MGR BARTOMIEJ OCHYRA

„Udział piśmiennictwa medycznego w wykrywaniu sygnałów o niepożądanych działaniach leków”

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych ma na celu identyfikację nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktów leczniczych. Do zadań systemu należy również wykrywanie zmian jakościowych i ilościowych znanych już zagrożeń (m.in. zwiększenie częstości występowania danego ryzyka, nasilenie objawów, nietypowy przebieg konkretnego niepożądanego działania produktu leczniczego itd.). Do charakteryzowania zagrożeń wykorzystuje się wykrywanie i ocenę sygnałów. Wykrywanie sygnału obejmuje zarówno analizę statystyczną jak i manualny przegląd pojedynczych przypadków niepożądanych działań produktów leczniczych (ang. Individual Case Safety Report, ICSR – dalej jako „zgłoszenie”) oraz związaną z tym ocenę kliniczną. Jednym z najważniejszych źródeł informacji umożliwiających wykrywanie sygnałów jest fachowe piśmiennictwo medyczne.

Sygnał, według definicji zawartej w rozporządzeniu wykonawczym Komisji (UE) nr 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r., oznacza informację pochodzącą z jednego lub wielu źródeł, w tym z badań obserwacyjnych i eksperymentalnych, z której wynika nowy, potencjalny związek przyczynowy lub nowy aspekt znanego związku pomiędzy interwencją a zdarzeniem lub zestawem powiązanych zdarzeń, niepożądanych lub korzystnych, i która zostanie uznana za wystarczająco prawdopodobną, aby uzasadnić działanie weryfikacyjne.

W celu zwiększenia wykrywalności sygnałów, podmiot odpowiedzialny (ang. Marketing Authorisation Holder, MAH) czyli firma farmaceutyczna musi dokonywać przeglądu piśmiennictwa medycznego za pośrednictwem baz medycznych (np. MEDLINE, Embase lub Excerpta Medica) przynajmniej raz w tygodniu oraz jest zobligowany do monitorowania lokalnych nieindeksowanych czasopism medycznych, wydawanych w krajach, w których posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla swoich produktów (dalej jako „czasopisma lokalne”).

Celem pracy była ocena efektywności analizy piśmiennictwa medycznego i udziału zgłoszeń literaturowych w wykrywaniu sygnałów. Główny cel pracy był realizowany poprzez następujące cele szczegółowe:

1. Ocena zgłoszeń literaturowych, które w trybie oceny sygnału doprowadziły do zmiany w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL; tzw. zmiany w drukach informacyjnych) w zakresie działań niepożądanych i/lub ostrzeżeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego.
2. Analiza informacji o działaniach niepożądanych produktów leczniczych opublikowanych w czasopismach medycznych wydawanych w Polsce.
3. Porównanie skuteczności wyszukiwania informacji na temat działań niepożądanych leków w MEDLINE i Embase w porównaniu z przeglądem pełnotekstowym czasopism medycznych.

Pierwszy cel zweryfikowano poprzez ocenę danych zawartych w bazie EudraVigilance (EV). Przeanalizowano dane dla wszystkich kombinacji lek-zdarzenie niepożądane (ang. Drug-Event Association, DEA) dla których Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) w okresie od stycznia 2016 do września 2018 przeprowadziła ocenę sygnału, w wyniku której zmieniono charakterystyki produktów leczniczych. Zmiana charakterystyki musiała obejmować: nowe działanie niepożądane lub nową częstość występowania działania niepożądanego lub nowe ostrzeżenie o działaniu niepożądanym. Dokonano oceny 4160 zgłoszeń, które doprowadziły do aktualizacji ChPL dla 73 różnych kombinacji lek-zdarzenie niepożądane. Około 33% z tych zgłoszeń pochodziło z piśmiennictwa medycznego. Tysiąc dwieście sześć (88.42%) zgłoszeń literaturowych przygotowano w oparciu o dane z czasopism medycznych indeksowanych w bazie Embase lub MEDLINE lub EBSCO (IPA/AMED). Najwięcej zgłoszeń powstało w oparciu o dane zawarte w czasopismach medycznych indeksowanych w Embase.

Drugi cel zweryfikowano wykonując przegląd pełnych tekstów 84 czasopism medycznych publikowanych w Polsce w okresie od stycznia 2018 do grudnia 2019, poszukując informacji na temat bezpieczeństwa leków dla 1142 substancji czynnych (leków). Do przeglądu wybrano 84 czasopisma wydawane w Polsce, rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Bezpiecznej Farmakoterapii (PTBFarm). Oceniono jaki rodzaj informacji jest publikowany w polskim piśmiennictwie medycznym oraz przeanalizowano parametry charakteryzujące czasopisma, które mogą wskazywać na użyteczność danego czasopisma w wykrywaniu i ocenie sygnałów. Zidentyfikowano 4867 informacje na temat bezpieczeństwa leków, z czego 1650 (33.90%) stanowiły zdarzenia niepożądane, 886 (18.20%) działania niepożądane, 258 (5.30%) ciężkie zdarzenia niepożądane, 163 (3.53%) ciężkie działania niepożądane i 269 (5.33%) interakcje lekowe – pozostała część to sytuacje specjalne (33.74%), z których najczęściej zgłaszano brak skuteczności leczenia (1340, 27.53%). Ponad 48% informacji na temat bezpieczeństwa

farmakoterapii zostało zidentyfikowanych tylko w 10 z 84 czasopism medycznych, z których 3 posiadały wskaźnik Impact Factor (IF), 6 było indeksowanych w MEDLINE i/lub Embase a 5 posiadało afiliację towarzystwa naukowego.

Wykryto korelację między liczbą i rodzajem informacji na temat bezpieczeństwa farmakoterapii a wskaźnikiem Impact Factor a także korelację między liczbą ciężkich zdarzeń niepożądanych a indeksowaniem czasopisma w bazach MEDLINE i/lub Embase.

Na potrzeby realizacji trzeciego celu wylosowano 20 substancji czynnych (leków), dla których w kolejnym kroku poszukiwano informacji o ich działaniach niepożądanych w polskim piśmiennictwie medycznym. Oceniono dane opublikowane od stycznia 2018 do grudnia 2020 zawarte w 1576 numerach czasopism i 20146 opublikowanych w nich artykułów. Poszukiwano zgłoszeń literaturowych dla wybranych leków wykorzystując manualny przegląd pełnotekstowych czasopism, a następnie wyniki te porównano z wynikami przeszukiwania baz danych MEDLINE i Embase.

Do analizy włączono 66 zgłoszeń literaturowych. Trzydzieści (45.45%) zgłoszeń pochodziło z czasopism indeksowanych w bazie MEDLINE i/lub Embase. Trzy z 20 (15%) zgłoszeń zidentyfikowanych w czasopismach indeksowanych w bazie MEDLINE oraz 9 z 30 (30%) zgłoszeń zidentyfikowanych w czasopismach indeksowanych w bazie Embase nie znaleziono w trakcie analizy tych baz medycznych. Trzy zgłoszenia z bazy MEDLINE i 3 zgłoszenia z bazy Embase były utworzone na podstawie abstraktu z konferencji, natomiast 6 zgłoszeń z bazy Embase pochodziło z suplementu do czasopisma. Jedno (5.88%) zgłoszenie z MEDLINE i 3 (14.29%) zgłoszenia z Embase zostałyby zidentyfikowane w trakcie przeglądu bazy medycznej, tylko wówczas, gdy strategia wyszukiwania uwzględniałaby jedynie nazwę leku. Dodatkowo 5 (29.41%) zgłoszeń w MEDLINE i 2 (9.52%) zgłoszenia w Embase nie zostałyby zidentyfikowane nawet przy najbardziej szerokim sposobie wyszukiwania opierającym się jedynie na nazwę leku. Data indeksowania w bazie medycznej była średnio o 119 dni późniejsza niż data publikacji artykułu.

Z przeprowadzonych badań można wyciągnąć następujące wnioski: Około 1/3 danych wykorzystywanych do oceny sygnałów, które skutkują aktualizacją charakterystyki produktu leczniczego pochodzi z piśmiennictwa medycznego, przy czym ponad 88% tych zgłoszeń literaturowych przygotowano w oparciu o czasopisma indeksowane w bazach medycznych. W czasopismach medycznych wydawanych w języku polskim, większość opisów działań niepożądanych leków jest publikowana jedynie w języku polskim, dlatego publikowane w nich informacje na temat bezpieczeństwa farmakoterapii nie są dostępne w bazach medycznych. Skuteczność wykrywania zgłoszeń literaturowych za pomocą manualnego przeglądu

pełnotekstowych czasopism jest większa niż za pomocą przeglądu medycznych baz danych. Podczas przeglądu danych z piśmiennictwa medycznego prezentowanych w bazach medycznych, istnieje ryzyko pominięcia do 30% doniesień opublikowanych w suplementach do czasopism lub streszczeniach konferencyjnych oraz do 30% zgłoszeń z powodu niewłaściwego indeksowania leków lub wadliwej strategii wyszukiwania.