

## **PHARMACOVIGILANCE DALAM ASPEK PENANGANAN REAKSI OBAT YANG TIDAK DIINGINKAN: SEBUAH ARTIKEL REVIEW.**

**Devi Meilani, Rano K.Sinuraya**  
Program Studi Profesi Apoteker  
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

### **ABSTRAK**

*Pharmacovigilance* adalah ilmu dan kegiatan yang berkaitan dengan pengumpulan, deteksi, pemantauan, penilaian, dan pencegahan efek samping dengan produk farmasi. Untuk meminimalkan risiko efek samping obat yang tidak diinginkan, sistem *Pharmacovigilance* telah dibentuk untuk terus memantau dari segi keselamatan. Ada tiga metode utama pelaporan *adverse drug reaction* ADR dan informasi keamanan obat, *spontaneous*, pelaporan target spontan atau *Targeted Spontaneous reporting* (TSR) dan pemantauan secara kohort atau *Cohort event monitoring* (CEM). Untuk meminimalkan risiko efek samping obat yang tidak diinginkan, sistem *Pharmacovigilance* telah dibentuk untuk terus memantau dari segi keselamatan. Walaupun masih memiliki keterbatasan dalam pelaporan tingkat kejadian yang tidak dapat ditentukan tapi *pharmacovigilance* telah berkembang secara signifikan dan akan terus berkembang seiring tantangan baru yang dihadapinya.

**Kata kunci:** *pharmacovigilance, adverse drug reaction (ADR), spontaneous, Cohort event monitoring (CEM), Targeted Spontaneous reporting (TSR)*

### **ABSTRACT**

*Pharmacovigilance is a science and activity related to collection, detection, , monitoring, assessment and prevention of adverse drug reaction with pharmaceutical products. To minimize the risk of adverse drug reaction, the Pharmacovigilance system has been established to keep track of safety. There are three main methods reporting of adverse drug reaction (ADR) and drug safety information, spontaneous, Targeted Spontaneous reporting (TSR) and Cohort event monitoring (CEM). To minimize the risk of adverse drug reaction, the Pharmacovigilance system has been set up to keep monitoring in terms of safety. Although it still has limitations in reporting incidence rates that can not be determined but pharmacovigilance has grown significantly and will continue to grow as new challenges are faced.*

**Keywords:** *pharmacovigilance, adverse drug reaction (ADR), spontaneous, Cohort event monitoring (CEM), Targeted Spontaneous reporting (TSR)*

Diserahkan: 13 Mei 2018, Diterima 25 Juni 2018

### **Pendahuluan**

*Pharmacovigilance* adalah ilmu dan kegiatan yang berkaitan dengan pengumpulan, deteksi, penilaian, pemantauan, dan pencegahan efek samping dengan produk farmasi. Kata "*pharmacovigilance*" berasal dari *pharmakon* (obat dalam bahasa Yunani)

dan *vigilare* (awasi / pantau dalam bahasa Latin). *Pharmacovigilance* pada dasarnya menargetkan keamanan obat-obatan. Pada akhirnya, *pharmacovigilance* berkaitan dengan mengidentifikasi bahaya yang terkait dengan produk farmasi dan dengan meminimalkan risiko bahaya yang pasien dapat hadapi (WHO, 2012).

*Pharmacovigilance* mempelajari mengenai keamanan dan efektivitas obat untuk meminimalkan risiko yang mungkin terjadi terkait dengan penggunaan obat-obatan. *Pharmacovigilance* telah berkembang secara signifikan dan akan terus berkembang seiring tantangan baru yang dihadapinya. Dengan cepatnya penyebaran informasi di seluruh dunia, akses yang semakin mudah ke berbagai produk obat dan meningkatnya harapan publik terhadap jaminan keamanan penggunaan obat, dibutuhkan perencanaan strategis yang cermat untuk memenuhi tantangan ini (Kumar, V. 2013).

*Pharmacovigilance* dapat digambarkan sebagai proses yang meliputi langkah-langkah berikut:

- Mengumpulkan informasi tentang sifat, karakteristik klinis, dan efek samping dari obat
- Mendokumentasikan dan menganalisis data efek samping yang dikumpulkan untuk mendeteksi hubungan antara obat dan efek samping yang tidak diinginkan
- Menentukan tindakan perbaikan untuk menghilangkan (atau meminimalkan) bahaya yang ditimbulkan oleh efek obat yang merugikan, dan
- Memantau dampak dari tindakan perbaikan (Kumar, A. 2017).

Disamping dari kegunaannya yang dapat mengobati maupun mengurangi rasa sakit yang diakibatkan oleh penyakit, obat memiliki risiko efek samping obat yang tidak diinginkan yang merupakan penyebab utama penyakit dan kematian (Santoro, A. *et al.*, 2017.)

Efek samping obat yang tidak diinginkan/ *Adverse Drug Reactions* (ADRs) oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai respon terhadap obat yang tidak diinginkan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan untuk profilaksis, diagnosis atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologis (Sharma, R. 2014),

Untuk meminimalkan risiko efek samping obat yang tidak diinginkan, sistem *Pharmacovigilance* telah dibentuk untuk terus memantau dari segi keselamatan. Sistem pengaturan ini dirancang untuk mendeteksi perubahan dalam keseimbangan asas manfaat-risiko obat yang menjadi jelas selama penggunaan klinis rutin di masyarakat. Saat sinyal keamanan dievaluasi dan dikonfirmasi bahwa menunjukkan adanya sinyal bahaya, tindakan pengaturan yang tepat akan segera diambil untuk meminimalkan risiko, seperti merubah obat yang digunakan, pembatasan dosis, atau kontraindikasi (Goedecke, T. 2018).

## Pokok Bahasan

*Pharmacovigilance* sampai saat ini masih memiliki keterbatasan dalam pelaporan tingkat kejadian yang tidak dapat ditentukan dan memprediksi berbagai macam interaksi obat. Untuk mengurangi kejadian efek samping obat yang tidak diinginkan, sangat penting untuk mengenali risiko obat yang sering menimbulkan efek samping obat yang tidak diinginkan dalam kategori terapeutiknya dan catatan demografi pasien yang mengalami efek samping obat yang tidak diinginkan (Lateef M. Khan, L. M., , Al-Harhi, S. E., Omar I. Saadah, O. I., et al. 2012)

## Reporting Method

Manajemen data adalah prinsip kunci *Pharmacovigilance*. Sumber data termasuk uji klinis dan non-klinis, literatur ilmiah, studi *pharmacoepidemiologic*, dan sistem pelaporan spontan. Sistem pelaporan *Pharmacovigilance* terutama bergantung pada pembentukan dan deteksi sinyal - yaitu komunikasi ADR atau *adverse drug event* (ADE) yang dibuat oleh pasien, produsen, atau penyedia layanan kesehatan ke pusat PV (*Pharmacovigilance*) yang sesuai. Pelaporan ADR yang tidak diminta atau spontan merupakan landasan pembuatan data dalam keamanan dan pengawasan obat pasca pemasaran. Namun, penelitian menunjukkan bahwa pelaporan spontan bukan metode yang cukup komprehensif untuk menghasilkan data yang diperlukan untuk membuat kesimpulan kuantitatif

tentang keamanan obat-obatan dalam jangka panjang (Ndagije et al, 2015; Pal, S. N. et al., 2013, Layton, D and Shakir, S.A. 2015).

Ada tiga metode utama pelaporan ADR dan informasi keamanan obat. Yang pertama adalah pelaporan *spontaneous*. Dua lainnya adalah metode surveilans aktif, yaitu: pemantauan kejadian cohort (CEM) dan pelaporan spontan yang ditargetkan (TSR).

### a. *Spontaneous*

Sistem pelaporan spontan adalah tulang punggung utama *Pharmacovigilance* yang digunakan untuk membuat hipotesis tentang potensi bahaya obat-obatan yang perlu evaluasi lebih lanjut. Sistem pelaporan spontan mengatur dan mengendalikan keamanan obat-obatan. Sistem ini diterapkan dalam pengumpulan informasi pasca-pemasaran mengenai keamanan obat dan identifikasi sinyal keamanan. Akibatnya, sistem ini digunakan dalam identifikasi sinyal ADR obat-obatan yang baru di pasaran, obat-obatan yang jarang penggunaannya, dan obat-obatan untuk pengobatan penyakit yang serius. Pelaporan spontan sangat membantu dalam mengidentifikasi reaksi yang

sangat langka atau yang tidak dapat terdeteksi selama periode singkat dari uji klinis. Sistem ini memudahkan dokter, pasien dan apoteker untuk melaporkan adanya dugaan ADR ke pusat *Pharmacovigilance*. Pusat *Pharmacovigilance* mengumpulkan semua laporan ini dan memberi tahu regulator tentang ADR. Dengan metode ini, kita dapat memantau semua obat selama beredar di pasaran (Najafi, S. 2018; Sahu, R. K., Yadav, R., Prasad, P., et al., 2014).

- b. *Cohort event monitoring* (CEM)  
CEM adalah studi kohort prospektif, observasional (non-intervensional), yang dilakukan pada awal fase pascapemasaran obat baru. Metode ini dirancang untuk menangkap semua reaksi yang tidak diinginkan yang terjadi pada kelompok pasien tertentu (kelompok) yang terpapar obat spesifik yang baru dipasarkan selama praktik klinis rutin. Informasi demografis dan informasi medis tentang status penyakit pasien, status kehamilan, riwayat medis masa lalu, penggunaan obat-obatan dan gejala yang muncul dikumpulkan. Peristiwa medis

baru (perubahan dalam kondisi klinis, gejala baru atau diagnosis, atau perubahan signifikan dalam parameter laboratorium) yang terjadi selama periode pembandingan yang ditetapkan sebelum memulai pengobatan yang dipantau juga dicatat pada inisiasi pengobatan. Pasien kemudian ditindaklanjuti setelah interval yang ditentukan (tinjauan pengobatan) untuk mencatat setiap efek samping baru yang dimulai setelah memulai pengobatan dengan obat yang dipantau, terlepas dari apakah obat itu diduga telah menyebabkan kejadian tersebut atau tidak. Informasi ini dikirim ke Pusat *Pharmacovigilance* Nasional (NC), di mana setiap peristiwa yang dilaporkan dinilai untuk kausalitas untuk menentukan kemungkinan bahwa peristiwa tersebut disebabkan oleh obat yang dipantau, berdasarkan sistem penilaian kausalitas WHO Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) (Suku, C. K., et al., 2015).

- c. *Targeted Spontaneous reporting*  
*Target spontaneous reporting* (TSR) adalah metodologi yang mirip dengan pelaporan spontan,

tetapi melibatkan kelompok pasien yang terdefinisi dengan baik di mana profesional kesehatan sedang mencari ADRs tertentu. TSR adalah metode surveilans aktif dalam kelompok populasi yang terdefinisi dengan baik, sedangkan pelaporan spontan adalah metode pasif surveilans yang digunakan dalam populasi yang tidak terdefinisi. Sehingga, TSR lebih spesifik dan intens terhadap sumber daya dibandingkan pelaporan spontan. Namun, TSR menghasilkan data pelaporan dengan standar yang lebih tinggi. Metode TSR telah menunjukkan potensi kuat di negara berpenghasilan rendah dan menengah untuk pemantauan keamanan obat dalam jangka waktu yang lama pada populasi dengan beban penyakit spesifik, seperti HIV dan TB (Mehta et al., 2014; Pal, S. N., 2015).

Program pemantauan dan pelaporan ADR dapat memberikan manfaat berikut:

- Melayani informasi tentang kualitas dan keamanan produk farmasi.
- Rencana manajemen risiko.
- Mencegah efek samping yang dapat diprediksi dan membantu dalam mengukur insiden terjadinya ADR.
- Menginstruksikan tim kesehatan, pasien, apoteker dan perawat

tentang efek obat yang merugikan dan menciptakan kesadaran mengenai ADR (Sowmyanarayan, S., Banerjee, S. 2018.)

Tantangan yang dihadapi dalam pemantauan dan pelaporan ADR

- **Deteksi Sinyal**  
Dengan peningkatan jumlah data yang melonjak, batasan yang semakin menonjol muncul sehubungan dengan deteksi sinyal manual. Ada kebutuhan mendesak untuk menyadari bahwa deteksi sinyal berbasis komputer diperlukan secara efektif dengan memanfaatkan sejumlah besar data dalam database nasional.
- **Pengawasan Aktif Produk Farmasi Pasca Pemasaran**  
Memperkuat penelitian tentang efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh obat; pendekatan yang efektif harus diambil untuk mengintegrasikan sumber daya kerjasama antara rumah sakit dan lembaga penelitian
- **Sistem *Pharmacovigilance* untuk Obat Tradisional Cina**  
Spesifisitas TCM (*Tradirional Chinese Medicine*) dan faktor risiko yang mempengaruhi keamanan TCM, komposisi yang beragam, asal tanaman yang berbeda dan nama obat yang tidak seragam biasanya merupakan tantangan

besar bagi *Pharmacovigilance* dalam TCM.

- Komunikasi, Pelatihan, dan Berbagi Informasi

Dengan wilayah teritorial yang luas dan populasi yang besar, komunikasi dan pembelajaran bersama harus difasilitasi antara lembaga pemantauan melalui pelatihan, berbagi pengalaman dan kolaborasi penelitian untuk meningkatkan tingkat kemampuan *Pharmacovigilance* secara keseluruhan (Zhang, L., Lisa, Y. L., Wong, et al., 2014.)

Metode yang saat ini digunakan dalam *Pharmacovigilance* perlu mengoptimalkan penggunaan informasi yang dilaporkan dari pasien. Untuk membuat sebagian besar informasi dari pasien, sistem yang kami gunakan untuk mengumpulkan, mengkode dan merekam informasi yang dilaporkan pasien dan metodologi yang diterapkan untuk deteksi sinyal dan penilaian perlu dikembangkan lebih lanjut, seperti bentuk khusus pasien, pengembangan tingkat keparahan penilaian dan evolusi struktur database dan metode deteksi sinyal diterapkan (Linda Ha`rmark, L., June Raine, J., Hubert Leufkens, H., et al. 2016).

Sehingga peran mendasar dari pusat *Pharmacovigilance* adalah untuk mengumpulkan dan memproses data mengenai ADR dan untuk mendukung

dalam identifikasi reaksi efek samping obat yang tidak diinginkan. Tindakan pusat berfungsi untuk mengurangi risiko yang terkait dengan penggunaan obat, meningkatkan kualitas hidup pasien, dan meminimalkan biaya kesehatan (Lobo, M, Pinheiro, S, Castro, J. Et al., 2013).

Untuk mencapai efek yang diinginkan, intervensi regulasi diharapkan dapat mengarah pada perubahan dalam pengetahuan, sikap, individu (pasien, konsumen, profesional kesehatan) dan organisasi. Mengukur dampak intervensi *Pharmacovigilance* merupakan suatu tantangan karena pengobatan dan gejala penyakit sering kali tumpang tindih, dengan kemungkinan adanya jeda waktu yang signifikan hingga efek klinis dapat terlihat. Hal ini juga dapat menjadi sulit ketika mengevaluasi keputusan yang berkaitan dengan produk yang penggunaannya rendah dengan hasil klinis potensial yang jarang terjadi atau bahkan beberapa intervensi terjadi secara bersamaan. (Laporte JR, 2016).

Untuk mengatasi kesenjangan pengetahuan mengenai *Pharmacovigilance* dalam masyarakat global, Komite Penaksiran Risiko Obat-obatan *Pharmacovigilance* di Eropa atau *European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) diadopsi pada tahun 2016. Ini merupakan sebuah strategi yang bertujuan untuk menilai apakah *Pharmacovigilance* telah

mencapai tujuan yang direncanakan dan untuk mengidentifikasi di area mana kinerja dapat ditingkatkan (EMA, 2017). Seperti disebutkan sebelumnya, sistem pelaporan ADR sukarela memiliki berbagai keterbatasan. Alternatif menyeluruh adalah sistem pengawasan aktif yang terkait dengan data berskala besar dan terkomputerisasi dan transisi ini akan menjadi tren global. Administrasi Makanan dan Obat AS (FDA) dan pusat kerja sama mereka, Harvard Pilgrim Healthcare Institute, mengembangkan sistem *Pharmacovigilance* aktif berdasarkan catatan medis elektronik, bernama program Sentinel. Saat ini, program Sentinel membantu pengambilan keputusan regulasi dan tindakan agensi FDA, seperti penarikan, perubahan label, keamanan, dan komunikasi risiko (Seong JM, Park BJ 2015; Plat et al., 2012; Food and Drug Administration; 2017).

Perubahan ini harus terjadi tanpa membuat celah dalam sistem *Pharmacovigilance* saat ini. Sistem pelaporan ADR sukarela sebelumnya harus lebih diaktifkan dengan memasukkan tidak hanya rumah sakit tersier, tetapi juga fasilitas perawatan medis primer dan sekunder, apotek, perusahaan farmasi, kelompok profesional terkait lainnya, dan organisasi konsumen. Selain pelaporan ADR, RPVC harus menjaga fungsi keselamatan publik seperti pendidikan dan konseling tentang penggunaan obat yang

aman. Berdasarkan semua upaya untuk meminimalkan kesenjangan transisi dan untuk mengelola dan mencegah ADR secara lebih efektif, *Pharmacovigilance* di Korea akan mengembangkan sistem surveilans aktif baru bekerja sama dengan sistem pelaporan spontan yang sudah ada (Kang, D. Y., Ahn, K. M, Kang, H. R., et al., 2017).

### **Kesimpulan**

Untuk meminimalkan risiko efek samping obat yang tidak diinginkan, sistem *Pharmacovigilance* telah dibentuk untuk terus memantau dari segi keselamatan. Walaupun masih memiliki keterbatasan dalam pelaporan tingkat kejadian yang tidak dapat ditentukan tapi *pharmacovigilance* telah berkembang secara signifikan dan akan terus berkembang seiring tantangan baru yang dihadapinya.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- FDA's Sentinel Initiative [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2017 [updated 2016 Dec 14; cited 2017 May 7]. Available from: <https://www.fda.gov/Safety/FDA SentinelInitiative/ucm2007250.htm>
- Goedecke, T. 2018. Measuring the impact of medicines regulatory interventions – Systematic review and methodological considerations. *Br J Clin Pharmacol* 84:419–433
- Kang, D. Y., Ahn, K. M, Kang, H. R., et al., 2017. Past, present, and future of *Pharmacovigilance* in Korea. *Asia Pac Allergy* 7:173-178

- Kumar, V. 2013. Challenges and Future Consideration for *Pharmacovigilance*. *J Pharmacovigilance* 1:1-3
- Kumar, A. *Pharmacovigilance: Importance, concepts, and processes*. *Am J Health-Syst Pharm*. 2017; 74: e101-7
- Laporte JR. Fifty years of *Pharmacovigilance* - medicines safety and public health. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25:725-32
- Lateef M. Khan, L. M., Al-Harthi, S. E., Omar I. Saadah, O. I., et al. 2012. Impact of *Pharmacovigilance* on adverse drug reactions reporting in hospitalized internal medicine patients at Saudi Arabian teaching hospital. *Saudi Med*. 33:8 863-8
- Layton, D. and Shakir, S.A. 2015. Specialist cohort event monitoring studies: A new study method for risk management in *Pharmacovigilance*. *Drug Safety*, 38(2), pp.153-163.
- Linda Ha`rmark, L., June Raine, J., Hubert Leufkens, H., et al. 2016. Patient-Reported Safety Information: A Renaissance of Pharmacovigilance. Springer International Publishing
- Lobo, M, Pinheiro, S, Castro, J. Et al., 2013. Adverse drug reaction monitoring: support for *Pharmacovigilance* at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacology and Toxicology* 14(5):1-7
- Mehta, U., Dheda, M., Steel, G., Blockman, M., Ntilivamunda, A., Maartens, G., Pillay, Y. and Cohen, K. 2014. Strengthening *Pharmacovigilance* in South Africa. *South African Medical Journal*, 104(2), pp.104-106
- Najafi, S. 2018. Importance of *Pharmacovigilance* and the Role of Healthcare Professionals. *Journal of Pharmacovigilance*. 6:1
- Ndagije, H., Nambasa, V., Namagala, E., Nassali, H., Kajungu, D., Sematiko, G., Olsson, S. and Pal, S. 2015. Targeted spontaneous reporting of suspected renal toxicity in patients undergoing highly active anti-retroviral therapy in two public health facilities in Uganda. *Drug Safety*, 38(4), pp.395-408.
- Pal, S.N., Duncombe, C., Falzon, D. and Olsson, S. 2013. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: Complementing spontaneous reporting systems. *Drug Safety*, 36(2), pp.75-81.
- Pal, S.N., Olsson, S. and Brown, E.G. 2015. The monitoring medicines project: A multinational *Pharmacovigilance* and public health project. *Drug Safety*, 38(4), pp.319-328
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*. PRAC strategy on measuring the impact of *Pharmacovigilance* activities (Rev 1) (EMA/165407/2017). 2017. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2016/01/WC500199756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/01/WC500199756.pdf) (Diakses 20 April 2018).
- Sahu, R. K., Yadav, R., Prasad, P., et al., 2014. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for *Pharmacovigilance*. SpringerPlus 2014, 3:695
- Santoro, A. Genov, G. Spooner, A. Et al., 2017. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union *Pharmacovigilance* System Works. CrossMark:855-9
- Seong JM, Park BJ. Recent advance in *Pharmacovigilance* activities of World Health Organization and U.S. Food and Drug Administration. *Korean Public Health Res* 2015;41:19-28.
- Sharma, R. 2014. *Pharmacovigilance* and adverse drug reaction reporting perspectives among interns and postgraduates of a teaching hospital. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* Vol 5(4):248-250
- Sowmyanarayan, S., Banerjee, S. 2018. Monitoring of adverse drug reactions in medicine, paediatric and surgical departments of a tertiary care hospital: a prospective observational study. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 7(4):778-782

Suku, C. K., Hill, G., Sabblah, G.,<sup>3</sup> *et al.*, 2015. Experiences and Lessons From Implementing Cohort Event Monitoring Programmes for Antimalarials in Four African Countries: Results of a Questionnaire-Based Survey. p1-12 World Health Organization. Safety monitoring of medicinal products: International Publishing. 765-770

reporting system for the general public. Geneva: World Health Organization; 2012

Zhang, L., Lisa, Y. L., Wong, et al., 2014. *Pharmacovigilance in China: Current Situation, Successes and Challenges*. Springer In