoze. Nekoliko primjera navedeno je na slikama 1.A – C.

MedDRA organizira pojmove hijerarhijski, prema specifičnosti: najspecifičniji pojam jest *Lowest Level Term* (LLT), zatim slijedi *Preferred Term* (PT), *High Level Term* (HLT), *High Level Group Term* (HLGT) i najširi pojam *System Organ Class* (SOC). Hijerarhijska organizacija MedDRA-e prikazana je na slici 2.

PT je jedinstveni deskriptor za simptom, bolest, dijagnozu, indikaciju ili medicinsku proceduru, dok LLT uključuje ra-

zne moguće nazive za isti pojam koji se pojavljuju u praksi. Stoga često jedan PT obuhvaća nekoliko LLT-a, no svaki LLT ima specifičan PT. Primjer PT-a koji obuhvaća više LLT-a: PT: migrena; mogući LLT-i: akutna migrena, migrena neuralgija, menstrualna migrena, sjevajuća migrena... Hijerarhijski iznad tih pojmova jesu HLT i HLGT bazirani na anatomiji, patologiji, fiziologiji, etiologiji ili funkciji. Najviši pojam je SOC (sistemsko-organska klasa). Pojmovi se u nju grupiraju prema etiologiji (npr., „Infekcije“), mjestu manifestacije (npr., „Gastrointestinalni poremećaji“) ili svrsi (npr., „Kirurški ili medicinski postupci“, *Surgical and medical procedures*).

### Određivanje uzročno-posljedične povezanosti nuspojave i lijeka

Kako bi se podatci pripremili za daljnju analizu, za svaku se nuspojavu zasebno određuje uzročno-posljedična povezanost s lijekom. Stupnjevi uzročno-posljedične povezanosti nuspojave i lijeka prema WHO-UMC-u (Svjetska zdravstve-

na organizacija, *World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre*) (15) jesu:

- Sigurna povezanost
- Vjerojatna povezanost
- Moguća povezanost
- Nije vjerojatna povezanost
- Nije povezano.

Za spontane prijave smatra se da postoji uzročna povezanost čim je osoba odlučila prijaviti nuspojavu. Za razliku od spontanijh prijava kod nuspojava iz kliničkih ispitivanja skupljaju se svi štetni događaji, čak i ako prijavitelj smatra da nisu povezani s lijekom.

Također, uzročna se povezanost određuje neovisno o prijaviteljevoj ocjeni.

Neki od češćih kriterija za određivanje uzročno-posljedične povezanosti nuspojave i lijeka prikazani su na tablici 1.

## Određivanje očekivanosti nuspojave

Uza sve navedeno za nuspojavu se određuje i očekivanost, tj. je li u skladu s navedenim u odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka (SPC), odnosno u uputi za ispitivača lijekova koji se klinički ispituju. Prema tomu, nuspojava može biti očekivana ili neočekivana. Neočekivana je nuspojava i ona koja se donekle sugerira u sažetku opisa svojstava lijeka, no kod pacijenta se pojavila u težem obliku (npr., hepatitis, ako je u SPC-u naveden „poremećaj jetrenih enzima“) ili je uočeno da ima veću frekvenciju nego što je navedeno.

Očekivanost nuspojave ne određuje se prema tomu što se poklapa s farmakološkim svojstvima lijeka, već prema tomu što je zapaženo kod primjene tog lijeka.

Očekivanost nuspojave je bitna jer se za lijekove konstantno prati njihov sigurnosni profil na tržištu i sva odstupanja od poznatoga detaljno se analiziraju. Zanimljivo je i da Američka agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration – FDA*) (16) od nositelja odobrenja zahtijeva da joj se samo teške i neočekivane nuspojave ili štetni događaji prijavljuju u roku od 15 dana, dok EMA traži da se u tom roku prijave sve teške nuspojave, neovisno o očekivanosti (3).

## Prijava izvješća o nuspojavama Agencijama za lijekove koju podnose nositelji odobrenja (3)

Ovisno o tome je li nuspojava ozbiljna ili nije, razlikuju se rokovi u kojima je prijava potrebno prosljediti regulatornoj agenciji. U Europi i Hrvatskoj za nositelja odobrenja ti su rokovi ovi:

15 dana za ozbiljnu nuspojavu

90 dana za sve ostale nuspojave (ne-ozbiljne).

Danom „0“ smatra se dan kada je nositelj odobrenja dobio prvo saznanje o nuspojavi (odnosi se na sve zaposlenike i ugovorne suradnike, neovisno o tome radi li ta osoba u farmakovigilanciji ili ne). Transparentno i ekspeditivno po-

stupanje sa zaprimljenim nuspojavama iznimno je važno kako bi se informacije pravodobno dijelile, a eventualni sigurnosni problemi uočili na vrijeme. To je jedan od razloga zašto farmaceutske inspekcije strogo kažnjavaju propuste u postupanju s prijavama nuspojave.

Nositelji odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (kao i nositelji odobrenja za klinička ispitivanja u Republici Hrvatskoj/sponzori kliničkih ispitivanja) nuspojave prijavljuju HALMED-u elektronički – putem sustava EudraVigilance (17), koji služi za slanje Sigurnosnih izvješća o pojedinačnom slučaju (engl. *Individual Case Safety Report – ICSR*) svih prijavljenih nuspojave. Od 1. srpnja 2013. godine prijavljivanje ICSR-a moguće je samo elektroničkim putem i HALMED više ne prihvaća papirnate verzije CIOMS-a (18). Kako bi taj postupak bio što kvalitetniji i jednostavniji, elektroničke baze podataka o nuspojavama farmaceutskih kompanija većinom su povezane s EudraVigilance gatewayem te se tako ICSR-i mogu slati direktno u sustav EudraVigilance. Uspostavljanje potpune funkcionalnosti sustava EudraVigilance, čime bi se potpuno eliminiralo da nositelji odobrenja prijavljuju ICSR-e nacionalnim agencijama, očekuje se do kraja 2017. godine.

Zdravstveni radnici (i pacijenti) nemaju direktni pristup sustavu EudraVigilance te nuspojave prijavljuju slanjem ispunjenog Obrasca za prijavu nuspojave za zdravstvenog radnika (CIOMS) poštom ili elektroničkom poštom HALMED-u ili nositelju odobrenja (kao što je opisano u poglavlju 2.).

EudraVigilance je Europska baza podataka o nuspojavama, osnovana radi razmjene podataka između Europske agencije za lijekove (EMA), nacionalnih agencija za lijekove i nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i ranog otkrivanja potencijalnih sigurnosnih signala (17). Za njezino održavanje i razvoj odgovorna je EMA. Baza je podijeljena u dva modula: modul za postautorizacijske prijave, odnosno nakon stavljanja lijeka na tržište (*EudraVigilance Post-Authorisation Module – EVPM*) i modul za podatke iz kliničkih ispitivanja (*EudraVigilance Clinical Trial Module – EVCTM*). EMA prijave iz baze EudraVigilance također dostavlja WHO-u na tjednoj bazi, a podatke o zlorabi lijekova izmjenjuje i s Europskim centrom za praćenje droga i ovisnosti.

Agencije za lijekove zemalja članica Europske unije obvezatno dostavljaju sve valjane ICSR-e u bazu EudraVigilance. Stoga HALMED prijavljene ICSR-e pohranjuje u nacionalnu bazu nuspojave lijekova te ih također prosljeđuje u bazu EudraVigilance (17, 19).

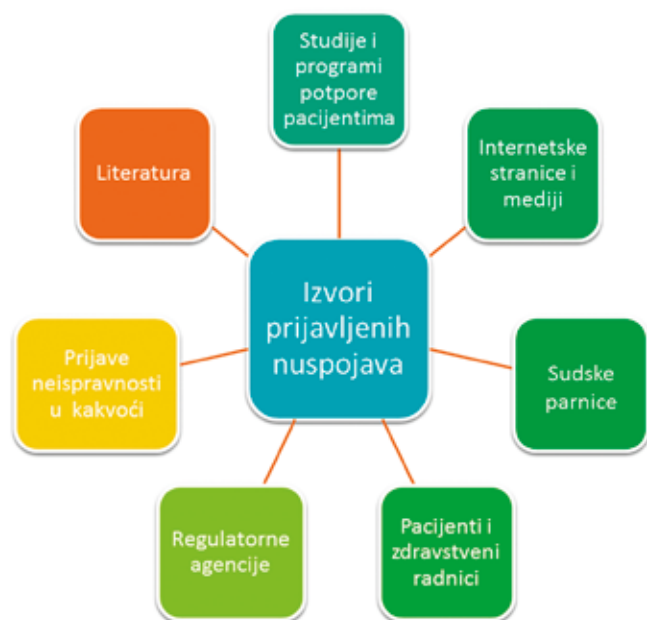
## Izvori prijava o nuspojavama lijekova

Postoji više izvora preko kojih prijavljena nuspojava može doći do farmaceutske kompanije. Pacijenti mogu nuspojave prijaviti sami ili to za njih čine osobe koje se o njima skrbe (ponajviše zdravstveni djelatnici uključeni u taj proces). One

TABLICA 1. Najčešći kriteriji za određivanje uzročno-posljedične povezanosti nuspojave i lijeka

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Biološki ili farmakološki mehanizam djelovanja          | Povezanost nuspojave i lijeka sigurnija je ako se nastala nuspojava uklapa u ono što je poznato o mehanizmu djelovanja lijeka.                                                                                                                      |
| Vremenska povezanost                                    | Povezanost nuspojave i lijeka sigurnija je ako je nuspojava nastupila u kratkom vremenu nakon upotrebe lijeka (osim ako se ne radi, npr., o kumulativnoj ili odgođenoj toksičnosti).                                                                |
| Podatci o prekidu uzimanja lijeka ili ponovnom uzimanju | Ako je prekinuta uporaba lijeka i nuspojava se spontano povukla, vjerojatnost da ju je uzrokovao taj lijek je veća. Ako je lijek ponovo uveden u terapiju nakon prekida i ista se nuspojava ponovo pojavila, uzročno-posljedična veza je sigurnija. |
| Ostali faktori                                          | Pacijentova anamneza; ostali lijekovi koje je pacijent u tom trenutku uzimao itd.                                                                                                                                                                   |

SLIKA 3. Izvori prijava nuspojave lijekova u farmaceutskoj kompaniji



moгу biti zabilježene u tijeku kliničkih ispitivanja ili u kasnijoj stvarnoj kliničkoj praksi (gdje se katkad zbog nuspojave pokreću i sudske parnice). Mogu se prijaviti na za to predviđenim obrascima, putem internetskih stranica ili objavom u znanstvenoj literaturi. Ako se prvo prijave regulatornim agencijama, one mogu te prijave prosljediti farmaceutskim kompanijama.

Od farmaceutske kompanije očekuje se da proaktivno radi na prikupljanju nuspojave iz postmarketinga i redovito provodi dolje opisane aktivnosti (20).

### Stručna literatura

Farmaceutske kompanije imaju obvezu praćenja stručne literature, što uključuje znanstvene i stručne radove o nuspojavama i sigurnoj primjeni djelatnih tvari koje sadržavaju lijekovi za koje kompanija ima odobrenje za stavljanje u promet. Sustavna pretraga literature (npr., Medline (22), Ex-

cerpta Medica ili Embase (23)) mora se provoditi najmanje jedanput na tjedan. Ako literaturna pretraga otkrije slučaj koji ispunjava osnovne uvjete za prijavu nuspojave, kompanija ga prijavljuje agenciji (4). Da bi pretraga literature bila efikasnija i smanjila se mogućnost duplikacije prijave istih literaturnih članaka u EudraVigilance od različitih nositelja odobrenja, EMA je od 1. rujna 2015. pokrenula vlastito praćenje literature (*medical literature monitoring service*) za određene aktivne tvari registrirane u EU-u (5).

Pretraga znanstvenih članaka iz cijelog svijeta nije ograničena samo na prikupljanje nuspojave, već pokušava otkriti i sve nove informacije o sigurnosnom profilu lijeka (npr., upotreba lijeka kod trudnica, pedijatrijskih pacijenata, starijih, adiktivni potencijal lijeka itd.). U literaturi se mogu naći i rezultati epidemioloških i drugih kliničkih ispitivanja koji mogu utjecati na omjer koristi i rizika od primjene lijeka. Rezultati literaturne pretrage prezentiraju se i u periodičkim izvještajima o sigurnosti lijekova (engl. *Periodic Safety Update Report – PSUR*) (6).

### Internetske stranice i javna glasila

Farmaceutska kompanija redovito pregledava internetske stranice, koje održava i za koje je odgovorna, kako bi pronašla moguću prijavu nuspojave. Također, ako kompanija postane svjesna pojedinog slučaja nuspojave iz drugih, nemedicinskih izvora, kao što su, na primjer, javna glasila, dužna je i takvu nuspojavu pratiti i prijaviti (4).

Na slici 3. prikazani su mogući izvori prijava nuspojave farmaceutskoj kompaniji.

### Neispravnost u kakvoći lijeka

Katkad se u prijavi nuspojave poslanoj odjelu za farmakovigilanciju može spomenuti sumnja na problem s kakvoćom lijeka i obrnuto, u pritužbi na kvalitetu lijeka poslanoj odjelu za kvalitetu može se spomenuti neka nuspojava. Kako bi se izbjeglo da ozbiljne nuspojave ostanu nezamijećene, a time i neprijavljene, zbog toga što se prijava neispravnosti u kakvoći nije sagledala iz farmakovigilancijske perspektive, sve prijave o neispravnosti kakvoće lijekova pregledavaju i osobe s farmakovigilancijskim predznanjem. Ta

TABLICA 2. Podatci za izračun disproporcionalnosti

|                     | Nuspojava (Y) | Sve ostale nuspojave | Ukupno            |
|---------------------|---------------|----------------------|-------------------|
| Lijek (X)           | A             | B                    | A + B             |
| Svi ostali lijekovi | C             | D                    | C + D             |
| Ukupno              | A + C         | B + D                | N = A + B + C + D |

osoba mora moći prepoznati nuspojavu i odrediti zadovoljava li slučaj potrebne kriterije za prijavu agenciji i u kojim vremenskim okvirima. Poglavitno prijave neučinkovitosti lijekova za životno opasna stanja, cjepiva ili kontraceptive nalažu prosljeđivanje agencijama za lijekove u istim rokovima kao i prijave ozbiljnih nuspojava. Sve medicinski relevantne prijave smanjene učinkovitosti obrađuju se i u periodičkim izvještajima o sigurnosti lijekova.

Također je bitno da se pritužbe na kvalitetu proizvoda koje su prijavljene u sklopu prijave nuspojave prosljede odjelu odgovornom za kvalitetu lijekova kako bi se provela odgovarajuća istraga uzroka neispravnosti u kakvoći u skladu s dobrom proizvođačkom praksom (6).

## Sigurnosni signali

Jedan od glavnih mehanizama otkrivanja novih informacija o sigurnosnom profilu lijekova u farmaceutskim kompanijama jest praćenje sigurnosnih signala. Pojam sigurnosnog signala u farmakovigilanciji odnosi se na informaciju o novome štetnom događaju (nuspojavi) ili novom aspektu otprije poznate nuspojave koja je potencijalno povezana s lijekom i o čemu se pokreće dodatna istraga. Sám otkrivanje sigurnosnog signala ne potvrđuje povezanost nuspojave s lijekom, jer ona može biti posljedica uzimanja drugih lijekova ili simptoma osnovne bolesti. Stoga je potrebna temeljita istraga signala kako bi se uzročno-posljedična povezanost nuspojave s lijekom ili znanstveno potvrdila ili odbacila (7). Proces upravljanja sigurnosnim signalima možemo opisati kao skup aktivnosti koje obuhvaćaju izradu analize izvješća o pojedinačnim slučajevima, odnosno prijave nuspojave, zatim analize skupnih podataka iz kliničkih studija, istraživanja objavljenih u znanstvenoj literaturi i proučavanja drugih baza podataka, kojima je cilj odrediti je li signal stvarno novi rizik povezan s primjenom lijeka ili medicinskog proizvoda ili su se stekla važna nova saznanja o nekom otprije poznatom riziku. Proces upravljanja signalima možemo podijeliti na njihovo otkrivanje (detekciju), potvrđivanje (validaciju), određivanje važnosti (prioritizaciju) te naposljetku njihovo vrednovanje (evaluaciju) (7).

## Detekcija

Izvori iz kojih se signali mogu detektirati različiti su te obuhvaćaju sve informacije vezane uz uporabu medicinskih proizvoda uključujući podatke o kvaliteti, kliničke,

nekliničke, farmakovigilancijske i farmakoepidemiološke podatke. Detekcija signala provodi se na informacijama prikupljenim iz spontanijih prijavi nuspojava, nuspojave prikupljenih u bazama ili objavljenoj znanstvenoj literaturi te na kliničkim i neintervencijskim studijama. U konačnici se kritički osvrt na sve prikupljene podatke te zaključci i mjere koje kompanija na temelju njih poduzima ili predlaže prezentiraju regulatornim agencijama u periodičkim izvješćima o sigurnosti lijekova ili u planovima upravljanja rizicima (8). Aktivnu detekciju signala provode farmaceutske kompanije, ali i regulatorna tijela koja nadziru sigurnost lijekova.

U potrazi za mogućim signalima razlikujemo kvalitativnu i kvantitativnu metodu detekcije. Kvalitativna metoda podrazumijeva sistematičnu analizu informacija prikupljenih iz dostupnih izvora, pri čemu se važnost pridaje vjerodostojnosti i kvaliteti informacija, a ne učestalosti pojavljivanja neke nuspojave. Kvalitativna analiza ne znači nužno da se signal često spominje u pregledanim izvorima, već se čak i na jednome dobro opisanom slučaju, koji uvjerljivo sugerira povezanost medicinskog proizvoda sa štetnim događajem, može pokrenuti sigurnosna istraga (9).

S druge strane, kvantitativnom se metodom iz velike količine podataka, primjerice baze nuspojave, statističkim metodama traže određeni parametri koji upućuju na postojanje signala. Jedan od takvih pokazatelja jest mjera disproporcionalnosti kojom se traže kombinacije nuspojave i lijeka koje se pojavljuju češće uz taj lijek nego u prijavama kombinacija te nuspojave sa svim lijekovima u bazi. Disproporcionalnost prijavljivanja mjeri se različitim statističkim metodama, među kojima su najpopularnije i najupotrebljavanije PRR (*Proportional Reporting Ratio*, odnosno proporcionalni omjer prijavljivanja) i ROR (*Reporting Odds Ratio*, odnosno omjer koeficijenata prijavljivanja). Obje metode uspoređuju broj prijavi kombinacija lijeka X i nuspojave Y, kombinacija lijeka X i svih drugih nuspojava, kombinacija nuspojave Y i svih drugih lijekova te sveukupan (kumulativan) broj prijavi na sve lijekove i sve nuspojave (10).

Disproporcionalnost prijavljivanja računa se prema jednostavnoj formuli koja uzima u obzir podatke navedene na tablici 2. gdje je:

- A broj prijavljenih slučajeva koji se odnose na lijek X i nuspojavu Y,

TABLICA 3. Podatci iz baze nuspojava

| Amoksicilin i mučnina               |           | Ibuprofen i dispepsija               |           |
|-------------------------------------|-----------|--------------------------------------|-----------|
| Broj prijava mučnine na amoksicilin | 25        | Broj prijava dispepsije na ibuprofen | 25        |
| Ukupan broj prijava na amoksicilin  | 1000      | Ukupan broj prijava na ibuprofen     | 1000      |
| Ukupan broj prijava na mučninu      | 150.000   | Ukupan broj prijava na dispepsiju    | 10.000    |
| Ukupan broj prijava u bazi          | 5.000.000 | Ukupan broj prijava u bazi           | 5.000.000 |

- B je broj prijavljenih slučajeva lijeka X i svih ostalih nuspojava u bazi,
- C je broj prijavljenih slučajeva nuspojave Y i svih ostalih lijekova u bazi, a
- D je broj prijavljenih slučajeva svih ostalih lijekova s ostalim nuspojavama (isključujući lijek X i nuspojavu Y).

Stoga je ukupan broj svih slučajeva u bazi jednak  $A + B + C + D$ . Mjeru disproporcionalnosti dobit ćemo koristeći se izrazom  $PRR = (A/(A + B))/(C/(C + D))$  (11).

Primjerice, cilj nam je usporediti učestalost mučnine s lijekom amoksicilinom i dispepsije s ibuprofenom. Podatci iz baze nuspojava navedeni su na tablici 3.

Iz danih podataka možemo naizgled zaključiti da je učestalost prijavljivanja obiju nuspojava jednaka za oba lijeka; na 1000 prijava na oba lijeka, 25 prijava odnosi se na promatranu nuspojavu, dakle, 2,5% prijava. Međutim, metodom disproporcionalnosti dokazat ćemo da relativna učestalost zapravo nije jednaka.

Za amoksicilin i mučninu vrijednost A iznosi 25, vrijednost B je 975 (sve prijave na lijek (1000) – prijave na lijek i danu nuspojavu (25) = broj prijava lijeka i svih ostalih nuspojava), vrijednost C je 149.975 (sve prijave na mučninu (150.000) – prijave na amoksicilin i mučninu (25) = broj prijava na sve ostale lijekove i mučninu), a vrijednost D je 4.849.025 (ukupan broj prijava (5.000.000) – ukupan broj prijava na mučninu (149.975) – ukupan broj prijava na amoksicilin (975) = ukupan broj prijava na sve ostale lijekove i sve ostale nuspojave). Ubacimo li dobivene podatke u formulu, dobivamo:  $PRR = (25/1000) / (149.975/4.999.000) = 0,8$

Ako na isti način izračunamo podatke za ibuprofen i dispepsiju, podatci koje dobivamo su  $A = 25$ ,  $B = 975$ ,  $C = 9975$ ,  $D = 4.989.025$ . Konačni izračun disproporcionalnosti iznosi:  $PRR = (25/1000) / (9975/4.999.000) = 12,5$

Mjera PRR-a govori o tome koliko je prijavljivanje nuspojave prosječno (mala vrijednost PRR-a) ili natprosječno (velike vrijednosti). Prag koji se rabi da bi se posumnjalo na potencijalni signal individualan je, ali uobičajeno se uzima vrijednost PRR-a veća od 2 s minimumom od 3 prijave na kombinaciju lijeka i nuspojave ako se PRR rabi u kombinaciji s hi-kvadratnom (*chi-square*) statistikom. Bitno je naglasiti da velika vrijednost PRR-a ne podrazumijeva uzroč-

no-posljedičnu povezanost nuspojave i lijeka, jer statističke metode podliježu mnogim previdima (poput pacijentove osnovne bolesti i njezinih simptoma) i tzv. „statističkim šumovima“. Stoga je iznimno važno da se vrijednosti dobivene statističkim metodama uvijek medicinski procijene.

U našem se primjeru kombinacija u kojoj se sumnja na mučninu povezanu s amoksicilinom ne prijavljuje češće od sumnje na mučninu na lijekove općenito, dok se sumnja na dispepsiju povezanu s ibuprofenom prijavljuje češće od sumnje na dispepsiju s lijekovima općenito – i to je potencijalni signal koji valja istražiti.

## Validacija

Nakon detekcije signal se mora i potvrditi, odnosno validirati. Budući da se detekcija može raditi i automatski, putem programa koji statističkim metodama izdvajaju potencijalne signale, njihova vjerodostojnost dodatno se provjerava da bi se utvrdilo:

Je li pronađeni statistički podatak u skladu s već poznatim znanjem o lijeku.

Provjerom slučajeva koji su primljeni na danu kombinaciju nuspojave i lijeka te preliminarnim pretraživanjem literature dobiva se početna slika o istraženosti i dokumentiranosti nuspojave i lijeka. Ako nisu nađene nikakve dodatne informacije u literaturi, a zaprimljeni slučajevi ne sadržavaju dovoljno informacija ni za potvrđivanje ni za odbacivanje uzročno-posljedične veze, potencijalni se signal „odbacuje“. Međutim, ako se pretragom literature nađu navodi o postojanju kombinacije lijeka i nuspojave te se u prijavljenim slučajevima nalazi dovoljno informacija za procjenu uzročno-posljedične veze, signal se proglašava „otvorenim“.

## Prioritizacija

Svi validirani signali moraju se u što kraćem roku evaluirati, a kako se često istodobno detektira mnoštvo potencijalnih signala, provodi se prioritizacija koje od njih treba evaluirati prve. U procesu prioritizacije u obzir se uzimaju priroda nuspojave, odnosno njezina ozbiljnost, reverzibilnost, mogućnost za njezinu prevenciju i njezin ishod te utjecaj nuspojave na pojedince i opću populaciju.

## Evaluacija

Evaluacija signala podrazumijeva detaljnu analizu svih raspoloživih materijala, radi utvrđivanja postojanja ili

odsutnosti dokaza o povezanosti nuspojave s lijekom. Pomni pregled dotad objavljene stručne literature, temeljita analiza prijavljenih slučajeva, analize opisanosti te nuspojave s drugim lijekovima iz iste klase, pregledavanje obrađenih signala iz iste klase od regulatornih tijela i analiza mehanizma nastanka nuspojave te farmakokinetičkog i farmakodinamičkog profila lijeka, omogućuju cjelovito shvaćanje prirode signala i donošenje odluke o njegovu prihvaćanju. Na primjer, ako postoje uvjerljive hipoteze o mehanizmu nastanka te nuspojave i ako se one uklapaju u farmakokinetički i farmakodinamički profil lijeka, to znatno pridonosi utvrđivanju uzročno-posljedične veze. Ako prikupljena dokumentacija sadržava i druge čvrste dokaze o uzročno-posljedičnoj vezi između lijeka i nuspojave, signal se „zatvara“ i proglašava rizikom te se informacija o novoootkrivenom riziku predlaže za unos u sve Sažetke opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku. No, postoje i slučajevi kada se uzročno-posljedična veza ne može dokazati, bilo zato što ona doista ne postoji ili zbog toga što je kvaliteta prikupljenih podataka nedovoljna da bi se povezanost između nuspojave i lijeka dokazala. U oba slučaja takav se signal zatvara i odbacuje, s mogućnošću da se nakon zaprimanja dodatnih informacija takav signal ponovo „otvara“ i reevaluiraju, a zaključci korigiraju u skladu s novim informacijama/dokazima. Budući da se u farmakovigilanciji često ne barata čvrstim dokazima, konačne odluke ovise o mišljenju stručnjaka. A kako je u svaku od tih analiza uključeno više stručnjaka iz farmaceutske kompanije, ali i iz regulatornih agencija, zna se dogoditi da se njihovi konačni zaključci razlikuju. Da bi se smanjile razlike u procjenama agencija za lijekove u Europskoj uniji, pri Europskoj agenciji za lijekove osnovano je Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – PRAC) koje je odgovorno za procjenu sigurnosti lijekova, a čije se preporuke onda primjenjuju na sve zemlje u Europskoj uniji (21).

Kao primjer nedavno istraživana sigurnosnog signala možemo pogledati kombinaciju lijeka amoksicilina i nuspojave osipa uzrokovanog lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – DRESS). Redovitim mjesečnim provođenjem kvantitativne detekcije signala ova je kombinacija lijeka i nuspojave uočena kao potencijalni sigurnosni signal. Validacijom je utvrđeno da u bazi nuspojave postoji 37 prijava na tu kombinaciju te da postoji osnovana sumnja u povezanost primjene lijeka i pojave nuspojave. Zbog ozbiljnosti nuspojave određen je vremenski rok od 3 mjeseca za izradu evaluacije. Prilikom evaluacije signala pregledani su prijavljeni slučajevi nuspojave, njihova povezanost s parametrima za dijagnozu DRESS-a, mo-

gući alternativni uzroci nuspojave poput drugih lijekova uzimanih u isto vrijeme te vremenski okviri uzimanja lijeka i nastupa nuspojave. Također, pregledana je dostupna znanstvena literatura, informacije o mehanizmu djelovanja amoksicilina i njegovoj farmakodinamici te patofiziološka pozadina nastanka nuspojave. Zaključak ove temeljite analize bio je da postoji dovoljno dokaza o uzročno-posljedičnoj povezanosti amoksicilina i DRESS-a, zbog čega je u Sažetke opisa svojstava lijeka uneseno upozorenje o mogućoj nuspojavi te je ona dodana u popis neželjenih događaja povezanih s terapijom amoksicilinom.

## Zaključak

Farmaceutska industrija i agencije za lijekove imaju isti cilj u pogledu farmakovigilancije te stoga razmjenjuju informacije i zajedno rade na poboljšanju standarda sigurnosti lijekova. Jedan od glavnih mehanizama otkrivanja novih informacija o sigurnosnom profilu lijekova u farmaceutskim kompanijama jest praćenje sigurnosnih signala. Iako je farmakovigilancija puno više od pukog skupljanja nuspojave, upravo su nuspojave znatan teret za zdravstveni sustav i uzrok su istaknutog morbiditeta u razvijenim zemljama. Otprilike 5% svih hospitalizacija u godini dana posljedica je nuspojave, što prijavljivanje i prevenciju čine pokretačkom snagom za daljnji razvoj farmakovigilancije (12).

U svijetu je sve veći broj starijeg stanovništva, a prevalencija se kroničnih bolesti povećava, što povećava i zahtjeve za razvoj novih, učinkovitih lijekova. Zbog porasta proizvodnje lijekova agencije za lijekove postrožile su propise kojima se nastoji povećati sigurnost lijekova. Nadalje, farmaceutska industrija ulaže velika novčana sredstva u osoblje i tehnologiju kako bi mogla ispuniti sve regulatorne zahtjeve. Globalna tržišna vrijednost farmakovigilancije procijenjena je na 2,4 milijarde američkih dolara u 2013. godini, s predviđenim godišnjim rastom od 12,6% do 2020. godine (12).

Iz svega prethodno prikazanoga može se zaključiti da je farmakovigilancijski proces protoka informacija od pacijenta/prijavitelja pa do agencija za lijekove i farmaceutske kompanije te natrag do pacijenta vrlo važan, ali i vrlo složen proces. Upravo zbog toga nužno je da postoje stroga i jasno definirana farmakovigilancijska pravila kojima se osigurava kvaliteta u svim fazama tog procesa.

Na kraju, može se reći da upravo farmakovigilancija, kao sve važniji dio javnozdravstvenog sustava, sa svojim čvrsto postavljenim pravilima i odredbama, pridonosi povećanoj kvaliteti lijekova, ali i direktno utječe na zdravlje pacijenta i jedna je od farmaceutskih grana koja se ubrzano razvija.



## LITERATURA

- Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med* 2016;14:10. doi: 10.1186/s12916-016-0553-2.
- Talbot JCC, Nilsson BS. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:427–31. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00713.x.
- European Medicines Agency (EMA) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf). Datum pristupa: 7. 6. 2016.
- Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 76 (NN/76/13). Dostupno na: [http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html). Datum pristupa: 20. 2. 2017.
- Monitoring of medical literature and entry of adverse reaction reports into EudraVigilance. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000633.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp). Datum pristupa: 20. 2. 2017.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Good Pharmacovigilance practice guide. *Pharmaceutical Press* 2009;128–9.
- Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Postupanje sa signalima u farmakovigilanciji. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Postupanje-sa-sigurnosnim-signalima/>. Datum pristupa: 7. 6. 2016.
- European Medicines Agency (EMA) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129138.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf). Datum pristupa: 7. 6. 2016.
- Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, De Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997;16:355–65.
- Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:427–36. doi: 10.1002/pds.1742.
- European Medicines Agency (EMA) Guideline on the Use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis System. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/11/WC500011434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf). Datum pristupa: 7. 6. 2016.
- Grand View Research. Pharmacovigilance Market Analysis By Clinical Trial Phases (Preclinical Studies, Phase I/1, Phase II/2, Phase III/3, Phase IV/4 Trial), By Type Of Service Providers (In House, Contract Outsourcing) And Segment Forecasts To 2020. Dostupno na: <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/pharmacovigilance-industry>. Datum pristupa: 6. 9. 2016.
- Cesarec M, Grizelj M, Novak I, Rehorović Z. Prepoznavanje i prijava nuspojava. *Medicus* 2017;26:59–67.
- MedDRA. Dostupno na: <http://www.meddra.org/>. Datum pristupa: 23. 2. 2017.
- Uppsala Monitoring Centre. Dostupno na: <https://www.who-umc.org/>. Datum pristupa: 23. 2. 2017.
- US Food and Drug Administration. Dostupno na: <https://www.fda.gov/>. Datum pristupa: 23. 2. 2017.
- EudraVigilance. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000679.jsp&mid=WCOB01ac05800250b5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WCOB01ac05800250b5). Datum pristupa: 23. 2. 2017.
- The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Dostupno na: <http://www.cioms.ch/>. Datum pristupa: 23. 2. 2017.
- HALMED, Elektronička prijava nuspojava u E2B standardu (EudraVigilance). Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Informacije-za-nositelje-odobrenja-elektronicka-prijava-ICSR-a/Elektronicka-prijava-nuspojava-u-E2B-standardu-EudraVigilance-pitanja-i-odgovori/>. Datum pristupa: 23. 2. 2017.
- EMA, Good pharmacovigilance practices. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp&mid=WCOB01ac058058f32c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WCOB01ac058058f32c). Datum pristupa: 23. 2. 2017.
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000537.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp). Datum pristupa: 23. 2. 2017.
- Medline. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Datum pristupa: 23. 2. 2017.
- Embase/Excerpta Medica dataBASE. Dostupno na: <https://www.embase.com/>. Datum pristupa: 23. 2. 2017.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Mirna Pogačić, mag. pharm.  
 PLIVA Hrvatska d. o. o.  
 Prilaz baruna Filipovića 25  
 10000 Zagreb, Hrvatska  
 e-mail: [Mirna.Pogacic@pliva.com](mailto:Mirna.Pogacic@pliva.com)

### PRIMLJENO/RECEIVED:

15. 9. 2016. / September, 15, 2016

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

21. 12. 2016. / December 21, 2016

