

Farmakovigilanca

Problematika

Vsa zdravila prinašajo poleg koristi tudi možna tveganja. Cilj farmakovigilance¹ je obvarovati javno zdravje z razpoznavanjem, vrednotenjem in minimiziranjem varnostnih problemov ter tako zagotoviti, da celotne koristi vsakega posameznega zdravila odtehtajo njegova tveganja.

V preteklosti so se pomarketingški postopki opirali predvsem na prostovoljno poročanje o neželenih učinkih. V zadnjem času pa je umik nekaterih zdravil s trga usmeril pozornost na farmakovigilančne postopke, zbudil razmislek o izboljšanju obstoječih farmakovigilančnih okvirjev in osvetlil potrebo po zagotavljanju konsistentnosti mednarodnih predpisov, ki veljajo za poročanje o neželenih učinkih (imenovanih tudi "neželene reakcije na zdravilo").

Ta dokument predstavlja faze spremljanja in ocenjevanja varnosti zdravila, preden ga odobrijo pristojni organi in po takšni odobritvi, pojasnjuje dobro uveljavljene in stroge sisteme, ki jih družba GSK po vsem svetu uporablja za spremljanje varnosti med kliničnim razvojem potencialnih novih zdravil in že odobrenih zdravil ter osvetljuje, kje bi bilo po mnenju GSK mogoče z boljšimi regulatornimi in farmakovigilančnimi postopki izboljšati trenutni farmakovigilančni okvir.

Stališče GSK

- Varnost bolnikov je za GSK temeljno vodilo, ki je pred poslovnimi in drugimi interesi. Klinična preskušanja izvajamo po visokih etičnih in varnostnih standardih ter skrbimo za transparentnost o koristih in tveganjih vseh svojih zdravil v vseh komunikacijah z bolniki, zdravniki, plačniki in regulatorji.
- GSK skrbi za stalno vrednotenje profila koristi in tveganj svojih zdravil. Smo vodilni na področju odkrivanja signalov (razpoznavanja možnih neželenih učinkov, povezanih z našimi zdravili) in metodologij vrednotenja, vključno z uporabo računalniških sistemov (nagrada *Online Signal Management Bioinformatics Awards* junija 2005). Vpeljane imamo tudi politike in sistem upravljanja, ki nam pomagajo odkrivati neželene učinke, povezane z našimi zdravili, in ukrepati v zvezi z njimi.
- Družba GSK je v industriji vodilna na številnih razvijajočih se področjih znanosti, ki jih je mogoče uporabiti za opredelitev tveganj in koristi. Med takšna spada npr. farmakogenetika, tj. raziskovanje individualnih genetskih variacij, ki lahko povzročijo različno odzivanje ljudi na zdravila. Z regulatorji industrije (npr. z FDA, EMEA) smo v stalnem dialogu o tem, kako bi bilo mogoče te in druge mehanizme spremljanja uporabiti med razvojem, registracijo in farmakovigilanco zdravil.
- Farmakovigilančna znanost se nenehno razvija in odpira nove poti nadaljnega razvoja farmakovigilančnega sistema, ki koristi industriji, regulatorjem, zdravstvenim delavcem in, najpomembneje, bolnikom. Za izboljšanje farmakovigilance GSK priporoča naslednje:
 - » Regulatorji naj varnost in učinkovitost obravnavajo skupaj. Njuno ločevanje bi bilo napačno: vsako zdravilo je povezano s kombinacijo koristi in tveganj, zato je treba odločitve o njegovi uporabi sprejemati v tem okviru.
 - » Uveljavitev pobud za količinsko in kakovostno povečanje poročanja o možnih neželenih učinkih zdravil s strani zdravstvenih delavcev in bolnikov.

¹ Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) opredeljuje farmakovigilanco kot "znanost in dejavnosti, povezane z odkrivanjem, spremljanjem, ocenjevanjem, razumevanjem in preprečevanjem neželenih učinkov in drugih z zdravili povezanih težav".

GLOBALNA VPRAŠANJA JAVNE POLITIKE

Stališče družbe GlaxoSmithKline

- » Namenjanje pozornosti razvoju elektronske dokumentacije bolnikov in sistemom aktivnega nadziranja varnosti, ki bi v "realnem času" omogočili dostop do anonimiziranih naborov podatkov za odkrivanje in vrednotenje možnih neželenih učinkov.
- » V okviru sistemov zdravstvene oskrbe vzpostavitev registrov nosečnosti, ki bodo omogočili hitro zbiranje in vrednotenje podatkov, povezanih z možnimi neželenimi učinki, vključno s prirojenimi hibami.
- » Izvedbo raziskav, ki bodo ugotovile najučinkovitejše načine za minimizacijo tveganj zdravil, vključno z učinkovitimi načini posredovanja informacij o koristih in tveganjih zdravil zdravstvenim delavcem in bolnikom.
- » Večjo usklajenost farmakovigilančnih pravil s hitrim in doslednim izvajanjem smernic ICH v EU, ZDA in na Japonskem.
- » Uvedbo farmakovigilančne regulative v EU, da bi racionalizirali in poenostavili zahteve za farmakovigilančno poročanje v Evropi.

IZHODIŠČA

Razvoj zdravil in vprašanja varnosti

Preden se lahko začne ocenjevanje potencialnega novega zdravila pri ljudeh, morajo biti opravljene obširne predklinične (ali laboratorijske) raziskave. Te raziskave praviloma obsegajo več let eksperimentalnega dela na živalih in človeških celicah. Če je to obdobje testiranja uspešno, zbrane podatke prejmejo pristojni regulatorni organi s prošnjo za odobritev začetka ocenjevanja potencialnega novega zdravila pri ljudeh. To ocenjevanje se opravi s kliničnimi preskušnji in po navadi poteka v treh glavnih fazah. Vsaka faza obravnava drugačna vprašanja, ki odločajo o tem, ali lahko testiranje "preiskovanega zdravila" (zdravila v preizkušanju) napreduje v naslednjo fazo.

I. faza: Študije I. faze so namenjene predvsem oceni varnosti preiskovanega zdravila pri majhnem številu zdravih prostovoljcev (praviloma od 20 do 100 oseb) in so načrtovane za ugotavljanje, kaj se s preiskovanim zdravilom dogaja v človeškem telesu.

II. faza: Ko preiskovano zdravilo prestopi prag testiranja I. faze, preide v II. fazo, ki je stopnja "potrditve koncepta". Na tej stopnji se preiskovano zdravilo prvič uporabi pri natančno izbranih bolnikih z boleznijo, ki bi jo zdravilo lahko zdravilo. V študije II. faze je praviloma vključenih od 100 do 300 bolnikov. Namen teh študij je ugotoviti, ali preiskovano zdravilo zdravi bolezen, za katero je namenjeno, pa tudi kolikšni sta potrebna količina in pogostnost uporabe zdravila, da bi bili bolniki deležni optimalnih koristi ob čim manjšem številu neželenih učinkov.

III. faza: Klinično testiranje III. faze je najdražji in najdalgotrajnejši del razvoja. V teh študijah preiskovano zdravilo dobi več sto, pogosto pa kar več tisoč bolnikov po vsem svetu. Študije III. faze trajajo različno dolgo, odvisno od proučevane bolezni. Izsledke študij antiinfekcijskih učinkovin je mogoče dobiti v 30 dneh ali še manj, študije III. faze pri kroničnih boleznih pa lahko trajajo več let.

IV. faza: Preskušanja zdravil se lahko nadaljujejo tudi potem, ko zdravilo že dobi dovoljenje za promet. Ta preskušanja, znana kot preskušanja IV. faze, lahko še naprej ocenjujejo učinek zdravila pri odobreni indikaciji, ugotavljajo druge možne indikacije ali prinesejo dodatne podatke o varnosti. Regulatorne agencije lahko zahtevajo, da se ta preskušanja dotaknejo specifičnih vprašanj.

Sistem upravljanja varnosti pri GSK

GSK dobiva informacije o možnih neželenih učinkih zdravil iz različnih virov, med katerimi so:

- » Nezahtevana poročila zdravstvenih delavcev in bolnikov
- » Klinična preskušanja in raziskovalci v kliničnih preskušanjih
- » Pristojni regulatorni organi
- » Medicinska in znanstvena literatura
- » Časniki in drugi mediji

GLOBALNA VPRAŠANJA JAVNE POLITIKE

Stališče družbe GlaxoSmithKline

Politika GSK je, da mora osebje družbe nemudoma poročati o vseh vprašanjih v zvezi z varnostjo ali kakovostjo naših zdravil.

Glede na vrsto izdelka (farmaceutski izdelek, cepivo ali zdravstveni izdelek široke porabe) gredo informacije v enega od treh Centralnih oddelkov za varnost. Vsak direktor podružnice GSK je odgovoren za zbiranje informacij o varnosti in poročanje o teh informacijah ustreznemu Centralnemu oddelku za varnost. Če je potrebno, se pri osebah, ki so poročale o možnem neželenemu učinku, poiščejo dodatne informacije; podatki se zabeležijo v računalniški podatkovni bazi, kar olajša poizvedbe in analizo. Kadar je to ustrezno, se informacije o varnosti posredujejo pristojnim regulatornim organom v periodičnih posodobljenih varnostnih poročilih, v primeru resnih težav z varnostjo pa čim prej po odkritju takšnih težav.

Informacijam, ki spreminjajo profil koristi in tveganj določenega zdravila GSK, sledijo ukrepi za opredelitev tveganja, obveščanje o njem in njegovo minimizacijo. Predlagane ukrepe obravnavamo s pristojnimi regulatornimi organi. Ukrepi lahko obsegajo prilagoditev informacij za predpisovanje, obveščanje zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev, včasih pa tudi izvedbo nadaljnjih kliničnih preskušanj. V določenih primerih je lahko ustrezen ukrep ustavitev kliničnih preskušanj ali umik zdravila s trga.

GSK ima poseben Odbor za varnost, ki pokriva ves svet in ga vodi glavni medicinski direktor. Naloga Odbora za varnost je zagotavljanje proaktivne skrbi za varnost ljudi med celotnim razvojem izdelka; prav tako je njegova naloga, da ponovno pregleda varnost izdelkov GSK, če se to izkaže za potrebno v luči kliničnih izkušenj. Prav tako ima GSK Globalne odbore za označevanje, ki pregledajo in odobrijo informacije za predpisovanje vseh zdravil GSK in poskrbijo za njihovo posodobitev, kadar je potrebno.

Družba GSK je vodilna na področjih:

- Uporabe računalniških statističnih orodij, ki olajšujejo vrednotenje informacij o varnosti, npr. z razpoznavo nepričakovanih neželenih učinkov, prijavljenih v nesorazmernem številu (varnostni signali).
- Vrednotenja in uporabe farmakogenetike² za zmanjšanje tveganj in izboljšanje koristi naših zdravil za bolnike. V okviru svojih prizadevanj zbiramo vzorce krvi za morebitne analize DNA v večini naših razvojnih preskušanj zdravil I., II. in III. faze (z oceno komisije za medicinsko etiko in po pridobitvi soglasja bolnikov). GSK je v rednih stikih z regulatornimi organi (npr. FDA v ZDA, EMEA v Evropi in Ministrstvom za zdravje, delo in socialne zadeve na Japonskem) v zvezi s tem, kako farmakogenetske podatke od primera do primera interpretirati in uporabljati med razvojem, postopkom odobritve in pomarketingškim obdobjem posameznega zdravila.
- Podpiranja javne objave rezultatov (vključno z informacijami o varnosti) kliničnih preskušanj, ki jih sponzorira GSK. Leta 2004 smo začeli uporabljati Register kliničnih preskušanj GSK, ki omogoča vpogled v povzetke rezultatov vseh dokončanih kliničnih preskušanj (od I. do IV.) faze, ki jih je sponzoriral GSK za vsa tržena zdravila od nastanka GSK. Ti povzetki vključujejo vse resne neželene učinke in pogoste neželene učinke, opisane v preskušanjih.

Predlog za izboljšanje farmakovigilance

Zbiranje in vrednotenje podatkov

Farmakovigilančna orodja in postopki se nenehno razvijajo. Njihova učinkovita uporaba skupaj z boljšimi pripomočki za poročanje in obveščanje pomaga k boljšemu razpoznavanju možnih in dejanskih neželenih učinkov preiskovanih zdravil in zdravil na trgu. GSK priporoča, naj bi pobude za izboljšanje sistema farmakovigilance vključevale:

² Cilj farmakogenetike je pridobiti informacije, ki bi lahko pomagale razpoznati podskupine bolnikov, pri katerih je bolj verjeten neugoden odziv ("varnostna" farmakogenetika) ali ugoden odziv ("učinkovitostna" farmakogenetika) na določena zdravila. Farmakogenetika bi lahko omogočila boljše predvidevanje verjetnih izidov in bi lahko vplivala na razmerje koristi in tveganj zdravila v podskupini bolnikov.

GLOBALNA VPRAŠANJA JAVNE POLITIKE

Stališče družbe GlaxoSmithKline

- *Boljše poročanje:* Zbiranje podatkov o redkih neželenih učinkih prek podatkovnih baz družb ali regulatornih agencij je pomembno izhodišče za morebitno nadaljnje ukrepanje. Toda ena pomanjkljivost tega sistema je variabilnost poročanja in kakovosti dobljenih poročil. Ena glavnih težav pri poročanju o neželenih učinkih je zagotavljanje kakovosti podatkovnih baz in pridobivanje potrebnih informacij o spremljanju. Viri se pogosto porabljajo za kontaktiranje zdravstvenih delavcev o vidikih poročil, ki so jih posredovali. V nekaterih primerih tisti, ki je posredoval poročilo, ne more ali ne želi posredovati zadostnih podrobnosti, ki bi omogočile strogo ovrednotenje prijavljenega učinka. GSK zato podpira pobude za izboljšanje farmakovigilance z boljšim izobraževanjem študentov medicine in zdravnikov o kakovosti poročanja o neželenih učinkih. Učni moduli bi lahko pojasnili vlogo in odgovornosti zdravstvenih strokovnjakov pri poročanju o neželenih učinkih, seznanili, kako razpoznati in ovrednotiti nek neželen učinek, in naučili, kako pripraviti in posredovati visokokakovostna poročila.
- *Podatkovne baze v resničnem življenju/realnem času:* Farmakovigilanco bi bilo mogoče izboljšati z uporabo inovativnih tehnologij, ki bi družbam in regulatorjem omogočile dostop do anonimiziranih podatkov, zbranih na podlagi uporabe zdravil v klinični praksi. Tako bi npr. lahko informacije, sistematično zajete v bolnikovi elektronski zdravstveni dokumentaciji, pomagale razpoznati možno povezanost med neželenim učinkom in določenim zdravilom ali kombinacijo zdravil, ker bi lahko olajšale primerjavo neželenih učinkov med bolniki, ki so jemali določeno zdravilo/zdravila, in tistimi, ki ga/jih niso jemali. Tudi incidenca neželenih učinkov, povezanih z naravno zgodovino bolezni, bi koristila kot pomoč za učinkovitejšo oceno, ali je nek neželen učinek verjetneje posledica zdravila, nekega drugega zdravljenja ali same bolezni.
- *Raziskave metodologij za obvladovanje tveganja:* Obvladovanje tveganja je opredeljeno kot skupina farmakovigilančnih dejavnosti in ukrepov, namenjenih razpoznavanju, opredelitvi in preprečevanju ali minimizaciji tveganj, povezanih z zdravili, vključno z obveščanjem o tveganju in oceni učinkovitosti ukrepov za minimizacijo tveganja. Pomembno je opraviti raziskave, ki bodo ugotovile najučinkovitejše načine za minimizacijo tveganj zdravil, vključno z učinkovitimi načini posredovanja informacij o koristih in tveganjih zdravil zdravstvenim delavcem in bolnikom. Te raziskave bi lahko bile opravljene v sodelovanju (industrija, regulatorji, bolniki in akademski krog). Idealen okvir za izvedbo takšnih raziskav je predlagana Evropska tehnološka platforma o inovativnih zdravilih.
- *Registri nosečnosti:* Posebno težavno je odkrivanje redkih neželenih učinkov, ki se pojavijo v neki določeni podskupini populacije bolnikov: število bolnikov je v takšnem primeru majhno, prav tako incidenca neželenega učinka. V tem pogledu bi lahko javnozdravstveni sistemi ustanovili registre nosečnosti, v katere bi bilo treba vnesti informacije o zdravilih, uporabljenih med nosečnostjo, in informacije o zdravstvenih izidih pri materi in otroku.

Mednarodno usklajevanje

Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za ljudi (ICH – *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) je bila ustanovljena leta 1990. Prek svojih regionalnih poslovnih združenj povezuje pristojne evropske, japonske in ameriške (ZDA) regulatorne organe, strokovnjake iz farmacevtske industrije in ključne opazovalce (vključno s Svetovno zdravstveno organizacijo).

Glavni namen ICH je priporočiti načine za doseganje večje usklajenosti pri interpretaciji in uporabi tehničnih smernic in zahtev za registracijo zdravil. Od ustanovitve ICH je bilo sprejetih več kot 45 smernic o različnih dejavnostih.

Večje mednarodno usklajevanje farmakovigilančnih pravil je zelo pomembno. Ključnega pomena je, da so pravila dosledno uveljavljena v nacionalnih in regionalnih sistemih. Nedoslednosti lahko povzročijo porabljanje virov za izpolnjevanje zapletenih predpisov, namesto da bi bili uporabljeni za zmanjšanje tveganj in povečanje koristi zdravil za bolnike. Pomembnejši predpisi in njihovo

GLOBALNA VPRAŠANJA JAVNE POLITIKE

Stališče družbe GlaxoSmithKline

usklajevanje bi morali temeljiti na dostopnih znanstvenih dokazih; kjer je potrebno, bi morale biti opravljene dodatne raziskave.

Tako bi bilo npr. treba opraviti raziskave učinkovitosti metodologij za minimizacijo tveganja, da bi učinkovito vključili nedavno objavljene smernice ICH E2E o načrtovanju farmakovigilance v nacionalne zakonodaje v EU, ZDA in na Japonskem.

Farmakovigilanca v Evropi

Različnost predpisov v različnih državah članicah EU farmacevtskim družbam onemogoča, da bi imele po vsej Evropi en sam farmakovigilančni sistem. To zahteva vire, ki bi jih bilo v korist javnega zdravja mogoče bolje usmeriti v ocenjevanje varnosti zdravil in obvladovanje tveganja.

Po veljavnih predpisih dobivajo zdravila dovoljenje za promet po različnih postopkih (npr. po nacionalnem postopku, postopku medsebojnega priznavanja in centraliziranem postopku). To povzroča, da v okviru EU vzporedno tečejo številni različni procesi. Na primer:

- Obstajajo različne zahteve za označevanje. Zaradi tega bi lahko bila zdravila, odobrena po nacionalnem sistemu, označena tako, da bi bilo zdravniku težko razumeti in primerjati profil koristi in tveganja takšnega zdravila z zdravilom, odobrenim po centraliziranem postopku. Takšno stanje ne more biti v korist javnemu zdravju.
- Obstajajo različne zahteve glede pospešenega poročanja, odvisno od postopka odobritve in države, iz katere izvirajo poročila. Tako je npr. treba prijaviti vse resne neželene učinke, ki se pojavijo znotraj EU, a le resne nepričakovane učinke, ki se pojavijo zunaj EU. Državne meje ne bi smele vplivati na farmakovigilanco.
- Farmacevtske družbe morajo vložiti prijave o vseh resnih nepričakovanih učinkih vsaki državi članici posamezno. Posledica tega je nepotrebno podvajanje dela. Veliko učinkoviteje in bolj smiselno bi bilo prijavljati vse resne primere na eno mesto v EU (ali, še bolje, prijavljati vse primere na eno samo mesto).

Glavno priporočilo družbe GSK za spremembo tega neusklajenega in neučinkovitega sistema poročanja v Evropi bi bilo sprejetje Uredbe Sveta o farmakovigilanci ("uredba o FV").

- Uredba o FV bi morala vsebovati jasne in natančne določbe, ki bi poenostavile, okrepile in dale pravno gotovost pravnemu okviru za farmakovigilanco v EU. Uredba, neposredno veljavna in pravno zavezujoča za vse zainteresirane stranke v vseh državah članicah EU, bi tako odpravila obremenjujoče nacionalne razlike po vsej razširjeni Evropski uniji. Uredba o FV bi morala:
 - » Vsebovati en sam skupek poenostavljenih pravil za pospešeno in periodično poročanje o neželenih učinkih v EU in zagotoviti eno samo mesto za poročanje o neželenih učinkih v širšem Evropskem gospodarskem prostoru (tj. 25 državah članicah EU ter Norveški, Islandiji in Liechtensteinu).
 - » Odpraviti koncept "nepričakovani/pričakovani" in zahtevati poročanje o vseh resnih primerih, ko bo uveljavljeno elektronsko poročanje (ali morda poročanje o vseh primerih, po opravljeni študiji/pilotski raziskavi izvedljivosti).
 - » Vsebovati jasne in prožne določbe o EU-kvalificiranih osebah (KO), odgovornih za farmakovigilanco, ki bi omogočala posameznim družbam nastaviti število KO, najustreznejše njihovi organizaciji.
 - » Odpraviti osebno odgovornost KO, da bi zagotovila razpoložljivost visoko kvalificiranih strokovnjakov, voljni opravljati funkcijo KO.
 - » Zagotoviti konsistentne standarde za inšpekcije farmakovigilančnih oddelkov farmacevtskih družb s strani EMEA in pristojnih organov držav članic EU.

GLOBALNA VPRAŠANJA JAVNE POLITIKE

Stališče družbe GlaxoSmithKline

Farmakovigilanca v ZDA

V zadnjih letih so se zvezni zakonodajalci odzvali na zaskrbljenost javnosti glede varnosti zdravil z več nadzornimi zaslišanji in zakonodajnimi predlogi. Najvidnejša predloga sta bila zahteva po večji transparentnosti kliničnih podatkov in po širitvi pristojnosti FDA na področju pomarketinškega nadzora.

Septembra 2007 je vlada ZDA v povezavi z reavtorizacijo zakona PDUFA (*Prescription Drug User Fee Act*) sprejela pomembno novo zakonodajo, povezano z varnostjo zdravil. Ta zakonodaja, imenovana zakon FDAAA (*FDA Amendments Act*), vključuje določbe na področju:

- Razširjenih pomarketinških pooblastil za FDA, zlasti kar zadeva zahteve po pomarketinških kliničnih študijah in kliničnih preskušanjih.
- Uveljavitve infrastrukture za ocenjevanje in zmanjševanje tveganja (REMS – *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), ki bo FDA omogočila, da zahteva dodatno obveščanje in poročanje o varnosti zdravil, pa tudi možne omejitve za distribucijo in uporabo.
- Podatkovne baze za registracijo in rezultate kliničnih preskušanj.
- Aktivnega varnostnega nadzora z uporabo anonimiziranih podatkov iz velikih zdravstvenih podatkovnih baz.

FDAAA prinaša tudi pomembno novo financiranje z uporabniškimi taksami, usmerjeno v prizadevanja za varnost zdravil.

GSK odobrava in podpira cilj FDA glede ustvarjanja učinkovitejšega farmakovigilančnega okvirja tako s trenutnimi prizadevanji FDA kot z uveljavitvijo določb FDAAA; še naprej bomo z Uradom sodelovali v prizadevanjih za ta cilj.

Revidirano: septembra 2007