

Agencije za lijekove u sustavu farmakovigilancije

National Competent Authorities in Pharmacovigilance System

PETRA LAZARIĆ BOŠNJAK, VANESA IVETIĆ TKALČEVIĆ, MATEJA CESAREC, MIRNA POGAČIĆ, MAJA ILIJANIĆ SAMOŠČANEC

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

SAŽETAK Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije, agencije za lijekove osnovane su u većini država svijeta, a na tlu EU-a postoji i krovna Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency* – EMA). Agencije usko surađuju s nositeljima odobrenja za stavljanje lijekova u promet u sklopu farmakovigilancijskog sustava. Obje institucije prate sigurnosni profil lijekova tijekom kliničkih ispitivanja i postmarketinške faze te izmjenjuju podatke o važnim pojedinačnim prijavama sumnje na nuspojave, ali i periodičke sinteze svih podataka prikupljenih u određenom razdoblju. Nositelj odobrenja dužan je pisati i predavati periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report* – PSUR), što se u EU-u zbiva prema zadanom rasporedu pa su EMA-i dostupne sve najnovije prikupljene sigurnosne informacije o pojedinom lijeku. Nacionalne agencije i EMA, koje predstavlja Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – PRAC), zajednički raspravljaju o signalima i sigurnosnim pitanjima vezanim uz omjer koristi i rizika od primjene lijeka, što katkad uključuje i arbitražne postupke (*referrals*) koji služe usuglašavanju o nužnim mjerama koje će biti poduzete u svim zemljama članicama jednako (npr. promjena informacija o lijeku).

Nacionalne agencije putem svojih web-portala pružaju zdravstvenim djelatnicima odobrene i aktualne informacije o lijekovima kao što su Sažeci opisa svojstava lijeka, Upute o lijeku i mjere minimizacije rizika (npr., pisma zdravstvenim radnicima). Inspekcije na području farmakovigilancije koje provode agencije nad nositeljima odobrenja pregledavaju prostore, dokumentaciju, arhivu, Glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu (engl. *Pharmacovigilance System Master File* – PSMF) i ispunjavanje obveza osoba odgovornih za farmakovigilanciju.

KLJUČNE RIJEČI: Europska agencija za lijekove (EMA), Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC), farmakovigilancija, arbitražni postupak, inspekcija

SUMMARY Following regulatory recommendations from the World Health Organisation, all governments are responsible for the establishment of national medicines regulatory authorities (agencies). In the European Union (EU), national agencies closely collaborate with the European Medicines Agency (EMA). Agencies continue to cooperate with Marketing Authorisation Holders (MAHs) during the clinical research and postmarketing phase of a drug's life cycle. Information gathered from reported adverse drug reactions are interchanged between them.

Periodic safety update reports (PSURs) in the EU are written and submitted by all MAHs according to a timetable brought by EMA. PSUR assessment is therefore comprehensive since it is done on up-to-date safety data collected for the particular drug. European national agencies and EMA, represented by Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), discuss various drug safety signals and issues in a procedure known as referral in order to make recommendations for a harmonised position across the EU (e.g. change of the product information). Web portals are tools widely used by the national agencies for communication with healthcare professionals. Up-to-date safety information and approved Summaries of Product's Characteristics (SPCs), Patient's Information Leaflets (PILs), and risk minimisation measures (such as Dear Healthcare Professional Communication, DHPC) are published there.

Pharmacovigilance inspections are mostly focused on fulfilment of the requirements of premises, documentation, archives, Pharmacovigilance System Master File (PSMF) and compliance of the Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV).

KEY WORDS: European Medicines Agency (EMA), Agency for Medicinal Products and Medicinal Devices of Croatia (HALMED), Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), pharmacovigilance, referral procedure, inspection



Uvod

Zakonski, i državna regulatorna tijela i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka na tržište odgovorni su za sigurnost pacijenata, odnosno sigurnu primjenu medicinskih proizvoda. Obje strane dužne su održavati farmakovigilancijski sustav, izmjenjivati podatke te, ako je potrebno,

poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se zaštitili pacijenti. Svjetska zdravstvena organizacija – SZO, tj. engl. *World Health Organization* – WHO (1) preporučila je da svaka država mora osnovati Agenciju za lijekove.

U daljnjem tekstu opisane su neke od djelatnosti agencija za lijekove te njihova međusobna suradnja i suradnja sa zdrav-

TABLICA 1. Povjerenstva EMA-e

Naziv	Kratice i naziv na engleskome	Djelokrug
Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije	PRAC – <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Procjena i praćenje sigurnosnih pitanja vezanih uz humane lijekove • Donosi mišljenje u arbitražnim postupcima* te preporuke za lijekove odobrene CP-om koje potom razmatra CHMP • Donosi preporuke za uporabu lijekova u zemljama članicama EU-a koje se potom prosljeđuju CMDh-u**
Povjerenstvo za humane lijekove	CHMP – <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Priprema mišljenja o pitanjima vezanim uz lijekove za primjenu kod ljudi
Povjerenstvo za lijekove za naprednu terapiju	CAT – <i>The Committee for Advanced Therapies</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Procjena kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti lijekova za naprednu terapiju (lijevak za ljude koji se temelji na genskoj terapiji, terapiji somatskim stanicama ili tkivnom inženjerstvu) • Prati znanstveni razvoj lijekova za naprednu terapiju
Povjerenstvo za medicinske proizvode za rijetke i teške bolesti	COMP – <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Procjenjuje pripada li lijek u skupinu medicinskih proizvoda razvijenih radi dijagnoze, prevencije ili liječenja rijetkih i teških bolesti (u EU-u bolest se definira kao rijetka ako se pojavljuje u manje od 5 na 10.000 ljudi diljem EU-a)
Povjerenstvo za pedijatriju	PDCO – <i>Paediatric Committee</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Procjena sadržaja plana o istraživanju lijekova za djecu
Povjerenstvo za biljne lijekove	HMPC – <i>Committee on Herbal Medicinal Products</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Priprema mišljenja o pitanjima vezanim uz biljne lijekove
Povjerenstvo za medicinske proizvode za veterinarsku primjenu	CVMP – <i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Priprema mišljenja o pitanjima vezanim uz lijekove za primjenu kod životinja

*Arbitražni postupak (engl. *referral*) pokreće se na razini EU-a radi rješavanja neslaganja država članica oko važnih pitanja vezanih uz odobrenje nekog lijeka, kao što su, npr., pitanja sigurnosti ili omjera koristi i rizika od lijeka.

**CMDh (engl. *The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*) koordinacijska je grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove.

stvenim djelatnicima i nositeljima odobrenja, koje su uspostavljene u Europskoj uniji (EU) kako bi se na što bolji način sačuvala i održala sigurnost pacijenata.

Postupci odobravanja lijekova u EU-u

U regulatornom okružju EU-a postoje četiri postupka kojima lijek može dobiti odobrenje za stavljanje u promet:

- centralizirani postupak (CP): stručnu znanstvenu ocjenu dokumentacije o lijeku provodi Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency – EMA*) (2), a odobrenje za stavljanje lijeka u promet daje Europska komisija (EK) te ono vrijedi za sve zemlje članice EU-a
- nacionalni postupak: podnositelj zahtjeva želi lijek staviti u promet samo u jednoj državi članici
- decentralizirani postupak (DCP): postupak davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet istodobno započinje u referentnoj (1) i u drugim državama članicama EU-a koje sudjeluju u postupku
- postupak međusobnog priznavanja (MRP): davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet započinje nakon što je on već odobren u referentnoj državi članici, a prema odabiru nositelja odobrenja, u postupak se uključuju i druge države članice EU-a.

Međuvladino tijelo *Heads of Medicines Agencies – HMA* – odgovorno je za regulaciju medicinskih proizvoda na području Europskoga gospodarskog područja. HMA surađuje s EMA-om i Europskom komisijom (engl. *European Commission – EC*). Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (engl. *The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human – CMDh*) tijelo je HMA-e zaduženo za pitanja koja se odnose na davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u dvije ili više država članice EU-a, u skladu s MRP-om ili DCP-om (3).

Europska agencija za lijekove

EMA (slika 1.) središnja je agencija EU-a čija je osnovna zadaća štititi zdravlje ljudi (i životinja) u zemljama članicama EU-a te u zemljama Europskoga gospodarskog područja (engl. *European Economic Area – EEA*).

S radom je započela 1995. godine kako bi harmonizirala rad postojećih nacionalnih medicinskih regulatornih tijela. EMA je odgovorna za stvaranje zakonskih okvira i jasnih smjernica za dobru farmakovigilancijsku praksu na području EEA-e, znanstvenu procjenu te nadgledanje i praćenje sigurnosti lijekova i medicinskih proizvoda koji su u prometu na području EU-a; ona nadgleda razvoj medicin-

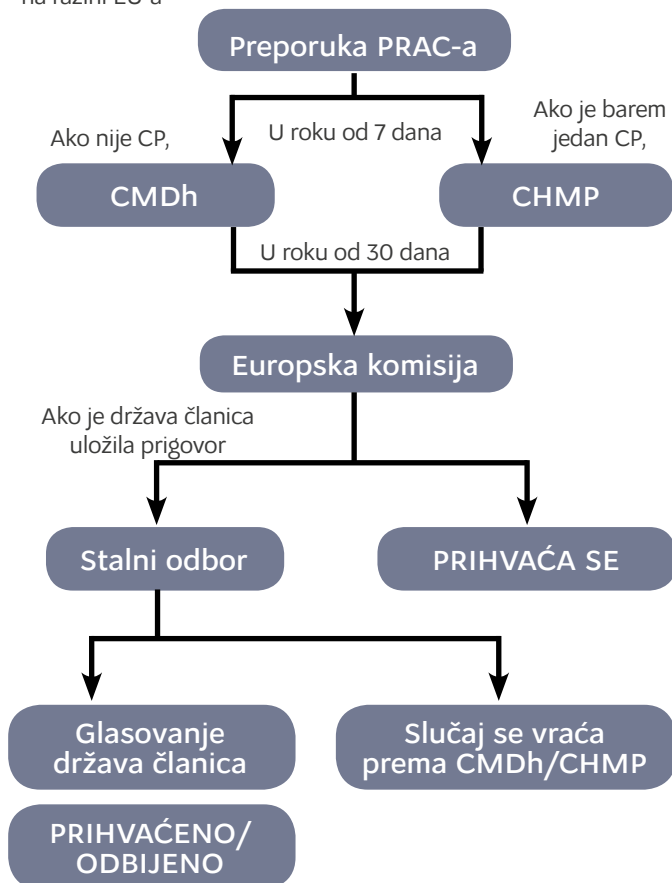
SLIKA 1. Ispis ekrana poveznice na farmakovigilanciju s EMA-ine internetske stranice



SLIKA 3. Ispis ekrana poveznice na farmakovigilanciju s HALMED-ove internetske stranice



SLIKA 2. Način donošenja odluka o sigurnosti primjene lijekova na razini EU-a



Kratice:
 CP (engl. *Centralised Procedure*) centralizirani je postupak stavljanja lijeka u promet.
 CMDh (engl. *The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*) EMA-ina je koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove.
 CHMP (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) EMA-ino je povjerenstvo za humane lijekove.

skih proizvoda, daje odobrenje za stavljanje lijeka u promet, prati sigurnost lijekova tijekom njihova životnog ciklusa te zdravstvenim djelatnicima i pacijentima pruža bitne informacije o medicinskim proizvodima. U prvih 20 godina rada EMA je odobrila stavljanje na tržište EEA-e 975 humanih (i 188 veterinarskih) medicinskih proizvoda. Za provođenje aktivnosti vezanih uz medicinske proizvode odgovorna su povjerenstva EMA-e prikazana u tablici 1.

Kako bismo pobliže objasnili jedan od načina djelovanja EMA-e, izdvajamo primjer EMA-ine preporuke za izmjenjenu dokumentacije o lijeku. U svibnju 2015. godine PRAC je objavio ocjenu sigurnosnog signala i preporuku za izmjenjenu dokumentacije o leflunomidu, lijeku indiciranom za reumatoidni artritis. Analizirajući rezultate iz kliničkih studija te na temelju prijavljenih nuspojava i rezultata literaturne pretrage, PRAC je procijenio da leflunomid može izazvati kolitis. PRAC-ova preporuka glasila je da u roku od 2 mjeseca svi nositelji odobrenja za stavljanje leflunomida u promet na području EU-a i EEA-e dodaju kolitis kao moguću nuspojavu u dokumentaciji o lijeku. Budući da se radi o zakonskoj akciji, a leflunomid je na području Europe stavljen u promet putem centraliziranog postupka, PRAC je o ovom zaključku obavijestio i CHMP koji se složio s navedenom preporukom. Način donošenja odluka o sigurnosti primjene lijekova na razini EU-a prikazan je na slici 2.

Od svibnja 2015. godine na internetskim stranicama EMA-e objavljuju se preporuke na engleskom jeziku i prijevodi preporuka na sve službene jezike država članica EU-a. EMA preporuke i prijevode objavljuje otprilike tri tjedna nakon završetka sjednice PRAC-a. Hrvatski prijevod preporuka, počevši od sjednice PRAC-a iz svibnja 2015. godine, objavljuje se i na internetskim stranicama Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED-a), istodobno s preporukama na engleskom jeziku.

Aktivnosti kojima se EMA ne bavi uključuju: evaluiranje početnih odobrenja za stavljanje svih lijekova u promet u EU-u, zahtjeve za autorizaciju kliničkih studija, provođenje istraživanja ili razvoja lijekova, donošenje odluka o cijeni ili dostupnosti lijekova, razvoj smjernica za liječenje, razvijanje zakona koji se tiču lijekova te izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (4).

Nacionalne agencije u EU-u (na primjeru HALMED-a)

Uloga nacionalnih agencija za lijekove u sustavu farmakovigilancije jest osiguravanje da se aktivnosti provode u skladu sa standardima EU-a. To uključuje i nadzor nad aktivnostima i sustavima sponzora kliničkih ispitivanja te nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet, vezanima za farmakovigilanciju, koji se provode na njihovu teritoriju. Agencije su također dužne javnosti učiniti dostupnima sve podatke vezane za lijekove i medicinske proizvode koji su važni za javnost – poput novih saznanja o rizicima vezanima za neki lijek ili skupinu lijekova.

HALMED je osnovan 1. listopada 2003. godine kao pravni sljednik Hrvatskog zavoda za kontrolu lijekova i Hrvatskog zavoda za kontrolu imunobioloških preparata, ali s puno širim djelokrugom rada koji od 2005. godine obuhvaća i praćenje nuspojava (slika 3.). Osnivač Agencije jest Republika Hrvatska (RH), a nadzor nad zakonitošću rada Agencije obavlja Ministarstvo zdravstva (5).

Farmakovigilancijska djelatnost nacionalne agencije, a tako i HALMED-a, obuhvaća ove aktivnosti:

- davanje stručne ocjene o kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka
- analiziranje i ocjenjivanje nuspojava i sigurnosti dobrovoljaca u kliničkim ispitivanjima
- praćenje nuspojava i neispravnosti lijekova u svakodnevnoj praksi
- obavljanje poslova informiranja o lijekovima, provođenje javnoedukativnih kampanja te
- provođenje inspekcijskog nadzora nad farmakovigilancijskim sustavom (6).

Agencija na svojim internetskim stranicama redovito objavljuje nove podatke o sigurnoj primjeni lijekova (kao u prethodno navedenom primjeru leflunomida) te odobrene mjere minimizacije rizika i pisma zdravstvenim radnicima. Edukativne aktivnosti o načinima provođenja dobre farmakovigilancijske prakse namijenjene zdravstvenim radnicima i/ili pacijentima također su u djelokrugu agencije. Dovoljan razlog tomu jest što se broj nuspojava lijekova, kao i njihovih smrtnih ishoda, može smanjiti ranim otkrivanjem problema vezanih uz sigurnost primjene lijekova i racional-

nim propisivanjem, a krajnji je cilj omogućiti dostupnost sigurnih i djelotvornih lijekova pacijentima u svakodnevnoj zdravstvenoj praksi. Tako je, npr., HALMED izdao brošuru o sigurnoj primjeni lijekova koja je svojevrsan vodič, poticaj i pomoć zdravstvenim radnicima pri uključivanju u farmakovigilancijski proces.

HALMED također objavljuje godišnje izvješće o nuspojavama – statistički dokument u kojem su sažete i analizirane nuspojave prijavljene na području RH. Daje se pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih u toj godini i prikazuju ovi podaci:

- ukupan broj i izvori prijavljenih nuspojava
- podrijetlo prijava prema vrsti zdravstvene prakse i županijama
- broj nuspojava prema anatomsko-terapijsko-kemijskim (ATK) skupinama lijekova
- spol i dob pacijenata koji su doživjeli nuspojavu
- vrste nuspojava (očekivane ili neočekivane)
- najčešće pojedinačne prijavljene nuspojave
- te druge razne specifičnosti – dostupni podaci o genskom testiranju, prijavljenoj istodobnoj primjeni više lijekova, težini i ishodima nuspojava, podjeli nuspojava prema organskim sustavima.

Nacionalne agencije usko surađuju sa zdravstvenim djelatnicima, drugim agencijama za lijekove te s nositeljima odobrenja.

Suradnja agencija za lijekove sa zdravstvenim djelatnicima i pacijentima

Pružanje točnih i najnovijih podataka o lijekovima putem baze lijekova i medicinskih proizvoda jedan je od ciljeva nacionalne agencije. HALMED kao hrvatska nacionalna agencija komunicira sa zdravstvenim djelatnicima i pacijentima, a HALMED-ova internetska stranica jedan je od alata putem kojeg se ta komunikacija provodi. Dio namijenjen zdravstvenim djelatnicima sadržava bazu lijekova i bazu medicinskih proizvoda. Baza lijekova sadržava odobrene i trenutačno vrijedeće Sažetke opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku u *pdf* obliku. Također, vrijedan izvor informacija jest dio s novostima o sigurnoj primjeni lijekova. To uključuje novosti iz PRAC-a, najčešće najnovije podatke o arbitražnim postupcima, tzv. *referralima*.

U dijelu namijenjenom zdravstvenim djelatnicima nalaze se i uputa za prijavu nuspojava, popis lijekova koji su pod dodatnim praćenjem u EU-u, pregled odobrenih pisama zdravstvenim radnicima te drugih mjera minimizacije rizika.

Za pacijente su objavljene i javno dostupne Upute o lijekovima, upute za prijavu nuspojava te ostale informacije i edukativni materijali o sigurnoj primjeni lijekova.

Svaka komunikacija farmaceutske industrije, tj. nositelja

odobrenja za stavljanje lijeka na tržište, prema zdravstvenim djelatnicima, koja se provodi putem pisama o novim važnim sigurnosnim informacijama o lijekovima, najprije je odobrena od Agencije. Takva ciljana komunikacija ima svrhu edukacije i smanjivanja rizika od primjene lijekova. Posebno se potiče dvosmjerna komunikacija putem obrazaca za postavljanje pitanja, a moguće je i primanje obavijesti putem elektroničke pošte (*newsletter*).

Radionice i edukacije o regulativi lijekova i farmakovigilanciji koje HALMED kontinuirano provodi također su bitan dio komunikacije i interakcije sa zdravstvenim radnicima. Popis edukacija i događanja može se naći na HALMED-ovoj internetskoj stranici pod rubrikom „Novosti i edukacije“ (7). Suradnja EMA-e i zdravstvenih djelatnika, koja seže još od osnutka EMA-e 1995. godine, sve do danas obuhvaća različite aspekte komunikacije. Glavni cilj te interakcije jest dobivanje podataka iz kliničke prakse (engl. *real-world experience*) kako bi se postigla što sigurnija i racionalnija primjena lijekova (8). Zdravstveni djelatnici sudjeluju u radu vijeća, radnih skupina i savjetodavnih tijela (engl. *advisory groups*). Prva radionica s organizacijama zdravstvenih djelatnika održana je 2006., a iste je godine ustanovljena radna skupina. Nekoliko godina kasnije, u prosincu 2011., EMA je objavila područje djelovanja za interakciju sa zdravstvenim djelatnicima (engl. *Framework for interaction between the European Medicines Agency and healthcare professionals*). Područje djelovanja opisuje način i uvjete te interakcije i nastoji:

- osigurati potporu Agenciji u procjeni najbolje nezavisne ekspertize vezane uz lijekove
- postići učinkovitiju i ciljanu komunikaciju sa zdravstvenim djelatnicima i
- ojačati razumijevanje uloge mreže europske regulative za lijekove (9).

Radno tijelo za interakciju sa zdravstvenim djelatnicima (engl. *Healthcare Professional Working Party – HCPWP*) osnovano je 2013. i čini platformu za razmjenu informacija i raspravu pitanja od zajedničkog interesa za Agenciju i zdravstvene djelatnike (10).

Suradnja s pacijentima i korisnicima te njihovim udrugama donosi iskustvo iz stvarnog života (engl. *real-life experience*), pridonosi učinkovitijoj i ciljanoj komunikaciji prema pacijentima i korisnicima kako bi se poduprla njihova uloga u sigurnoj i racionalnoj primjeni lijekova. Valja napomenuti da su predstavnici zdravstvenih radnika i udruga pacijenata uključeni u aktivnosti radnih tijela i povjerenstava Agencije kao, na primjer: Povjerenstvo za medicinske proizvode za rijetke i teške bolesti, Povjerenstvo za pedijatriju, Povjerenstvo za lijekove za naprednu terapiju te Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (10, 11).

EMA također na svojoj internetskoj stranici objavljuje tzv.

European public assessment report – EPAR – za svaki lijek koji je dobio odobrenje za stavljanje u promet centraliziranim postupkom provedenim od Europske komisije, nakon ocjene dokumentacije od CHMP-a. EPAR sadržava javno dostupne informacije o lijekovima uključujući način kako je lijek ocjenjivan te razloge na temelju kojih je prihvaćen ili odbijen. Kao dio EPAR-a EMA objavljuje i sažetak o lijeku pisan na način jasan i razumljiv korisniku (engl. *public-friendly*) u obliku formata pitanje-odgovor (12).

Suradnja agencija u EU-u

Suradnja svih nacionalnih agencija u EU-u i EMA-e kojom se rješavaju sigurnosna pitanja vezana uz omjer koristi/rizika od primjene lijeka ili skupine lijekova provodi se arbitražnim postupkom (engl. *referral*). U *referralu*, dakle, EMA, odnosno PRAC, vodi znanstvenu procjenu lijeka u ime EU-a, a preporuke koje se donesu nakon završenog postupka izjednačeno su stajalište svih agencija na području EU-a – ishod *referralsa* tako je usuglašen, a akcije poduzete nakon njega harmonizirane diljem EU-a. Ovakav arbitražni postupak može se započeti na inicijativu EK, nacionalne agencije neke zemlje članice ili nekog nositelja odobrenja. Naposljetku, EK donosi završnu odluku prema EMA-inim preporukama, a sve zemlje članice implementiraju usuglašene mjere. Postupak je sličan kao u prethodno prikazanom primjeru rješavanja sigurnosnog signala na leflunomidu.

Referral se najčešće pokreće zbog sigurnosnih pitanja koja potencijalno nalažu hitne akcije, primjerice mijenjanje indikacija ili kontraindikacija lijeka, preporuka za doziranje ili se čak razmatra i povlačenje lijeka s tržišta. Daljnji razlozi za pokretanje *referralsa* koji su u interesu zajednice ili krajnjih korisnika, osim pitanja sigurnosti primjene lijeka ili skupine lijekova, mogu biti potaknuti i pitanjem kvalitete ili djelotvornosti lijekova. *Referral* se također pokreće kad se nova indikacija, novi farmaceutski oblik ili novi put primjene želi indicirati za pedijatrijsku populaciju.

Primjer suradnje agencija za lijekove jest i PSUSA (od engl. *PSUR Single Assessment*) (13). To je zajednička ocjena svih PSUR-ova (periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka) koje su podnijeli svi nositelji odobrenja za lijekove koji sadržavaju istu djelatnu tvar ili kombinaciju djelatnih tvari. PSUR-ovi se šalju EMA-i prema sinkroniziranom rasporedu (14). Zajednička ocjena PSUR-ova daje se za iste lijekove različitih nositelja odobrenja izdanih u više od jedne zemlje članice. S pomoću PSUSA-e obrađuju se u okviru jednog ocjenjivanja svi PSUR-ovi koje su poslali svi nositelji odobrenja istog lijeka te se tako istodobno analiziraju svi trenutačno dostupni podaci o tom lijeku. Zajedničku ocjenu PSUR-a daje PRAC ili država članica koju imenuje CMDh. Nakon analize podataka dobivenih od svih nositelja odobrenja europska znanstvena tijela (PRAC i CHMP) te CMDh zajedno s vodećom zemljom članicom (engl. *Lead Member State*)

donose odluku o omjeru koristi i rizika od primjene lijeka. Jedan od ishoda zajedničke ocjene PSUR-a može biti promjena informacija o lijeku (Sažetak opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku) koju su dužni slijediti svi nositelji odobrenja tog lijeka.

Potrebno je napomenuti da suradnja agencija za lijekove nije ograničena samo na one europske; EMA na razini tijela kao što su Međunarodno vijeće za harmonizaciju (engl. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* – ICH) surađuje s američkom Agencijom za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) i japanskom Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (engl. *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* – PMDA) radi harmonizacije procesa na globalnoj razini.

Komunikacija agencija i nositelja odobrenja

Komunikacija i interakcija nositelja odobrenja (engl. *Marketing authorisation holder* – MAH) i agencija za lijekove jedna je od najvažnijih zadaća obiju strana. EMA je u redovitom kontaktu s MAH-ovima putem procesa odobrenja lijekova centralnim postupkom, davanjem stručnih savjeta vezanih za istraživanje i razvoj te savjetovanjem o sukladnosti (engl. *compliance*) s europskim regulatornim zahtjevima. Za te aktivnosti EMA (kao i nacionalne agencije) naplaćuje pristojbe, koje zatim služe za financiranje svih zemalja članica koje sudjeluju u ocjeni dokumentacije i donošenju znanstvenih zaključaka. Predstavnici industrije također su uključeni u rasprave i kreiranje novih smjernica. Ta je komunikacija bitna za obje strane: industriji kako bi razumjela regulativu, a Agenciji kako bi dobila perspektivu o razvoju i proizvodnji lijekova.

Komunikacija i razmjena informacija između MAH-ova i EMA-e ide putem nekoliko kanala:

- Agencija objavljuje na svojim stranicama dnevni red i zaključke sa sastanaka svih povjerenstava i radnih grupa.
- MAH-ovi dobivaju ocjene predanih izvješća o neškodljivosti lijekova i sličnih dokumenata u kojima agencije mogu predložiti dodavanje novih informacija u SPC-u i druge aktivnosti (kao što je opisano u tekstu).
- inspekcija.

Jedan od glavnih zadataka agencija za lijekove jest implementacija i provođenje legislative o lijekovima putem inspekcija, što uključuje i područje farmakovigilancije. Zakonska osnova za provođenje inspekcija u Europi jest članak 57. Uredbe (EC) br. 726/2004 i Direktiva 2001/83/EC te u Hrvatskoj Zakon o lijekovima, članak 193. stavak 2. u skladu sa Smjernicom o dobroj farmakovigilancijskoj praksi (GVP) Modul III – Farmakovigilancijska inspekcija (engl. *Guideline on good pharmacovigilance practices* – GVP – *Module III – Pharmacovigilance inspections*) (15). Prema članku

111. Direktive 2010/84/EU, ovlaštene agencije imaju pravo provesti inspekciju prostora, dokumentacije, arhive i Glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu MAH-a (PSMF) ili bilo koje druge kompanije s kojom MAH ima ugovor o obavljanju djelatnosti (*outsourcing*).

Inspekcije mogu biti rutinske ili potaknute sumnjom na neispunjavanje zakonskih obveza ili sigurnosti proizvoda. Neki od razloga za pokretanje izvanredne (nerutinske) inspekcije jesu:

- promjena omjera rizika i koristi od određenog proizvoda
- nepravodobno izvještavanje o novoidentificiranim rizicima od primjene lijeka
- nepodnošenje izvještaja o sigurnosti lijeka ili dodatnih informacija koje agencije zatraže
- neprovođenje mjera minimizacije rizika itd.

Kako se inspekcije ne bi nepotrebno ponavljale, nacionalne agencije i EMA dijele informacije i zajednički planiraju njihovo provođenje. Rezultati inspekcija dostavljaju se i PRAC-u i CHMP-u. Radi veće transparentnosti farmakovigilancije neki dijelovi nalaza inspekcija mogu biti i javno objavljeni.

Inspekcije mogu doći i nenajavljeno u bilo koje vrijeme te imaju pravo uvida u sve pohranjene podatke. Stoga sva dokumentacija mora biti dostupna, kao i podaci o tome tko ju je i kada sastavio (*audit trail*). Pored toga inspektori mogu imati kopije dokumenta koje im je MAH prosljedio i usporediti ih s onim što se nalazi u arhivi MAH-a. Za dokumente u elektroničkom formatu bitno je da se uvijek mogu otvoriti i čitati, čak i ako se promijeni *software* ili *hardware*.

Glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu (engl. *Pharmacovigilance System Master File* – PSMF) pruža pregled farmakovigilancijskog sustava kompanije i lociran je u nekoj od zemalja EU-a (16). Ako MAH ima više od jednog sustava farmakovigilancije (npr., prilikom akvizicije druge kompanije, u podružnicama koje zasebno provode farmakovigilanciju i sl.), za svaki mora imati zaseban PSMF. Odgovorna osoba za uspostavljanje i održavanje PSMF-a jest odgovorna osoba za farmakovigilanciju u EU-u (engl. *Qualified person for pharmacovigilance* – QPPV), a PSMF mora biti dostupan ovlaštenoj agenciji u roku od 7 dana od zahtjeva. PSMF među ostalim sadržava i informacije kao što su telefonski brojevi lokalno odgovorne osobe za farmakovigilanciju, podaci o bazama podataka kompanije, ugovore s trećim stranama, podatke o kliničkim studijama itd. I PSMF je predmet inspekcija, a mjerodavno je tijelo agencija zemlje u kojoj je lociran PSMF (mora biti u EU-u, u zemlji u kojoj se provodi većina farmakovigilancijskih aktivnosti ili gdje je lociran QPPV). U PSMF-u se bilježe i svi glavni zaključci i nalazi inspekcija te internih i eksternih revizija. Farmakovigilancijska inspekcija također provjerava ispunjava li osoba lokalno odgovorna za farmakovigilanciju potrebne uvjete što se tiče edukacije i radnog iskustva.

Rezultati inspekcije dostavljaju se MAH-u, koji tada ima pravo komentirati nalaze o nedostacima ili nepravilnostima. MAH je dužan ispraviti nedostatke i pokrenuti postupak korektivno-preventivnih akcija (engl. *Corrective and Preventive Action* – CAPA), istražiti zašto je do pogreške ili propusta došlo i kako će se oni spriječiti u budućnosti.

Zaključak

Omogućiti sigurnu primjenu lijekova tako da se smanji šteta od nuspojava, a posebice smrtni ishodi jedan je od zajedničkih ciljeva agencija za lijekove i nositelja odobrenja. U sustavu farmakovigilancije njihova suradnja, kao i komunikacija sa zdravstvenim djelatnicima i krajnjim korisnicima, pacijentima, opsežne su i podrazumijevaju razmjenu novih sigurnosnih informacija o lijekovima, procjenu PSUR-ova, odobravanje i implementaciju svih mjera minimizacije rizika. Europske nacionalne agencije surađuju pod krovnom europskom agencijom za lijekove (EMA-om) tako da su odluke i akcije harmonizirane diljem EU-a. Inspekcijama farmakovigilancijskog sustava agencije osiguravaju da nositelji odobrenja u pojedinoj zemlji poštuju lokalnu legislativu i provode dobru farmakovigilancijsku praksu.

LITERATURA

- WHO. Medicines regulatory support. Dostupno na: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/en/. Datum pristupa: 30. 6. 2016.
- EMA. The European Medicines Agency. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Datum pristupa: 24. 6. 2016.
- HMA. The Heads of Medicines Agencies. Dostupno na: <http://www.hma.eu/abouthma.html>. Datum pristupa: 18. 11. 2016.
- EMA. 'About us' section of EMA's corporate website (pdf). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/08/WC500211862.pdf. Datum pristupa: 18. 11. 2016.
- HALMED. Farmakovigilancija. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/>. Datum pristupa: 11. 7. 2016.
- Zakon o lijekovima, 2013, Zagreb, Narodne novine 76/13. Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html. Datum pristupa: 2. 1. 2017.
- HALMED. Novosti i edukacije. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Strucna-i-znanstvena-dogadanja/Predavanja-radionice-i-ostala-dogadanja/>. Datum pristupa: 11. 7. 2016.
- Leaflet-working with HCP (healthcare professionals). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000233.jsp&mid=WC0b01ac05800aa3c8. Datum pristupa: 15. 7. 2016.
- Revised framework for interaction between the European Medicines Agency and healthcare professionals. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500218303.pdf. Datum pristupa: 2. 1. 2017.
- EMA. Healthcare professionals; Healthcare Professional Working Party (HCPWP). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000233.jsp&mid=WC0b01ac05800aa3c8. Datum pristupa: 3. 2. 2017.
- EMA. Patients and consumers. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000317.jsp&mid=WC0b01ac058003500c. Datum pristupa: 9. 8. 2016.
- EMA. European public assessment reports: background and context. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000433.jsp&mid=WC0b01ac058067fa25. Datum pristupa: 9. 8. 2016.
- PSUSA (Periodic safety update report single assessments). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/psusa_search.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d. Datum pristupa: 2. 1. 2017.
- Periodički izvještaji (PSUR od engl. Periodic safety update reports). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910. Datum pristupa: 15. 7. 2016.
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance inspections. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172400.pdf. Datum pristupa: 20. 7. 2016.
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129133.pdf. Datum pristupa: 20. 7. 2016.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Petra Lazarić Bošnjak, univ. mag. pharm.
 PLIVA Hrvatska d. o. o.
 Prilaz baruna Filipovića 25
 10000 Zagreb, Hrvatska
 e-mail: petra.lazaricbosnjak@pliva.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

15. 9. 2016. / September 15, 2017

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

19. 12. 2016. / December 19, 2017

