



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Ocena bezpieczeństwa leku w kontekście oceny technologii medycznych

Kinga Orzeł¹, Olga Żebrowska¹, Katarzyna Wołowicz²

¹Dział Refundacji, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji;

²Dział Chemioterapii, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Warszawa, sierpień 2019

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Abstrakt..... | 3 |
| 1. Wprowadzenie | 4 |
| 2. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii | 5 |
| 2.1. Bezpieczeństwo leków w Unii Europejskiej | 5 |
| 2.2. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Polsce..... | 6 |
| 3. Terminologia dotyczą działań i zdarzeń niepożądanych..... | 8 |
| 3.1. Definicje działań niepożądanych | 8 |
| 3.2. Ocena stosunku korzyści do ryzyka..... | 10 |
| 4. Elementy analizy bezpieczeństwa według wytycznych HTA | 11 |
| 4.1. Identyfikacja zdarzeń i działań niepożądanych - źródła informacji | 12 |
| 4.1.1. Ocena bezpieczeństwa leku w badaniach klinicznych | 13 |
| 4.1.2. Informacje o bezpieczeństwie udostępniane przez organy regulacyjne | 14 |
| 4.1.2.1. Dane z dokumentacji rejestracyjnej..... | 14 |
| 4.1.2.2. Dane o bezpieczeństwie leku w okresie porejestracyjnym | 15 |
| 4.2. Ocena jakości dowodów naukowych..... | 17 |
| 4.3. Synteza i przedstawienie wyników analizy | 17 |
| 4.4. Ograniczenia i dyskusja | 18 |
| 5. Podsumowanie | 19 |
| Bibliografia | 20 |

Abstrakt

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego jest niezbędnym elementem procesu HTA i stanowi obok oceny skuteczności podstawową część analizy klinicznej. Według wytycznych HTA opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, analizę bezpieczeństwa wykonuje się w celu oceny ryzyka związanego ze stosowaniem danej technologii medycznej.

W analizie brane są pod uwagę zidentyfikowane zdarzenia i działania niepożądane produktu leczniczego, które należy poddać ocenie pod względem częstości występowania oraz istotności klinicznej. Profil bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej należy porównać z profilem bezpieczeństwa komparatora.

W celu zachowania przejrzystości oraz uniknięcia błędów w interpretacji wyników oceny bezpieczeństwa, niezbędne jest wykorzystanie odpowiedniej i spójnej terminologii dotyczącej działań i zdarzeń niepożądanych.

W procesie identyfikacji działań niepożądanych należy rozważyć szeroki zakres źródeł danych. W uzasadnionych przypadkach zakres analizy bezpieczeństwa może wymagać rozszerzenia względem zakresu przyjętego w ocenie skuteczności. Kluczowe znaczenie w ocenie bezpieczeństwa leku mają wyniki badań RCT odnalezionych w procesie przeglądu systematycznego. Jednocześnie, gdy dane pozyskane z badań RCT są niewystarczające do przeprowadzenia pełnej oceny, należy rozważyć włączenie badań z niższych poziomów klasyfikacji dowodów naukowych, np. badań obserwacyjnych oraz opisów przypadków.

Dodatkowo, analiza bezpieczeństwa powinna uwzględniać informacje o działaniach niepożądanych udostępniane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, URPLW MiPB, FDA, WHO Uppsala Monitoring Centre).

Słowa kluczowe: HTA, analiza kliniczna, ocena bezpieczeństwa leku, działania niepożądane, zdarzenia niepożądane, monitorowanie bezpieczeństwa leków.

Abstract

The safety assessment of the health technology is the basic part of the clinical analysis, which is necessary for the proper preparation of a Health Technology Assessment (HTA) report. According to the HTA guidelines developed by the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System, the safety assessment is performed to assess the risk of using a given technology.

Adverse events and adverse reactions should be evaluated in terms of frequency and clinical significance. Safety profile of the assessed technology should be compared with the safety profile of the comparator. It is necessary to use consistent and precise terminology related to adverse events and adverse reactions to avoid misleading interpretation of safety assessment results.

A broad range of evidence may be considered to identify the information on adverse effects. The scope of safety analysis can be similar to that used in effectiveness assessment. However, in justified cases, the scope of safety analysis can be extended. Systematic review of randomized controlled trials is considered to provide the most reliable evidence for the assessment of the safety profile. When the data from RCTs are not sufficient, evidence of the lower levels of classification may be considered (e.g. observational studies or case reports).

Additionally, the safety assessment should take into account data on adverse events published by the regulatory authorities supervising and monitoring the safety of the medical product (e.g. EMA, URPLW MiPB, FDA, WHO Uppsala Monitoring Centre).

Keywords: HTA, clinical analysis, safety assessment, adverse events, adverse reaction, safety monitoring of medicines.

1. Wprowadzenie

Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA) to interdyscyplinarna dziedzina wiedzy, służąca podejmowaniu opartych na dowodach naukowych decyzji w zakresie polityki zdrowotnej i praktyki klinicznej. Decyzje te mają służyć dobru pacjentów i zmierzają do zapewnienia bezpieczeństwa zdrowotnego, uzyskania efektów zdrowotnych o największej wartości oraz optymalnego wykorzystania dostępnych środków na opiekę zdrowotną (1).

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego jest niezbędnym elementem procesu HTA i stanowi obok oceny skuteczności podstawową część analizy klinicznej.

Celem niniejszej publikacji jest omówienie kluczowych zagadnień związanych z bezpieczeństwem leku w kontekście oceny technologii medycznych. Na podstawie wytycznych HTA opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz zaleceń metodologicznych Europejskiej Sieci HTA (ang. *European network for Health Technology Assessment*, EUnetHTA) przedstawiono podstawowe elementy i zasady oceny bezpieczeństwa technologii lekowych (1, 2, 3).

W przedmiotowej publikacji skupiono się na ocenie profilu bezpieczeństwa leku wynikającego z jego stosowania we wskazaniach zarejestrowanych. W związku z powyższym, w pierwszym rozdziale opisano rolę organów regulacyjnych odpowiedzialnych za procedury dopuszczenia do obrotu oraz nadzorujących bezpieczeństwo farmakoterapii.

Ocena bezpieczeństwa opiera się przede wszystkim na identyfikacji oraz analizie zdarzeń i działań niepożądanych produktu leczniczego. Podstawową terminologię dotyczącą działań niepożądanych wykorzystywaną w ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale drugim.

Następnie, w oparciu o wytyczne HTA, omówiono zakres i główne elementy analizy bezpieczeństwa, ze szczególnym wskazaniem źródeł informacji na temat działań niepożądanych leku.

2. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Pharmacovigilance to system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zdefiniowany przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) jako nauka oraz działania związane z wykrywaniem, oceną, zrozumieniem i zapobieganiem działaniom niepożądanym lub jakimkolwiek innym problemom związanym ze stosowaniem produktów leczniczych (4).

W skład systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej (UE) odpowiada wiele struktur organizacyjnych, w tym przede wszystkim krajowe organy regulacyjne ds. leków w państwach członkowskich (agencje rejestracyjne, agencje rządowe), Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) odpowiadająca za koordynację systemu oraz Komisja Europejska. Ponadto, do stałego zbierania danych i prowadzenia działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii prawnie zobowiązane są firmy farmaceutyczne posiadające pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu.

Do głównych zadań systemu należy:

- gromadzenie danych o działaniach niepożądanych produktów leczniczych ze wszystkich dostępnych źródeł, w tym zgłoszeń przypadków dotyczących indywidualnych pacjentów, badań epidemiologicznych i badań klinicznych;
- wykrywanie sygnałów i zarządzanie sygnałami – analiza zgłoszeń dotyczących podejrzenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- monitorowanie leków pod kątem stosunku korzyści do ryzyka poprzez ocenę okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa oraz ocena planów zarządzania ryzykiem;
- ocena i koordynacja badań po wprowadzeniu do obrotu;
- prowadzenie kontroli podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu;
- zarządzanie ryzykiem – ocena ryzyka związanego ze stosowaniem nowych leków pod względem jego prawdopodobieństwa i wielkości, opracowywanie planów gromadzenia danych i minimalizacji tego ryzyka (np. poprzez dalsze badania) (5, 6).

2.1. Bezpieczeństwo leków w Unii Europejskiej

Europejska Agencja Leków jest zdecentralizowanym organem UE utworzonym w celu zapewnienia optymalnego wykorzystania zasobów naukowych na potrzeby oceny produktów leczniczych, ich kontroli oraz nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Do zadań EMA należy ocena dokumentacji przedrejestracyjnej i porejestracyjnej oraz nadzór nad lekami dopuszczonymi do obrotu w krajach UE.

Obecny stan prawny umożliwia rejestrację produktów leczniczych na terenie Unii Europejskiej w czterech procedurach: narodowej, wzajemnego uznania, zdecentralizowanej i centralnej. EMA odpowiedzialna jest jedynie za proces dopuszczania leków w procedurze centralnej. Natomiast nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest obowiązkiem EMA wobec wszystkich leków dopuszczonych do obrotu, niezależnie od procedury (6).

W ramach EMA działa siedem komitetów naukowych. Za monitorowanie problemów związanych z bezpieczeństwem leków odpowiada Komitet ds. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC).

Do głównych zadań PRAC należy identyfikacja sygnałów, czyli zgłoszeń dotyczących możliwego związku przyczynowego między zdarzeniem niepożądanym a lekiem, jeśli związek ten nie był dotychczas znany lub niewystarczająco udokumentowany. Następnie sygnały oceniane są pod kątem ich znaczenia dla profilu bezpieczeństwa, co może dać podstawę do dalszych działań (np. wprowadzenia dodatkowego monitorowania leku czy zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego). W ramach innych zadań można wyróżnić: ocenę planów zarządzania ryzykiem, ocenę zmian dotyczących bezpieczeństwa w drukach rejestracyjnych, ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (ang. *periodic safety update report*, PSUR); aktualizację listy leków wymagających dodatkowego monitorowania, ocenę wyników badań porejestracyjnych (ang. *Post-Authorization Safety Study*, PASS); wydawanie zaleceń w trybie pilnej procedury unijnej oraz procedur arbitrażowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków.

Rekomendacje wydane przez PRAC uwzględniane są m.in. przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Przeznaczonych dla Ludzi (ang. *Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) przy wydawaniu opinii dla leków dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej (7).

Do podstawowych aktywności EMA związanych z monitorowaniem bezpieczeństwa leków należy zarządzanie systemem EudraVigilance, tj. europejskiej bazy działań niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego. Celem systemu jest umożliwienie szybkiego wykrycia sygnałów o działaniach niepożądanych, które nie były wcześniej znane oraz nowych informacji dotyczących zmian w ramach działań już znanych. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych otrzymane od agencji regulacyjnych w UE oraz od firm farmaceutycznych, gromadzone są w ramach modułu badań klinicznych (działania zgłaszane przez podmioty odpowiedzialne z interwencyjnych badań klinicznych) oraz modułu porejstracyjnego (działania pochodzące z literatury medycznej, w tym badań porejstracyjnych i monitorowania spontanicznego) (7, 8).

Działania niepożądane są kodowane wg międzynarodowego słownika terminologii medycznej MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Jest to słownik terminów medycznych stosowany przed i po dopuszczeniu leku do obrotu. Zgłoszone podejrzenie działania niepożądanego odpowiada „zalecanemu terminowi” (ang. *Preferred Term*, PT) reakcji polekowej według MedDRA, a grupy reakcji odpowiadają klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) (9).

Tabela 1. Przykłady klasyfikacji działań niepożądanych wg MedDRA.

| Działanie niepożądane (zalecany termin MedDRA, ang. <i>Preferred Term</i>) | Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (ang. <i>System Organ Class</i>) |
|--|---|
| Ból głowy | Zaburzenia układu nerwowego |
| Przeszczep serca | Procedury medyczne i chirurgiczne |
| Zakażenie ucha | Zakażenia i zarażenia pasożytnicze |

Źródło: opracowanie własne na podstawie: <http://www.adrreports.eu/docs/Web%20report%20user%20guide%20PL.pdf> (9).

2.2. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Polsce

Podstawowym aktem prawnym dotyczącym monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych w Polsce jest ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499), w której zaimplementowano zapisy prawa Unii Europejskiej, szczególnie w zakresie dyrektywy 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (8).

Za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz gromadzenie danych na temat działań niepożądanych produktów leczniczych w Polsce odpowiada Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

URPLW MiPB zajmuje się między innymi zbieraniem informacji o działaniach niepożądanych, a także monitorowaniem i prowadzeniem Centralnej Ewidencji zgłaszanych działań niepożądanych leków w fazie po dopuszczeniu do obrotu. W przypadku uzyskania nowego sygnału o działaniu niepożądanym Urząd zobowiązuje podmiot odpowiedzialny do odniesienia się, a także jeżeli to konieczne, zbadania oraz dokonania ewentualnych zmian w dokumentacji. Na stronach zarówno URPLW MiPB, jak i EMA możemy odnaleźć komunikaty oraz inne ogólnodostępne dokumenty na temat bezpieczeństwa leku (11). Szczegóły dotyczące dokumentacji wykorzystywanej w ocenie bezpieczeństwa technologii medycznej przedstawiono w podrozdziale 4.1.2.

Zgodnie z zapisami Prawa Farmaceutycznego, w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, realizowane są następujące zadania:

1. Zbieranie zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych pochodzących od osób wykonujących zawód medyczny, pacjentów, a także informacji przekazywanych przez podmioty odpowiedzialne oraz danych z innych źródeł, w tym informacji pochodzących od właściwych organów innych państw, z literatury fachowej oraz pozyskanych z badań dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia (...);
2. Analiza i opracowywanie zgłoszeń, w tym ocena przyczynowo-skutkowa wszystkich zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych;

3. Gromadzenie i analiza dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, w szczególności opracowań z badań dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia, raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych, planów zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego i innych opracowań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych;
4. Wydawanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, przeznaczonych i skierowanych bezpośrednio do osób wykonujących zawód medyczny lub ogółu społeczeństwa oraz uzgadnianie treści komunikatów wydawanych i upowszechnianych przez podmiot odpowiedzialny;
5. Prowadzenie bazy danych obejmującej zgłoszenia działań niepożądanych produktów leczniczych, które wystąpiły na terenie Polski oraz przekazywanie zgłoszeń do bazy danych EudraVigilance oraz centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia;
6. Współpraca i wymiana informacji z jednostkami, które realizują zadania związane z zatruciami produktami leczniczymi lub zajmują się leczeniem uzależnień od produktów leczniczych oraz współpraca z innymi krajowymi i międzynarodowymi instytucjami odpowiedzialnymi za nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych;
7. Udzielanie informacji o produktach leczniczych, w tym o działaniach niepożądanych produktów leczniczych;
8. Podejmowanie działań zwiększających bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych, w tym inicjowanie zmian w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
9. Współpraca z osobami wykonującymi zawód medyczny oraz pacjentami w celu zapewnienia skutecznego, prawidłowego i rzetelnego zgłaszania działań niepożądanych produktu leczniczego;
10. Niezwłoczne przekazywanie EMA zgłoszeń o ciężkich niepożądanych działaniach produktów leczniczych, które wystąpiły na terenie Polski (w terminie do 15 dni od dnia ich otrzymania, dla pozostałych w terminie do 90 dni);
11. Gromadzenie danych o wielkości sprzedaży produktów leczniczych w Polsce, przesyłanych przez podmiot odpowiedzialny (11).

3. Terminologia dotyczą działań i zdarzeń niepożądanych

Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT 2016 wskazują, iż w ocenie bezpieczeństwa leku należy uwzględnić zdarzenia niepożądane i działania niepożądane – z zachowaniem rozróżnienia między nimi (1). W celu zachowania spójności oraz uniknięcia błędów w interpretacji wyników zasadne jest wykorzystanie właściwej terminologii (4).

Klasyfikacje, definicje i ujednolicone terminy stosowane w ocenie bezpieczeństwa leków zostały opisane w dokumentach Europejskiej Agencji Leków, a także w ustawie z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499). W niniejszym rozdziale przedstawiono definicje podstawowych pojęć dotyczących działań i zdarzeń niepożądanych stosowanych w analizie bezpieczeństwa.

3.1. Definicje działań niepożądanych

Niepożądane działanie leku (ang. *Adverse Drug Reaction, ADR*)

Działaniem niepożądany produktu leczniczego jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego, które występuje przy dawkach normalnie stosowanych u ludzi w profilaktyce, diagnostyce, leczeniu choroby lub modyfikacji funkcji fizjologicznych. W odniesieniu do działań niepożądanych zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem (11, 12).

W badaniach klinicznych w sytuacji, gdy nie można ustalić dawki terapeutycznej leku, wszystkie szkodliwe i niezamierzone reakcje na produkt leczniczy, związane z jakąkolwiek dawką należy uznać za niepożądane działania leku. Wyrażenie „reakcje na produkt leczniczy” wskazuje, że związek przyczynowy między lekiem a niepożądany działaniem leku jest możliwy i nie można wykluczyć braku związku między nimi (12).

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. sugeruje, iż w celu zapewnienia przejrzystości terminologii należy zmienić definicję terminu „działanie niepożądane” tak, aby obejmowała ona szkodliwe i niezamierzone skutki wynikające nie tylko z dozwolonego stosowania produktu leczniczego w normalnych dawkach, ale także z błędnego stosowania i ze stosowania poza warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, w tym ze stosowania niezgodnego z przeznaczeniem i z nadużywania produktu leczniczego. Podejrzanie wystąpienia działania niepożądanego mającego prawdopodobny związek ze stosowanym produktem leczniczym, powinno stanowić wystarczającą podstawę do jego zgłoszenia (13).

Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż możemy mówić o niepożądany działaniu leku – gdy rozpatrujemy problem od strony stosowanego produktu leczniczego lub o reakcji niepożądanej, gdy rozpatrujemy problem od strony pacjenta (czyli chodzi o działanie leku lub reakcję pacjenta) (11).

Zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Event, AE*)

Zdarzeniem niepożądany jest każde zdarzenie natury medycznej wywołujące negatywne skutki u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego, któremu podano produkt leczniczy lub badany produkt leczniczy, które nie musi mieć związku przyczynowo-skutkowego z określonym leczeniem.

Zdarzeniami niepożadanymi mogą być: niekorzystny i niezamierzony objaw przedmiotowy (np. niestandardowy wynik laboratoryjny), objaw podmiotowy lub choroba tymczasowo powiązana z okresem stosowania leku, niezależnie od tego, czy ma związek z tym lekiem, czy nie (12).

Ciężkie zdarzenie niepożądane/ciężkie działanie niepożądane (ang. *Serious Adverse Event/Serious Adverse Reaction, SAE/SAR*)

Ciężkie działanie lub zdarzenie niepożądane ma miejsce, gdy bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego występuje:

- zgon pacjenta;
- zagrożenie życia;
- konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie;
- trwała lub znaczna niepełnosprawność/niezdolność;
- wada wrodzona (12, 3).

Poważne zdarzenie niepożądane (ang. *severe adverse event*)

Należy pamiętać, że terminy "*severe adverse event*" i "*serious adverse event*" nie są synonimami. Termin „*severe*” jest często używany do określenia intensywności (dotkliwości, nasilenia) określonego zdarzenia (np. łagodny, umiarkowany, ciężki zawał mięśnia sercowego), jednak samo wydarzenie może mieć niewielkie znaczenie medyczne (np. silny ból głowy). Termin „*serious*” odnosi się do zdarzeń, które stanowią zagrożenie dla życia lub funkcjonowania pacjenta (3).

W poniższej tabeli przedstawiono stopnie nasilenia (ang. *Severity Grade*) działań niepożądanych leku.

Tabela 2. Stopnie nasilenia działań niepożądanych leku.

| Stopnie nasilenia | Opis |
|-------------------|--|
| Stopień 1 | Łagodny, brak objawów lub łagodne objawy, tylko obserwacje kliniczne lub diagnostyczne, interwencja niewskazana |
| Stopień 2 | Umiarkowany, wskazana minimalna, miejscowa lub nieinwazyjna interwencja |
| Stopień 3 | Ciężki lub istotny z medycznego punktu widzenia, ale nie zagrażający życiu, wskazana hospitalizacja lub przedłużenie istniejącej hospitalizacji, prowadzący do niesprawności |
| Stopień 4 | Zagrażający życiu, wskazana pilna interwencja |
| Stopień 5 | Zgon spowodowany zdarzeniem niepożądany |

Zródło: opracowanie własne na podstawie: *Eunetha, Guideline, Endpoints used in Relative Effectiveness Assessment SAFETY, Adapted version, 2015* (4).

Niespodziewane działanie niepożądane (ang. *Unexpected Adverse Reaction, UAR*)

Niespodziewanym działaniem niepożądany jest każde negatywne działanie produktu leczniczego, którego charakter lub stopień nasilenia nie jest zgodny z danymi zawartymi w odpowiedniej informacji o produkcie leczniczym (dla produktów leczniczych w badaniach klinicznych najczęściej w broszurze badacza, dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Niespodziewanym ciężkim niepożądany działaniem produktu leczniczego jest każde niepożądane działanie produktu leczniczego, którego charakter lub stopień nasilenia nie jest zgodny z danymi zawartymi w odpowiedniej informacji o produkcie leczniczym i jednocześnie bez względu na zastosowaną dawkę leku powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub inne działanie produktu leczniczego, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie, lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu (12, 3).

Ciężkie niespodziewane działania niepożądane (ang. *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSARs*)

Ciężkie niespodziewane działanie niepożądane, wobec którego podejrzewa się, że istnieje uzasadniony związek przyczynowo-skutkowy z lekiem. Niespodziewana w tym przypadku oznacza niespójna z odpowiednimi informacjami o produkcie leczniczym (np. broszurą badacza lub charakterystyką produktu leczniczego) (3).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs*)

TEAEs to zdarzenia niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem terapii lub ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po pierwszym podaniu produktu leczniczego będącego przedmiotem badania.

Należy zwrócić uwagę, iż zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia to zdarzenie niepożądane występujące wyłącznie w trakcie trwania leczenia. Natomiast zbieranie danych o zdarzeniach niepożądanych (AE), zasadniczo rozpoczyna się od momentu wyrażenia przez uczestnika oficjalnej zgody na udział w badaniu, czyli także przed rozpoczęciem leczenia (13).

Klasyfikacja działań niepożądanych leków

Działania niepożądane produktów leczniczych można zaszeregować do odpowiednich typów, zależnych od przyczyny ich powstania. Ich charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Klasyfikacja działań niepożądanych.

| Typy działań niepożądanych | Opis |
|---|---|
| Typ A (ang. <i>augmented drug action</i>) – zwiększenie reakcji zależnej od leku, zależne od dawki | Wynika z właściwości farmakologicznych leku, jest możliwe do przewidzenia, o niskiej śmiertelności. Szybko ustępuje po odstawieniu leku, np. hipoglikemia podczas terapii lekami przeciwcukrzycowymi, krwawienia w czasie stosowania leków przeciwzakrzepowych. |
| Typ B (ang. <i>bizarre patient reaction</i>) – nieoczekiwane reakcje ze strony pacjenta, niezależne od dawki | Nie wynika z właściwości farmakologicznych leku, często jest wynikiem reakcji immunologicznych, trudne do przewidzenia, przykładem są wszystkie reakcje nadwrażliwości, m.in. wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioworuchowy. |
| Typ C (ang. <i>chronic use</i>) – reakcje związane z przewlekłym stosowaniem | Zależne od dawki leku i długości jego stosowania, występują rzadko, trudno wykazać związek przyczynowo-skutkowy (występuje częściej u osób stosujących dany lek, ale dla konkretnego pacjenta trudno wykazać czy był bezpośrednią przyczyną) np. osteoporoza po długotrwałym stosowaniu glikokortykosteroidów, niewydolność nerek po terapii lekami immunosupresyjnymi. |
| Typ D (ang. <i>delayed</i>) – reakcje opóźnione w czasie | Działanie odległe, pojawia się po długim czasie od początku leczenia, niezależnie od tego jak długo stosowany był sam lek, np. występowanie nowotworów dróg rodnych u córek kobiet leczonych podczas ciąży dietylostilbestrolem. |
| Typ E (ang. <i>end of use</i>) – wywołane odstawieniem leku | Działania po nagłym odstawieniu leku, np. nagłe przerwanie terapii beta-adrenolitykiem może być przyczyną wystąpienia objawów choroby wieńcowej o znacznym nasileniu. |
| Typ F (ang. <i>failure of therapy</i>) – brak skuteczności terapii | Brak skuteczności terapii, np. ze względu na oporność na dany lek. |

Zródło: opracowanie własne na podstawie: *Wiela-Hojeńska A, Łapiński Ł. Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne, Bezpieczeństwo farmakoterapii, 2010, 66(4):275-288 (15).*

Efekty/skutki uboczne (ang. *side effects*)

Efekty/skutki uboczne to niezamierzone działania leku. Nie muszą one oznaczać tylko szkody, ponieważ niektóre skutki uboczne mogą być pozytywne. Termin ten może wpływać na obniżanie znaczenia powstałej szkody, ponieważ jego „uboczność” (ang. *side*) może być postrzegana jako efekt o drugorzędym znaczeniu. Aktualnie nie zaleca się używania terminu efekty/skutki uboczne, a w szczególności nie należy go traktować jako synonimu zdarzenia niepożądanego lub działania niepożądanego (12, 3).

3.2. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocena stosunku korzyści do ryzyka jest kluczowym narzędziem, stosowanym w procesie dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu. Korzystna ocena stosunku korzyści do ryzyka jest podstawą decyzji o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego. Dla zarejestrowanych leków dostarcza natomiast niezbędnych informacji, czy lek może być nadal stosowany. Konieczność stosowania oceny stosunku korzyści do ryzyka została wprowadzona dyrektywą Unii Europejskiej 2001/83/WE.

W procedurze rejestracyjnej ocena stosunku korzyści do ryzyka jest definiowana jako ocena pozytywnych skutków terapeutycznych produktu leczniczego w odniesieniu do ryzyka związanego z użyciem produktu leczniczego, z wyłączeniem zagrożenia niepożądanym wpływem na środowisko (3).

W kontekście porównawczej oceny efektywności klinicznej/oceny względnej efektywności technologii medycznej (ang. *relative effectiveness assessment*), jest to ocena stosunku uzyskiwanych korzyści zdrowotnych do zdarzeń niepożądanych (ang. *benefit/risk ratio*) przy zastosowaniu ocenianej interwencji w porównaniu z jedną lub wieloma interwencjami opcjonalnymi (3).

4. Elementy analizy bezpieczeństwa według wytycznych HTA

Ocena bezpieczeństwa stosowania technologii medycznej obok oceny skuteczności stanowi podstawowy element analizy klinicznej. W ramach analizy bezpieczeństwa określone jest bezpieczeństwo ocenianej technologii medycznej w danym wskazaniu względem alternatywnych opcji terapeutycznych.

Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT 2016 wskazują, iż analizę bezpieczeństwa wykonuje się w celu oceny ryzyka związanego ze stosowaniem danej technologii medycznej, w tym:

- identyfikacji zdarzeń i działań niepożądanych oraz ich oceny m.in. pod względem częstości występowania i istotności klinicznej;
- porównania profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej z profilem bezpieczeństwa komparatora (1).

HTA Core Model (wersja 3.0), czyli podstawowe narzędzie metodologiczne w zakresie zasad przeprowadzania oceny HTA wypracowane przez Europejską Sieć HTA (EUnetHTA), zawiera dziewięć domen, w tym domenę dotyczącą oceny bezpieczeństwa. Domena *Bezpieczeństwo* wyszczególnia cztery tematy: bezpieczeństwo pacjentów, bezpieczeństwo pracy, bezpieczeństwo środowiska oraz zarządzanie ryzykiem obejmujące dziewięć zagadnień (pytań), na które powinna odpowiadać pełna analiza bezpieczeństwa dotycząca technologii lekowej. Szczegółowe zestawienie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. Tematy i zagadnienia uwzględnione w HTA Core Model w ramach domeny *Bezpieczeństwo*.

| Zagadnienie | Opis |
|--|--|
| Bezpieczeństwo pacjentów (ang. <i>Patient safety</i>) | |
| Jaki jest profil bezpieczeństwa ocenianej technologii w porównaniu z komparatorem (-ami)? | Należy zidentyfikować i opisać bezpośrednie niekorzystne skutki zdrowotne wynikające ze stosowania ocenianej technologii i komparatora (-ów) oraz wskazać na najważniejsze różnice w wynikach. Ponadto, należy omówić ograniczenia w zakresie niepewności wyników wynikające z małej liczby pacjentów włączonych do badania lub krótkiego okresu obserwacji. W porównaniu ocenianej technologii względem komparatora należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> • częstość i rodzaj ciężkich zdarzeń niepożądanych; • najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane; • częstość przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; • częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci; • częstość występowania niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. |
| Czy zidentyfikowano ryzyko wystąpienia niepożądanych skutków zdrowotnych (ang. <i>harms</i>) związanych ze sposobem dawkowania lub częstotliwością przyjmowania leku? | Należy wskazać czy niewielkie modyfikacje dawkowania oraz podanie wielokrotnie leku ma wpływ na bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii. |
| W jaki sposób, w zależności od warunków stosowania, zmienia się częstość lub dotkliwość występowania niepożądanych skutków zdrowotnych? | To zagadnienie jest szczególnie istotne w przypadku nowych lub rozwijających się technologii charakteryzujących się dużą niepewnością danych dotyczących bezpieczeństwa. Należy wskazać, w jaki sposób profil bezpieczeństwa technologii różni się między np. generacjami leków oraz czy istnieją dowody wskazujące spadek lub wzrost częstości występowania niepożądanych skutków zdrowotnych zdarzeń w zależności od warunków stosowania. |
| Jakie grupy pacjentów można wskazać jako szczególnie narażone na niekorzystne działanie ocenianej technologii? | Dotyczy głównie pacjentów z współistniejącymi chorobami przyjmującymi jednocześnie inne leki, pacjentów w ciąży, pacjentów z nietolerancją lub o specyficznych uwarunkowaniach genetycznych, osób starszych, dzieci i pacjentów z obniżoną odpornością. Należy wskazać na występujące przeciwwskazania do stosowania lub interakcje z innymi technologiami. |
| Czy stosowanie ocenianej technologii i komparatora wiąże się z niepożądanymi | Należy wskazać czy istnieje ryzyko występowania niekorzystnych skutków zdrowotnych zależnych od nieprawidłowych zachowań osób |

| Zagadnienie | Opis |
|--|---|
| skutkami zdrowotnymi zależnymi od osoby stosującej ocenianą technologię (ang. <i>userdependent harms</i>)? | stosujących ocenianą technologię (np. kadry medycznej, pacjentów). Należy ocenić ryzyko wystąpienia błędu związanego np. z rekonstrukcją produktów leczniczych do postaci gotowej do użycia, podaniem, dawkowaniem lub przechowywaniem leku oraz innych czynników mogących mieć poważne konsekwencje zdrowotne. |
| Bezpieczeństwo w środowisku pracy (ang. <i>Occupational safety</i>) | |
| Jakie rodzaje szkód zawodowych mogą wystąpić podczas stosowania technologii medycznej? | Należy wskazać czy istnieje ryzyko występowania niekorzystnych skutków zdrowotnych u kadry medycznej odpowiedzialnej za podanie, np. ryzyko infekcji, ryzyko wynikające z kontaktu z lekiem. |
| Bezpieczeństwo środowiska (ang. <i>Environmental safety</i>) | |
| Jakie rodzaje ryzyka dla społeczeństwa i środowiska mogą wystąpić podczas stosowania technologii? | Należy rozważyć potencjalne zagrożenia chemiczne wynikające z toksyczności produktu leczniczego. |
| Zarządzanie ryzykiem w zakresie bezpieczeństwa (ang. <i>Safety risk management</i>) | |
| Jakie metody stosowane są w celu zmniejszenia ryzyka zagrożeń związanych ze stosowaniem leku dla pacjenta, osób wykonujących zawody medyczne oraz systemu opieki zdrowotnej? | Dotyczy systemu zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego. Należy wskazać informacje dotyczące aktywności i interwencji, mogących wpłynąć na redukcję lub minimalizację zagrożeń związanych ze stosowaniem leku (np. prowadzenie rejestrów oraz dodatkowego monitorowania, działania edukacyjne). |
| Jakiego typu dane lub rejestry są wymagane w celu monitorowania bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego i komparatora? | |

Źródło: opracowanie własne na podstawie: *HTA Core Model® EUnetHTA Domena 3 „Bezpieczeństwo”* (2).

W ramach kluczowych elementów oceny bezpieczeństwa leku można wskazać proces identyfikacji danych o zdarzeniach i działaniach niepożądanych, ocenę jakości odnalezionych dowodów naukowych oraz syntezę, przedstawienie i dyskusję uzyskanych wyników.

4.1. Identyfikacja zdarzeń i działań niepożądanych - źródła informacji

Przedstawienie wiarygodnych danych na temat bezpieczeństwa interwencji jest kluczowe zwłaszcza w przypadku, gdy wyniki oceny skuteczności klinicznej bazują na pośrednich lub surogatowych punktach końcowych. W celu pełnej identyfikacji działań niepożądanych ocenianej technologii medycznej, należy rozważyć szeroki zakres źródeł danych.

W wytycznych AOTMiT zalecane jest dopasowanie zakresu analizy bezpieczeństwa do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej, ze wskazaniem, iż w niektórych przypadkach zakres ten może wymagać rozszerzenia względem zakresu przyjętego w ocenie skuteczności. Jest to szczególnie istotne w przypadku oceny technologii innowacyjnych, technologii często powodujących działania niepożądane, a także technologii powodujących ciężkie lub poważne działania niepożądane. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu zalecane jest odniesienie się do wyników w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach (1).

Podobnie jak w analizie skuteczności podstawowym źródłem danych do oceny bezpieczeństwa leku są dane naukowe odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tych działań i zawierający m.in. określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania. Podstawowymi bazami zalecanymi w celu przeprowadzenia wyszukiwania badań pierwotnych są Medline, Embase oraz Biblioteka Cochrane. Dodatkowo przeszukiwanie powinno być uzupełnione o przegląd odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących oceny efektywności klinicznej oraz praktycznej i rejestrów badań klinicznych. Wymagane jest przeszukanie rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych (1).

Dodatkowo, analiza bezpieczeństwa powinna uwzględniać informacje o działaniach niepożądanych udostępniane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), URPLWMiPB, WHO

Uppsala Monitoring Centre). Zaleca się również przedstawić dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywanych przez firmy farmaceutyczne w postaci raportów PSUR (1).

Wytyczne EUnetHTA dotyczące metodologii przeprowadzania analizy bezpieczeństwa jako podstawowe źródła informacji o działaniach niepożądanych leków wskazują badania naukowe (np. randomizowane badanie kliniczne) oraz informacje udostępniane przez organy regulacyjne (np. dokumentacja rejestracyjnej, dane dotyczące monitorowania produktów w okresie porejestracyjnym) (3).

4.1.1. Ocena bezpieczeństwa leku w badaniach klinicznych

Do analizy bezpieczeństwa należy włączać przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych. W uzasadnionych przypadkach zalecane jest również uwzględnić dowody z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. Rozszerzenie kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego należy rozważyć przede wszystkim w zakresie populacji pacjentów, u których dany lek może być zastosowany, interwencji (np. inny schemat dawkowania, sposób podania) lub metodyki włączonych badań. Przedstawienie wiarygodnych danych na temat bezpieczeństwa interwencji jest kluczowe zwłaszcza w przypadku, gdy wyniki oceny skuteczności klinicznej bazują na pośrednich lub surogatowych punktach końcowych (1). Poniżej omówiono podstawowe typy badań wykorzystywanych w ocenie bezpieczeństwa leku oraz ograniczenia wynikające z ich metodologii.

Randomizowane badania kliniczne (ang. *Randomized Clinical Trials, RCT*)

Randomizowane badania, w których bezpośrednio porównywano badaną technologię z wybranym komparatorem lub komparatorami (ang. *head to head trials*) stanowią najważniejsze źródło informacji w ocenie skuteczności leku.

Do najważniejszych punktów końcowych ocenianych w ramach oceny bezpieczeństwa należą: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub obniżenia dawki, zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. Pozostałe punkty końcowe są zazwyczaj ściśle związane ze specyficznymi powikłaniami, które wystąpiły w trakcie zastosowania leczenia np. nudności, zmęczenie, reakcja skórna etc. Informacje dotyczące bezpieczeństwa gromadzone są w trakcie trwania badań w ściśle określonych warunkach klinicznych.

Jednocześnie, należy zwrócić uwagę, iż z randomizowanych badań otrzymujemy zazwyczaj dane dotyczące znanych, często łatwo wykrywalnych działań niepożądanych. Zasadność wnioskowania na temat działań niepożądanych występujących rzadko lub przy długotrwałym stosowaniu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, zależy od czasu trwania badania i liczebności włączonej populacji, a także innych cech badania.

Ponadto, w większości badań RCT, testowana hipoteza ukierunkowana jest na ocenę istotności statystycznej możliwych korzyści klinicznych wynikających z leczenia, a dopiero w drugiej kolejności na identyfikację działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tej technologii. Odpowiednia długość okresu obserwacji oraz właściwie dobrana liczebność próby do oceny skuteczności produktu leczniczego, jednocześnie mogą nie być wystarczające do zidentyfikowania wszystkich istotnych działań niepożądanych, szczególnie tych rzadziej występujących i tych, które później ujawniają się w praktyce klinicznej (związanych z przewlekłym stosowaniem).

Należy również zwrócić uwagę, że pacjenci zakwalifikowani do badań klinicznych mogą nie wykazywać wszystkich cech populacji, która będzie poddana terapii w praktyce klinicznej, co ma przełożenie na zewnętrzną wiarygodność wyników badania. W rzeczywistości RCT mogą być zawodne w identyfikacji ryzyka w populacji nie objętej badaniem np. w przypadku, gdy populacja w badaniu obejmuje jedynie dorosłych pacjentów (bez pacjentów geriatrycznych) nieznane będzie ryzyko stosowania terapii wśród pacjentów starszych. Na ogół z badań wykluczane są kobiety w ciąży, pacjenci z współistniejącymi chorobami lub obciążeni innymi czynnikami ryzyka oraz pacjenci pediatryczni. W związku z tym, ryzyko zastosowania terapii wśród tych pacjentów nie będzie w pełni określone.

Według wytycznych EUnetHTA, analiza bezpieczeństwa powinna również uwzględniać wyniki nieopublikowanych, lecz zakończonych badań RCT. Ten rodzaj informacji może zostać zebrany np. poprzez przegląd doniesień prezentowanych podczas konferencji oraz okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania danej technologii lekowej publikowanych przez organy regulacyjne (3).

Badania obserwacyjne (ang. *observational studies*)

W badaniu obserwacyjnym ekspozycja na daną interwencję nie zależy od protokołu badania, a podanie leku odbywa się zwykle w warunkach normalnej praktyki klinicznej. W przypadku, gdy dane pozyskane z badań z randomizacją są niewystarczające do pełnej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, zalecane jest również rozważenie wykorzystania badań obserwacyjnych, szczególnie tych prowadzonych na próbach o dużej liczności oraz z długim okresem obserwacji.

W zależności od poprawności metodologicznej, dane pochodzące z badań obserwacyjnych mają często wyższy stopień wiarygodności zewnętrznej niż RCT. Jednocześnie z powodu braku randomizacji, badania obserwacyjne są bardziej narażone na wystąpienie błędu systematycznego.

Wytyczne EUnetHTA wskazują na przydatność badań obserwacyjnych opartych na dużych bazach danych lub rejestrach, szczególnie w ocenie ciężkich działań niepożądanych (1, 3).

Opisy przypadków (ang. case reports)

Opis przypadku stanowi doniesienie naukowe z niższego poziomu wiarygodności dowodów naukowych. W zakresie analizy bezpieczeństwa opisy przypadków mogą być przydatne do identyfikacji danych na temat rzadkich, niespodziewanych lub długoterminowych działań niepożądanych, które często nie są raportowane w badaniach klinicznych. Należy jednak podkreślić, że opisy przypadków obarczone są istotnymi ograniczeniami, a ich rolą jest głównie zasygnalizowanie wystąpienia zdarzenia niepożądanego, które wymaga dalszych badań w celu potwierdzenia związku jego wystąpienia z zastosowaną terapią (3).

4.1.2. Informacje o bezpieczeństwie udostępniane przez organy regulacyjne

Dokumentacja udostępniana przez organy odpowiadające za nadzór i bezpieczeństwo farmakoterapii, takie jak EMA, URPLW MiPB, czy FDA, stanowią oprócz badań klinicznych podstawowe źródło danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego. Zgromadzone informacje obejmują zarówno dane wymagane w procedurze rejestracyjnej oraz dane uzyskane w wyniku monitorowania produktu leczniczego po dopuszczeniu do obrotu. W poniższym podrozdziale przedstawiono podstawowe dokumenty oraz zasoby dostępne na stronach internetowych organów regulacyjnych, które należy uwzględnić w analizie bezpieczeństwa.

4.1.2.1. Dane z dokumentacji rejestracyjnej

Charakterystyka Produktu Leczniczego, ChPL (ang. Summary of Product Characteristics, SPC/SmPC)

ChPL to dokument prawny i nieodłączny element dokumentu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu każdego leku, przygotowany przez podmiot odpowiedzialny, zweryfikowany i zatwierdzony przez organ kontroli leków. Dokument ten jest głównym źródłem fachowej informacji dla personelu medycznego na temat stosowania leku. Informacje zawarte w ChPL są aktualizowane przez cały okres dostępności produktu leczniczego za każdym razem, gdy pojawiają się nowe dane na temat bezpieczeństwa produktu. ChPL możemy znaleźć w zależności od rodzaju rejestracji albo na stronie EMA (leki zarejestrowane w procedurze centralnej) albo na stronie URPLW MiPB (rejestracja na drodze procedury narodowej, wzajemnego uznania i zdecentralizowanej). W dokumencie tym znajdują się informacje o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego m.in. informacje o przeciwwskazaniach do stosowania leku, ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności związanych z stosowaniem danego produktu leczniczego oraz szereg istotnych podsumowań na temat działań niepożądanych leków, w tym:

- Podsumowanie danych o profilu bezpieczeństwa leku, wskazujące informacje o najcięższych oraz/lub najczęściej występujących działaniach niepożądanych;
- Stabelaryzowaną listę wszystkich działań niepożądanych z uwzględnieniem częstości występowania oraz stopnia nasilenia. Ocena częstości występowania działań niepożądanych, w zależności od wykorzystanych źródeł, może być przeprowadzona na podstawie danych z badań klinicznych, badań porejestracyjnych i danych z monitorowania spontanicznego. Zestawienie raportowanych działań niepożądanych przedstawione jest zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA. Częstość definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- Informacje o specyficznych reakcjach niepożądanych, które mogą być przydatne w zapobieganiu, ocenie lub radzeniu sobie z wystąpieniem działań niepożądanych w praktyce klinicznej. Informacje dotyczą ciężkich i/lub często występujących działań niepożądanych oraz tych, dla których raportowano szczególnie ciężki przebieg;

- Informacje o istotnych klinicznie różnicach w bezpieczeństwie w specyficznych populacjach;
- Informacje o specyficznym ryzyku są również zawarte w sekcjach specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w przypadku, gdy ryzyko wymaga zachowania szczególnej ostrożności w trakcie stosowania lub gdy pracownicy służby zdrowia muszą być ostrzegani o tym ryzyku (18, 19).

Leki dodatkowo monitorowane

Ponadto, do zadań EMA należy prowadzenie listy leków szczególnie uważnie monitorowanych. Leki te opisane są jako „dodatkowo monitorowane”. W ulotkach dołączonych do opakowań i charakterystykach produktów leczniczych tych leków znajduje się symbol czarnego odwróconego trójkąta i zdanie: Leki dodatkowo monitorowane są oznaczone symbolem czarnego odwróconego trójkąta, który umieszczony jest na ulotce dołączonej do opakowania oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „▼ Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany”.

Jako główne przyczyny prowadzenia dodatkowego monitorowania można wskazać: mniejszą liczbą dostępnych informacji o profilu bezpieczeństwa danego leku w porównaniu z innymi lekami, brak danych dotyczących długotrwałego stosowania w warunkach rzeczywistych (poza badaniem klinicznym). Dotyczy to przede wszystkim nowych leków na rynku, dla których dane pochodzą głównie z kontrolowanych prób klinicznych.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż konieczność dodatkowego monitorowania zawsze dotyczy leku, gdy:

- zawiera nową substancję czynną dopuszczoną do obrotu w UE po 1 stycznia 2011 r.;
- jest to lek biologiczny (...), na temat którego istnieje niewiele informacji z okresu po wprowadzeniu do obrotu;
- został dopuszczony do obrotu warunkowo (gdy podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedstawienia dodatkowych danych o leku) lub w wyjątkowych okolicznościach (z określonych powodów podmiot odpowiedzialny nie może przedstawić pełnego zestawu danych);
- podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia dodatkowych badań, na przykład w celu dostarczenia większej liczby danych dotyczących jego długotrwałego stosowania lub rzadko występujących działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych (17).

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*)

W przypadku gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nowego leku jest wydawane w procedurze centralnej, raport oceniający (EPAR) jest wydawany przez Europejską Agencję Medyczną. EPAR jest zbiorem ogólnodostępnych dokumentów, które obejmują m.in. ocenę danych dotyczącą leku przeprowadzoną przez komitety EMA, w tym wynik oceny profilu bezpieczeństwa. Europejskie Publiczne Sprawozdania Oceniające są okresowo aktualizowane w celu dostarczenia najbardziej aktualnej oceny bezpieczeństwa leku. Raport publikowany jest na stronie internetowej EMA po wydaniu decyzji zarówno o przyjęciu, jak i odrzuceniu wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Informacje, które w trakcie oceny naukowej uznano za poufne, nie są publikowane w raporcie (19).

Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)

RMP stanowi obowiązkowy element dokumentacji rejestracyjnej dla każdego produktu leczniczego, w którym podmiot odpowiedzialny przedstawia szczegółowy opis systemu zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego. RMP zawiera informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa leku oraz szczegółowy opis zaplanowanych czynności i interwencji, których celem jest uniknięcie lub minimalizacja zagrożeń związanych ze stosowaniem leku. Plany są modyfikowane i aktualizowane przez cały okres stosowania zarejestrowanego leku (18).

4.1.2.2. Dane o bezpieczeństwie leku w okresie porejestracyjnym

Międzynarodowe bazy danych

Baza danych EudraVigilance zbiera zgłoszenia wszelkich działań niepożądanych otrzymane od agencji regulacyjnych w UE oraz od firm farmaceutycznych. Oprócz EMA, dostęp do bazy posiadają zarówno firmy farmaceutyczne, jak i narodowe agencje lekowe oraz wybrane instytucje. Przeglądanie ogólnodostępnych raportów dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego jest możliwe poprzez stronę internetową <http://www.adrreports.eu/pl/> (22).

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) zajmuje się monitorowaniem działań niepożądanych na skalę światową, a także jest odpowiedzialna za prowadzenie bazy Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>). Międzynarodowy Ośrodek Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przy WHO (ang. *WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring lub Uppsala Monitoring Centre*, UMC), jako niezależna, nadrzędna jednostka, zajmuje się przede wszystkim gromadzeniem danych dotyczących niepożądanych reakcji polekowych, a w razie potrzeby przygotowaniem i rozpowszechnianiem odpowiednich ostrzeżeń. Dane pochodzą zarówno z monitorowania spontanicznego, jak i raportów składanych przez przemysł farmaceutyczny. Krajowe, a także regionalne centra wszystkich krajów członkowskich mają dostęp do danych z tej bazy (3).

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) czyli system raportowania zdarzeń niepożądanych, jest to baza danych wspierana przez FDA w celu prowadzenia nadzoru nad bezpieczeństwem leku na rynku dla wszystkich leków, dla których została wydana pozytywna opinia o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. System ten służy do monitorowania i zgłaszania nowych przypadków działań niepożądanych. Działania zgłaszać mogą zarówno pracownicy służby zdrowia, jak i pacjenci czy członkowie rodzin pacjentów. Sygnały o działaniach niepożądanych mogą być też zgłaszane bezpośrednio producentowi produktu. Jeśli producent otrzyma raport o zdarzeniu niepożądanym to ma on obowiązek przesłać raport do FDA zgodnie z obowiązującymi przepisami. System współdziała z innymi bazami takimi jak: MedWatch i Vaccine Adverse Event Reporting System (3).

Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. *Periodic Safety Update Report for marketed pharmaceuticals*, PSUR)

Po dopuszczeniu do obrotu podmiot odpowiedzialny musi składać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania danej technologii lekowej w określonych ramach czasowych. Raporty PSUR, czyli okresowe raporty o bezpieczeństwie produktów dopuszczonych do obrotu stanowią dokumentację wykorzystywaną w ocenie stosunku korzyści do ryzyka (ang. *benefit-risk balance*) zastosowania produktu leczniczego. Celem tego raportu jest krytyczna i wyczerpująca analiza bilansu korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego uwzględniająca zarówno nowe, jak i starsze doniesienia na temat bezpieczeństwa. Raport powinien zawierać podsumowanie wszelkich nowych dowodów w zakresie bezpieczeństwa, skuteczności i efektywności, które mogą mieć wpływ na równowagę pomiędzy zagrożeniami i korzyściami.

Podmioty posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu mają obowiązek składać raporty PSUR dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi bezpośrednio do centralnej bazy PSUR. Dostęp do bazy mają właściwe organy w państwach członkowskich UE, EMA oraz Komisja Europejska. Raporty PSUR są obowiązkowe zarówno dla leków rejestrowanych w procedurze centralnej, jak i narodowej (24, 25).

Komunikaty o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych (ang. *safety signals, safety alerts*)

Komunikat o bezpieczeństwie jest sposobem przekazywania nowych istotnych informacji o bezpieczeństwie farmakoterapii dla fachowego personelu medycznego, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjentów. Komunikaty bezpieczeństwa dla produktów leczniczych stanowią informacje dotyczące leków i ich zastosowania i są ogłaszane na stronach organów regulacyjnych.

Komunikaty zawierają dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu i niejednokrotnie wiążą się z ostrzeżeniami dotyczącymi działań niepożądanych. Mogą zawierać również zalecenia dodatkowych badań podczas trwania terapii oraz informacje dotyczące prawidłowego stosowania leków i przeciwwskazań (sytuacje, w których leku nie wolno stosować, gdyż może być szkodliwy dla pacjenta) (26).

Porejestracyjne badania dotyczące bezpieczeństwa (ang. *Post-Authorisation Safety Studies*, PASS)

Badania PASS przeprowadzane są po wydaniu pozwolenia w celu uzyskania dalszych informacji o profilu bezpieczeństwa leku w dłuższym horyzoncie czasowym (ocena przewlekłego stosowania) oraz stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego, na wniosek władz rejestracyjnych lub z inicjatyw firm farmaceutycznych. Służą także zweryfikowaniu skuteczności działań wdrożonych w ramach planu zarządzania ryzykiem.

Badania PASS, wymagane przez EMA, najczęściej stanowią badania nieinterwencyjne, w których stosowanie leku odbywa się w warunkach dla jakich lek został dopuszczony do obrotu w ramach praktyki medycznej. Uzyskane dane analizowane są z wykorzystaniem metod epidemiologicznych. Jednostką odpowiedzialną za ocenę wyników i zachowania protokołu PASS jest Komitet ds. Oceny Ryzyka (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC).

W celu rejestracji, standaryzacji oraz zapewnienia jakości badań obserwacyjnych dotyczących skutków stosowania produktów EMA powołała Europejską Sieć Ośrodków Farmakoepidemiologicznych i Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*, ENCePP). Standardy metodologiczne, protokoły i streszczenia wyników są publicznie

dostępne w ramach rejestru badań porejestracyjnych prowadzonych przez ENCePP (<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>) (24, 25).

4.2. Ocena jakości dowodów naukowych

Ocena wiarygodności i jakości badań klinicznych stanowi jeden z kluczowych etapów przygotowywania przeglądu systematycznego. Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, iż do oceny badań z randomizacją należy wykorzystać narzędzie Cochrane Collaboration. Zastosowanie kwestionariusza NOS oraz skali NICE zalecane jest odpowiednio w ocenie badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych oraz badań jednoramiennych (1).

W ocenie jakości danych na temat zdarzeń niepożądanych należy uwzględnić poprawność sposobu ich zbierania i raportowania. Zasadna jest weryfikacja:

- definicji działań niepożądanych i sposobu zbierania danych (np. monitorowanie prospektywne/rutynowe, spontaniczne raportowanie, lista kontrolna/kwestionariusz/dziennik, systematyczne badanie pacjenta);
- liczby pacjentów włączonych do analizy bezpieczeństwa i ewentualnych przyczyn wykluczenia;
- kategorii raportowanych zdarzeń oraz ocena kompletności raportowania klinicznie istotnych i ciężkich działań niepożądanych;
- metod monitorowania i oceny działań niepożądanych (np. ocena przez niezależną komisję) (3).

4.3. Synteza i przedstawienie wyników analizy

Podobnie jak w ocenie skuteczności, charakterystyka włączonych badań do analizy bezpieczeństwa powinna być przedstawiona w formie tabelarycznej. W przypadku, gdy zakres analizy skuteczności i bezpieczeństwa jest zgodny, nie jest konieczne przedstawienie odrębnych zestawień. W tabeli należy zestawić wszystkie dane dotyczące metodologii badania (typ badania, rodzaj hipotezy, okres obserwacji), liczbę ośrodków wykonujących badanie, listę sponsorów, liczebność badanej próby, charakterystykę pacjentów, szczegóły dotyczące interwencji i komparatora (nazwa, schemat dawkowania, droga podania, czas trwania terapii), charakterystykę punktów końcowych oraz inne informacje, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej. W analizie bezpieczeństwa należy również wskazać na metody identyfikacji działań niepożądanych (1, 3).

W celu agregacji danych i oceny niepewności oszacowań należy przeprowadzić syntezę wyników. Dane dotyczące zdarzeń i działań niepożądanych należy ocenić pod kątem częstości występowania i istotności klinicznej. Wyniki ocenianej technologii należy porównać względem komparatora. Jeżeli nie stwierdzono istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań włączonych do analizy zalecane jest opracowanie wyników za pomocą metaanalizy. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników należy wykonać analizę jakościową. Dopuszczalne jest zawężenie oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działania niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) w przypadku zidentyfikowania dużej liczby różnorodnych zdarzeń/działania niepożądanych (1).

Wytyczne EunethHTA zalecają przedstawianie działań niepożądanych według klasyfikacji układowo-narządowych MedDRA (MedDRA System Organ Class, MedDRA SOCs), częstości występowania i stopnia ciężkości. Ciężkie zdarzenia oraz zdarzenia występujące bardzo często i często powinny być przedstawione odrębnie.

Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, iż wyniki badań klinicznych powinny być prezentowane za pomocą parametrów określających różnice profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów (wyniki dla punktów dychotomicznych należy zaprezentować w postaci parametrów względnych i bezwzględnych), ze szczególnym uwzględnieniem najczęściej występujących, poważnych oraz ciężkich działań niepożądanych. Należy również wskazać stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych. W przypadku gdy brak jest możliwości przeprowadzenia porównawczej oceny efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy należy zestawić tabelarycznie (np. badania jednoramiennie, dane nt. bezpieczeństwa pochodzące z innych źródeł). Zestawienie wyników powinno zostać przedstawione w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. *summary of findings table*) (1, 3).

4.4. Ograniczenia i dyskusja

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 w części dotyczącej ograniczeń należy przedstawić oddzielnie ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych, ze wskazaniem, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny.

W ramach analizy bezpieczeństwa zidentyfikowane ograniczenia dotyczące uzyskanych danych oraz wiarygodność zewnętrzną przeprowadzonej analizy należy poddać dyskusji, uwzględniając wszystkie czynniki mające potencjalny wpływ na oszacowanie i interpretacje wyników dotyczących działań niepożądanych (np. metodologia badania, liczebność próby, czas trwania okresu obserwacji, różnice w charakterystyce populacji, występowanie chorób współistniejących, ciężkość choroby).

Wytyczne EUnetHTA wskazują również na zasadność omówienia wyników dotyczących bezpieczeństwa względem uzyskiwanych korzyści zdrowotnych w kontekście przeprowadzenia względnej oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji (ang. *relative effectiveness assessment*) (1, 3).

5. Podsumowanie

Działania niepożądane produktów leczniczych stanowią częsty i istotny problem w praktyce klinicznej. Działaniem niepożądanym produktu leczniczego jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego, które występuje na skutek stosowania odpowiednich dawek leku w celach profilaktycznych, diagnostycznych oraz terapeutycznych, a także do modyfikacji funkcji fizjologicznych organizmu.

Monitorowanie działań niepożądanych leków umożliwia ocenę potencjalnych zagrożeń oraz spodziewanych korzyści związanych ze stosowaniem produktów leczniczych. W skład systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *pharmacovigilance*) w Unii Europejskiej odpowiada wiele struktur organizacyjnych, w tym przede wszystkim krajowe organy regulacyjne ds. leków w państwach członkowskich (agencje rejestracyjne, agencje rządowe) oraz Europejska Agencja Leków. Za gromadzenie danych dotyczących działań niepożądanych produktów leczniczych w Polsce odpowiada Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa leku jest niezbędnym elementem oceny technologii medycznej i stanowi obok oceny skuteczności podstawową część analizy klinicznej. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT 2016 wskazują, iż celem analizy bezpieczeństwa jest ocena ryzyka związanego ze stosowaniem danej technologii medycznej, w tym zidentyfikowanie zdarzeń i działań niepożądanych oraz ich ocena m.in. pod względem częstości występowania i istotności klinicznej. W ocenie bezpieczeństwa leku należy uwzględnić odrębnie zdarzenia niepożądane i działania niepożądane.

Przedstawienie wiarygodnych danych na temat bezpieczeństwa interwencji jest kluczowe zwłaszcza w przypadku, gdy wyniki oceny skuteczności klinicznej bazują na pośrednich lub surogatowych punktach końcowych. W celu pełnej identyfikacji działań niepożądanych, należy rozważyć szeroki zakres dostępnych źródeł danych. W wytycznych AOTMiT 2016 zalecane jest dopasowanie zakresu analizy bezpieczeństwa do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej, ze wskazaniem, iż w niektórych przypadkach zakres ten może wymagać rozszerzenia względem zakresu przyjętego w ocenie skuteczności.

Zidentyfikowane w procesie przeglądu systematycznego randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównywano badaną technologię z wybranym komparatorem lub komparatorami stanowią najważniejsze źródło informacji w ocenie bezpieczeństwa leku. W przypadku, gdy dane pozyskane z badań z randomizacją są niewystarczające do pełnej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, zalecane jest również rozważenie wykorzystania dowodów naukowych z niższych poziomów klasyfikacji, w tym badań obserwacyjnych oraz opisów przypadków. W ocenie należy również zwrócić uwagę na porejestracyjne badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, które mogą być zlecane przez organ rejestracyjny lub dobrowolnie wszczęte przez podmiot odpowiedzialny m.in. w przypadku, gdy istnieją obawy dotyczące ryzyka związanego z zastosowaniem produktu leczniczego.

Dodatkowo, analiza bezpieczeństwa powinna uwzględniać informacje o działaniach niepożądanych udostępniane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPLW MiPB, WHO Uppsala Monitoring Centre). Do podstawowych dokumentów udostępnianych przez urzędy rejestracyjne należy zaliczyć Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające, zawierające m.in. wyniki oceny profilu bezpieczeństwa dokonanej przez komitety EMA oraz szczegółowe informacje o zidentyfikowanych działaniach niepożądanych. W ChPL zamieszczana jest również informacja o wymaganym dodatkowym monitorowaniu leku.

W analizie klinicznej zaleca się również przedstawić informacje o bezpieczeństwie leku pozyskane w okresie po dopuszczeniu do obrotu, w tym dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywanych przez firmy farmaceutyczne w postaci raportów PSUR oraz informacje udostępniane w postaci komunikatów bezpieczeństwa.

Różnice w profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii powinny być przedstawione w porównaniu do wybranego komparatora, ze szczególnym uwzględnieniem najczęściej występujących, poważnych oraz ciężkich działań niepożądanych. W analizie należy wskazać zidentyfikowane ograniczenia dotyczące jakości i wiarygodności uzyskanych danych, uwzględniając wszystkie istotne czynniki mające potencjalny wpływ na oszacowanie i interpretację wyników dotyczących działań niepożądanych (np. metodologia badania, liczebność próby, czas trwania okresu obserwacji, różnice w charakterystyce pacjentów, występowanie chorób współistniejących, ciężkość choroby).

Bibliografia

1. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. HTA Core Model® EUnetHTA Domena 3 „Bezpieczeństwo”, EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model. Version 3.0 (pdf); 2016. Domain 3. Safety. <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf> (dostęp w dniu 5.07.2019 r.).
3. EUnetHTA Guidelines: Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals – Safety. Amended Nov 2015.
4. The Safety of Medicines in Public Health Programmes: Pharmacovigilance an essential tool. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf (dostęp w dniu 3.04.2019 r.).
5. Pharmacovigilance: Overview, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview> (dostęp w dniu 10.05.2019).
6. Sprawozdanie Komisji, Działania związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii prowadzone przez państwa członkowskie oraz Europejską Agencję Leków w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, (lata 2012 – 2014), Bruksela, dnia 8.8.2016 r.:3–8.
7. Przybyłkowski A. Bezpieczeństwo leków w Unii Europejskiej. W: Maciejczyk A, Kruk M, red: Bezpieczeństwo farmakoterapii. Podręcznik pharmacovigilance, Medipage, Warszawa 2017:187–193.
8. EudraVigilance system overview, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview> (dostęp w dniu 12.06.2019).
9. EudraVigilance – europejska baza danych dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych związanych z lekami: Podręcznik użytkownika dotyczący dostępu przez portal adrreports.eu, Wersja 2.0. Dział Zarządzania Informacją, EMA/754608/2016, 10 marca 2017 r.:6–7. <http://www.adrreports.eu/docs/Web%20report%20user%20guide%20PL.pdf> (dostęp w dniu 10.05.2019).
10. Monitorowanie bezpieczeństwa leków, <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w> (dostęp w dniu 10.06.2019).
11. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499).
12. ICH Topic E 2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, EMA, June 1995, CPMP/ICH/377/95: 6–7.
13. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.U.UE.L.2010.348.74).
14. Nilsson ME, Koke SC. Defining treatment-emergent adverse events with the medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Drug Information Journal. 2001;35:1289–1299.
15. Wiela-Hojeńska A, Łapiński Ł. Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne, Bezpieczeństwo farmakoterapii, Farm Pol, 2010, 66(4):27–288.
16. Nowakowska E. Ocena bezpieczeństwa technologii medycznej. W: Nowakowska E, Farmakoekonomika w zarządzaniu zasobami ochrony zdrowia, Wolters Kluwer, Warszawa 2018:131–133.
17. Leki podlegające dodatkowemu monitorowaniu, <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/leki-podlegaj%C4%85ce-dodatkowemu-monitorowaniu> (dostęp w dniu 10.07.2019).
18. Arcab A, Lepionka W, Miernecka D, Pomorski I. Jak powstaje bezpieczny lek. Od badań klinicznych do pacjenta. W: Maciejczyk A, Kruk M, red: Bezpieczeństwo farmakoterapii. Podręcznik pharmacovigilance, Medipage, Warszawa 2017:37–59.
19. European public assessment reports: background and context, EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context> (dostęp w dniu 10.07.2019).
20. Wytyczne dotyczące przygotowania Charakterystyki Produktu Leczniczego, European Commission, September 2009, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf (dostęp w dniu 10.07.2019).

21. European public assessment reports: background and context, EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context> (dostęp w dniu 10.07.2019).
22. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych, <http://www.adrreports.eu/pl/background.html> (dostęp w dniu 10.07.2019).
23. PASS/PAES, Badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia, URPL 2016, <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/opracowania-dotycz%C4%85ce-bezpiecze%C5%84stwa-%E2%80%93-psur-4> (dostęp w dniu 11.07.2019).
24. Chrzanowski M. Źródła informacji o niepożądanych działaniach leków. W: Maciejczyk A, Kruk M, red: Bezpieczeństwo farmakoterapii. Podręcznik pharmacovigilance, Medipage, Warszawa 2017:97–113.
25. Tajanko E. Ciągłe monitorowanie i ocean danych o bezpieczeństwie. W: Maciejczyk A, Kruk M, red: Bezpieczeństwo farmakoterapii. Podręcznik pharmacovigilance, Medipage, Warszawa 2017:132–134.
26. Signal management, EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management> (dostęp w dniu 10.07.2019).