Suvremene metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka

Lepeš, Marina

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:861322

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marina Lepeš

SUVREMENE METODE PROCJENE ODNOSA RIZIKA I KORISTI PRIMJENE LIJEKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 13. srpnja 2018. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Jasmina Lovrić

2. doc. dr. sc. Ivan Pepić

3. dr. sc. Ivica Malnar, znanstv. sur., HALMED

Rad ima 87 listova.

Ovaj specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvala

Veliko hvala doc. dr. sc. Ivanu Pepiću na cijenjenom mentorstvu, susretljivosti i velikoj pomoći tijekom izrade specijalističkog rada.

Zahvaljujem kolegama i obitelji na bezuvjetnoj podršci.

Posebno hvala suprugu Ivu na neizmjernom razumijevanju, ljubavi i vjeri u moj uspjeh.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka važan je korak znanstvene evaluacije prijave u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Takva procjena mora biti što objektivnija i na odgovarajućoj razini povjerenja kako bi se utvrdila kakvoća, djelotvornost i sigurnost primjene lijeka. Procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka u kontekstu davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet složen je postupak koji zahtijeva ocjenu opsežne dokumentacije. Razvijene su brojne kvalitativne i kvantitativne metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka. Svrha specijalističkog rada je identificirati i opisati razvijene metode u smislu ocjene dokumentacije u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet te opisati postupke praćenja sigurnosnog profila lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Materijali i metode

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu, od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci i smjernice relevantne za problematiku specijalističkog rada. Pri pretraživanju literature i prikupljanju relevantnih podataka za izradu specijalističkog rada korištene su on-line baze podataka (PubMed, ScienceDirect, web stranica Agencije za lijekove i medicinske proizvode i web stranice EMA-e) te relevantne smjernice dobre farmakovigilancijske prakse izdane od strane EMA-e.

Rezultati

Odnos rizika i koristi primjene lijeka moguće je procijeniti korištenjem različitih metoda pri čemu svaka pojedina metoda ima specifične prednosti i nedostatke. Procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka uključuje raspon od kvalitativne ocjene do kvantitativne analize odnosa

rizika i koristi primjene lijeka. U radu je izrađen pregled poznatih kvalitativnih i kvantitativnih metoda procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka te je istaknuta važnost istraživanja i daljnjeg razvoja suvremenih metoda za procjenu rizika i koristi primjene lijeka.

U radu su dodatno opisane farmakovigilancijske aktivnosti i procesi koji se odnose na praćenje sigurnosnog profila lijeka: praćenje sigurnosnih signala, postupak ocjene PSUR-a ili PSUSA postupak, provođenje arbitražnih postupaka, sustav upravljanja rizicima, sustav provođenja dodatnog praćenja lijekova, provođenje ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet te prijavljivanje sumnji na nuspojave.

Zaključak

Suvremene metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka mogu poboljšati interakcije između različitih procjenitelja i dionika u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i rezultirati konstruktivnim dijalogom. Dodatno navedene metode mogu unaprijediti transparentnost postupka procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka.

Navedene metode za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka osmišljene su za određivanje svih relevantnih podatka vezanih za djelotvornost i sigurnost primjene lijeka te uključivanje, što je moguće objektivnijih, vrijednosnih prosudbi u jednu konačnu zajedničku procjenu, odražavajući intelektualni proces ocjenjivanja empirijskih dokaza i razine nesigurnosti podataka, prihvatljivih rizika i uravnoteženje odnosa rizika i koristi primjene lijeka.

SUMMARY

Objectives

The assessment of the benefits and risks in the context of a new drug application is an important element of the scientific evaluation of a marketing authorisation application. The assessment must reach, as objectively as possible, a sufficient level of confidence that a set level of quality, efficacy and safety of the new medicinal product has been demonstrated. The assessment of the benefits and risks in the context of a marketing authorisation is a complex process that requires evaluation of a large amount of data. There is a wide range of qualitative and quantitative methods that can be considered for benefit risk analysis. The purpose of this paper is to identify and describe published benefit-risk assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorization applications of medicinal product and to describe post-marketing safety surveillance of medicinal products.

Materials and methods

Literature search was done by topic and subject of research, authors and journals, from general to specialized articles and guidelines relevant for the problem of the final paper. During literature search and collection of relevant data, on-line databases (PubMed, ScienceDirect, website of Croatian Agency of Medicinal Products and Medical Devices and website of European Medicines Agency) and the relevant guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) were used.

Results

Benefit–risk assessment can be conducted in a variety of ways, using methods ranging from qualitative to quantitative. Each benefit–risk assessment method is subject to its own specific strengths and limitations.

This paper provides an overview of the well-known qualitative and quantitative methods of benefit-risk assessment including further research and development in methodologies for benefit–risk analysis.

This paper also provides an overview of the post-marketing pharmacovigilance activities: signal management, PSUR single assessment procedure, referral procedure, risk management system, additional monitoring for certain medicinal products, post-authorisation safety studies and management and reporting of adverse reactions to medicinal products

Conclusion

Modern methods of risk-benefit assessment of medicinal products may stimulate a structured discussion between reviewers on the importance of different data and lead to a more focused dialogue. They can thus lead to a more transparent decision-making process.

These methods are designed to weigh all the relevant efficacy and safety data and to incorporate value judgements as objectively and explicitly as possible into a single construct, reflecting the intellectual process of assessing the empirical evidence and uncertainties, accommodating risks and balancing risks and benefits.

Sadržaj

1. Uvod i pregled područja istraživanja 1

2. Cilj istraživanja 4

3. Materijal i metode - Sustavni pregled saznanja o temi 6

3.1. Mjere rizika i koristi 7

3.2. Metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka 8

3.2.1. Kvantitativne metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka 9

3.2.2. Kvalitativne metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka 21

3.3. Uloga EMA-e pri razvoju metodologije procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka 25

3.4. Farmakovigilancijske aktivnosti i procesi praćenja sigurnosnog profila lijeka 27

3.4.1. Postupanje sa signalom 29

3.4.2. Postupak ocjene PSUR-a 44

3.4.3. Arbitražni postupci 46

3.4.4. Sustav upravljanja rizikom 53

3.4.5. Lijekovi pod dodatnim praćenjem 57

3.4.6. Ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet 59

3.4.7. Prijavljivanje sumnji na nuspojave 63

4. Rasprava 72

5. Zaključak 76

6. Literatura 77

7. Životopis 86

1. Uvod i pregled područja istraživanja

Regulatorne su agencije u današnje vrijeme pred izazovom pronalaženja ravnoteže između potrebe nositelja odobrenja za vremenski što kraćim postupcima odobravanja lijekova i potrebe za osiguranjem sveobuhvatne procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka. Takva dilema nije nova, ali je u posljednje vrijeme više naglašena zbog povlačenja određenih lijekova i proturječnim zahtjevima, uključujući potrebu poboljšanja učinkovitosti razvoja lijekova s jedne strane i nužnosti izbjegavanja izlaganja pacijenata nepotrebnim rizicima pri primjeni lijeka ili mogućim neprimjerenim ishodima liječenja.

Analiza odnosa rizika i koristi primjene lijeka složen je proces koji zahtijeva procjenu iznimno obimnih relevantnih podataka o lijeku. Klinička ispitivanja imaju za cilj procjenu djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka na zdravim ili bolesnim ispitanicima i/ili procjenu koristi liječenja ispitanika sa specifičnim kliničkim stanjima. Klinička ispitivanja obično uključuju ograničeni broj ispitanika tijekom definiranog vremenskog razdoblja u kontroliranim uvjetima. Međutim, u stvarnom životu veća i raznolikija skupina bolesnika koristi lijek. Takvi bolesnici mogu imati druge bolesti i mogu primjenjivati druge lijekove. Neke manje česte nuspojave mogu se uočiti samo nakon što veći broj osoba duže vrijeme koristi lijek. Zbog toga je ključno nastaviti nadzor sigurnosti svih lijekova dok se nalaze na tržištu pa se procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka nastavlja i nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Naime, odobrenje za stavljanje lijeka u promet znači da regulatorno tijelo u trenutku davanja odobrenja nije našlo neprihvatljiv rizik, što ne znači da ga nije moguće naći nakon što će se lijek primjenjivati u široj populaciji. Prikupljanje podataka ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i klinička procjena rizika na temelju takvih podataka kritične su za identificiranje,

karakteriziranje, prevenciju i minimizaciju rizika povezanog s lijekom, uključujući ocjenu takvih aktivnosti i intervencija.

Procjena ukupnog odnosa rizika i koristi primjene lijeka, odnosno pozitivnih terapijskih učinaka lijeka s obzirom na rizike, važna je u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Rizik vezan uz primjenu lijeka je (i) svaki rizik za zdravlje bolesnika ili za stanovništvo, povezan s kakvoćom, sigurnošću primjene ili djelotvornošću lijeka te (ii) svaki rizik od neželjenih učinaka na okoliš. Prihvatljivost rizika ovisi o bolesti za koju je lijek namijenjen i raspoloživim terapijskim mogućnostima za liječenje takve bolesti, što pored farmakoterapijskih uključuje i druge postupke liječenja. Nije isti rizik prihvatljiv za liječenje nekog simptoma, primjerice snižavanja tjelesne temperature i liječenja maligne bolesti. Korist vezana uz primjenu lijeka je unaprjeđenje zdravstvenog stanja bolesnika ostvarenog djelovanjem lijeka pa ozbiljnost bolesti koja se liječi značajno utječe na korist, a time i na ukupni odnos rizika i koristi primjene lijeka. Kao posljedica toga, ravnoteža odnosa rizika i koristi primjene lijeka razlikuje se za različite indikacije istog lijeka pa određeni lijek može biti odobren u jednoj indikaciji, dok mu u drugim indikacijama odobrenje može biti uskraćeno. Apsolutna neškodljivost lijeka ne postoji. Kada se govori o neškodljivosti lijeka, misli se na relativnu neškodljivost i pritom se procjenjuje odnos rizika i koristi primjene nekog lijeka. Takva procjena treba biti etička, ali i pragmatička te je uvijek potrebno gledati kroz prizmu primjene drugih lijekova namijenjenih za liječenje određene bolesti, kao i drugih raspoloživih terapijskih metoda. U procjeni odnosa rizika i koristi primjene nekog lijeka uvijek je potrebno voditi računa o ravnoteži rizika zbog neliječene bolesti i rizika od mogućih nuspojava pri upotrebi toga lijeka. Nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, terapijska primjena lijeka i njegova raspoloživost često je u nadležnosti drugi dionika zdravstvenog sustava, primjerice nacionalnih tijela za zdravstveno osiguranje i/ili agencija koje su nadležne za procjenu zdravstvenih tehnologija. Za razliku od procjene odnosa rizika i

koristi primjene lijeka, procjena zdravstvenih tehnologija obuhvaća procjenu kliničkih i ekonomskih koristi zdravstvene intervencije, često u odnosu na trenutno najbolju dostupnu opciju i korištenjem metoda ispitivanja usporedne učinkovitosti. Klinička korist zdravstvene intervencije u smislu procjene zdravstvenih tehnologija uključuje oduzimanje rizika od koristi pa je u pravilu ekvivalentna procjeni odnosa rizika i koristi zdravstvene intervencije. Procjena zdravstvene tehnologije rješava pitanje hoće li nova tehnologija rezultirati dodatnim troškovima u zdravstvu u odnosu na dosadašnju najbolju dostupnu opciju i ima za cilj odrediti odnos rizika (ili troškova) i korist primjene zdravstvene tehnologije.

2. Cilj istraživanja

Odnos rizika i koristi primjene lijeka moguće je procijeniti korištenjem različitih metoda pri čemu svaka pojedina metoda ima specifične prednosti i nedostatke. Procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka uključuje raspon od kvalitativne ocjene do kvantitativne analize odnosa rizika i koristi primjene lijeka. Takve su metode važne i korisne jer mogu: (i) potaknuti strukturiranu raspravu o važnosti različitih podataka među procjeniteljima (ii) istaknuti razlike u stavovima različitih dionika u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i rezultirati konstruktivnim dijalogom.

Svaka pojedina metoda procjene rizika i koristi primjene lijeka ima specifične prednosti i nedostatke. Unatoč raširenoj i dugotrajnoj upotrebi, procjena rizika i koristi primjene lijeka predmet je rasprave i ima nedostatke te se još uvijek unaprjeđuju brojne kvalitativne i kvantitativne metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka. Profil koristi i rizika lijeka je dinamičan i razlikuje se za različite indikacije i skupine bolesnika.

Europska agencija za lijekove (EMA) razmatra implementiranje suvremenih metoda procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka. S tim u vezi, EMA je izradila nacrt mišljenja i pokrenula projekt razvoja metodologije procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka, a kako bi se unaprijedila dosljednost i transparentnost takve procjene.

Za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka te praćenje sigurnosnog profila primjenjuju se razne farmakovigilancijske aktivnosti koje se provode u skladu sa smjernicama dobre farmakovigilancijske prakse. U radu su opisane farmakovigilancijske aktivnosti i procesi koji se odnose na praćenje sigurnosnog profila lijeka: praćenje sigurnosnih signala, postupak ocjene PSUR-a ili PSUSA postupak, provođenje arbitražnih postupaka, sustav upravljanja

rizicima, sustav provođenja dodatnog praćenja lijekova, provođenje ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet te prijavljivanje sumnji na nuspojave.

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu, od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci i smjernice relevantne za problematiku specijalističkog rada. Pri pretraživanju literature i prikupljanju relevantnih podataka za izradu specijalističkog rada korištene su on-line baze podataka (PubMed, ScienceDirect, web stranica Agencije za lijekove i medicinske proizvode i web stranice EMA-e) te relevantne smjernice dobre farmakovigilancijske prakse izdane od strane EMA-e.

3. Materijal i metode - Sustavni pregled saznanja o temi

Jedan od osnovnih uvjeta racionalne farmakoterapije jest poznavanje nuspojava i interakcija lijekova. Svaki lijek može izazvati nuspojavu, ali omjer koristi i rizika mora biti prihvatljiv: primjer je neutropenija ili trombocitopenija pri terapiji citostaticima koja je prihvatljiva, ali ista nuspojava nije prihvatljiva pri primjeni analgetika kojima se liječi blaga do umjerena bol. U slučaju neprihvatljivog omjera koristi i rizika, lijek ne može dobiti odobrenje za stavljanje u promet (tj. ne može biti „registriran“). Primjerice, moguće je da u trenutku stavljanja lijeka u promet nisu još poznate sve (ili neke) ozbiljne nuspojave čija je učestalost vrlo rijetka ili se pojavljuje samo u interakcijama s nekim drugim lijekovima ili bolestima; ako omjer koristi i rizika tijekom primjene prevagne na stanu rizika, lijek se povlači s tržišta. Najčešće ne dolazi do tako ozbiljnih poteza, već se na osnovi poznavanja nuspojava mijenjaju upute o mjerama opreza, doziranju, indikacijama i kontraindikacijama ili se npr. lijek ne preporučuje za pojedine skupine bolesnika za koje se pokazao rizičnim, odnosno u kojih je omjer koristi i rizika primjene postao nepovoljan. Praćenje sigurnosnog profila lijeka je trajno dok se nalazi na tržištu i važno ga je ne samo poznavati već i aktivno sudjelovati u praćenju kao zdravstveni radnik koji propisuje, izdaje ili primjenjuje lijek. Samo na taj način možemo biti sigurni da bolesnik dobiva točno onaj lijek koji je za njega najuspješniji i najsigurniji (1).

Procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka je složen proces u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet što zahtjeva procjenu velike količine podataka. Dodatno procjena odnosa rizika i koristi u sklopu zahtjeva za odobrenje novog lijeka središnji je element znanstvene procjene zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Regulatorna tijela imaju značajnu ulogu prilikom procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet te tijekom cijelog životnog

ciklusa lijeka odnosno nakon stavljanja lijeka u promet. Važno je istaknuti tri osnovne značajke regulatornih tijela za unapređenje procjene odnosa i rizika primjene lijeka:

- ulaže se u zaposlenike kako bi bili u korak s trenutnim znanstvenim spoznajama i kako bi mogli pridonijeti u postupku razvoja lijeka;
- u skladu sa znanstvenim spoznajama pokrenut je razvoj i validacija novih metoda za procjenu odnosa rizika i primjene lijeka, kako bi se donijela ispravna i transparentna regulatorna procjena;
- razvoj i edukacija stručnjaka regulatornog sustava s ciljem usvajanja novih saznanja važnim za sigurnost pacijenta, javno zdravstvo te razvoj novih lijekova (2).

3.1. Mjere rizika i koristi

Rizik vezan uz primjenu lijeka je svaki rizik za zdravlje bolesnika ili za stanovništvo, povezan s kakvoćom, sigurnošću primjene ili djelotvornošću lijeka te svaki rizik od neželjenih učinaka na okoliš (3). Rizik se odnosi na sveobuhvatan skup svih mogućih štetnih događaja povezanih s primjenom lijeka (engl. *Adverse Drug Event*, ADE) i skup vjerojatnosti povezanih s tim nepovoljnim ishodima. Osnovni kvantitativni izraz rizika je incidencija nuspojava, tj. broj novih nuspojava, odnosno štetnih događaja pri primjeni lijekova u definiranoj populaciji tijekom određenog vremenskog razdoblja podijeljena s populacijom koja je izložena nuspojavi, odnosno štetnom događaju u istom vremenskom razdoblju (4).

Korist vezana uz primjenu lijeka je unaprjeđenje zdravstvenog stanja bolesnika ostvarenog djelovanjem lijeka. Ozbiljnost bolesti koja se liječi značajno utječe na korist, a time i na ukupni odnos rizika i koristi primjene lijeka.

Odnos rizika i koristi je procjena pozitivnih terapijskih učinaka lijeka s obzirom na rizike koji su obuhvaćeni definicijom rizika.

Relativni rizik (engl. *relative risk,* RR) uzima u obzir razlike s obzirom na primjenu lijeka odnosno iskazuje rizik od bolesti kod liječene skupine u odnosu na rizik kod neliječene skupine bolesnika (5). Određivanje relativnog rizika osigurava drugačiju perspektivu vrijednosti liječenja u odnosu na neliječenje.

Pripisivi ili atributivni rizik (engl. *attributable risk*, AR) je razlika između apsolutnog rizika osoba u izloženoj skupini i apsolutnog rizika osoba u neizloženoj skupini te potom navedena razlika podijeljena s apsolutnom razlikom između dvije skupine (5).

Apsolutno smanjenje rizika (engl. *absolute risk reduction,* ARR) predstavlja smanjenje štetnih događaja povezanih s primjenom lijeka između izložene i neizložene skupine (6).

3.2. Metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka

Procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka složen je proces u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet što zahtjeva procjenu velike količine podataka. Stručna prosudba je kamen temeljac procjene odnosa rizika i koristi za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Procjena odnosa rizika i koristi u okviru zahtjeva za davanje odobrenje novog lijeka središnji je element znanstvene procjene zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet i pripadajućih izmjenama od dana dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Procjena prihvatljivosti odnosa rizika i koristi mora dosegnuti, što je objektivnije, dovoljnu razinu povjerenja u pogledu kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti primjene novog lijeka.

Sukladno članku 26. Direktive 2001/83/EZ nadležno tijelo će obustaviti izvršenje, ukinuti ili izmijeniti odobrenje ako je lijek neprihvatljivo štetan ili ako je je lijek nedovoljno terapijski djelotvoran ili ako je odnos rizika i koristi nepovoljan (7). Povjerenstvo za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) zaduženo je za procjenu odnosa rizika i koristi novih lijekova. U svrhu implementiranja suvremenih metoda procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka nastoji se usvojiti optimalna metodologija za određivanje odnosa rizika i koristi primjene novih lijekova te dosljednost i transparentnost metoda koje CHMP koristi za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka (8).

U nastavku je izrađen pregled poznatih kvalitativnih i kvantitativnih metoda procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka te je istaknuta važnost istraživanja i daljnjeg razvoja suvremenih metoda za procjenu rizika i koristi primjene lijeka.

3.2.1. Kvantitativne metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka

- **BLRA analiza (engl. *Benefit-Less-Risk Analysis*)**

BLRA analiza (engl. *Benefit-Less-Risk Analysis*) – odnos između rizika i koristi prikazan je tako da su rizici oduzeti od koristi, a rezultati procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka razvrstani su u pet kategorija prema težini:

- utvrđena djelotvornost lijeka, bez nastajanja nuspojava,
- utvrđena djelotvornost lijeka, uz nastajanje nuspojava,
- nije utvrđena djelotvornosti lijeka, bez nastajanja nuspojava,
- nije utvrđena djelotvornosti lijeka, uz nastajanje nuspojava,
- nastajanje nuspojava koje vode do povlačenja lijeka s mogućim štetnim učinkom ili ozbiljne nuspojave.

Navedena metoda procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka primjenjuje se za pojedinca te je definirana razlikom između ukupne vrijednosti koristi primjene lijeka i ukupne vrijednosti rizika primjene lijeka. Terapijski učinak lijeka prikazan je binarnim varijablama: 1 – označava da je postignut terapijski učinak lijeka, 0 – označava da nije postignut terapijski učinak. Rizik vezan uz primjenu lijeka prikazan je skalom od 0.0 do 1.0: 1.0 – označava ozbiljne nuspojave, 0.0 – nema zabrinutosti vezano za sigurnost lijeka. Matematički model je izveden iz navedenih kategorija prema težini te je izračunata vrijednost „*benefit-less-risk*“ za pojedinca. Prednost BLRA metode je što omogućuje strukturu za kombiniranje rizika i koristi primjene lijeka u jednu veličinu (6).

- **Metoda Q-TWIST (engl. *Quality-Adjusted Time Without Symptoms and Toxicity*)**

Metoda Q-TWIST (engl. *Quality-Adjusted Time Without Symptoms and Toxicity*) je metoda koja uspoređuje relativne terapijske učinke lijeka temeljem iskustva pacijenta u kontekstu kliničkih ishoda vezanih za bolest i njeno liječenje. Navedena metoda procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka je korištena za lijekove za liječenje zloćudnih bolesti te za druge lijekove i postupke transplantacije. Metoda Q-TWIST omogućuje prikaz svih rizika i koristi primjene lijeka tijekom određenog vremena (6) (9).

- **Metode NNT (engl. *Number need to treat*) i NNH (engl. *Number need to harm*)**

Metode NNT (engl. *Number need to treat*) i NNH (engl. *Number need to harm*) su jako popularne metode koje se navode u literaturi i često ih koriste nadležna tijela za lijekove. NNT definira broj ispitanika koje je potrebno liječiti da bi se spriječio jedan nepovoljan ishod, dok NNH definira broj ispitanika koji trebaju uzimati neki lijek da se dogodi jedan nepovoljan ishod. NNT je recipročna vrijednost apsolutnog smanjenja rizika (1/ARR) te je ovisan o osnovnom riziku, trajanju liječenja i smanjenju relativnog rizika.

Kao i mnoge druge kvantitativne metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka, niti NNT/NNH metode ne uključuju kliničku procjenu koja je zapravo ključna značajka suvremenih metoda procjene odnosa rizika i koristi.

NNT/NNH metode imaju široku primjenu kod kliničara upravo zbog jednostavne upotrebe. Međutim, prema znanstvenom pregledu CHMP-a postoje ograničenja za njihovu primjenu:

- metoda je u suštini prilagođena samo jednoj studiji s dvojnim ishodom. Nejasno je kako bi se mogla primjenjivati za višestruke rizike i koristi primjene lijeka te više nežaljenih događaja različite važnosti.
- jedan od glavnih problema kod primjene NNT/NNH su zaključci. Dobiveni rezultati vrijede isključivo za postavke s istim uvjetima kao i one na kojima su podaci i prikupljeni (10).

- **Metoda „*Principle of three*“ i metoda TURBO modeli**

Metoda „*Principle of three*“ i metoda TURBO modeli su metode koje su razvijene za ponovnu ocjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet.

Metoda „*Principle of three*“ je metoda koja se osniva na konceptima ozbiljnosti, trajanju i učestalosti vezanih uz korist primjene lijeka te moguće štetne događaje povezane s primjenom lijeka. Svaki pojedini parametar može biti vrednovan kao visok, srednji ili nizak. Navedena metoda se uglavnom temelji na vidljivo mjerljivim rezultatima za „razinu poboljšanja povezana s primjenom lijeka“ u odnosu na rezultate „štetnih događaja povezanih s primjenom lijeka“ (10).

Tablica 1. Metoda „*Principle of three*“ – sustav ocjenjivanja (prilagođeno prema literaturnom navodu 10)

Bolest	Visok	Srednji	Nizak
Ozbiljna			
Trajanje			
Učestalost			
Razina poboljšanja povezana s primjenom lijeka			
Ozbiljna			
Trajanje			
Učestalost			
Štetni događaji povezanih s primjenom lijeka			
Ozbiljna			
Trajanje			
Učestalost			

TURBO model (engl. „*Transparent Uniform Risk Benefit Overview*“) je kvantitativan i grafički prikaz odnosa rizika i koristi primjene lijeka. Navedenom metodom nastoji se kvantificirati pozitivne terapijske učinke lijeka i rizike vezane uz primjenu lijeka u jednoj indikaciji. Navedeni faktori prikazani su u TURBO dijagramu. Faktor rizika „R“ definiran je zbrojem rizika koji se odnosni na ozbiljne štetne događaje povezane s primjenom lijeka (vrednovanje od 1 do 5) te rizika koji se odnosi na druge ozbiljne štetne događaje ili najučestalije štetne događaje povezane s primjenom lijeka (vrednovanje od 1 do 2).

$$R - faktor = R_0 + R_C$$

R_0 – rizik koji se odnosni na ozbiljne štetne događaje povezane s primjenom lijeka

R_C – rizik koji se odnosi na druge ozbiljne štetne događaje ili najučestalije štetne događaje povezane s primjenom lijeka

Faktor koristi primjene lijeka „B“ definira se na isti način i to zbrojem primarne koristi primjene lijeka i dodatnom koristi lijeka. Nakon određivanja faktora rizika „R“ i faktora koristi „B“ lijeka, navedeni faktori su prikazani u TURBO dijagramu i vrijednost T predstavlja odnos rizika i koristi primjene lijeka (vrednovanje od 1 do 7) (10) (11).

$$B - faktor = B_0 + B_C$$

B_0 – primarna korist primjene lijeka

B_C – dodatne koristi primjene lijeka

Tablica 2. Izračun vrijednosti R – odnosi se na ozbiljne štetne događaje povezane s primjenom lijeka (R_0) (prilagođeno prema literaturnim navodima 10 i 11)

Procijenjeni atributivni rizik	UČESTALOST					5
	Često				4	
	Nije neuobičajeno			3		
	Rijetko		2			
	Vrlo rijetko	1				
		Mali	Neznatan	Umjeren	Ozbiljan	Vrlo ozbiljan
	Procjena ozbiljnosti rizika					

Ozbiljnost = utjecaj na zdravstveno stanje i društveno-profesionalne sposobnosti

1 = neke prepreke, ali bez onesposobljavanja

2 = privremeni/povremeno onesposobljavanje

3 = onesposobljavanje, ali ne opasno po život/skraćenje životnog vijeka

4 = skraćenje životnog vijeka, ali ne opasano po život

5 = opasno po život

Tablica 3. Izračun vrijednosti B – odnosi se na pozitivne terapijske učinke lijeka (B_0) (prilagođeno prema literaturnim navodima 10 i 11)

Vjerojatnost pozitivnog učinka	Skoro uvijek					5
	Učestalo				4	
	Često			3		
	Nije neuobičajeno		2			
	Rijetko	1				
		Mali	Neznatan	Umjeren	Značajan	Veliki
	Stupanj pozitivnog učinka					

Korist lijeka = pozitivni terapijski učinci lijeka vezani za unaprjeđenje zdravstvenog stanja bolesnika i društveno-profesionalnih sposobnosti.

1 = malo ometaju, ali sposobnosti ostaju nepromijenjene

2 = rijetko onesposobljavanje ili nesposobnost koja traje kraće

3 = manja onesposobljavanje, ali bez promjene očekivanog životnog vijeka

4 = manje skraćenje životnog vijeka

5 = manje opasno po život

Tablica 4. TURBO dijagram (prilagođeno prema literaturnom navodu 10)

R-faktor								
7	T = 1	T = 2	T = 3				T = 4	
6						T = 4		
5					T = 4		T = 7	
4				T = 4		T = 6		
3			T = 4		T = 5			
2		T = 4						
1	T = 4							
	1	2	3	4	5	6	7	B-faktor

Mogući nedostaci navedenih metoda, koji ograničavaju primjenu metode „*Principle of three*“ i metode TURBO modeli su:

- postoji značajna razlika između sveobuhvatnog popisa kriterija za definiranje koristi i rizika primjene lijeka te drugih kriterija koji su uključeni u takve metode,
- mnogi kriteriji koji se koriste nisu dobro definirani s obzirom na vrijednosti koje im se pripisuju,
- navedene metode razvijene su za ocjenu odnosa rizika i koristi u primjeni lijeka nakon stavljanja lijeka u promet, a to je zapravo i ograničenje primjene metode. Nijedna od navedenih metoda nije validirana čime se objašnjava vrlo ograničena primjena navedenih metoda.

- **Metoda višekriterijskog odlučivanja (engl. *Multi criteria decision analysis,* MCDA)**

Metoda višekriterijskog odlučivanja (engl. *Multi criteria decision analysis,* MCDA) koristi algoritam koji kombinira prosudbe o vrijednosti kroz više dimenzija. Prvi korak u navedenoj

metodi je definiranje popisa bitnih koristi i rizika primjene lijeka, a koji su bitni za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka, te organizacija navedenog popisa.

Glavna svrha MCDA metode je sakupiti sve procjene prema različitim kriterijima u jednu konačnu procjenu. To se provodi kroz dva odvojena procesa: proces vrednovanja te proces određivanja težine kriterija. Proces vrednovanja je dodjeljivanje vrijednosti (ocjena) svake varijante po svakom kriteriju, a proces određivanja težine kriterija omogućuje da su jedinične vrijednosti usporedive prema svim kriterijima, što je neophodno za kombiniranje svih mjera u jednu cjelinu. Problem se rješava MCDA metodom tako da se uspoređuju koristi i rizici primjene lijeka sa zajedničkom jediničnom vrijednošću tako da se mogu međusobno usporediti povoljni učinci lijeka s dodatnom vrijednosti s nepovoljnim učincima i/ili gubitkom vrijednosti lijeka. Stablo hijerarhijske vrijednosti uglavnom se koristi za strukturu kriterija koristi i rizika lijeka (12).

Prednosti MCDA metode:

- na transparentan način kombinira numeričke vrijednosti i podatke određivanjem težine dobivenih rezultata za svaki kriterij koristi i rizika,
- razmatra sveobuhvatan i strukturiran popis mogućih kriterija za korist i rizik za koje se smatra da imaju potencijalnu važnost,
- osigurava prilagodljivost za uključivanje jednog ili više dodatnih kriterija za korist i rizik, stoga može biti proširena na usporedive kliničke okolnosti,
- omogućuje izvođenje naknadne analize osjetljivosti, istražujući ovisnost zaključaka dobivenih na temelju određivanja težine kriterija,
- zahtijeva raspravu o subjektivno određenim težinama kriterija, što omogućuje ocjenjivačima raspravljanje o sveobuhvatnom odnosu rizika i koristi novog lijeka.

Nedostaci MCDA metode:

- Postoji rizik da se navedena metoda oslanja isključivo na numerički ishod analize.
- Model se sastoji od linearnih kombinacija pojedinačnih vrijednosti i ne uključuje nesigurnost vezano za procjenu ili odstupanja različitih ocjenjivača te subjektivne vrijednosti kriterija.
- Model razmatra sve vrijednosti i težine kriterija neovisno jedno o drugome što je zapravo nerealno. Modelu nedostaje moguća struktura ovisnosti vrijednosti i težine kriterija te rezultat analize osjetljivosti može navesti na pogrešan zaključak koji je ograničene vrijednosti. Implementacija modela s mogućom strukturom ovisnosti bi mogla biti vrlo složena s obzirom na mnoge stavke.
- Uspostava modela zahtjeva dosta vremena i osmišljavanje složenog modela za svaki pojedini slučaj. Dodatno, karakterističan model treba osmisliti za svaki lijek ili čak i za svaku terapijsku indikaciju.
- Pri donošenju zaključka fokus je na usporedbi kvantitativnih cjelokupnih vrijednosti različitih postupaka liječenja više nego na isticanju i usporedbi kvalitativnih razlika pojedinog postupka (10).

- **Metoda RBP (engl. *Risk-Benefit Plane*) i RBAT (engl. *Risk–Benefit Acceptability Threshold)***

RBP metoda za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka definirana je kao očekivano povećanje očekivanog broja pacijenata koji će imati koristi pojavom dodatnog štetnog događaja povezanog s primjenom novog lijeka u odnosu na standardnu terapiju.

$$R = (P_E - P_C)/(q_E - q_C)$$

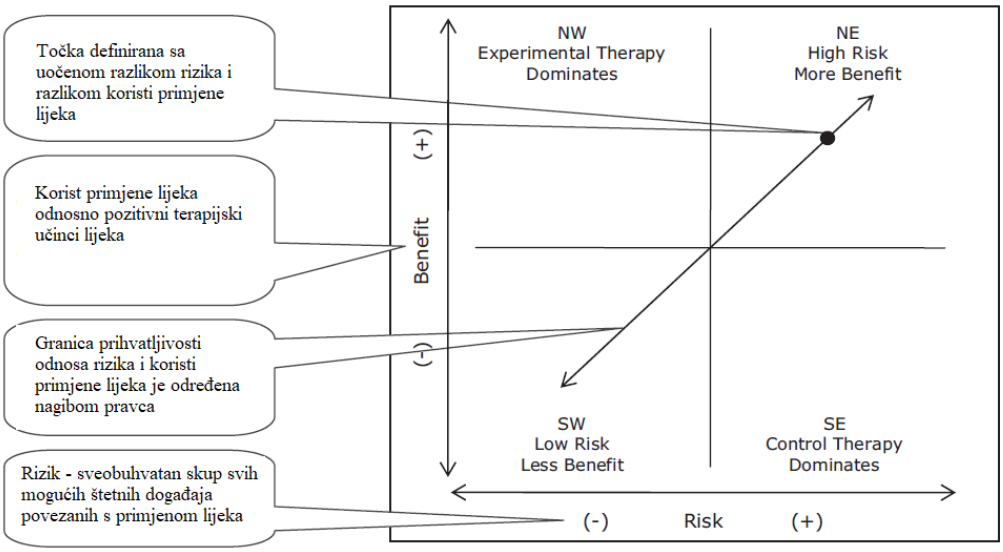
P_E – vjerojatnost koristi primjene lijeka tijekom eksperimentalnog liječenja

P_C – vjerojatnost koristi primjene lijeka tijekom liječenja kontrolne skupine

q_E – vjerojatnost pojave rizika primjenom lijeka tijekom eksperimentalnog liječenja

q_C – vjerojatnost pojave rizika primjenom lijeka tijekom liječenja kontrolne skupine

Prihvatljiva granica za omjer koristi i primjene može se prikazati grafički i može se usporediti liječenje novim lijekom i liječenje kontrolne grupe.



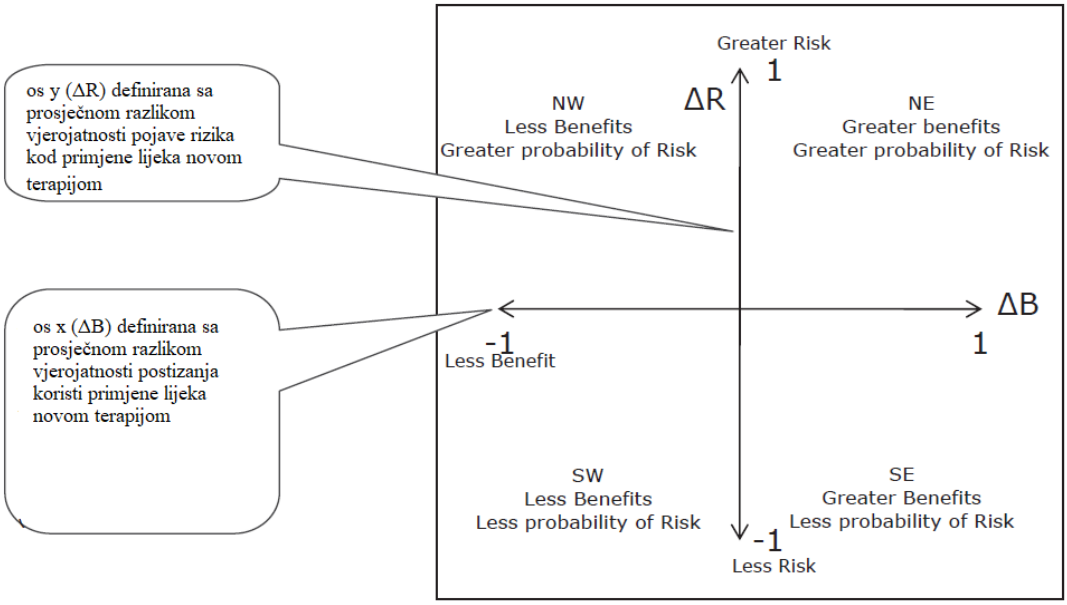
Slika 1. Hipotetski model za RBP (engl. *Risk-Benefit Plane*) i RBAT (engl. *Risk–Benefit Acceptability Threshold)* (prilagođeno prema literaturnom navodu 6)

Navedena metoda je dobro definirani hipotetski model koji nudi grafički pregled usporedbe između rizika i koristi primjene lijeka. Navedeni grafički prikaz odnosa rizika i koristi primjene lijeka može se koristiti prilikom odlučivanja pacijenata za alternativne načine liječenja (6).

- **Metode PSMs (engl. *Probabilistic Simulation Methods*) i MCS (engl. *Monte Carlo Simulation)***

Metoda PSMs je slična RBP metodi, razlika je u tome što je os x (ΔB) definirana prosječnom razlikom vjerojatnosti postizanja koristi primjene novog lijeka u odnosnu na standardno

liječenje i os y (ΔR) definirana prosječnom razlikom vjerojatnosti pojave rizika kod primjene novog lijeka u odnosnu na standardno liječenje. Na obje osi granica je definirana od -1 do 1, što znači da korist primjene lijeka raste s lijeva na desno duž osi x. Pozitivne vrijednosti na osi x te na osi y definiraju kvadrant koji predstavlja povećanje koristi primjene novog lijeka te povećanje pojave rizika novog lijeka.



Slika 2. Hipotetski model za PSMs (engl. *Probabilistic Simulation Methods*) i MCS (engl. *Monte Carlo Simulation)* (prilagođeno prema literaturnom navodu 6)

Navedene metode se oslanjanju na kompleksne statističke tehnike da bi opisale vezu između različitih načina liječenja. Statistička obrada podataka pruža veću razinu povjerenja u rezultat te pouzdano prikuplja valjane podatke (6).

- **RBC metoda (engl. *Risk–Benefit Contour)***

Navedena metoda je relativno nova metoda, koja je opisana dvodimenzionalnim dijagramom koji prikazuje koja je vjerojatnost postizanja koristi primjene lijeka u odnosu na moguće

štetne događaje koji su povezani s primjenom lijeka. Na osi x prikazana je mjera za korist primjene lijeka dok je na osi y prikazana mjera za rizik primjene lijeka.

Saznajući od svakog pojedinačnog pacijenata koji je rizik pri primjeni lijeka spreman prihvatiti kako bi se postigla određena korist primjene lijeka, može se odrediti individualni RBC. Na primjer RBC metodom može se prikazati je li pacijent spreman prihvatiti vjerojatnost od 40 % za rizik od akutne toksičnosti sve dok postoji mogućnost poboljšanja od 5 % za slučaj preživljavanja.

RBC metoda je zapravo način kako bi se odredio kompromis između koristi i rizika primjene lijeka za pojedinačnog pacijenta. Navedena metoda ne pruža pravi odnos rizika i koristi primjene lijeka i nije primjenjiva za višestruke rizike i koristi primjene lijeka (6).

- **QALYs (engl. *Quality Adjusted Life Years*) i DALYs (engl. *Disability Adjusted Life Years)***

QALs se definira kao godine kvalitetnog života odnosno kao parametar kvalitete života. Navedena metoda je metoda procjene bolesnikove sklonosti prema određenom postupku iskazane njegovim zdravstvenim stanjem. QALYs se izračunava procjenjujući ukupan broj dobivenih godina (primjenom lijeka) i određujući svaku godinu s obzirom na kvalitetu života (njegovo fizičko, psihološko, socijalno i emocionalno stanje). Mjere za kvalitetu životu su na ljestvici od 0 do 1 (0 = smrt; 1 = savršeno zdravlje). 1 QALY je definiran kao jedna godina savršenog zdravlja.

$$QALYs = q\ T$$

q = mjera za kvalitetu života; $0 \leq q \leq 1$

T = broj godina života

Za razliku od QALYs, DALYs se definira kao godine života izgubljene zbog bolesti ili ozljede (10) (9).

3.2.2. Kvalitativne metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka

Suvremene kvalitativne metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka su u razvoju te EMA razmatra implementaciju navedenih metoda. Prvi i osnovni korak kod kvalitativne procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka je određivanje problema.

- **ProACT-URL Framework**

Općenita okosnica procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka uključuje osam koraka – PrOACT-URL.

1. ***Pr****oBLEM* – odrediti prirodu problema o kojem se odlučuje: navesti o kojem lijeku je riječ (na primjer nova ili poznata djelatna tvar, kemijska ili biološka djelatna tvar, medicinski proizvod za primjenu lijeka, generički lijek), kakva je odluka ili preporuka potrebna (na primjer ishođenje odobrenja za stavljanje u promet, uskrata odobrenja za stavljanje u promet ili uvjetno odobrenje za stavljanje u promet), tko sve sudjeluju u donošenju konačne procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka, koje sve faktore treba uzeti u obzir prilikom procjene (na primjer predložena terapijska primjena, lijekovi neophodni za liječenje, ozbiljnost bolesti, populacija pogođena bolešću, okvirno vrijeme potrebno za dobivanje rezultata). Zatim okvirno navesti problem (na primjer problem nesigurnosti, više proturječnih ciljeva).

2. ***O****BJECTIVES* – utvrditi ciljeve koji ukazuju na konačnu svrhu koja se želi postići (na primjer povećati povoljne učinke lijeka, smanjiti nepovoljne učinke lijeka), razviti kriterije prema kojima se alternative mogu procijeniti (na primjer što su povoljni učinci, a što nepovoljni učinci lijeka).

3. ***A****LTERNATIVES* – utvrditi sve mogućnosti koje se mogu ocijeniti prema kriterijima.

4. ***C****ONSEQUENCES* – procijeniti očekivane posljedice svih mogućnosti za svaki kriterij.

   Na temelju dostupnih podataka, potrebno je opisati kako bi alternative ispunjavale definirane kriterije (na primjer opisati opseg mogućih povoljnih i nepovoljnih učinaka lijeka). Može biti korisno uzeti u obzir sigurnost primjene i djelotvornost lijeka. Potrebno je navesti sve važne kliničke učinke lijeka. Zatim potrebno je kreirati tablicu te u redcima tablice potrebno navesti alternative, a u stupcima kriterije. Potrebno je navesti opis posljedica u svakoj ćeliji, kvalitativno i kvantitativno.

5. ***T****RADE-OFFS* – Procijeniti odnos povoljnih i nepovoljnih učinaka primjene lijeka.

Navedenih pet koraka zajednički su za sve odluke u kojima su posljedice sa sigurnošću poznate. Pri donošenju odluke za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, stručnjaci se često suočavaju s nesigurnošću i rizikom, a u tom slučaju potrebno je razmotriti dodatna tri koraka:

6. ***U****NCERTAINTY* – Razmotriti kako bi se promijenila procjena odnosa povoljnih i nepovoljnih učinaka lijeka kada bi dodatno uzeli u obzir nesigurnost vezanu za posljedice.

7. ***R****ISK* – Procijeniti važnost stava Agencije prema rizicima primjene lijeka i sukladno tome potrebno je prilagoditi procjenu odnosa povoljnih i nepovoljnih učinaka lijeka.

8. ***L****INKED DECISIONS* – Razmotriti dosljednost odluke s prethodnim sličnim odlukama te procijeniti da li donošenje takve odluke može utjecati povoljno ili nepovoljno na buduće odluke (10).

- **BRAT Framework (engl. *Benefit Risk Action Team)***

BRAT Framework je skup prilagodljivih procesa i alata koji osiguravaju strukturirani pristup za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet te nakon stavljanja lijeka u promet odnosno tijekom cijelog životnog ciklusa lijeka. Navedeni okvir omogućuje strukturu za organizaciju, tumačenje i komunikaciju vezanu za važne informacije, uključujući heterogenost unutar dobivenih rezultata te kvalitetu i razinu nesigurnosti podatka, a sve kako bi se olakšala procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka.

BRAT Framework je razvijen na temelju sljedećih principa: sustavni pristup definiranju konteksta odlučivanja te ishodi koji su potrebni, dokumentacija koja podupire sve glavne pretpostavke, potrebno obrazloženje za isključivanje određenog ishoda ili izvora podataka iz procjene, transparentnost vezana za informacije na kojima se temelje sve mjere koje se nalaze u sažetku, mogućnost prilagodbe različitim metodama i perspektivama procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka, korištenje jasnih vizualnih prikaza kako bi se lakše razumjela kompleksa procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka (13).

Tablica 5. Koraci prilikom primjene *BRAT Framework*-a (prilagođeno prema literaturnom navodu 13)

Korak	Opis
1. Definirati kontekst odlučivanja	Definirati lijek, jačinu lijeka, formulaciju, terapijsku indikaciju, populaciju pacijenata, lijek za usporedbu, vrijeme potrebno za dobivanje rezultata, perspektivu sudionika pri donošenju konačne odluke (nadzorno tijelo, sponzor, pacijent ili liječnik).

2. Odrediti ishode	Potrebno odabrati sve važne ishode i prema tome kreirati stablo hijerarhijske vrijednosti. Potrebno obrazložiti zašto su neki ishodi uključeni/isključeni iz procjene.
3. Odrediti i navesti izvore podataka	Odrediti i navesti sve izvore podataka (na primjer kliničke studije, opservacijske studije). Navesti sve važne podatke za tablicu izvora podataka uključujući literaturne navode i napomene.
4. Prilagoditi okvir	Prilagoditi stablo hijerarhijske vrijednosti na temelju daljnjeg pregleda podataka i kliničke ekspertize. Može uključivati podešavanje ishoda koji se ne smatraju relevantnima za određenu procjenu odnosa rizika i koristi ili se razlikuje za važnost određene skupine sudionika.
5. Procijeniti važnost ishoda	Procijeniti relativnu važnost ili težinu ishoda u stablu vrijednosti (kako bi pridonijelo lakšem donošenju konačne procjene odnosa rizika i koristi).
6. Prikaz i interpretacija procjene odnosa rizika i koristi	Sažeti sve izvore podataka u tablični i grafički prikaz radi lakše interpretacije podataka i konačne ocjene. Pregledati izvore podataka, nedostatak informacija nadomjestiti. Interpretacija sažetka informacija.

BRAT Framework je kreiran kao temeljan i načelan pristup. Očito je da postoji potreba za dogovor oko metoda za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka, alata i procesa za bolji dizajn i ocjenu programa za razvoj lijeka, metoda koje će poboljšati regulatorne rasprave tijekom životnog ciklusa lijeka, alata koji će poboljšati komunikaciju vezanu za procjenu rizika i koristi primjene lijeka za liječnike i pacijente. *BRAT Framework* olakšava strukturirano i sistematično donošenje odluka putem prilagodljivih alata i procesa. Usvajanje i korištenje takve okosnice će unaprijediti transparentnost, povećati strogoću te komunikaciju vezano za donošenje procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka.

Aktualni proces procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka temelji se na intuitivnoj procjeni stručnjaka. Okosnice za proces procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka su potrebne za donošenje transparentne i racionalne procjene što ide u korist pacijentima, stručnjacima koji sudjeluju u razvoju lijeka i koji sudjeluju u procjeni odnosa rizika i koristi lijeka (14).

3.3. Uloga EMA-e pri razvoju metodologije procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka

EMA je izradila nacrt mišljenja i pokrenula projekt razvoja metodologije procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka. Radna skupina CHMP je formirana kako bi unaprijedila i odredila preporuke vezano za metodologiju procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka te dosljednost i transparentnost takve procjene. Radna skupina je pregledala neke poznate metode procjena odnosa rizika i primjene lijeka te razmotrila njihovu praktičnu primjenu.

Stručna prosudba je osnova procjene odnosa rizika i koristi za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Neke značajke metoda procjene odnosa rizika i koristi primjene lijekova su od interesa kod razvoja suvremenih metoda, kao što su:

- važna korist vezana uz primjenu lijeka i medicinski ozbiljni rizici koji potiču procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka trebaju se jasnije definirati,
- izričite važnosti dodjeljuju se individualnim koristima i rizicima vezanim uz primjenu lijeka ovisno o njihovom značaju,
- snaga dokaza i nesigurnost su identificirani i kvantificirani.

Na temelju navedenog, radna skupina donijela je preporuku da CHMP radi u dva koraka:

1) Ponovno pregledati i izmijeniti dio, koji se odnosi na procjenu rizika i koristi primjene lijeka u predlošcima CHMP-a za izvješće o procjeni, tako da se uključi strukturirani popis kriterija i smjernica za procjenu rizika i koristi primjene lijeka.

1.1. Predložen je prijedlog izmjena, a glavne značajke su:

- koristiti strukturirani i uglavnom kvalitativni pristup pri procjeni,
- biti izričito jasan kada je riječ o rizicima i koristi primjene lijeka za određenu vrstu terapije,
- opisati izvore za podatke za koje nismo sigurni te njihov utjecaj na procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka.

1.2. Prijedlog izmjena je revidiran na temelju komentara primljenih tijekom javne rasprave.

1.3. Novi predlošci trebali bi biti prethodno testirani na nekoliko odobrenih zahtjeva za koje je procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka dostupna na starim predlošcima. Nakon toga predlošci za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka biti će testirani primjenom za neke nove zahtjeve. Nakon čega će CHMP razmotriti je li potreban dodatni doprinos drugih dionika procjene za buduću reviziju predloška.

1.4. Uvođenju i implementaciji novih predložaka za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka prethoditi će edukacija ocjenitelja, koja će se nastaviti te redovno provoditi i nadzirati.

2) Za daljnje istraživanje metodologije procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka ubuduće će se uključivati stručnjaci i ocjenitelji.

- Kako bi se istražio daljnji razvoj novih metoda za procjenu odnosa rizika i koristi organizirati će se radionice u kojima će sudjelovati svi dionici i stručnjaci za procjenu odnosa rizika i koristi te će se uspostaviti specifični projekti za istraživanje navedene procjene.
- CHMP treba nastaviti komunicirati s relevantnim dionicima te inicijativama na međunarodnoj i europskoj razini koji sudjeluju u razvoju metodologije procjene rizika i koristi primjene lijeka (8).

3.4. Farmakovigilancijske aktivnosti i procesi praćenja sigurnosnog profila lijeka

Europska regulatorna tijela odlučuju o odobravanju lijekova nakon ocjene njihove koristi i rizika na temelju rezultata kliničkih ispitivanja i laboratorijskih testiranja. Samo lijekovi za koje je dokazano da im je korist veća od rizika mogu se staviti u promet. To bolesnicima osigurava pristup potrebnom liječenju bez izlaganja neprihvatljivim nuspojavama.

Klinička ispitivanja obično uključuju ograničeni broj bolesnika tijekom definiranog vremenskog razdoblja u kontroliranim uvjetima. U stvarnom će životu veća i raznolikija skupina bolesnika koristit lijek. Takvi bolesnici mogu imati druge bolesti i mogu uzimati druge lijekove. Neke manje česte nuspojave mogu se uočiti samo nakon što veći broj osoba duže vrijeme koristi lijek. Zbog toga je ključno nastaviti nadzor sigurnost svih lijekova dok se nalaze na tržištu.

Podaci prikupljeni tijekom pred-marketinške faze razvoja lijeka (pretklinička i klinička ispitivanja) ne mogu predvidjeti sve nuspojave koje se mogu pojaviti nakon što lijek dođe u promet. Razlozi su sljedeći:

- Ispitivanja na životinjama ne mogu u potpunosti predvidjeti sigurnost primjene lijeka u ljudi,
- Ispitanici koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima su odabrani, uvjeti za primjenu su drugačiji nego u uobičajenoj kliničkoj praksi (npr. definirana prehrana, definirana fizička aktivnost, ispitanici ne uzimaju istovremeno druge lijekove, nemaju druge bolesti), trajanje i broj ispitanika su ograničeni,
- Do stavljanja lijeka na tržište zbog ograničenog broja bolesnika koji su lijek uzimali tijekom ispitivanja mogle su biti uočene jedino češće nuspojave,
- Podaci o rijetkim nuspojavama, toksičnim učincima, dugotrajnoj uporabi lijeka, uporabi lijeka u posebnim skupinama bolesnika (poput djece, starijih osoba, bubrežnih ili jetrenih bolesnika) ili o međusobnim interakcijama lijekova nepotpuni su ili nisu uopće dostupni (15).

Kontinuirana procjena omjera rizika i koristi primjene lijekova neophodan je dio procesa čiji je krajnji cilj dostupnost sigurnijih i djelotvornijih lijekova pacijentima. Postmarketinško praćenje sigurnosti primjene lijeka od posebne je važnosti za uočavanje ozbiljnih nuspojava niske učestalosti i nuspojava koje se pojavljuju nakon dugotrajne primjene lijeka ili s odgodom.

U nastavku je naveden pregled farmakovigilancijskih aktivnosti i procesa koji se odnose na praćenje sigurnosnog profila lijeka: praćenje sigurnosnih signala, postupak ocjene PSUR-a ili PSUSA postupak, provođenje arbitražnih postupaka, sustav upravljanja rizicima, sustav

provođenja dodatnog praćenja lijekova, provođenje ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet te prijavljivanje sumnji na nuspojave.

3.4.1. Postupanje sa signalom

Signal se definira kao informacija koja proizlazi iz jednog ili više izvora (uključujući opservaciju i eksperiment) koja sugerira novu potencijalnu povezanost ili novi aspekt već poznate povezanosti između intervencije i događaja ili više srodnih događaja, bilo štetnih ili korisnih za koje se procjenjuje da postoji vjerojatnost koja opravdava provjereno djelovanje (16).

Sigurnosni signal je informacija o novom ili poznatom štetnom događaju koji je potencijalno uzrokovan primjenom lijeka, a temeljem kojeg se pokreće dodatna istraga. Prisutnost sigurnosnog signala ne potvrđuje povezanost lijeka i prijavljenog štetnog događaja. Štetni događaj može biti simptom druge bolesti ili uzrokovan drugim lijekom koji bolesnik uzima. Stoga je ocjena sigurnosnih signala nužna kako bi se utvrdilo postoji li uzročno-posljedična povezanost između primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja. Ocjena sigurnosnih signala dio je rutinskih farmakovigilancijskih aktivnosti kroz koje se aktivno prati i upravlja omjerom koristi i rizika lijeka. Signali se prikupljaju iz različitih izvora, uključujući spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave, klinička ispitivanja i znanstvenu literaturu. Važan izvor signala je EudraVigilance, europska baza nuspojava lijekova.

EMA i nacionalna regulatorna tijela država članica EU kontinuirano prate podatke dostupne u bazi EudraVigilance kako bi se utvrdilo postoje li novi rizici, jesu li se postojeći rizici promijenili i imaju li ti rizici utjecaj na omjer koristi i rizika lijeka. Regulatorna tijela na nacionalnoj razini provode detekciju signala za one djelatne tvari koje imaju odobrenje za

stavljanje u promet u pojedinoj državi članici. Dodatno je na europskoj razini određena lista djelatnih tvari s dodijeljenim vodećim zemljama članicama EU, zaduženima za praćenje podataka u bazi EudraVigilance, a s ciljem validacije i potvrđivanja signala. Države članice kroz sudjelovanje u radu Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee,* PRAC) EMA-e ocjenjuju sve potencijalne signale. Postupanje sa signalima (engl. *signal management*) obuhvaća analizu, raspoređivanje po važnosti te ocjenu signala, nakon čega PRAC donosi preporuke. Preporuke se mogu odnositi na bilo koji lijek odobren za stavljanje u promet u EU-u, uključujući lijekove odobrene nacionalnim i centraliziranim postupkom.

Ako se uzročno-posljedična povezanost potvrdi ili ocijeni vjerojatnom, PRAC može zatražiti dodatne informacije od nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijekova na koje se signal odnosi. Preporuka PRAC-a u pravilu uključuje provođenje regulatornih radnji, poput uvođenja novih informacija u sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics,* SmPC) i uputu o lijeku (engl. *Patient Information Leaflet,* PL). U slučaju kad je riječ o centralizirano odobrenom lijeku, preporuke PRAC-a se prosljeđuju na usvajanje CHMP. Za nacionalno odobrene lijekove preporuke PRAC-a se prosljeđuju Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (engl. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure, Human Medicinal Products,* CMDh) (17).

Proces postupanja sa signalom uključuje niz aktivnosti koje se provode kako bi se odredilo radi li se o novom riziku povezanom s djelatnom tvari ili lijekom ili se poznati rizik promijenio. Proces upravljanja signalima možemo podijeliti na njihovo otkrivanje (detekciju), potvrđivanje (validaciju), određivanje važnosti (prioritizaciju) te naposljetku njihovo vrednovanje (evaluaciju) (18).

- **Otkrivanje (detekcija) signala**

Izvori iz kojih se signali mogu detektirati različiti su te obuhvaćaju sve informacije vezane uz primjenu lijeka uključujući podatke o kakvoći, kliničke, nekliničke, farmakovigilancijske i farmakoepidemiološke podatke. Detekcija signala provodi se na informacijama prikupljenim iz spontanih prijava nuspojava, nuspojava prikupljenih u bazama ili objavljenoj znanstvenoj literaturi te na kliničkim i neintervencijskim studijama. U konačnici se kritički osvrt na sve prikupljene podatke te zaključci i mjere koje nositelj odobrenja na temelju njih poduzima ili predlaže prezentiraju regulatornim agencijama u periodičkim izvješćima o sigurnosti lijekova ili u planovima upravljanja rizicima. Aktivnu detekciju signala provode farmaceutske kompanije, ali i regulatorna tijela koja nadziru sigurnost lijekova. U potrazi za mogućim signalima razlikujemo kvalitativnu i kvantitativnu metodu detekcije. Kvalitativna metoda podrazumijeva sistematičnu analizu informacija prikupljenih iz dostupnih izvora, pri čemu se važnost pridaje vjerodostojnosti i kvaliteti informacija, a ne učestalosti pojavljivanja neke nuspojave. Kvalitativna analiza ne znači nužno da se signal često spominje u pregledanim izvorima, već se čak i na jednome dobro opisanom slučaju, koji uvjerljivo sugerira povezanost lijeka sa štetnim događajem, može pokrenuti sigurnosna istraga (18) (19).

- **Potvrđivanje (validacija) signala**

Nakon detekcije signal se mora potvrditi, odnosno validirati. Budući da se detekcija može raditi i automatski, putem programa koji statističkim metodama izdvajaju potencijalne signale, njihova vjerodostojnost dodatno se provjerava da bi se utvrdilo je li pronađeni statistički podatak u skladu s već poznatim znanjem o lijeku. Provjerom slučajeva koji su primljeni na danu kombinaciju nuspojave i lijeka te preliminarnim pretraživanjem literature dobiva se početna slika o istraženosti i dokumentiranosti nuspojave i lijeka. Ako nisu nađene nikakve dodatne informacije u literaturi, a zaprimljeni slučajevi ne sadržavaju dovoljno

informacija za potvrđivanje, odnosno odbacivanje uzročno-posljedične veze, potencijalni se signal „odbacuje“. Međutim, ako se pretragom literature nađu navodi o postojanju kombinacije lijeka i nuspojave te se u prijavljenim slučajevima nalazi dovoljno informacija za procjenu uzročno-posljedične veze, signal se proglašava „otvorenim“ (18) (19).

- **Određivanje važnosti (prioritizacija) signala**

Svi validirani signali moraju se u što kraćem roku evaluirati, a kako se često istodobno detektira mnoštvo potencijalnih signala, određuje se važnost signala odnosno provodi se prioritizacija koje od njih treba evaluirati prve. U procesu prioritizacije u obzir se uzimaju priroda nuspojave, odnosno njezina ozbiljnost, reverzibilnost, mogućnost za njezinu prevenciju i njezin ishod te utjecaj nuspojave na pojedince i opću populaciju (18) (19).

- **Vrednovanje (evaluacija) signala i preporuke za akciju**

Evaluacija signala podrazumijeva detaljnu analizu svih raspoloživih materijala, radi utvrđivanja postojanja ili odsutnosti dokaza o povezanosti nuspojave s lijekom. Pomni pregled dotad objavljene stručne literature, temeljita analiza prijavljenih slučajeva, analize opisanosti te nuspojave s drugim lijekovima iz iste klase, pregledavanje obrađenih signala iz iste klase od regulatornih tijela i analiza mehanizma nastanka nuspojave te farmakokinetičkog i farmakodinamičkog profila lijeka, omogućuju cjelovito shvaćanje prirode signala i donošenje odluke o njegovu prihvaćanju. Ako prikupljena dokumentacija sadržava i druge čvrste dokaze o uzročno-posljedičnoj vezi između lijeka i nuspojave, signal se „zatvara“ i proglašava rizikom te se informacija o novootkrivenom riziku predlaže za unos u sve Sažetke opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku. No, postoje i slučajevi kada se uzročno-posljedična veza ne može dokazati, bilo zato što ona doista ne postoji ili zbog toga što je kvaliteta prikupljenih podataka nedovoljna da bi se povezanost između nuspojave i lijeka dokazala. U oba slučaja takav se signal zatvara i odbacuje, s mogućnošću da se nakon zaprimanja dodatnih

informacija takav signal ponovo „otvara“ i ponovno evaluira, a zaključci korigiraju u skladu s novim informacijama/dokazima. Budući da se u području farmakovigilancije često ne barata čvrstim dokazima, konačne odluke ovise o mišljenju stručnjaka. A kako je u svaku od tih analiza uključeno više stručnjaka iz farmaceutske kompanije i regulatornih agencija, zna se dogoditi da se njihovi konačni zaključci razlikuju. S ciljem smanjanja razlika u procjenama agencija za lijekove u Europskoj uniji, pri Europskoj agenciji za lijekove osnovano je Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) koje je odgovorno za procjenu sigurnosti lijekova, a čije se preporuke onda primjenjuju na sve zemlje u Europskoj uniji (18) (19).

- **Signali obrađeni od 1. srpnja 2013.godine**

U nastavku su u tablici navedeni signali obrađeni od 01. srpnja 2013. godine te preporuke PRAC-a koje obuhvaćaju djelatne tvari odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj.

Tablica 6. Signali obrađeni od 01. srpnja 2013. godine (17) (20)

Datum sjednice PRAC-a	Djelatna tvar na koju se signal odnosi (EPITT broj)
Sjednice od 3. - 5. rujna 2012. do 8. - 11. srpnja 2013.	- klopidogrel (stečena hemofilija A - 17447), - klopidogrel (križna preosjetljivost s tiklopidinom - 13830) - klopidogrel (eozinofilna pneumonija - 16235), - docetaksel (Ozbiljne i teške interakcije lijeka involvirane s CYP3A4 (sok od grejpfruta i dronedaron) - 15433), - filgrastim, pegfilgrastim (sindrom kapilarnog curenja i sindrom otpuštanja citokina - 16899), - mirtazapin (Pankreatitis - 16715), - tamsulozin (Sindrom suhih usta - 17622),

	- temozolomid (Zatajenje jetre - 16857), - tiotropijev bromid (Anafilaktička reakcija - 17305), - tramadol (Hipoglikemija - 17404)
2. - 5. rujna 2013.	- Na sjednici nije bilo preporuka koje bi obuhvaćale djelatne tvari odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj / Na sjednici nije bilo preporuka za prijavu izmjena u dokumentaciji o lijeku
7. - 10. listopada 2013.	- doksiciklin (Foto-oniholiza - 17674)
4. - 7. studenog 2013.	- leflunomid (reakcije na lijekove s eozinofilijom i sistemskom reakcijom - 17693), - lenograstim (sindrom kapilarnog curenja - 17586), - levetiracetam (Hiponatremija i neprimjerena sekrecija antidiuretskog hormona - 17450)
2. - 5. prosinca 2013.	- Na sjednici nije bilo preporuka koje bi obuhvaćale djelatne tvari odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj / Na sjednici nije bilo preporuka za prijavu izmjena u dokumentaciji o lijeku
6. - 9. siječnja 2014.	- triamcinolonacetonid suspenzija za injekciju (postmenopauzalna hemoragija - 17616)
3. - 6. veljače 2014.	- amiodaron (karcinogenost - 17699), - interferon beta (Trombocitna mikroangiopatija - 17653), - paracetamol (Izloženost lijeku tijekom trudnoće Stevens-Johnson sindrom izazvan lijekom, toksična epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematoza pustuloza - 17744)
3. - 6. ožujka 2014.	- goserelin (Dugotrajno crvenilo i hiperhidroza - 17698)

7. - 10. travnja 2014.	- klindamicin (Interakcije s varfarinom koje dovode do povećanja INR-a - 17700), - fentanil transdermalni flasteri (Slučajno izlaganje - 17778), - intrauterini sustav s postupnim oslobađanjem levonorgestrela (IUS) (Rizik od perforacije uterusa - 2706), - simvastatin (rizik od miopatije i rabdomiolize povezan sa visokim dozama - 13849)
5. - 8. svibnja 2014.	- Na sjednici nije bilo preporuka koje bi obuhvaćale djelatne tvari odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj / Na sjednici nije bilo preporuka za prijavu izmjena u dokumentaciji o lijeku
10. - 13. lipnja 2014.	- fluorokinoloni za sistemsku primjenu (odvajanje retine - 15914), - mofetilmikofenolat, mikofenolna kiselina (bronhiektazija i hipogamaglobulinemija - 17760)
7. - 10. srpnja 2014.	- bupropion (pancitopenija - 17727)
8. - 11. rujna 2014.	- terapija deprivacije androgena (prolongacija QT intervala zbog dugotrajne primjene - 13886), - imatinib (smanjena procijenjena glomerularna filtracija - 17946), - leuprorelin (medikacijska pogreška – pogrešna tehnika u postupku primjene lijeka - 17753)
6. - 9. listopada 2014.	- Na sjednici nije bilo preporuka koje bi obuhvaćale djelatne tvari odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj / Na sjednici nije bilo preporuka za prijavu izmjena u dokumentaciji o lijeku

3. - 6. studenog 2014.	- leuprorelin (medikacijska pogreška – pogrešna tehnika u postupku primjene lijeka - 17753)
1. - 4. prosinca 2014.	- Na sjednici nije bilo preporuka koje bi obuhvaćale djelatne tvari odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj / Na sjednici nije bilo preporuka za prijavu izmjena u dokumentaciji o lijeku
6. - 9. siječnja 2015.	- atorvastatin, fluvastatin, simvastatin (imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM) - 18140), - gadodiamid, gadopentetatna kiselina (nefrogena sistemska fibroza u bolesnika s akutnom ozljedom bubrega - 408), - litij (solidni tumori bubrega - 18090), - paroksetin (agresija - 18089), - valproat i srodne tvari (mitohondrijska toksičnost - 17956)
9. - 12. veljače 2015.	- amiodaron (sindrom neodgovarajućeg iz lučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) - 18091), - aripiprazol (hiperprolaktinemija - 18086)
9. - 12. ožujka 2015.	- aripiprazol (agresija i povezani događaji - 18127)
7. - 10. travnja 2015.	- daklatazvir, sofosbuvir, sofosbuvir, ledipasvir (aritmija - 18177), - interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, peginterferon beta-1a (plućna arterijska hipertenzija - 18059), - trabektedin (sindrom kapilarnog curenja - 18115)
4. - 7. svibnja 2015.	- fingolimod (progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) - 18241), - latanoprost - Xalatan (povećani broj prijava poremećaja oka, posebice nadraženosti oka, nakon promjene formulacije -

	18068), - leflunomid (kolitis - 18189), - natalizumab (anemija - 18137)
8. - 11. lipnja 2015.	- Na sjednici nije bilo preporuka koje bi obuhvaćale djelatne tvari odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj / Na sjednici nije bilo preporuka za prijavu izmjena u dokumentaciji o lijeku
6. - 9. srpnja 2015.	- dekslanzoprazol, esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol (subakutni kožni lupus - 18119), - donepezil (rabdomioliza - 18261)
7. - 10. rujna 2015.	- alendronatna kiselina, kolekalciferol, klodronatna kiselina, etidronatna kiselina, ibandronatna kiselina, neridronatna kiselina, pamidronatna kiselina, risedronatna kiselina, tiludronatna kiselina, zoledronatna kiselina (osteonekroza vanjskog slušnog kanala - 18256) - leflunomid (plućna hipertenzija - 18221) - tioktatna kiselina (autoimuni inzulinski sindrom - 18406) - trabektedin (sindrom kapilarnog curenja - 18115)
5. - 8. listopada 2015.	- Na sjednici nije bilo preporuka koje bi obuhvaćale djelatne tvari odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj / Na sjednici nije bilo preporuka za prijavu izmjena u dokumentaciji o lijeku
3. - 6. studenoga 2015.	- Na sjednici nije bilo preporuka koje bi obuhvaćale djelatne tvari odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj / Na sjednici nije bilo preporuka za prijavu izmjena u dokumentaciji o lijeku

30. studenog - 3. prosinca 2015.	- Lijekovi za hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) koji nisu farmaceutski oblici za vaginalnu uporabu, a sadrže estrogene ili kombinaciju estrogena i progestagena (povećani rizik od nastanka raka jajnika - 18258)
11. - 14. siječnja 2016.	- Na sjednici nije bilo preporuka koje bi obuhvaćale djelatne tvari odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj / Na sjednici nije bilo preporuka za prijavu izmjena u dokumentaciji o lijeku
8. - 11. veljače 2016.	- Inhibitori Bcr-abl tirozin kinaze: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib (ponovna aktivacija virusa hepatitisa B (HBV) - 18405) - levodopa/karbidopa (intestinalni gel, intususcepcija - 18424) - mitotan (poremećaji spolnih hormona i razvoj makrocista na jajnicima - 18301)
14. - 17. ožujka 2016.	- aksitinib (nefrotski sindrom - 18484) - merkaptopurin; azatioprin (limfoproliferativni poremećaji - 18503) - tigeciklin (hipofibrinogenemija - 18479)
11. - 14. travnja 2016.	- olanzapin (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) - 18534)
10. - 13. svibnja 2016.	- natalizumab (nekrotizirajući retinitis -18605) - varfarin (kalcifilaksija - 18545)
6. - 9. lipnja 2016.	- riocigvat (povećana smrtnost i ozbiljni štetni događaji u bolesnika s plućnom hipertenzijom (PH) povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (IIP) u jednom kliničkom ispitivanju - 18681)

4. - 8. srpnja 2016.	- željezov sulfat (ulceracija u ustima - 18623) - inhibitori protonske pumpe: dekslanzoprazol, esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol i rabeprazol (povišene razine cirkulirajućeg kromogranina A - EPITT br. 18614)
30. kolovoza - 2. rujna 2016.	- agomelatin (urinarna retencija - 18637) - boceprevir, daklatasvir, dasabuvir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, simeprevir, sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir (interakcija između protuvirusnih lijekova s izravnim djelovanjem i antagonista vitamina K koja dovodi do smanjenja međunarodnog normaliziranog omjera (INR) - 18654), - lijekovi koji sadržavaju kobicistat: kobicistat, kobicistat/atazanavirsulfat, kobicistat/darunavir, kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid, kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat (interakcija lijekova s kortikosteroidima koja dovodi do adrenalne supresije - 18647) - iomeprol (hemoliza - 18625)
26. - 29. rujna 2016.	- levetiracetam, oralna otopina (medikacijske pogreške povezane sa slučajnim predoziranjem - 10519) - metronidazol (teška jetrena i neurološka toksičnost u bolesnika s Cockayneovim sindromom - 18663)
24. - 27. listopada 2016.	- kobicistat, kobicistat/atazanavirsulfat, kobicistat/darunavir, kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid, kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat (interakcija lijekova s kortikosteroidima koja dovodi do adrenalne supresije - 18647)

	- flukloksacilin (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) - 18773) - olanzapin (sindrom nemirnih nogu - 18659)
28. studenog - 1. prosinca 2016.	- acenokumarol, fenprokumon, fluindion, fenindion (kalcifilaksija - 18710) - metilfenidat (prijapizam - 18719) - inhibitori protonske pumpe: dekslanzoprazol, esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol (želučani polipi - 18725) - vildagliptin, vildagliptin/metformin (pemfigoid - 18692)
9. - 12. siječnja 2017.	- azacitidin (perikarditis i perikardijalni izljev - 18733) - propofol, valproat (farmakokinetička interakcija lijekova koja rezultira povećanim izlaganjem propofolu - 18696)
6. - 9. veljače 2017.	- flukonazol (spontani pobačaj i mrtvorođenje - 18666) - nivolumab (pemfigoid - 18759)
6. - 9. ožujka 2017.	- loperamid (ozbiljni kardiološki događaji kod primjene velikih doza loperamida prilikom zlouporabe i nepravilne primjene - 18339) - nivolumab, pembrolizumab (odbacivanje transplantiranog organa - 18781)
3. - 6. travnja 2017.	- albiglutid (akutna ozljeda bubrega - 18778) - leflunomid, teriflunomid (lažno smanjene razina ioniziranog kalcija - 18787) - temozolomid (herpesni meningoencefalitis - 18785)

2. - 5. svibnja 2017.	- brentuksimab vedotin (reaktivacija citomegalovirusa (CMV) - 18799) - inzulini u napunjenim brizgalicama ili u ulošku (18893)
6. - 9. lipnja 2017.	- gabapentin (respiratorna depresija bez istodobne primjene opioida - 18814)
3. - 6. srpnja 2017.	- amoksicilin, amoksicilin/klavulanska kiselina (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) - 18802) - ciprofloksacin, meropenem (inkompatibilnost koja dovodi do moguće precipitacije pri istodobnoj intravenskoj primjeni - 18790) - darbepoetin alfa, epoetin alfa, epoetin beta, epoetin theta, epoetin zeta, metoksi polietilenglikol-epoetin beta (teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) - 18846), - fulvestrant (anafilaktička reakcija - 18832) - intravenske tekućine koje sadrže elektrolite i/ili ugljikohidrate (hiponatrijemija - 18631) - prednizolon, prednizon (inducirana sklerodermijska renalna kriza - 18888)
29. kolovoza - 1. rujna 2017.	- mesalazin (rizik od reakcija fotoosjetljivosti - 18869) - pramipeksol (distonija - 18866)
25. - 29. rujna 2017.	- acetazolamid (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) - 18892) - azitromicin, klaritromicin, eritromicin, roksitromicin (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) - 18891) - kladribin (progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) - 18875)

	- desloratadin, loratadin (povećana tjelesna težina u djece - 18906) doksiciklin (Jarisch-Herxheimerova reakcija izazvana doksiciklinom - 18937) - flukloksacilin (metabolička acidoza s povišenim anionskim procjepom (HAGMA) - 18844)
23. - 26. listopada 2017.	- Na sjednici nije bilo preporuka koje bi obuhvaćale djelatne tvari odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj / Na sjednici nije bilo preporuka za prijavu izmjena u dokumentaciji o lijeku
27. - 30. studenoga 2017.	- inzulin (napunjene brizgalice i ulošci): inzulin aspart, goveđi inzulin, inzulin degludek, inzulin degludek/inzulin aspart, inzulin degludek/liraglutid, inzulin detemir, inzulin glargin, inzulin glulizin, humani inzulin (rDNK), humani inzulin/inzulin izofan, inzulin lispro, svinjski inzulin (potencijalni povećani rizik od medikacijske pogreške povezane s izvlačenjem inzulina iz napunjenih brizgalica i uložaka, koja uzrokuje disglikemiju - 18893) - tofacitinib (angioedem - 18904)

- **Uvrštavanje preporuka PRAC-a donesenih temeljem ocjene sigurnosnog signala u Republici Hrvatskoj**

EMA na svojim internetskim stranicama na mjesečnoj bazi objavljuje preporuke Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) koje su donesene na temelju ocjene sigurnosnih signala te prijevode tekstova preporuka na sve službene jezike Europske unije

(EU). Tekst preporuka potrebno je uvrstiti u informacije o lijeku, a odnosi se na lijekove odobrene nacionalnim i centraliziranim postupkom (20).

Nositelji odobrenja dužni su održavati informacije o lijeku u skladu s trenutnim znanstvenim spoznajama sukladno članku 16(3) Uredbe (EZ) broj 726/2004 i članku 23(3) Direktive 2001/83/EZ (7) (21). U slučajevima u kojima preporuke PRAC-a uključuju provođenje regulatornog postupka, poput uvođenja novih informacija u sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) i uputu o lijeku (PL), nositelji odobrenja obvezni su podnijeti zahtjev za izmjenu u dokumentaciji o lijeku. Obveza prijavljivanja izmjene u dokumentaciji o lijeku HALMED-u odnosi se na lijekove odobrene nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj, koji sadrže djelatne tvari za koje usvojena preporuka PRAC-a uključuje izmjenu informacija o lijeku.

Sukladno preporukama Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), izmjenu u dokumentaciji o lijeku potrebno je klasificirati kao:

- tip IAin C.I.z - u slučaju uvrštavanja dogovorenog teksta na hrvatskom jeziku navedenog u prijevodu preporuke PRAC-a,
- tip IB C.I.z - u slučaju uvrštavanja dogovorenog teksta objavljenog na engleskom jeziku koji je nositelj odobrenja preveo na hrvatski jezik (samo onda kada nije dostupan dogovoreni tekst na hrvatskom jeziku),
- tip II C.I.z - u slučaju kada se uz uvrštavanje dogovorenog teksta dostavljaju dodatni podaci (22) (23).

Rok za podnošenje zahtjeva za izmjenu u dokumentaciji o lijeku naveden je u preporuci PRAC-a.

3.4.2. Postupak ocjene PSUR-a

Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report*, PSUR) je izvješće o sigurnosti lijeka koje sadrži sveobuhvatnu i kritičku analizu omjera koristi i rizika primjene lijeka uzimajući u obzir sve dostupne podatke, a predaje ga nositelj odobrenja u određenim vremenskim razmacima nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (3).

Nositelj odobrenja obvezan je izrađivati PSUR-eve sukladno Smjernici o dobroj farmakovigilancijskoj praksi (GVP) Modul VII – Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR) (*Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report*) (24). Učestalost podnošenja PSUR-a definirana je tzv. EURD listom. EURD lista (engl. *European Union reference dates list*) je referentni popis datuma Europske unije (EU) odnosno popis djelatnih tvari i kombinacija djelatnih tvari s definiranim datumima i učestalošću podnošenja PSUR-a, u skladu s odlukama Povjerenstva za humane lijekove (CHMP) i Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), a na temelju savjeta Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) (3).

Postupak ocjene PSUR-a ili PSUSA postupak (engl. *PSUR Single Assessment Procedure*) ili jedinstvena EU ocjena PSUR-a, zajednička je ocjena PSUR-a svih lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari, čiji su učestalost i datum podnošenja PSUR-a međusobno usklađeni putem EURD liste, neovisno o načinu na koji im je dano odobrenje putem centraliziranog postupka ili nacionalnog postupka.

PSUR unutar PSUSA postupka zajednički ocjenjuje PRAC ili država članica EU-a koju imenuje CMDh. U postupku ocjene izrađuje se jedinstveno izvješće koje sadrži kritičku ocjenu informacija iz dostavljenog PSUR-a s ciljem utvrđivanja je li se izmijenio omjer

koristi i rizika te jesu li potrebne izmjene odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Izvješće o ocjeni obuhvaća sve nositelje odobrenja lijekova uključenih u postupak (25) (26).

Za PSUSA postupke koji obuhvaćaju lijekove odobrene centraliziranim postupkom, kao i za PSUSA postupke koji zajednički obuhvaćaju lijekove odobrene nacionalnim postupkom i lijekove odobrene centraliziranim postupkom, ishod postupka objavljuje Europska komisija.

- **Uvrštavanje ishoda nakon završetka PSUSA postupka u Republici Hrvatskoj**

Ukoliko ishod PSUSA postupka zahtijeva izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nositelji odobrenja za lijekove koji sadrže djelatnu tvar ili kombinaciju djelatnih tvari obuhvaćenu postupkom, trebaju podnijeti zahtjev za izmjenu odobrenja kako bi odobrenje uskladili s ishodom PSUSA ocjene, čak i ako njihov lijek nije bio izravno uključen u sam postupak (generički lijekovi ili lijekovi provjerene medicinske uporabe), a temeljem odredbi članku 23. Direktive 2001/83/EZ) i članka 16. Uredbe (EZ) br. 726/2004 (7) (21).

Za lijekove odobrene nacionalnim postupkom uključene u PSUSA postupke koji zajednički obuhvaćaju lijekove odobrene nacionalnim postupkom i lijekove odobrene centraliziranim postupkom, nositelji odobrenja trebaju nadležnom tijelu podnijeti zahtjev za izmjenu u dokumentaciji o lijeku, u roku od deset dana od objave Odluke Europske komisije u skladu s važećom smjernicom o klasifikaciji izmjena u Europskoj uniji.

Za generičke lijekove i druge lijekove, koji nisu obuhvaćeni samim PSUSA postupkom, nositelji odobrenja trebaju podnijeti zahtjev za izmjenu u dokumentaciji o lijeku nacionalnom nadležnom tijelu u roku od 60 dana od objave Odluke Europske komisije.

Za PSUSA postupke koji obuhvaćaju isključivo lijekove odobrene nacionalnim postupkom rok za podnošenje zahtjeva za izmjenu u dokumentaciji o lijeku naveden je u dokumentu

"CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation".

Izmjenu u dokumentaciji o lijeku potrebno je klasificirati kao:

- tip IAin C.I.3.a - u slučaju kada zbog uvrštavanja dogovorenog teksta na hrvatskom jeziku u informacije o lijeku nije potrebna njihove dodatna prilagodba zadnje odobrene verzije;
- tip IB C.I.3.z - u slučaju kada je zadnju odobrenu verziju teksta informacija o lijeku potrebno prilagoditi dogovorenom tekstu koji se uvrštava;
- tip II C.I.3.z - u slučaju kada se izmjenom uz uvrštavanje dogovorenog teksta dostavljaju i dodatni podaci koje je potrebno ocijeniti (27).

3.4.3. Arbitražni postupci

Arbitražni postupak (engl. *referral*) je postupak koji se pokreće u svrhu rješavanja pitanja vezanih uz sigurnost ili omjer koristi i rizika za jedan lijek ili skupinu lijekova na razini Europske unije. Arbitražni postupak je zapravo postupak rješavanja neslaganja među državama članicama glede tih važnih pitanja. U arbitražnom postupku EMA provodi znanstvenu ocjenu i daje preporuku za harmonizaciju unutar EU. Cilj provođenja arbitražnih postupaka je postizanje pravovremenog i harmoniziranog ishoda, koji je primjenjiv i obvezujući u svim državama članicama Europske unije**.**

Postoji veliki broj razloga za pokretanjem arbitražnog postupka, od brige po pitanju sigurnosti klase lijekova do nesuglasica među državama članica oko primjene lijeka:

- PRAC donosi preporuke za arbitražne postupke vezane uz sigurnost, koje zatim prosljeđuje CHMP-u (lijekovi odobreni centraliziranim postupkom), ili CMDh-u (lijekovi odobrene nacionalnim postupkom) na donošenje finalne odluke.

- Sve druge arbitražne postupke za humane lijekove procjenjuje samo CHMP.

Arbitražni postupak mogu pokrenuti agencije za lijekove država članica EU-a, Europska komisija ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Arbitražni postupak ocjenjuje se na razini povjerenstava koje djeluju pri EMA-i, a koja se sastoje od predstavnika država članica. Za većinu arbitražnih postupaka Europska komisija donosi Odluku za mjere prema preporuci EMA-e koju moraju implementirati države članice (28).

Mogući ishodi arbitražnog postupka:

- nije potrebna nikakva dodatna akcija,
- nositelj odobrenja treba provesti dodatnu procjenu podataka,
- nositelj odobrenja treba provesti PASS (ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet),
- dodatne mjere minimizacije rizika (Pismo zdravstvenim radnicima, edukacijski materijali i dr.),
- izmjena odobrenja (uvrštavanje dogovorenog teksta u informacije o lijeku),
- suspenzija ili ukidanje odobrenja.

U nastavku u tablici su prikazane vrste arbitražnih postupaka.

Tablica 7. Vrste arbitražnih postupaka (28)

Sigurnosna pitanja	
Članak 107i Direktive 2001/83/EZ	Lijekovi: odobreni centraliziranim postupkom, postupakom međusobnog priznavanja, decentraliziranim

„*Urgent Union procedure*“	postupkom i nacionalnim postupkom Problem: sigurnosno pitanje, potrebna hitna intervencija Inicijator: zemlje članice, Europska komisija Napomena: razmatranje suspenzije, ukidanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, zabranu opskrbe lijekom, velike izmjene odobrenja kao što su ukidanje indikacije, smanjenje preporučene doze ili nove kontraindikacije
Sigurnosna pitanja, pitanja kakvoće, proizvodnje ili djelotvornosti	
Članak 20. **Uredbe (EZ) broj 726/2004** **„*Referral of CAPs*”**	Lijekovi: odobreni centraliziranim postupkom Problem: pitanja u proizvodnji ili sigurnosna pitanja Inicijator: zemlje članice, Europska komisija
Članak 31. Direktive 2001/83/EZ **„*Union interest referral*”**	Lijekovi: odobreni centraliziranim postupkom, postupkom međusobnog priznavanja, decentraliziranim postupkom i nacionalnim postupkom Problem: kakvoća, sigurnost, djelotvornost Inicijator: zemlje članice, Europska komisija, nositelji odobrenja Napomena: Potpuno ili djelomično harmonizirane informacije o lijeku
Pitanja vezana uz lijekove za pedijatrijsku populaciju	
Članak 29. **Uredbe (EZ) 1901/2006**	Lijekovi: odobreni postupkom međusobnog priznavanja, decentraliziranim postupkom i nacionalnim postupkom

Lijekovi za pedijatrijsku primjenu	Problem: primjena u djece Inicijator: nositelj odobrenja Napomena: nova indikacija, novi farmaceutski oblik ili novi put primjene u djece
Usklađivanje, postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak	
Članak 13. **Uredbe (EZ) br. 1234/2008**	Lijekovi: odobreni postupkom međusobnog priznavanja, decentraliziranim postupkom Problem: izmjena tip II Inicijator: zemlje članice Napomena: Neslaganje između zemalja sudionica u postupku
Članak 29(4). Direktive 2001/83/EZ **„*MRP and DCP referral*"**	Lijekovi: odobreni postupkom međusobnog priznavanja, decentraliziranim postupkom Problem: potencijalno ozbiljan rizik za javno zdravlje Inicijator: zemlje članice Napomena: Neslaganje između zemalja sudionica u postupku
Članak 30. Direktive 2001/83/EZ **„*Harmonisation referral*"**	Lijekovi: odobreni postupkom međusobnog priznavanja, decentraliziranim postupkom i nacionalnim postupkom Problem: razlike u indikacijama, kontraindikacijama, doziranju Inicijator: zemlje članice, Europska komisija, nositelj odobrenja Napomena: Harmonizacija informacija o lijeku u EU

Primjer jednog od kompleksnijih arbitražnih postupaka, s obzirom na broj lijekova koji je postupak obuhvaćao, je arbitražni postupak prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove za primjenu kod ljudi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (broj postupka EMEA/H/A-31/1370). PRAC je razmotrio postupak sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ pokrenut od strane Italije nakon pojavljivanja novog dokaza o djelotvornosti i sigurnosti dualne terapije inhibicije RAS-a putem kombinirane primjene inhibitora ACE-a, inhibitora receptora angiotenzina II ili aliskirena, kako bi se utvrdilo trebaju li se poduzeti regulatorne mjere u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet lijeka uključenog u ovaj postupak. Kao posljedicu PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji djeluju na RAS ostaje povoljan ukoliko se njihove informacije o proizvodu pregledaju kako bi se prikazale zabrinutosti povezane s dualnom terapijom inhibicije RAS-a. Razmatrajući predmet, PRAC je stoga preporučio izmjenu odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji djeluju na RAS (29).

Navedeni postupak je obuhvaćao lijekove koje pripadaju farmakoterapijskoj skupini lijekova koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (ATK oznaka: C09) i sadrže sljedeće djelatne tvari: enalapril, fosinopril, lizinopril, trandolapril, perindopril, ramipril, cilazapril, kvinapril, zofenopril, losartan, valsartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan i kandesartan.

- **HALMED prvi put od ulaska u EU pokrenuo arbitražni postupak za ocjenu sigurnosti lijeka**

U studenom 2016. godine HALMED je, prvi put od ulaska u Europsku uniju, pokrenuo arbitražni postupak za ocjenu sigurnosti lijeka prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ. Arbitražni postupak koji je HALMED pokrenuo odnosi se na dio lijekova koji se u obliku injekcije primjenjuju u liječenju akutnih alergijskih reakcija, čija je djelatna tvar kortikosteroid metilprednizolon. Postupak je pokrenut na temelju prijava nuspojava iz

Hrvatske, u kojima su opisane teške i po život opasne alergijske reakcije nakon primjene lijeka, a koje su se javile u bolesnika koji su ovaj lijek primili u liječenju alergijskih stanja. HALMED je od prijavitelja dobio i dodatne vrijedne informacije o bolesnicima za koje se ustanovilo da su bili alergični na proteine kravljeg mlijeka. Na temelju toga postavljena je sumnja da je alergijska reakcija koja se javila nakon primjene lijeka bila uzrokovana tragovima proteina kravljeg mlijeka koje ovi lijekovi mogu sadržavati jer kao pomoćnu tvar sadrže laktozu (mliječni šećer) proizvedenu iz kravljeg mlijeka. To može imati utjecaja na liječenje akutnih reakcija u malog broja visoko osjetljivih bolesnika alergičnih na ove proteine. U takvim okolnostima, reakciju na lijek može se zamijeniti za pogoršanje izvornog stanja zbog kojeg je lijek primijenjen, što može dovesti do primjene dodatne doze lijeka. Alergija na proteine kravljeg mlijeka zahvaća mali postotak populacije (oko 2 do 50 na 1000 osoba) i ne smije ju se zamijeniti s intolerancijom na laktozu, što je odvojeno stanje i manifestira se prvenstveno probavnim tegobama (46).

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) završilo je u srpnju 2017. godine arbitražni postupak za lijekove čija je djelatna tvar metilprednizolon, a koji se primjenjuju u obliku injekcije te kao pomoćnu tvar sadrže laktozu (mliječni šećer). Zbog načina proizvodnje laktoze, ovi lijekovi mogu sadržavati tragove proteina (bjelančevina) kravljeg mlijeka, zbog čega je PRAC preporučio da se od sada ne smiju primjenjivati u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko ili u kojih se sumnja na tu alergiju. Osim toga, PRAC je preporučio da se u bolesnika koji ove lijekove prime u liječenju alergijskih stanja liječenje mora prekinuti ako se nakon njegove primjene simptomi alergije pogoršaju ili ako se pojave novi simptomi. Nadalje, navedeni lijekovi bit će reformulirani na način da ubuduće neće sadržavati laktozu, čime će se ovaj rizik za bolesnike alergične na kravlje mlijeko u potpunosti ukloniti (30).

- **Prijavljivanje izmjena koje su posljedica arbitražnog postupka**

Prijavljivanje izmjena koje su posljedica arbitražnog postupka potrebno je provoditi sukladno smjernici *Recommendation for implementation of Commission Decisions or CMDh agreements following union referral procedures where the marketing authorisation is maintained or varied* (31).

Izmjene je potrebno klasificirati sukladno važećoj smjernici o klasifikaciji izmjena u Europskoj uniji (32).

Izmjenu u dokumentaciji o lijeku potrebno je klasificirati kao:

- tip IAin C.I.1.a – u slučaju kada se radi o uvrštavanju dogovorenog teksta objavljenog u Dodatku II Odluke Europske komisije (za lijekove koji su navedeni u odluci o arbitražnom postupku);
- tip IB C.I.1.a - u slučaju kada je zadnju odobrenu verziju teksta informacija o lijeku potrebno prilagoditi dogovorenom tekstu koji se uvrštava (za lijekove koji su navedeni u odluci o arbitražnom postupku);
- tip IB C.I.1.b - u slučaju kada se radi o uvrštavanju dogovorenog teksta objavljenog u Dodatku II Odluke Europske komisije (za lijekove koji nisu navedeni u odluci o arbitražnom postupku);
- tip II C.I.1.c - u slučaju kada se izmjenom uz uvrštavanje dogovorenog teksta dostavljaju i dodatni podaci koje je potrebno ocijeniti (za lijekove koji nisu navedeni u u odluci o arbitražnom postupku).

Ako je arbitražni postupak završio odlukom Europske komisije, izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku i označivanja moraju biti identične

onima navedenim u Dodatku III Provedbene odluke Europske komisije. Nositelji odobrenja za lijekove koji su navedeni u Odluci Europske komisije su dužni prijaviti odgovarajuće izmjene unutar 10 dana od Odluke Europske komisije. U slučaju da je odluka o arbitražnom postupku donesena konsenzusom Koordinacijske grupe za MRP/DCP (CMDh) nositelji odobrenja za lijekove na koje se odnosio arbitražni postupak dužni su prijaviti odgovarajuće izmjene sukladno rokovima koji su navedeni u Odluci CMDh-a. Za lijekove koji nisu navedeni u odluci o arbitražnom postupku, ali koji sadrže istu djelatnu tvar nositelji odobrenja su dužni prijaviti odgovarajuću izmjenu unutar 90 dana od donošenja pravno obvezujuće odluke (31).

3.4.4. Sustav upravljanja rizikom

Sustav upravljanja rizikom je skup farmakovigilancijskih aktivnosti i intervencija usmjeren na identificiranje, karakteriziranje, prevenciju ili minimalizaciju rizika povezanog s lijekom, uključujući ocjenu učinkovitosti tih aktivnosti i intervencija (3).

Kod upravljanja rizicima postoje tri razine koje su međusobno povezane:

- opis sigurnosnog profila lijeka („*safety specification*“),
- planiranje farmakovigilancijskih aktivnosti da bi se opisali rizici i identificirali novi rizici te povećalo znanje o sigurnosnom profilu lijeka („*pharmacovigilance plan*“),
- planiranje i implementacija minimizacije rizika i procjene učinkovitosti ovih aktivnosti („*risk minimisation plan*“) (33).

Cilj sustava upravljanja rizicima je osigurati da korist primjene lijeka bude veća od rizika za pacijenata ili ciljanu populaciju. Navedeno se može postići kroz povećanje koristi ili smanjenje rizika, a upravljanje rizikom prvenstveno je usmjereno na smanjenje rizika. Ali

treba razmotriti i svaku priliku za povećanjem koristi primjene lijeka, pri čemu je bitno jasno definirati karakteristike onih pacijenata koji bi imalo najveću vjerojatnost da im provedene mjere koriste.

- **Plan upravljanja rizikom**

Plan upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP) je detaljan opis sustava upravljanja rizikom (3). Nositelj odobrenja dužan je uz zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostaviti plan upravljanja rizicima (RMP). To je dokument u kojem su opisani najvažniji poznati i mogući rizici od primjene pojedinog lijeka, mogući nedostaci u postojećim podacima, način na koji se planira doći do podataka koji su još nepoznati te se u njemu navodi na koji će se način spriječiti ili umanjiti svaki pojedini važan rizik povezan s primjenom lijeka. Format i sadržaj RMP-a detaljno su definirani odgovarajućim propisima odnosno Smjernicom o dobroj farmakovigilancijskoj praksi Modul V – Sustav upravljanja rizicima (engl. *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices GVP Module V – Risk Management System*). RMP odobrava nadležno regulatorno tijelo pri postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Navedeni dokument se ažurira tijekom životnog ciklusa lijeka svaki put kada su dostupne nove sigurnosne informacije, koje mogu utjecati na omjer koristi i rizika od primjene lijeka.

Sažetak RMP-a je dio RMP-a u kojemu su na jednostavan način sažete znanstvene i stručne informacije sadržane u čitavom RMP-u. Sažetak uključuje sljedeće dijelove:

- kratki pregled epidemiologije bolesti (informacije o njezinom uzroku, koliko je bolest učestala i koji su dijelovi populacije pogođeni bolešću);
- sažetak prednosti liječenja lijekom, koje su istražene ispitivanjima provedenima za potrebe dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

- opis nepoznanica o prednostima liječenja određenim lijekom (npr. u skupinama bolesnika u kojih nije primjenjivan lijek tijekom kliničkih ispitivanja);
- tablično prikazan popis važnih rizika povezanih s primjenom lijeka;
- tablični prikaz najvažnijih informacija o primjeni lijeka koje trenutno nedostaju i trebaju biti prikupljene (npr. informacije o kroničnoj primjeni lijeka);
- opis dodatnih mjera kojima se osigurava sigurna primjena lijeka;
- popis planiranih ispitivanja čiji je cilj pružiti više informacija o sigurnosti i koristi primjene lijeka.

Sažetak RMP-a namijenjen je zdravstvenim radnicima i bolesnicima ili njihovim skrbnicima koji žele dobiti relevantne i znanstveno provjerene informacije o najvažnijim rizicima povezanima s primjenom pojedinog lijeka. Informacije u sažetku napisane su na jednostavan i razumljiv način te su provjerene i potvrđene od strane nadležnog regulatornog tijela (34).

- **Mjere minimizacije rizika (MMR)**

Mjere minimizacije rizika (engl. *Risk minimisation measures*, MMR) su dodatne mjere koje se uvode kako bi se spriječila ili smanjila mogućnost pojave nuspojava povezanih s izloženošću lijeku ili kako bi se smanjila njihova težina.

MMR se uvode kod pojedinih lijekova čija primjena nosi specifične rizike i koji stoga ne bi mogli biti ili ostati odobreni bez navedenih dodatnih mjera. Mjere minimizacije rizika (MMR) dijele se na rutinske i dodatne. Rutinske MMR (engl. *routine risk minimisation measures*) odnose se na svaki lijek, a čine ih Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) i Uputa o lijeku (PL). Rutinske mjere uključuju i način izdavanja lijeka, upozorenje na kutiji lijeka, sužavanje indikacije, veličine i dizajn pakiranja (35).

Međutim, za neke lijekove osnovne mjere minimizacije rizika nisu dovoljne te su potrebne dodatne mjere minimizacije rizika (engl. *additional risk minimization measures).* Dodatne mjere minimizacije rizika uvode se kod nekih lijekova čija primjerna ima specifične rizike i čiji omjer koristi i rizika je pozitivan samo uz dodatne mjere minimizacije rizika. Dodatne mjere minimizacije rizika služe za prevenciju ili minimizaciju poznatih rizika (35).

Dodatne mjere minimazicije rizika uključuju sljedeće alate:

- Edukacijski materijali;

  Edukacijski materijali, primjerice knjižice i brošure čiji je cilj poboljšati razumijevanje određenog rizika i objasniti metode za smanjenje njegove učestalosti ili težine. Ako je kao dodatna MMR propisan edukacijski materijal, on može biti namijenjen zdravstvenim radnicima ili korisnicima lijeka kojima će pružiti informacije o potrebi i namjeni dodatnih mjera opreza. Ako su dodatne MMR namijenjene bolesnicima, materijale će dobiti od liječnika ili ljekarnika. Sadržaj MMR-a odobrava nadležno regulatorno tijelo, a zdravstvenim radnicima ih distribuiraju nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet (36).

- Ograničenja u propisivanju i primjeni – Programi prevencije trudnoće;

  U skupinu dodatnih MMR-a spadaju i ograničenja u propisivanju i primjeni lijeka kao što je i program prevencije trudnoće. Ova je mjera izuzetno važna kod primjene lijekova za koje je poznato da imaju teratogene učinke. Na početku primjene terapije pacijentica dobiva i edukacijski materijal koji objašnjava opasnosti od uzimanja ovog lijeka tijekom trudnoće. Program prevencije trudnoće uključuje sve navedene pojedinačne mjere definirane protokolom i odobrene od nadležnog regulatornog tijela (35).

- Pismo zdravstvenim radnicima (engl. *Direct health care professional communication*, DHPC);

  DHPC jest informacija kojom se osigurava sigurna i djelotvorna uporaba lijekova, a zdravstvenim radnicima pismo dostavlja nadležno regulatorno tijelo ili nositelj odobrenja (24). DHPC se dostavlja zdravstvenim radnicima kako bi ih se informiralo o potrebi poduzimanja određenih mjera ili prilagodbe njihove prakse uz određeni lijek (35). DHPC se šalje kada je riječ o suspenziji, povlačenju ili ukidanju odobrenja zbog sigurnosnih razloga te kod bitne promjene kod primjene lijeka zbog restrikcija u indikaciji, novih kontraindikacija ili promjene u dosad preporučenom doziranju zbog sigurnosnih razloga ili povlačenju lijeka sa mogućim štetnim učinkom po zdravlje pacijenata. DHPC se šalje zdravstvenim radnicima kako bi ih se informiralo o poduzimanju određenih koraka ili da prilagode način liječenja kako bi se umanjili rizici primjene lijeka.

3.4.5. Lijekovi pod dodatnim praćenjem

Dodatno praćenje i crni trokut uvedeni su novim europskim zakonodavstvom za praćenje sigurnosti lijekova koje se naziva novom farmakovigilancijskom legislativom, a koja je u Europskoj uniji stupila na snagu 2012. godine.

Svaki lijek odobren nakon 1. rujna 2013. godine, a koji je predmet dodatnog praćenja u svojem sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku ima istaknut simbol okrenutog istostraničnog crnog trokuta. Simbol crnog trokuta označava da se lijek prati intenzivnije od ostalih lijekova. To je općenito zbog toga što je o tom lijeku dostupno manje informacija nego o drugim lijekovima, primjerice, jer je nov na tržištu ili zato što postoje ograničeni podaci o njegovoj dugoročnoj primjeni. Crni trokut ne znači da lijek nije siguran za primjenu već je

njegova namjena aktivno potaknuti zdravstvene radnike i pacijente da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka označenog ovim simbolom (37).

Obveza dodatnog praćenja uvijek se primjenjuje na sve lijekove u sljedećim kategorijama:

- lijekovi koji sadrže novu djelatnu tvar koja je odobrena u EU nakon 1. siječnja 2011. godine;
- biološki lijekovi, poput cjepiva ili lijekova iz ljudske plazme (krvi), odobreni nakon 1. siječnja 2011. godine (svi biološki lijekovi, uključujući biosličnе lijekove);
- lijekovi za koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obvezan provesti ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (PASS), primjerice, kako bi se osiguralo više podataka o dugoročnoj primjeni lijeka ili o rijetkim nuspojavama koje su uočene tijekom kliničkih ispitivanja;
- lijekovi koji su dobili uvjetno odobrenje za stavljanje u promet (u slučaju kada nositelj odobrenja mora dostaviti više podataka o lijeku) ili su odobreni pod iznimnim okolnostima (kada postoje specifični razlozi zašto proizvođač ne može osigurati iscrpne podatke o lijeku) (38) (39).

Drugi lijekovi također mogu biti podvrgnuti dodatnom praćenju na zahtjev Europske komisije ili regulatornog tijela nadležnog za lijekove pojedine zemlje članice EU-a u suradnji s Povjerenstvom za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) Europske agencije za lijekove (EMA).

Europska agencija za lijekove (EMA) na svojim internetskim stranicama ima objavljeni europski popis lijekova pod dodatnim praćenjem. Svaki mjesec PRAC pregledava popis te se navedeni popis ažurira mjesečno nakon svakog zasjedanja PRAC-a. Na internetskim

stranicama EMA-e dostupna je aktualna verzija popisa (ažurirana 15. prosinca 2017.) koja sadrži 348 lijekova pod dodatnim praćenjem (38).

Lijek se može staviti na popis kada je odobren po prvi put ili bilo kada tijekom njegovoga životnog ciklusa, a ostaje pod dodatnim praćenjem tijekom pet godina ili sve dok PRAC ne odluči ukloniti ga s navedenog popisa (37).

3.4.6. Ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet

Ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (engl. *Post-authorisation safety studies*, PASS) obuhvaćaju sva ispitivanja (intervencijska i neintervencijska) koja se provode s ciljem procjene sigurnosti primjene lijekova za koje je dano odobrenje za stavljanje u promet i za koje je nositelj odobrenja odgovoran u pogledu početka, provođenja i/ili troška (24).

PASS je svako ispitivanje koje se provodi radi identificiranja, karakteriziranja i određivanja opasnosti za sigurnost primjene lijeka, potvrde sigurnosnog profila lijeka ili mjerenja učinkovitosti mjera upravljanja rizikom (3).

Provodi se prema načelima dobre kliničke prakse (engl. Good Clinical Practice – GCP), kao i bilo koja druga studija te prema europskoj Smjernici o dobroj farmakovigilancijskoj praksi Modul VIII – PASS (engl. *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices GVP Module VIII – Post-authorization safety study*). Ovisno o tipu studije PASS može imati različit dizajn: može obuhvaćati intervencijska i neintervencijska ispitivanja koja se provode radi ocjene sigurnosti primjene lijeka koji je već dobio odobrenje za stavljanje u promet i za koji je nositelj odobrenja odgovoran u pogledu započinjanja, provođenja i/ili troška ispitivanja (24). Najčešće se radi o neintervencijskim (epidemiološkim) ispitivanjima. Važno je napomenuti da

je neintervencijsko ispitivanje lijeka svako ispitivanje u kojem se lijek propisuje u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet. Uključivanje bolesnika u određeni terapijski postupak nije unaprijed određeno planom ispitivanja nego se provodi sukladno uobičajenoj praksi, a propisivanje lijeka je neovisno o odluci o tome da se bolesnika uključi u ispitivanje. Dodatni dijagnostički postupci i postupci praćenja bolesnika ne provode se, nego se koriste epidemiološke metode za analizu prikupljenih podataka (3).

Glavni cilj ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (PASS) može biti:

- određivanje potencijalnog ili poznatog rizika, na primjer karakterizacija učestalosti pojave nuspojave, ocijeniti omjer pojavnosti nuspojave u odnosu na populaciju koja nije izložena lijeku ili populaciji koja je izložena drugom lijeku ili cijeloj klasi lijekova, istraživanje faktora rizika;
- evaluacija rizika lijeka korištenog u pacijenata za koje postoje ograničene informacije o riziku primjene ili navedene informacije nedostaju (kao što su trudnice, posebne dobne skupine pacijenata, pacijenti sa renalnom ili hepatičkom insuficijencijom);
- evaluacija rizika lijeka nakon dugotrajne uporabe lijeka;
- dobivanje podataka o izostanku rizika;
- prikupljanje podataka o uporabi lijeka;
- mjerenje učinkovitosti mjera minimizacije rizika (40).

PASS se izvodi na zahtjev ovlaštenog tijela, kao uvjet za stavljanje lijeka u promet ili nakon izdavanja odobrenja ako postoji zabrinutost zbog rizika od medicinskog proizvoda. Međutim, farmaceutska kompanija može i dobrovoljno pokrenuti takva ispitivanja kao dio plana upravljanja rizicima kako bi se oni istražili ili procijenila učinkovitost mjera njihove

minimizacije. Dizajn studije i protokol odobrava agencija koja prati napredak studije i rezultate (19).

U nastavku su navedeni neki tipovi ispitivanja koje se provode nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **Opservacijske studije**

Opservacijske studije su studije u kojima istraživači uzimaju grupe pacijenata s istim bolestima te ih prate tijekom određenog vremena kako bi vidjeli imaju li pojedine karakteristike pacijenata utjecaj na tijek bolest. Pacijente se može pratiti i retrogradno, odnosno, opservacijska studija može se bazirati na već učinjenim intervencijama te se unatrag mogu analizirati učinci liječenja.

Opservacijske studije mogu se podijeliti u deskriptivne i analitičke. Deskriptivne opservacijske studije jednostavno opisuju zapažanja tijekom procesa liječenja ili dijagnostike kod individualnih slučajeva ili grupa pacijenata. Ova grupa studija uključuje prikaz slučaja (engl. *case report*), seriju slučajeva (engl. *case series*) i presječne studije (engl. *cross-sectional study*).

Prikaz slučaja navodi karakteristike jednog slučaja u kliničkoj praksi koji je po nekom kriteriju interesantan za liječnike, bilo da je to slučaj novog načina liječenja ili slučaj vrlo rijetke bolesti ili poveznice dvaju ili više simptoma u jednu cjelinu na novi način. Takvu studiju obično objavljuje jedan kliničar ili grupa liječnika koji su sudjelovali u liječenju jednog pacijenta. Serija slučajeva omogućuje pregled nekoliko pacijenata s istim karakteristikama bolesti te opisno donosi neka zapažanja kliničara koji su takve pacijente liječili. Presječne studije donose određena zapažanja kliničara u jednom trenutku u vremenu. Takve studije u pravilu nemaju statističkih metoda obrade podataka, ili su te metode svedene na opisne statističke rezultate kao što su srednje vrijednosti ili apsolutne količine i brojnost

određenih frekvencija koje se opserviraju. Analitičke opservacijske studije pokušavaju klinička zapažanja odvesti korak dalje, te svoja zapažanja i rezultate temelje na statističkoj obradi opserviranih frekvencija. Dakle, takve studije, osim što samo donose određene frekvencije pojavnosti, pokušavaju ih i objasniti tako da statistički traže poveznice između uzroka i posljedica u opserviranoj skupini pacijenata. U analitičke opservacijske studije spadaju kohortne i *case-control* studije.

Kohortne studije su vrsta medicinskog istraživanja koja se koristi kako bi se istražili uzroci bolesti tako da se uspostavljaju poveznice između čimbenika rizika i zdravstvenih ishoda. Takve studije mjere pojavnost bolesti i povezuju bolest i izloženost nekom faktoru rizika u kontekstu vremenske dimenzije, bilo kroz prospektivni ili retrospektivni pristup.

U *case-control* studijama obično se ispitanici podijele u dvije grupe. Jedna grupa ima određenu bolest koja je od interesa (slučajevi ili engl. *cases*) dok druga grupa s jednakim karakteristikama nema bolesti (kontrolna skupina ili engl. *controls*). *Case-control* studijama pokušavamo identificirati moguće uzroke bolesti tako da istražujemo razlike između dviju skupina u odnosu na izloženost nekom faktoru (41).

- **Kliničke studije**

Kada je otkriven značajan rizik tijekom kliničkih ispitivanja prije davanja odobrenja, u tom slučaju potrebno je provesti dodatno kliničko ispitivanje da bi se potvrdio mehanizam opažene nuspojave. Provode se farmakodinamičke i farmakokinetičke studije kako bi se utvrdilo utječu li upute za doziranje lijeka na povećan rizik za nastanak nuspojave. Farmakogenomika može također dati podatke o grupi pacijenata koji mogu imati povećani rizik od nuspojave. Dodatno, na osnovu farmakoloških svojstava i očekivane primjene lijeka u kliničkoj praksi, mogu se zahtijevati dodatne studije kako bi se istražile međusobne interakcije lijekova te interakcije između lijeka i hrane. Kako pojedine skupine bolesnika

(poput djece, starijih osoba, bubrežnih ili jetrenih bolesnika) nisu uključene u klinička ispitivanja prije davanja odobrenja, provođenje dodatnih kliničkih ispitivanja nakon davanja odobrenja od koristi je kako bi se u potpunosti opisali potencijalni rizici te koristi primjene lijeka u navedenim skupinama bolesnika (40).

- **Ispitivanja uporabe lijeka (engl. *Drug Utilization Study*, DUS)**

Ispitivanja uporabe lijeka opisuje način propisivanja i primjene lijeka u kliničkoj praksi u širokoj populaciji, uključujući starije pacijente, djecu, trudnice ili pacijente s renalnom ili hepatičkom disfunkcijom. Navedene populacije su često isključene iz randomiziranih kliničkih ispitivanja (40). Najčešće se rabe kako bi se istražio način uporabe lijeka prije i nakon uvođenja dodatnih mjera minimizacije rizika te da se ispita jesu li mjere minimizacije bile adekvatne i jesu li utjecale na praksu propisivanja i uporabe lijeka.

3.4.7. Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek (3). Nuspojavom se smatraju i štetni i neželjeni učinci koji su posljedica i medikacijskih pogrešaka te primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet uključujući pogrešnu uporabu i zlouporabu lijeka (24). Štetan događaj je svaki štetan i neželjen znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima) vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji uzročno-posljedično ne mora biti povezan s primjenom lijeka. Štetni događaj ne mora biti uzročno-posljedično povezan s primjenom lijeka te može biti ozbiljan i neozbiljan (3). Nuspojave lijekova smanjuju kvalitetu života bolesnika i povećavaju mortalitet i morbiditet, te istodobno uzrokuju značajan financijski teret za zdravstvene sustave. Približno 5,3% pacijenta je hospitalizirano zbog nuspojava lijekova. Viša stopa hospitalizacija je utvrđena kod starijih bolesnika (42). Stopa incidencije nuspojava kao razlog hospitalizacija kod djece je u rasponu

od 0,4% do 10,3% (43). Poticanje i olakšavanje postupka prijavljivanja nuspojava od strane zdravstvenih radnika i pacijenata jedan je od zahtjeva nove farmakovigilancijske legislative kojom su na razini Europske unije dodatno postrožene postojeće obveze praćenja sigurnosti primjene lijekova kako bi se, putem bolje prevencije, detekcije sigurnosnih signala i ocjene nuspojava na lijekove, još snažnije pridonijelo unapređivanju sigurnosti pacijenata.

Spontana prijava je svaka prijava nuspojave dobivena nepoticanom komunikacijom prijavitelja s nadležnim tijelom, nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili drugom organizacijom u kojoj se opisuje nuspojava kod pacijenta koji prima jedan ili više lijekova i koja ne proizlazi iz ispitivanja ili bilo kojeg drugog oblika organiziranog prikupljanja podatak (3).

Prema težini, nuspojave mogu biti ne-ozbiljne i ozbiljne nuspojave.

Nuspojave koje zadovoljavaju najmanje jedan od sljedećih kriterija smatraju se u regulatornom smislu ozbiljnima:

- ako je nuspojava uzrokovala smrt osobe;
- ako nuspojava ugrožava život pacijenta/korisnika lijeka;
- ako je nuspojava uzrokovala potrebu za bolničkim liječenjem (hospitalizaciju) ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja (produljenje hospitalizacije);
- ako je nuspojava uzrokovala trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost;
- ako je došlo do razvoja anomalije/mane od rođenja kod novorođenčeta zbog toga što je majka uzimala lijek tijekom trudnoće;
- ako se radi o medicinski značajnom stanju koje se može smatrati ozbiljnim.

Ozbiljnim nuspojavama također se smatraju nuspojave navedene na listi važnih medicinskih događaja, odnosno IME listi (engl. *Important Medical Events List*) objavljenoj na internetskim stranicama HALMED-a. Ove nuspojave svrstavaju se u kategoriju medicinski značajnih ozbiljnih stanja.

Povezanost nastanka nuspojave i primijenjenog lijeka te njihova uzročno posljedična veza opisana je prema standardnoj metodi Svjetske zdravstvene organizacije (WHO-UMC; engl. *Uppsala Monitoring Centre*) za procjenu uzročno-posljedične povezanosti. Kriteriji za procjenu stupnja povezanosti nuspojave s primjenom lijeka prema WHO-UMC klasifikaciji su navedeni u tablici.

Tablica 8. Kategorija ocjene uzročno-posljedične povezanosti nuspojave s primjenom lijeka prema WHO-UMC klasifikaciji (prilagođeno prema literaturnom navodu 44).

Ocjena povezanosti	**Kriteriji ocjenjivanja**
Sigurna	• Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski su sigurno povezani s uzimanjem lijeka • Ne može se objasniti bolešću ili drugim lijekovima • Odgovor na prestanak uzimanja lijeka mora biti klinički uvjerljiv • Događaj mora biti farmakološki ili fenomenološki definitivan • *Rechallenge* zadovoljavajući, ako je potrebno
Vjerojatna	• Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski su vjerojatno povezani s uzimanjem lijeka • Nije vjerojatno povezan s bolešću ili drugim lijekovima • Odgovor na prestanak uzimanja lijeka mora biti klinički vjerojatan • *Rechallenge* nije potreban

Moguća	• Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski su vjerojatno povezani s uzimanjem lijeka, ali također mogu biti objašnjeni bolešću ili drugim lijekom • Informacija o prestanku uzimanja lijeka može biti nedostupna ili nejasna
Nije vjerojatna	• Vremenska povezanost događaja ili laboratorijske abnormalnosti nije vjerojatno povezana s uzimanjem lijeka, ali nije nemoguća • Bolest ili drugi lijekovi daju moguće objašnjenja
Uvjetno/Neklasificirana	• Događaj ili laboratorijska abnormalnost postoji • Potrebno je više podataka za ocjenu ili se trenutno procjenjuju dodatni podaci
Nije moguće ocijeniti/Neklasificirana	• Prijava upućuje na nuspojavu • Ne može se ocijeniti jer su podaci nedovoljni ili kontradiktorni • Dodatni podaci ne mogu se pribaviti ili potvrditi

Rechallenge - ponovno pojavljivanje simptoma nakon ponovnog uzimanja lijeka

Prema mehanizmu nastanka nuspojave možemo podijeliti u šest skupina označenih slovima A do F. U početku su se nuspojave lijekova klasificirale u dvije osnovne podskupine, nuspojave tip A i tip B. Nuspojave tipa A su ovisne o dozi i predvidljive te se pojavljuju kao posljedica farmakološkog učinka primijenjenog lijeka. Nuspojave tipa B su neočekivane, nisu povezane s dozom lijeka te su rijetke. U klasifikaciju su naknadno dodane još četiri podskupine C, D, E i F. Nuspojave tipa C nastaju nakon dugotrajne kontinuirane terapije. Nuspojave tipa D su odgođene, kasne nuspojave, poput teratogenosti. Nuspojave tipa E nastaju ubrzo nakon prekida liječenja lijekom. Nuspojave tipa F predstavljaju neočekivan izostanak terapijskog

učinka lijeka. Nuspojavama tipa A pripada 80% nuspojava koje se događaju u bolnicama ili su razlog hospitalizaciji (45).

Tablica 9. Klasifikacija nuspojava (prilagođeno prema literaturnom navodu 45)

Vrsta nuspojave	**Obilježja**	**Primjeri**	**Liječenje**
A: ovisne o dozi ***Augmented***	• česte • uzrokovane farmakološkim djelovanjem lijeka • predvidljive • niski mortalitet	• respiratorna depresija zbog terapije opioidima • krvarenje zbog uzimanja varfarina • serotoninski sindrom zbog lijekova iz skupine SSRI	Smanjiti dozu ili prestanak uzimanja lijeka
B: neovisne o dozi ***Bizarre***	• rijetke • nisu povezane farmakološkim djelovanjem lijeka • nepredvidljive • visok mortalitet	• imunološke reakcije: anafilaktička reakcije na penicilin • idiosinkrazijske reakcije: maligna hipertermija povezana s općim anesteticima	Prestanak primjene lijeka i izbjegavanje u budućnosti

C: ovisne o dozi i vremenu ***Chronic***	• rijetke • ovisne o kumulativnoj dozi lijeka	• kortikosteroidima uzrokovana supresija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde • osteonekroze čeljusti u bolesnika liječenih bisfosfonatima	Smanjiti dozu ili prestanak uzimanja lijeka; prestanak primjene može biti postepen
D: ovisne o vremenu ***Delayed***	• rijetke • povezane s dozom • mogu se manifestirati nakon prestanka primjene lijeka	• teratogenost • kancerogenost • tardivna diskinezija	Često se ne mogu liječiti
E: ustezanje ***End of use***	• rijetke • javljaju se ubrzo nakon prestanka primjene lijeka	• reakcija ustezanja na opijate	Ponovna primjena lijeka uz postepeno smanjenje doze
F: Neočekivan izostanak terapijskog učinka ***Failure***	• česte • ovisne o dozi • često uzrokovane interakcijama lijekova	• neodgovarajuća doza oralnih kontracepcija, posebno u kombinaciji sa specifičnim induktorima enzima • rezistencija na antimikrobna sredstva	Povećanje doze lijeka. Uzeti u obzir moguće učinke prateće terapije.

- **Kako se procjenjuju nuspojave?**

Prvu procjenu povezanosti i ozbiljnosti radi sam prijavitelj, a onda se prijava obrađuje na razini nacionalnih regulatornih tijela. Nakon ocjene i kodiranja, nuspojava se upisuje u nacionalnu bazu nuspojava i šalje nositelju odobrenja za lijek za koji je nuspojava prijavljena. Nositelj odobrenja prijavu pridružuje dokumentaciji o sigurnosti primjene lijeka te je obrađuje u svojim periodičkim izvješćima o neškodljivosti lijeka. Nacionalno regulatorno tijelo obrađene nuspojave šalje u svjetsku bazu nuspojava koju vodi Svjetska zdravstvena organizacija preko Suradnog centara WHO-a za praćenje nuspojava u Uppsali (engl. *Uppsala Monitoring Centre*, UMC), te u europsku bazu nuspojava (EudraVigilance) koju vodi Europska agencija za lijekove (EMA). Obradom pojedinih prijava na različitim razinama stvaraju se signali o novim nuspojavama koje do tada nisu bile poznate ili signali o promjeni učestalosti pojedinih već poznatih nuspojava koje mogu mijenjati odnos koristi i rizika primjene lijeka u pojedinim skupinama bolesnika. U Europskoj uniji svi potvrđeni signali se obrađuju i analiziraju u Europskoj agenciji za lijekove preko Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) u kojoj svaka država ima dva delegata. Preporuke koje donose PRAC moraju se provesti na nivou svih država članica EU. (ukidanje lijeka, mijenjanje indikacije, doza, uvođenje kontraindikacije ili mjera opreza ili provođenje dodatnih mjera minimizacije rizika) (1).

- **Prijave sumnji na nuspojave u 2016. godini u Republici Hrvatskoj**

Tijekom 2016. godine HALMED je zaprimio ukupno 3486 prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj. Od navedenog broja, 58 prijava prikupljeno je iz objavljenih literaturnih podataka o nuspojavama zabilježenima u RH, 143 prijave proizašle su iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, dok je spontanim prijavljivanjem nuspojava

prikupljeno 3285 prijava zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka koje je HALMED zaprimio izravno odnosno koje su mu proslijeđene od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) te Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI).

Karakteristike prijava sumnji na nuspojave u 2016. godini u Republici Hrvatskoj:

- najzastupljenija skupina prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova bila je skupina N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav). Na drugom mjestu bila je skupina L (lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori), dok je na trećem mjestu bila skupina J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija), koja se već dugi niz godina nalazi među najprijavljivanijim skupinama;
- broj prijava blago je porastao u mlađim dobnim skupinama do 40 godina u odnosu na 2015. godinu, dok je u starijim dobnim skupinama zabilježen blagi pad broja prijava, osim u skupini starijih od 85 godina;
- veći broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljen za pacijente/korisnike lijeka ženskog spola;
- zaprimljene su 1132 prijave koje su ispunjavale najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. Udio prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom (68%) značajno je veći od udjela prijava koji takve kriterije ispunjavaju (32%);
- najveći broj nuspojava zabilježen je za organski sustav (engl. *System Organ Class*, SOC) Poremećaji probavnog sustava (15,62%), zatim za SOC Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (14,67%) te za SOC Poremećaji kože i potkožnog tkiva (13,42%).

- najčešće su prijavljene nuspojave kao što su mučnina, proljev, glavobolja i crvenilo, što su nuspojave većinom karakteristične za klasične sintetske lijekove. Riječ je o nuspojavama koje su prijaviteljima dobro uočljive, jasno vremenski povezane s primjenom lijeka (javljaju se ubrzo nakon početka primjene lijeka, a najčešće nestaju nakon prestanka primjene lijeka) te nerijetko značajno smanjuju kvalitetu života pacijenta/korisnika lijeka, iako regulatorno ne spadaju u ozbiljne nuspojave (46).

4. Rasprava

Analiza odnosa rizika i koristi primjene lijeka složen je proces koji zahtijeva procjenu iznimno obimnih relevantnih podataka o lijeku. Procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka važan je korak u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Takva procjena mora biti što objektivnija i na odgovarajućoj razini povjerenja s ciljem utvrđivanja kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka. Sukladno članku 26. Direktive 2001/83/EZ nadležno tijelo će obustaviti izvršenje, ukinuti ili izmijeniti odobrenje ako je lijek neprihvatljivo štetan ili ako je je lijek nedovoljno terapijski djelotvoran ili ako je odnos rizika i koristi nepovoljan.

U postupku davanja odobrenja nije moguće identificirati sve rizike lijeka i mnogi rizici povezani s primjenom lijeka moći će se otkriti nakon stavljanja lijeka u promet. Razvijene su brojne kvalitativne i kvantitativne metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka. Navedene metode za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka osmišljene su za određivanje svih relevantnih podatka vezanih za djelotvornost i sigurnost primjene lijeka te uključivanje vrijednosnih prosudbi što objektivnije u jednu konačnu zajedničku procjenu, odražavajući intelektualni proces ocjenjivanja empirijskih dokaza i razine nesigurnosti podataka, prihvatljivih rizika i uravnoteženje odnosa rizika i koristi primjene lijeka.

Procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka uključuje raspon od kvalitativne ocjene do kvantitativne analize odnosa rizika i koristi primjene lijeka. Postoji širok raspon metoda za određivanje odnosa rizika i koristi primjene lijeka. Neke od jednostavnijih metoda namijenjene su za pojedinačna klinička ispitivanja kao npr. metode NNT (engl. *Number need to treat*) i NNH (engl. *Number need to harm*). Općenitije metode za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka kao npr. metoda „*Principle of three*“ i metoda TURBO modeli su razvijene za ponovnu ocjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u

promet u slučaju novih sigurnosnih pitanja. Dodatna metoda koja ima primjenu za određivanje odnosa rizika i koristi primjene lijeka je metoda višekriterijskog odlučivanja (engl. *Multi criteria decision analysis,* MCDA), koja osim navedene primjene ima i široku primjenu u različitim područjima poslovanja. Metode se razlikuju i u smislu brojnih značajki u kontekstu znanstvenog pregleda primjene lijeka, kao što je jednostavnost primjene metode i mogućnost ispitivanja različitih slučajeva i pretpostavki. Jednostavne metode poput NNT i NNH, za razliku od složenih matematičkih metoda, imaju široku kliničku primjenu zbog jednostavnosti upotrebe jer se navedene metode temelje samo na nekoliko kriterija. Složenije metode kao npr. MCDA koja uzima u obzir višestruke koristi i rizike primjene lijeka te kombinira prosudbe o vrijednosti kroz više dimenzija, a dodjeljuju se vrijednosti (ocjena) svake varijante po svakom kriteriju na transparentan način. Zanimljivo je da MCDA metoda ne daje samo jedan rezultat, već se takvom metodom osigurava da svaki pojedinačni rezultat i različiti podaci pridonose konačnoj procjeni.

Metode za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka važne su i korisne jer je navedenim metodama moguće potaknuti strukturiranu raspravu o važnosti različitih podataka među procjeniteljima te je moguće istaknuti razlike u stavovima različitih dionika u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, odnosno u konačnici rezultirati konstruktivnim dijalogom. Navedene metode mogu pomoći predočiti snagu pretpostavki i osjetljivost na različite težine kriterija, ističući i uspoređujući kvalitativne razlike. Metode za procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka trebaju se smatrati alatima koji će pomoći ocjeniteljima donošenje odluke o procjeni odnosa rizika i koristi primjene lijeka. Međutim, takve metode ne bi se trebale koristiti za usmjeravanje fokusa procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka na ukupne numeričke sažetke u odnosu na informacije o kvalitativnim razlikama.

Očito je da postoji potreba za provođenjem sveobuhvatnijih ispitivanja raspoloživih metoda za procjenu rizika i koristi te potreba za daljnjim istraživanjem i razvojem prilagođenih metodologija procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka. Stoga Europska agencija za lijekove (EMA) razmatra implementiranje suvremenih metoda procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka. S tim u vezi, EMA je izradila nacrt mišljenja i pokrenula projekt razvoja metodologije procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka, a kako bi se unaprijedila dosljednost i transparentnost takve procjene. Očekuje se da će stručna prosudba i dalje ostati osnova procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Također, kvantitativna procjena odnosa rizika i koristi primjene lijeka neće zamijeniti kvalitativnu procjenu. Mogućnost poboljšanja navedenih metoda bila bi moguća kada bi se jasno definirali kriteriji po kojima ocjenitelji provode procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka.

Postmarketinško praćenje sigurnosti primjene lijeka od posebne je važnosti za uočavanje ozbiljnih nuspojava niske učestalosti i nuspojava koje se pojavljuju nakon dugotrajne primjene lijeka ili s odgodom. Farmakovigilancija je proces praćenja primjene lijekova u svakodnevnoj praksi u svrhu uočavanja ranije neprepoznatih nuspojava te ocjene rizika i koristi primjene lijeka. Dodatno, farmakovigilancijske aktivnosti osiguravaju informacije zdravstvenim djelatnicima i bolesnicima za sigurnu i učinkovitu primjenu lijekova. Novi podaci mogu pokazati da se radi o novim nuspojavama koje prije nisu bile poznate za određeni lijek, da se neke od nuspojava pojavljuju češće nego što se dotadašnjim ispitivanjima pokazalo, da neki ljudi ili skupine bolesnika razvijaju nuspojave češće nego drugi; otkrivaju se nuspojave koje se pojavljuju nakon dugotrajne uporabe lijeka ili nuspojave s odgodom i slično. U radu su opisane neke od farmakovigilancijskih aktivnosti i procesa koji se odnose na praćenje sigurnosnog profila lijeka: praćenje sigurnosnih signala, postupak ocjene PSUR-a ili PSUSA postupak, provođenje arbitražnih postupaka, sustav upravljanja rizicima, sustav

provođenja dodatnog praćenja lijekova, provođenje ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet te prijavljivanje sumnji na nuspojave. U navedene procese uključeni su različiti dionici od nositelja odobrenja, zdravstvenih djelatnika, nadležnih regulatornih tijela država članica, Europske agencije za lijekove, CHMP-a, CMDh-a, PRAC-a, Europske komisije do samih pacijenata.

Kontinuirana procjena omjera rizika i koristi primjene lijekova neophodan je dio procesa čiji je krajnji cilj dostupnost sigurnijih i djelotvornijih lijekova pacijentima. Smisao farmakovigilancije je kontinuirana analiza odnosa rizika i koristi primjene lijeka i osiguravanje sigurne i učinkovite primjene lijeka. Nakon stavljanja lijeka u promet prikupljene informacije o lijeku prosljeđuju se zdravstvenim djelatnicima putem Sažetaka opisa svojstava lijeka, a pacijentima putem Upute o lijeku. Tijekom životnog ciklusa lijeka, nositelji odobrenja dužni su održavati informacije o lijeku u skladu s trenutnim znanstvenim spoznajama.

5. Zaključak

Suvremene metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka mogu poboljšati interakcije između različitih procjenitelja i dionika u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i rezultirati konstruktivnim dijalogom. Dodatno navedene metode mogu unaprijediti transparentnost postupka procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka.

Očekuje se da će pojedine metode procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka biti implementirane unutar europskog regulatornog okvira s ciljem unaprjeđenja razvoja objektivnih znanstvenih kriterija ocjene sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka te osiguravanje jednakih principa procjene u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i postupcima ispitivanja lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje u promet.

Praćenje sigurnosnog profila lijeka, odnosno kontinuirana procjena omjera rizika i koristi primjene lijekova neophodan je dio procesa tijekom cijelog životnog ciklusa lijeka. Zdravstveni radnici koji propisuju, izdaju ili primjenjuju lijek moraju poznavati procese takvog praćenja i biti aktivni sudionici takvog praćenja. Samo na taj način moguće je osigurati dostupnost sigurnijih i djelotvornijih lijekova pacijentima.

6. Literatura

1. Francetić I. i suradnici Farmakoterapijski priručnik - 7. Izdanje. Medicinska naklada. 2015.

2. Leufkens, H.G., Eichler, H. Innovative methods in drug regulatory sciences. Drug Discov Today Technol 2011; 8:e1-e42.

3. Zakon o lijekovima. Narodne novine, br. 76/13, 90/14.

4. Holden WL, Juhaeri J, Dai W. Benefit-risk analysis: a proposal using quantitative methods. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003; 2: 611-616.

5. Bjornson DC. Interpretation of drug risk and benefit: individual and population perspectives. Ann Pharmacother 2004;38:694-699.

6. Guo, J.J., Pandey, S., Doyle, J., Bian, B., Lis, Y., Raisch, D.W. A review of quantitative risk-benefit methodologies for assessing drug safety and efficacy-report of the ISPOR risk-benefit management working group. Value Health 2010; 13:657-666.

7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, Official Journal of the European Communities, L 311/67, 28.11.2001.

8. European Medicines Agency. (2008) Reflection paper on benefit-risk assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorisation applications of medicinal products for humanuse.
   Dostupno na poveznici:
   http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069634.pdf, datum pristupa: 01.12.2017. godine

9. Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European ConsorTium, Review of methodologies for benefit and risk assessment of medication, Version 4 Date: 14 February 2012.
   Dostupno na poveznici:
   http://protectbenefitrisk.eu/documents/ShahruletalReviewofmethodologiesforbenefitandriskassessmentofmedicationMay2013.pdf, datum pristupa: 03.12.2017. godine

10. European Medicines Agency. (2007) Report of the CHMP working group on benefit-risk assessment models and methods.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069668.pdf, datum pristupa: 04.12.2017.godine

11. CIOMS, Benefit risk balance for marketed drugs : evaluating safety signals, Report of CIOMS Working Group IV, 1998.
Dostupno na poveznici:
https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/benefit-risk.pdf,
datum pristupa: 10.12.2017. godine

12. European Medicines Agency. (2010). Benefit-risk Methodology Project. Work Package 2 Report: Applicability of Current Tools and Processes for Regulatory Benefit-Risk Assessment.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/10/WC500097750.pdf, datum pristupa: 11.12.2017. godine

13. Levitan BS, Andrews EB, Gilsenan A, Ferguson J, Noel RA, Coplan PM, et al. Application of the BRAT framework to case studies: observations and insights. Clin Pharmacol Ther 2011;89: 217-224.

14. Coplan PM, Noel RA, Levitan BS, Ferguson J, Mussen F. Development of a framework for enhancing the transparency, reproducibility and communication of the benefit-risk balance of medicines. Clin Pharmacol Ther 2011;89:312-315.

15. Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Kako pratimo sigurnost lijekova. Dostupno na poveznici:
http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Kako-pratimo-sigurnost-lijekova/, datum pristupa: 12.12.2017. godine

16. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Annex I - Definitions (Rev 4)*. Report number: EMA/876333/2011 Rev 4*, 09 October 2017.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c, datum pristupa: 20.12.2017. godine

17. Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Postupanje sa signalima u farmakovigilanciji.
Dostupno na poveznici:
http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Postupanje-sa-sigurnosnim-signalima/Postupanje-sa-signalima-u-farmakovigilanciji/, datum pristupa: 08.01.2018. godine

18. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IX – Signal management (Rev 1).* Report number: EMA/827661/2011 Rev 1*, 09 October 2017.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c, datum pristupa: 16.12.2017. godine

19. Pogačić M, Žanetić J, Babić A, Raguž M. Farmakovigilancija iz perspektive farmaceutske industrije, Medicus 2017; 26:69-77.

20. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, PRAC recommendations on safety signals. Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp, datum pristupa: 17.12.2017. godine

21. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, Official Journal of the European Communities, 30.04.2004.

22. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human (CMDh), *Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008.*
Dostupno na poveznici: http://www.hma.eu/293.html, datum pristupa: 18.12.2017. godine

23. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human (CMDh), Q&A-List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008, CMDh/132/2009/Rev.48, December 2017
Dostupno na poveznici:
http://www.hma.eu/20.html, datum pristupa: 10.01.2018. godine

24. Pravilnik o farmakovigilanciji, Narodne novine, br. 83/13.

25. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, Periodic safety update report single assessments.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/psusa_search.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d, datum pristupa: 05.01.2018. godine

26. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, Q & A on PSUSA: Guidance document for assessors, Report number: EMA/518909/2016, 31 October 2017.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/04/WC500225265.pdf, datum pristupa: 07.01.2018. godine

27. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human (CMDh), Q&A -Pharmacovigilance Legislation Regulation (EU) No 1235/2010 and Directive 2010/84/EU, CMDh/257/2012, Rev.18, July 2017.
Dostupno na poveznici:
http://www.hma.eu/20.html, datum pristupa: 10.01.2018. godine

28. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, Referral procedures.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp, datum pristupa: 13.01.2018. godine

29. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, PRAC assessment report for renin-angiotensin system (RAS)-acting agents, Report Number: EMA/PRAC/294920/2014, 22 May 2014.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Renin-angiotensin_system_(RAS)-acting_agents/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500167966.pdf, datum pristupa: 16.01.2018. godine

30. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, CMDh confirms that methylprednisolone injections containing lactose must not be given to patients allergic to cow's milk proteins, Report Number: EMA/443893/2017 , 01 August 2017.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Lactose_of_bovine_origin_31/Position_provided_by_CMDh/WC500232678.pdf, datum pristupa: 18.01.2018. godine

31. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human (CMDh), Recommendation for implementation of Commission Decisions or CMDh agreements following union referral procedures where the marketing authorisation is maintained or varied , Doc. Ref.: CMDh/318/2014, September 2014.
Dostupno na poveznici:

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/PostReferral_Phase/CMDh_318_2014_Rev.00_2014_09.pdf, datum pristupa: 18.01.2018. godine

32. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures
Dostupno na poveznici:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/betterreg/pharmacos/classification_guideline_adopted.pdf, datum pristupa: 19.01.2018. godine

33. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V – Risk management systems (Rev 2). Report number: EMA/838713/2011 Rev 2*, 28 March 2017.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c, datum pristupa: 15.01.2018. godine

34. Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Pitanja i odgovori o sažecima RMP-a.
Dostupno na poveznici:
http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti-za-Nositelje-odobrenja-za-stavljanje-lijeka-u-promet/Pitanja-i-odgovori-o-sazecima-RMP-a/, datum pristupa: 15.01.2018. godine

35. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2). Report number: EMA/204715/2012 Rev 2*, 28 March 2017.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c, datum pristupa: 17.01.2018. godine

36. Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Mjere minimizacije rizika (MMR).
Dostupno na poveznici:
http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/, datum pristupa: 17.01.2018. godine

37. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, European Medicines Agency publishes initial list of medicines under additional monitoring.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001771.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, datum pristupa: 20.01.2018. godine

38. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, List of medicines under additional monitoring.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852, datum pristupa: 25.01.2018.godine

39. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module X – Additional monitoring. Report number: EMA/169546/2012, 19 April 2013.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c, datum prostupa: 21.01.2018. godine

40. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). Report number: EMA/813938/2011 Rev 3*, 9 October 2017.
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c, datum pristupa: 22.01.2018. godine

41. Giljača V, Štimac D. Prednosti i nedostatci kohortnih i *case-control* studija. Medicina Fluminensis 2017; 53:466-472.

42. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Ann Pharmacother. 2008;42:1017-1025.

43. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, i sur. Adverse drug reactions in children-a systematic review. PLoS One. 2012;7(3):e24061. doi: 10.1371/journal.pone.0024061.

44. Uppsala Monitoring Centre: UMC, The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.
Dostupno na poveznici:
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf, datum pristupa: 07.01.2018. godine

45. Schatz SN, Weber RJ. Adverse Drug Reactions. PSAP 2015. CNS/Pharmacy Practice.

46. Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Izvješće Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj za 2016. godinu.
Dostupno na poveznici:
http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-nuspojavama-za-2016.pdf, datum pristupa: 22.01.2018. godine.

Popis kratica

ADE	Štetni događaj povezan s primjenom lijeka (engl. *Adverse Drug Event*)
AR	Pripisivi ili atributivni rizik (engl. *attributable risk*)
ARR	Apsolutno smanjenje rizika (engl. *absolute risk reduction*)
CHMP	Povjerenstvo za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Product for Human Use*)
CMDh	Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (engl. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure, Human Medicinal Products*)
DHPC	Pismo zdravstvenim radnicima (engl. *Direct health care professional communication*)
DUS	Ispitivanja uporabe lijeka (engl. *Drug Utilization Study*)
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
MMR	Mjere minimizacije rizika (engl. *Risk minimisation measures*)
PASS	Ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (engl. *Post-authorisation safety studies*)
PL	Uputa o lijeku (engl. *Patient Information Leaflet*)
PRAC	Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)
PSUR	Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report*)
PSUSA	Postupak ocjene PSUR-a (engl. *PSUR Single Assessment Procedure*)
RAS	Renin-angiotenzinski sustav

RMP Plan upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*)

RR Relativni rizik (engl. *relative risk*)

SmPC Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*)