

Producenci
Leków PL

Pigułka

Nr 19 • maj 2007 • POLSKI ZWIĄZEK PRACODAWCÓW PRZEMYSŁU FARMACEUTYCZNEGO • www.producencilekow.pl

Lek krajowy - lek bezpieczny

Konferencja PZPPF

pod patronatem Wiceministra Zdrowia Bolesława Piechy

Warszawa, 8 maja 2007 r., Biblioteka Narodowa, Godz. 11:00 - 15:00

PROGRAM KONFERENCJI:

- **Wprowadzenie** - Cezary Śledziwski, Prezes Zarządu Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego
- **System zapewnienia jakości leków - GMP, walidacja** - Andrzej Szarmański, Prezes ISPE Polska
- **Badania biorównoważności leków** - prof. dr hab. Jacek Splawiński, Narodowy Instytut Leków
- **Rejestracja leków - wymagania jakościowe i ilościowe; harmonizacja dokumentacji** - Prof. dr hab. Aleksander Mazurek, Narodowy Instytut Leków
- **Nadzór farmaceutyczny - kontrola jakości produkcji i dystrybucji leków** - Daniel Gralak, Główny Inspektor Farmaceutyczny
- **Kontrola jakości leków** - dr Bożena Romatowska, Narodowy Instytut Leków
- **Monitorowanie niepożądanych działań leków** - dr Agata Maciejczyk Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych i Izabela Słowik, Dyrektor Medyczny ZF Polpharma
- **Dyskusja panelowa Przyczyny błędów w farmakoterapii i sposoby ich eliminowania.** Prowadzi dr Wojciech Kuźmierkiewicz Wiceprezes Zarządu Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego

Po konferencji zapraszamy na lunch o godz. 15.00

.....

Andrzej Szarmański

Celem artykułu jest przybliżenie tematyki GMP osobom, które nie zajmują się zawodowo tematyką jakości w farmacji.

Zrozumieć GMP

Do końca lat siedemdziesiątych XX wieku gwarantem bezpieczeństwa produktu leczniczego oraz jego skuteczności były badania kontroli jakości. Dzisiaj jest jasne, że badanie próbek produktów w laboratoriach kontroli jakości jedynie w sposób statystyczny zapewnia, że produkt speł-

nia wymagania jakościowe zakładając, że próby pobrane do badań są reprezentatywne dla całej serii produktu. Niektóre błędy, jak choćby zanieczyszczenie jednego produktu innym czy pomieszanie opakowań, najprawdopodobniej nie zostaną wykryte podczas badań kontroli jakości i to właśnie jeden z przy-

padków, gdzie jakość leku może być zapewniona poprzez zastosowanie GMP - Dobrej Praktyki Wytwarzania.

PIERWSZE REGULACJE...

W 1937 roku w USA wycofano z obrotu Elikwir Sulfanilamidu, preparat, który zawierał w swoim składzie trujący

DEFINICJE

Dobra Praktyka Wytwarzania (ang. GMP - Good Manufacturing Practice) - zestaw przepisów i wytycznych stosowanych w produkcji leków, materiałów medycznych i aktywnych substancji farmaceutycznych. GMP zapewnia, że produkty mają odpowiednią tożsamość, dawkę, jakość i czystość, zgodną z zatwierdzoną dokumentacją oraz, że cechy te nie zostaną zmienione podczas wytwarzania, pakowania, magazynowania i dystrybucji.

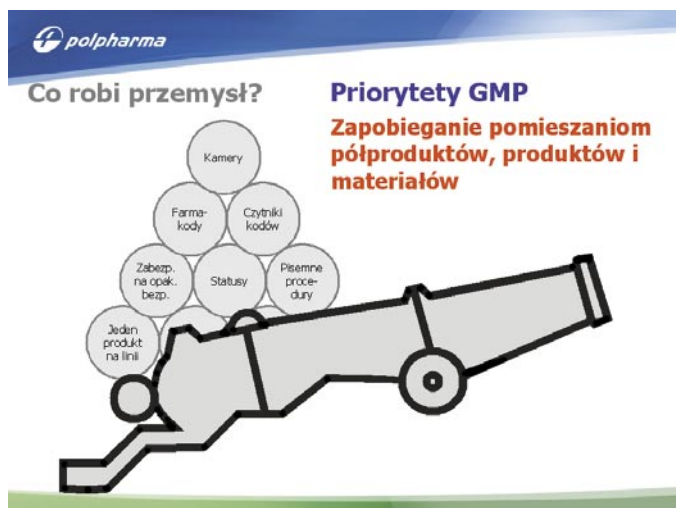
Aktualna Dobra Praktyka Wytwarzania (ang. CGMP - Current Good Manufacturing Practice) - termin często stosowany mający podkreślić dynamikę szybko zmieniających się wymagań.

składnik - glikol dietylenowy i którego nazwa nie została nawet umieszczona na etykiecie. Produkt przed wprowadzeniem do obrotu był testowany m.in. pod względem aromatu, ale nie bezpieczeństwa! W rezultacie doprowadził do śmierci 107 osób, w większości dzieci...

dłiwego leku mogą stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjenta.

To właśnie dlatego państwo rozciąga szeroki parasol ochronny nad pacjentami, którego efektem jest między innymi:

- Rejestracja leków przed ich wprowadzeniem na rynek



Rok później prezydent Roosevelt podpisał ustawę federalną wprowadzającą m.in. wymóg wykazania, że nowe leki są bezpieczne przed wprowadzeniem na rynek, poszerzoną kontrolę, standardy dotyczące tożsamości i jakości oraz urzędowe inspekcje fabryk.

GMP - PARASOL OCHRONNY PAŃSTWA

Leki to specyficzne produkty i jest co najmniej kilka cech, które odróżniają je od innych wyrobów i które przyczyniły się do sformułowania oddzielnych przepisów dotyczących ich wytwarzania.

Pacjent, końcowy beneficjent produktu leczniczego najczęściej nie jest w stanie ocenić jakości produktu leczniczego, ani też nie ma większego wyboru stosując lek, który jest przepisany przez lekarza. Niemniej jednak błędy, które w efekcie prowadzą do wa-

ści. Jednym z podstawowych wymagań jest taka organizacja firmy, w której kierownicy odpowiedzialni za kontrolę jakości i produkcję są od siebie niezależni, a każdy z nich ma jasno zdefiniowane obowiązki.

W pomieszczeniach produkcyjnych obowiązują rygory higieny farmaceutycznej skutkujące specjalnymi zasadami ubierania i zachowania się, w tym m.in. uwzględniające zakaz noszenia biżuterii, makijażu oraz zabraniające jedzenia i picia.

Pomieszczenia i urządzenia muszą spełniać wysokie standardy farmaceutyczne przyczyniające się do minimalizowania prawdopodobieństwa defek-

PRIORYTETY GMP

- Zapobieganie pomieszaniem półproduktów, produktów i materiałów.
- Zapobieganie zanieczyszczeniom jednego produktu lub surowca innym.
- Zapewnienie powtarzalności jakości produktu z uwzględnieniem jego bezpieczeństwa, efektywności i czystości.

tów produktów leczniczych, a w szczególności ograniczać do minimum ryzyko zanieczyszczenia i pomieszania produktów. W rezultacie prowadzi to do wielu restrykcji, takich jak np. oddzielne pomieszczenia do naważania surowców czy oddzielenie laboratoriów kontroli jakości od pomieszczeń produkcyjnych. Pomieszczenia, urządzenia i procesy wytwarzania i czyszczenia są przedmiotem specjalnych procedur walidacji, których celem jest weryfikacja poprawności i powtarzalności procesów produkcyjnych.

Produkcja jest prowadzona w obszarach o podwyższonej czystości w oparciu o surowce dostarczone od kwalifikowanych dostawców. Dostawcy aktywnych substancji farmaceutycznych są weryfikowani przed rozpoczęciem dostaw pod kątem spełniania przez nich wymagań GMP.

- Przepisy dotyczące Dobrej Praktyki Wytwarzania
- Nadzór farmaceutyczny nad wytwarzaniem i dystrybucją leków
- Kontrola produktów na rynku

WYMAGANIA GMP W SKRÓCIE

Zacznijmy od tego, że każdy wytwórca musi posiadać skuteczny i udokumentowany system zapewnienia jako-

PODSTAWOWE ZASADY GMP

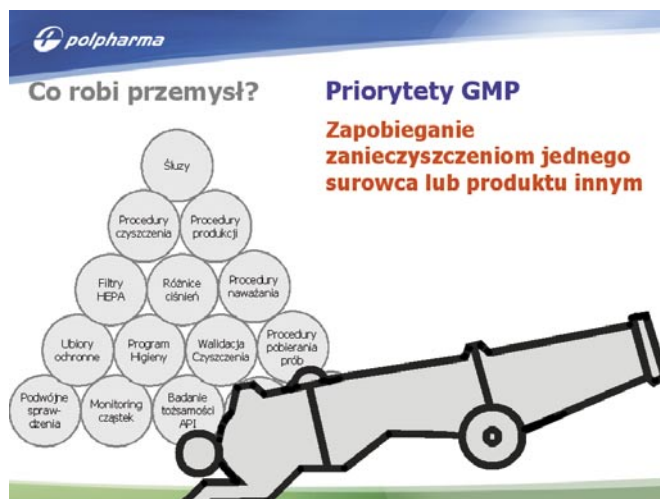
- Procesy wytwarzania muszą być zdefiniowane
- Krytyczne etapy produkcji muszą być zwalidowane
- Procedury muszą być zrozumiałe
- Pracownicy muszą być przeszkoleni
- Procesy muszą być rejestrowane
- Musi być możliwość odtworzenia historii serii produktu
- Dystrybucja musi być dokumentowana
- Musi istnieć skuteczny system wycofania serii z obrotu
- Musi funkcjonować system przyjmowania i rozpatrywania reklamacji

Kilka przykładów, w których brak przestrzegania GMP doprowadził do katastrofy ...5

Dział kontroli jakości bada wszystkie surowce, które mają być użyte do produkcji, weryfikując czy spełniają wszystkie wcześniej określone wymagania. Po zakończeniu produkcji produkt jest badany pod kątem spełniania wymagań jakościowych, a cała dokumentacja produkcyjna jest sprawdzana przez zapewnienie jakości. Kończącą decyzję o wprowadzeniu danej serii na rynek podejmuje niezależna od produkcji Osoba Wykwalifikowana.

Niezależnie od badań produktu przechowuje się próby archiwalne każdej serii oraz prowadzi badania stabilności każdego produktu.

Dokumentacja jest niezwykle ważną częścią GMP. Dokumentowanie wszystkich czynności dotyczących procesu wytwarzania, badania, magazynowania i dystrybucji jest wymagane przez prawo. W przypadku kryzysu w formie problemu z produktem na rynku i konieczności wycofania serii, dokumentacja pozwoli na odtworzenie pełnej historii produktu. ■



LITERATURA

- The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident, <http://www.fda.gov/oc/history/elixir.html>
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne wraz z późniejszymi zmianami, Tekst ujednolicony: D20011381Lj.pdf
- DYREKTYWA KOMISJI 2003/94/WE z dnia 8 października 2003 r. ustanawiająca zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2006 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Dz.U. 2006 nr 194 poz. 1436
- Death by GMPs, Michael H Anisfeld, Industrial Pharmacy, Issue 8, December 2005, 25-27

KILKA PRZYKŁADÓW, W KTÓRYCH BRAK PRZESTRZEGANIA GMP DOPROWADZIŁ DO KATASTROFY

2000, USA, SHERING-PLOUGH musiała wycofać 59 mln opakowań leku na astmę, wśród których znajdowały się pojemniki bez substancji aktywnej.

SKUTEK: 17 dzieci zmarło

PRZYCZYNA: Plastikowy przewód łączący zbiornik substancji aktywnej z urządzeniem napełniającym pojemniki rozłączał się wskutek wibracji podczas produkcji. Mechanicy, którzy widzieli, że przewód leży na podłodze ponownie go podłączali nie dokumentując tych przypadków. W laboratorium Kontroli Jakości nigdy nie wychwycono wadliwych pojemników wyprodukowanych w środku procesu.

2002, USA, BAXTER wprowadził zmianę w procesie produkcyjnym urządzeń do dializ bez pełnego zrozumienia wpływu tej zmiany na jakość produktu.

SKUTEK: Około 50 osób zmarło wskutek używania wadliwych urządzeń.

PRZYCZYNA: Modyfikacja metody usuwania czynnika czyszczącego P-F doprowadziła do jego częściowego pozostawiania na filtrach urządzeń. W rezultacie temperatura krwi przy przepływie przez filtry powodowała odparowanie P-F oraz powstanie gazowych pęcherzyków powodujących zatory u niektórych pacjentów.

2003, NIEMCY, REMEDIA wyprodukowało mleko dla niemowląt zastępujące mleko matki. Ulokowało swój produkt na kosztownym rynku spożywczym w Izraelu i w sklepach, zaopatrujących ortodoksyjną społeczność żydowską w innych krajach. Firma zmieniła mąkę pszenną na sojową. Założyła, że mąka sojowa zawiera witaminę B1 i nie ma potrzeby dodawania tej witaminy, tak jak w przypadku używania mąki psennej.

SKUTEK: Śmierć dwójki dzieci z powodu beri-beri

PRZYCZYNA: Brak odpowiedniej oceny zmiany przed jej wdrożeniem

2003, AUSTRALIA, PAN PHARMACEUTICALS

wprowadziło na rynek 5 serii leku sprzedawanego bez recepty Travacalm na chorobę lokomocyjną, w których zawartość substancji aktywnej wahała się od 0 do 700%.

SKUTEK: Zgłoszono 87 działań niepożądanych, z których 19 przypadków wymagało hospitalizacji. Były przypadki zapaści w samolotach oraz kilka przypadków, w których osoby wierzyły, że potrafią latać i usiłowaly skakać z wysokich budynków.

PRZYCZYNA: Brak poprawnej walidacji (weryfikacji) procedur wytwarzania, w tym mieszania. Przeprowadzone inspekcje ujawniły, że stosowano niezarejestrowaną metodę granulacji, fałszowano wyniki badań laboratorium oraz brak było zabezpieczeń przed zanieczyszczeniem krzyżowym.

Cay wachlarz działań składających się na nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii służy pozyskiwaniu nowych informacji o lekach, pozwalających na ocenę ich wartości. W ostatecznym rozrachunku służy jednak pacjentom, którzy chcą być leczeni bezpiecznie lekami przynoszącymi oczekiwany skutek.

Monitorowanie niepożądanych działań leków

Pojęcie to w rozumieniu opracowanym przez Światową Organizację Zdrowia i inne międzynarodowe gremia, zdefiniowane także w polskim prawie - jest węższe. Nie obejmuje wszystkich okoliczności. Definicja ta mówi, że niepożądanym działaniem produktu leczniczego jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego, występujące podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych, terapeutycznych lub dla modyfikacji funkcji fizjologicznych.

Mamy więc do czynienia z sytuacją, gdy w prawidłowy sposób podajemy lek dobrej jakości.

„Odcinamy” takie przypadki, gdy pacjentowi podano lek wadliwy czy podrobiony, gdy lek przedawkowano, gdy popełniono błąd w sztuce.

Zasadniczo rodzaj i częstość niepożądanych działań leków (ndl) produktów zawierających tę samą substancję czynną (przy założeniu, że przy dopuszczaniu do obrotu każdego produktu potwierdzono jego biorównoważność) powinny być taki sam.

W nielicznych przypadkach związkiem powodującym ndl jest substancja pomocnicza zawarta w konkretnym produkcie, a nieobecna w innym.

Tym samym firmy nie powinny się obawiać, że nowo odkryte ndl będzie rzutowało na ocenę ich produktu, a nie będzie miało wpływu na preparat konkurencji.

Mechanizm działania danej substancji decyduje w największym stopniu o profilu ndl.

Jeżeli w drukach informacyjnych (ulotce produktu leczniczego lub ulotce dla pacjenta) dwóch odpowiedników znajdują się rozbieżne dane, to jest to wina złej jakości druków. Trzeba pamiętać, że chociażby ze względów etycznych informacje dotyczące bezpieczeństwa leków z tą samą substancją aktywną lub informacje przeznaczone dla lekarzy i pacjentów w różnych krajach, w których dany produkt jest zarejestrowany powinny być tożsame pod względem merytorycznym.

Trzeba także rozróżnić ndl od wady jakościowej produktu. Zdarzają się przypadki, w których trudno jest bez przeprowadzenia badania analitycznego rozstrzygnąć, czy mamy do czynienia z ndl, czy z wadą jakościową produktu (tzw. reklamacje kliniczne). Takich przypadków nie ma jednak wiele.

Obowiązek monitorowania ndl jest jednym z ważniejszych zadań spoczywających na wszystkich osobach zaangażowanych w proces leczenia. Dotyczy on bezpośrednio fachowych pracowników opieki zdrowotnej, w Polsce ze względu na sposób kształcenia i organizację pracy, głównie lekarzy.

Żaden nawet najlepiej zorganizowany system zbierania danych w firmie farmaceutycznej, jak i system stworzony przez organ kontroli leków nie będzie działał bez aktywnego udziału

osób mających bezpośredni kontakt z pacjentem i dzielących się swoim doświadczeniem ze środowiskiem.

Na lekarzach i innych fachowych pracownikach opieki zdrowotnej ciąży obecnie obowiązek prawny zgłaszania ndl do firmy farmaceutycznej lub Urzędu Rejestracji.

Obowiązki podmiotu odpowiedzialnego w obszarze monitorowania ndl są różnorakie.

Firma musi stworzyć system nadzoru, przekazywać raporty o pojedynczych przypadkach powikłań polekowych, przygotowywać raporty okresowe, przygotowywać odpowiedzi na pytania ze strony Urzędu, przygotowywać komunikaty, szkolić własnych przedstawicieli

Szczególną odpowiedzialnością obarczona jest - jak sama nazwa stanowiska wskazuje - osoba odpowiedzialna w firmie za monitorowanie ndl.

Drugą stroną uczestniczącą w nadzorze jest Urząd Rejestracji. Do jego zadań należy zbieranie raportów o działaniach niepożądanych oraz informacji o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, a także nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych i jego monitorowaniem oraz prowadzenie Centralnej Ewidencji zgłaszanych niepożądanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu.

Zadaniem przewidzianym przez nowelizowane prawo jest utworzenie w Urzędzie inspekcji ds. monitorowania ndl.

Współpraca pomiędzy instytucjami zajmującymi się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii oparta jest na uregulowanych prawem zasadach. Przewiduje różne działania w zależności od sytuacji.

Rutynowo firmy mają obowiązek zgłaszania do Urzędu Rejestracji

Zdarzają się przypadki, w których trudno jest bez przeprowadzenia badania analitycznego rozstrzygnąć, czy mamy do czynienia z ndl, czy z wadą jakościową produktu...

cji opisów powikłań polekowych, jakie stwierdzono u konkretnego chorego w ciągu 15 dni kalendarzowych – o ile jest to ciężkie ndl (czyli takie, które powoduje zgon, trwały uszczerbek na zdrowiu, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, wadę płodu lub inne, które lekarz według swojej wiedzy uzna za istotne). Jeżeli przypadek zdarzył się w kraju nie należącym do Unii Europejskiej, a dotyczył zastosowania leku zarejestrowanego w Polsce, to w ciągu 15 dni firma musi zgłosić do Urzędu Rejestracji przypadek, gdy dotyczy on reakcji ciężkiej i jednocześnie nie opisanej w informacji o leku. Bez względu na źródło danych – obserwacja lekarza, dane z piśmiennictwa, dane z badań epidemiologicznych, dane ze specjalnych rejestrów itd.), wszystkie dane na bieżąco podlegają analizie zarówno przez Urząd Rejestracji jak i firmę farmaceutyczną, będącą właścicielem leku podejrzanego o spowodowanie ndl.

W ściśle zdefiniowanych przez prawo przedziałach czasowych dane te zbierane są i oceniane w okresowych raportach o bezpieczeństwie produktu leczniczego (tzw. PSUR-Periodic Safety Update Report). Dokumenty te, często bardzo obszerne, kilkuset stronicowe opracowywane są w centralach firm farmaceutycznych i obejmują dane z wszystkich państw, w których dany produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu. Na podstawie zebranych w konkretnym przedziale czasowym danych dokonuje się oceny profilu bezpieczeństwa leku, sprawdza się, czy spodziewane korzyści z jego stosowania przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami, odpowiada się na pytanie, czy zebrane dane stwarzają konieczność dokonania zmian w informacji o leku lub podjęcia innych kroków.

Analizy wszystkich zbieranych danych dokonuje się na bieżąco od dnia rejestracji leku do dnia jego wycofania z lecznictwa.

Obecne przepisy określają, że po pierwszej rejestracji produktu, gdy nie będą zachodzić ku temu uzasadnione przesłanki, lek będzie dopuszczany do obrotu na czas nieokreślony, a co 3 lata dokonywać się będzie oceny bezpieczeństwa jego stosowania.

Tym samym to właśnie dane o bezpieczeństwie będą decydować o pozostawieniu leku w obrocie.

W związku z oceną skuteczności i wydolności systemów nadzoru, z której wynika, że sytuacja na całym świecie daleka jest od ideału, szuka się nowych rozwiązań, mających zapewnić jak największe bezpieczeństwo far-

makoterapii. Coraz krótszy okres przed wprowadzeniem leku na rynek, wynikający głównie z ogromnych kosztów badań klinicznych sprawia, że wiedza o nowo wprowadzanym produkcie jest niepełna. Ma na to niebagatelny wpływ również metodologia badania, sprawiająca, że lek po rejestracji podaje się w znacznie bardziej skomplikowanych sytuacjach klinicznych.

By zmniejszyć zagrożenia związane ze stosowaniem nowych leków powstała idea przygotowywania programów zarządzania ryzykiem. Już przed wprowadzeniem leku do obrotu wymaga się od podmiotu odpowiedzialnego dokonania analizy, czy na podstawie znanych informacji o mechanizmie działania leku, danych o ndl jakie stwierdzono w badaniach klinicznych można określić sytuacje wymagające szczególnie wnikliwej obserwacji i kontroli.

Jeżeli firma farmaceutyczna przygotowuje taki program, to po uzgodnieniu go z organami kontroli leków wdraża go w życie i w uzgodnionych terminach przedstawia wyniki z realizacji programu.

Może się zdarzyć, że dopiero po dłuższym stosowaniu produktu w lecznictwie wykryje się nowe ndl, nowe czynniki ryzyka, nowe interakcje itd. Bywa również, iż mimo podejmowania kroków zmierzających do ograniczenia ryzyka, nie odnosi się w takich działaniach zamierzonego skutku. Wówczas opracowuje się plan minimalizacji ryzyka. Plan taki przygotowany przez podmiot odpowiedzialny, po zatwierdzeniu go przez Urząd Rejestracji wdrażają wszystkie podmioty będące właścicielami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu. Ten typ działań jest nowy nie tylko dla Urzędu Rejestracji i firm farmaceutycznych w Polsce, ale jest on nowy także dla podmiotów w innych krajach UE. Z tego powodu doświadczenia w tej dziedzinie są ograniczone i trudno wyrokować, czy pokładane w nich nadzieje nie okażą się płonne.

Działaniem, z którym i Urząd Rejestracji i firmy farmaceutycznej mają dłużej do czynienia jest dokonywanie zmian dotyczących bezpieczeństwa w drukach informacyjnych. Są to tzw. zmiany typu II. Odnoszą się one w tym przypadku do danych o ndl, przeciw-

wskazaniach, środkach ostrożności, interakcjach, o możliwości stosowania leku w ciąży i okresie karmienia piersią, zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych w ruchu.

Znowelizowana ustawa Prawo farmaceutyczne przewiduje, że z inicjatywą o dokonanie zmian w drukach

może wystąpić zarówno firma farmaceutyczna jak Urząd Rejestracji. Dodanie do informacji o leku danych, które z reguły oznaczają ograniczenie stosowania danego produktu z jednej strony wpływać może na jego mniejszą sprzedaż, z drugiej strony paradoksalnie może uratować preparat przed wycofaniem do z lecz-

nictwa, poprzez przeznaczenie go dla tych chorych, którzy odnoszą korzyści z jego stosowania, a nie doświadczają ndl, bo np. nie są obciążeni jakimś czynnikiem ryzyka usposabiających do wystąpienia powikłań.

Na szczęście rzadko mamy do czynienia z sytuacjami, gdy zostaje wykryte ryzyko związane z farmakoterapią mogące stanowić zagrożenie dla zdrowia publicznego. Wymaga to podjęcia nadzwyczajnych kroków prowadzących do szybkiego zawiadomienia lekarzy i jeżeli istnieje taka potrzeba pacjentów o nowo wykrytych faktach.

Wysłał się wówczas komunikat do fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Inicjatywa rozpowszechnienia informacji może leżeć zarówno po stronie firmy farmaceutycznej jak i po stronie Urzędu Rejestracji. Treść komunikatu przygotowywanego przez podmiot odpowiedzialny powinna zostać uzgodniona z Urzędem Rejestracji.

Cały wachlarz działań składających się na nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii służy pozyskaniu nowych informacji o lekach, pozwalających na ocenę ich wartości. Skuteczność wszystkich podejmowanych kroków wpływa na jakość leczenia. Aktywność tę można rozpatrywać na różnych płaszczyznach - naukowej (wzbogacanie wiedzy o leku), etycznej i ekonomicznej. W ostatecznym rozrachunku służy jednak każdemu, bo każdy z nas sam lub jego bliscy bywa pacjentem i wówczas chce być leczony bezpiecznie, przez kompetentnego lekarza, lekami przynoszonymi zamierzony skutek. ■

*Może się zdarzyć,
że dopiero po dłuższym
stosowaniu produktu
w lecznictwie wykryje się
nowe ndl, nowe
czynniki ryzyka,
nowe interakcje itd....*

PHARMACOVIGILANCE -

OBOWIĄZKI PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO – WYNIKAJĄCE Z art.24 USTAWY PRAWO FARMACEUTYCZNE ORAZ ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA W SPRAWIE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

3. SYSTEM NADZORU

5. QPPV - PRACOWNIK ODPOWIEDZIALNY ZA NADZÓR NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII

QPPV – OSOBA WYKWALIFIKOWANA ODPOWIEDZIALNA ZA NADZÓR NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII

1. WYMAGANIA:

- Wykształcenie medyczne;
- Doświadczenie we wszystkich aspektach dotyczących monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii;
- Szkolenia, certyfikaty (DIA, EMA, MHRA, IsOP);

2. OBOWIĄZKI:

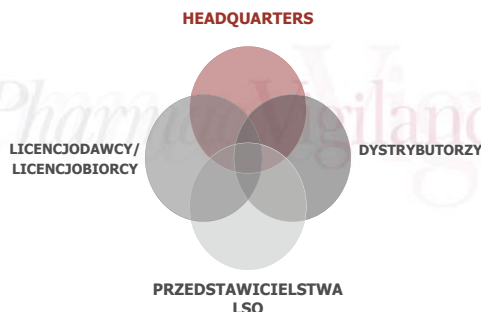
- Utworzenie, implementacja i utrzymywanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz systemu zarządzania ryzykiem (odpowiedzialność prawna)
- Dostępność 24 godzinna- dane QPPV MUSZĄ być zgłoszone do KOMPETENTNYCH WŁADZ.

SYSTEM JAKOŚCI TO:

4. struktura organizacyjna,
5. procedury,
6. procesy,
7. zasoby niezbędne do zarządzania jakością,

ISO 8402 : 1994

STRUKTURA ORGANIZACYJNA
MIĘDZYNARODOWA KORPORACJA



ZASOBY LUDZKIE

- QPPV - PRACOWNIK ODPOWIEDZIALNY ZA NADZÓR NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII;
- QA;
- SPECJALIŚCI;

CELE I ZADANIA SYSTEMU PHV

2. RAPORTOWANIE;
4. OCENIANIE;
6. SZKOLENIE;
8. KONTROLOWANIE;

nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego

1. RAPORTOWANIE

- RAPORTOWANIE PRZYSPIESZONE /Eudravigilance (ICSR, MPD) raportowanie do kompetentnych władz
- RAPORTOWANIE OKRESOWE (PSUR, ASR)
- PRZYGOTOWANIE I UTRZYMYWANIE ELEKTRONICZNEJ BAZY DANYCH W KTÓREJ PRZECHOWYWANE SĄ RAPORTY ADRS
- PRZESZUKIWANIE LITERATURY – RAPORTY Z LITERATURY;

2. OCENIANIE - NADZÓR I OCENA RYZYKA

- OCENA MEDYCZNA (ocena zgłoszenia, związek przyczynowo- skutkowy z lekiem, ocena zebranych informacji dot. safety)
- OCENA RYZYKA POPRZEC RMP/RMINP Realizacja planów wynikających z RMinP
- OCENA BENEFIT/RISK szybkie wychwycenie zmian w bilansie korzyści/ryzyko
- OCENA MIESIĘCZNYCH RAPORTÓW SIGNAL DETECTION

OBSZARY WSPÓŁPRACY

1. AGENCJE REJESTRACJI;
2. BD DEPARTMENT;
3. R&D DEPARTMENT;
4. QA DEPARTMENT;
5. DEPARTAMENT PRAWNY;
6. DEPARTAMENT REJESTRACJI;
7. MARKETING/SPRZEDAŻ;
8. EKSPORT / PRZEDSTAWICIELSTWA;
9. EKSPORT / DYSTRYBUTORZY;
10. PR;
11. MANAGEMENT

INSPEKCJE

2. INSPEKCJE RUTYNOWE
4. INSPEKCJE CELOWANE

INSPEKCJA

2. PRZEGLĄD DOKUMENTACJI:
 - ✓ QPPV, 24 – godzinne zapewnienie,
 - ✓ opis systemu Phv;
 - ✓ procedury, instrukcje postępowania, formularze,
 - ✓ szkolenia
 - ✓ umowy „safety”
9. RAPORTOWANIE PRZYSPIESZONE;
 - ✓ raporty od fachowych pracowników służby zdrowia;
 - ✓ raporty z URPL
 - ✓ raporty z literatury;
 - ✓ raporty od pacjentów
 - ramy czasowe/jakość raportów wykrywanie sygnałów
15. RAPORTY OKRESOWE;
 - ✓ terminowość – zgodnie z kalendarzem składania raportów,
 - ✓ jakość raportów/właściwy schemat,
 - ✓ zawartość raportów
20. BAZA ELEKTRONICZNA – OCENA BAZY OD MOMENTU WPROWADZENIA DZIAŁANIA, OCENIE, OPRACOWANIE DO MOMENTU ZGŁOSZENIA DO KOMPETENTNYCH WŁADZ.
22. ARCHIWIZACJA/PRZECHOWYWANIE DANYCH

CELEM USTANOWIENIA WYMAGAŃ Phv JEST OCHRONA PACJENTA

ELEMENTY ZAPEWNIENIA ZGODNOŚCI Z WYMAGANIAMI

1. ŚWIADOMOŚĆ WYMAGAŃ

9. UTRZYMYWANIE ZAPISU

2. PRACOWNICY- WŁAŚCIWE SZKOLENIA

8. MONITOROWANIE ZGODNOŚCI

3. EEU QPPV

7. PROCESY KONTROLI JAKOŚCI

4. QA - AUDYTY

6. JASNO ZDEFINIOWANE OBOWIĄZKI

5. OPISANE PROCEDURY

PROAKTYWNA OCENA KORZYŚĆ/RYZYKO

Celem badań biorównoważności jest zapewnienie możliwości bezpiecznej wymienności terapeutycznej pomiędzy lekami oryginalnymi a generykami.

Badanie Biorównoważności Leków

Generyki zawierają dobrze znane, bezpieczne i skuteczne substancje. Dlatego producenci tych leków nie powtarzają wykonywanych już przez wytwórców leków oryginalnych badań przedklinicznych i klinicznych. Nie robi się tego również ze względów etycznych, by nie powtarzać testów tego samego leku na pacjentach. Istnieje jednak wymóg przeprowadzania badania biorównoważności dla wykazania równoważności terapeutycznej pomiędzy oryginalnym produktem a odpowiadającym mu generykiem.

O ile stwierdzenie identyczności chemiczno-fizycznej jest – przy posiadaniu odpowiedniego sprzętu – proste, o tyle stwierdzenie identycznego działania u człowieka – nadzwyczaj trudne. A to dlatego, że w grę wchodzi odpowiedź biologiczna. Odpowiedzią biologiczną jest stopień (określany w procentach) i szybkość wchłaniania leku do krwi, po podaniu doustnym. Miara wielkości wchłaniania jest wielokrotny pomiar stężenia leku we krwi.

Jeśli identyczna z oryginalną substancja aktywna (nie rzadko kupowana u tego samego producenta) z tabletki leku odtwórczego zostanie wchłonięta do krwi w takim samym procencie (i szybkości) co z tabletki leku oryginalnego, wtedy mówimy, że lek jest biorównoważny.

Sęk jednak w tym, że u każdego z nas owa substancja, zarówno z leku oryginalnego jak i odtwórczego, wchłania się w różny sposób. I tak, jak na pierwszy rzut oka dostrzegamy różnice w twarzach otaczających ludzi, tak samo, a może nawet bardziej, różnią się nasze jelita, przez które musi przejść lek, aby dostać się do krwi. Teoretycznie więc niemożliwym jest stwierdzenie, że lek „a” wchłania się tak samo, jak lek „b”. Szczególnie, jeśli sobie uświadomimy, że wchłanianie

leku jest zależne od stanu zdrowia, spożywanych posiłków, czy wreszcie od innych funkcji fizjologicznych ustroju, które przecież u każdego z nas zmieniają się ciągle i dynamicznie.

Jeśli więc nie da się udowodnić, że dwa leki wchłaniają się tak samo, można spróbować wykazać, iż się różnią. Tak właśnie postępuje się w udowad-



nianiu biorównoważności, zakładając, że lek generyczny różnie się wchłania w stosunku do oryginalnego. I kiedy znamienność statystyczna zmusza do odrzucenia tej hipotezy, przyjmuje się automatycznie hipotezę alternatywną, że oba leki wchłaniają się tak samo.

Powiedziano wyżej, że w biologii nie ma „tak samo”. Gdyby badać tylko jeden lek, ten oryginalny, to też okazałoby się, że istnieją różnice we wchłanianiu u poszczególnych pacjentów, ponieważ u każdego z nas jelita i ich enzymy są różne. Ten jeden lek wchłaniałby się nie tylko różnie u różnych osobników, ale nawet inaczej u tej samej osoby przy drugim czy trzecim podaniu.

Można jednak określić średni stopień wchłaniania i wyznaczyć matematycznie zakres (przedział ufności). I rzeczywiście dla przeprowadzenia badania mającego ustalić, czy lek jest nie biorównoważny wyznacza się granice, w których musi zmieścić się średnie wchłanianie i rozrzut wyników badanego generyku w stosunku do oryginału. Przyjęto, że jest to 20% (minus i plus) od wartości idealnego stosunku, który oznacza, że wchłanianie leku odtwórczego równa się wchłanianiu leku oryginalnego.

Nie znaczy to jednak, że lek odtwórczy może być o 20% gorszy lub lepszy od oryginalnego, ponieważ gdyby wykonać hipotetyczne porównanie leku oryginalnego z tym samym lekiem oryginalnym, to otrzymano by średni stosunek z granicami ufności sięgającymi poniżej i powyżej jedynki.

Upraszczając, można powiedzieć, że w przedziale 0.8 do 1.2 mieści się rozrzut wyników oryginalnego i rozrzut wyników odtwórczego. Innymi słowy różnica pomiędzy oryginalnym i odtwórczym lekiem jest naprawdę niewielka, a przyjęcie granic 20% nie jest „ukłonem” w stronę generyków, a praktycznym rozwiązaniem uwzględniającym zmienność biologiczną.

W tej sytuacji bada się więc hipotezę, że lek odtwórczy jest gorszy lub lepszy o więcej niż 20% od oryginalnego. Kiedy wyniki zmuszają do jej odrzucenia, przyjmuje się hipotezę alternatywną, że lek generyczny różni się od oryginalnego o mniej niż 20%, a więc jest biorównoważny. ■



Pigulka

wydawca: Polski Związek Pracodawców
Przemysłu Farmaceutycznego
PRZEDRUKI MIŁE WIDZIANE
skład i druk: **sanchmedia** 6845 35 700