EURÓPSKA
KOMISIA

V Bruseli 15. 11. 2019
COM(2019) 591 final

SPRÁVA KOMISIE EURÓPSKEMU PARLAMENTU A RADE

o skúsenostiach vnútroštátnych orgánov na dohľad nad liekmi a Európskej agentúry pre lieky so zoznamom liekov na humánne použitie podliehajúcich ďalšiemu monitorovaniu

1. ÚVOD

Lieky na humánne použitie podliehajú v EÚ prísnemu skúšaniu a posudzovaniu ich kvality, účinnosti a bezpečnosti pred tým, ako sa schvália buď na úrovni členského štátu, alebo na úrovni EÚ. Po uvedení na trh je bezpečnosť liekov naďalej monitorovaná prostredníctvom farmakovigilačného systému. Znamená to, že čokoľvek, čo má vplyv na bezpečnostný profil lieku, možno rýchlo identifikovať, zhodnotiť a pochopiť. Môžu byť prijaté vhodné opatrenia na vyriešenie problému a zabezpečenie zdravia verejnosti a pacientov.

Právny rámec EÚ pre dohľad nad liekmi na humánne použitie zabezpečuje nariadenie (ES) č. 726/2004[1] a smernica 2001/83/ES[2]. Ustanovenia týkajúce sa dohľadu nad liekmi boli zmenené v rokoch 2010[3] a 2012[4]. V dôsledku uvedených zmien boli úlohy a povinnosti všetkých strán usporiadané do proaktívneho a proporčného systému riadenia rizík. Prepojenie medzi posudzovaním bezpečnosti a regulačnou činnosťou, ako aj transparentnosť, komunikácia a zapojenie pacienta boli posilnené. Táto správa sa týka skúseností získaných v súvislosti s tzv. ďalším monitorovaním, ktoré je osobitným aspektom činností dohľadu nad liekmi a ktoré bolo zavedené revíziou právnych predpisov[5].

V prípade niektorých liekov existujú pri klinickom skúšaní obmedzenia súvisiace s počtom pacientov a dostupnými dôkazmi, ktoré môžu byť limitované. Doplnkom dôkazov z klinického skúšania môžu byť skúsenosti z užívania liekov v praxi. Cieľom ďalšieho monitorovania je podporiť nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov s menej rozvinutou bázou klinických dôkazov. Hlavným cieľom je zozbierať informácie čo najskôr v záujme rozšírenia poznatkov o bezpečnom a účinnom užívaní týchto liekov a ich profile prínosu a rizika pri ich užívaní v každodennej medicínskej praxi.

Revízia z roku 2010[6] zaviedla ďalšie monitorovanie určitých liekov a povinný rozsah nových biologických liekov alebo tých, ktoré obsahujú novú účinnú látku. Lieky, ktoré podliehajú ďalšiemu monitorovaniu, sú identifikované uvedením „čierneho symbolu“[7] (čierneho obráteného trojuholníka) v informáciách o lieku.

V roku 2012[8] bol povinný rozsah rozšírený tak, aby zahŕňal lieky, na ktoré sa vzťahujú určité povinnosti po udelení povolenia na ne. V tom čase niektoré členské štáty vyjadrili výhrady

---

1 Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 z 31. marca 2004, ktorým sa stanovujú postupy Spoločenstva pri povoľovaní liekov na humánne použitie a na veterinárne použitie a pri vykonávaní dozoru nad týmito liekmi a ktorým sa zriaďuje Európska agentúra pre lieky (Ú. v. EÚ L 136, 30.4.2004, s. 1).

2 Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánnych liekoch (Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67).

3 Nariadenie (EÚ) č. 1235/2010 (Ú. v. EÚ L 348, 31.12.2010, s. 1), smernica 2010/84/EÚ (Ú. v. EÚ L 348, 31.12.2010, s. 74).

4 Nariadenie (EÚ) č. 1027/2012 (Ú. v. EÚ L 316, 14.11.2012, s. 38), smernica 2012/26/EÚ (Ú. v. EÚ L 299, 27.10.2012, s. 1).

5 Koncepcia a rozsah ďalšieho monitorovania boli zavedené v článku 23 nariadenia (ES) č. 726/2004 prostredníctvom nariadenia (EÚ) č. 1235/2010 a zmenené nariadením (EÚ) č. 1027/2012.

6 Článok 1 ods. 11 nariadenia (EÚ) č. 1235/2010, ktorým bol zmenený článok 23 nariadenia (ES) č. 726/2004.

7 „Čierny symbol“ je definovaný v článku 23 nariadenia (ES) č. 726/2004 a v článku 11 smernice 2001/83/ES. Jeho podoba – čierny obrátený trojuholník – bola určená prostredníctvom vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) č. 198/2013 zo 7. marca 2013 o výbere symbolu na identifikáciu humánnych liekov, ktoré sú predmetom ďalšieho monitorovania (Ú. v. EÚ L 65, 8.3.2013, s. 17).

8 Článok 1 ods. 4 nariadenia (EÚ) č. 1027/2012, ktorým bol zmenený článok 23 nariadenia (ES) č. 726/2004.

k rozšíreniu povinného rozsahu. Komisia bola preto požiadaná, aby podala správu Európskemu parlamentu a Rade o využívaní zoznamu ďalšieho monitorovania[9].

Členské štáty a Európska agentúra pre lieky (EMA) zozbierali informácie o skúsenostiach s vykonávaním ďalšieho monitorovania liekov prostredníctvom:

a. prieskumu na odhadnutie povedomia pacientov a zdravotníckych pracovníkov o čiernom symbole a koncepcii ďalšieho monitorovania;
b. skúseností agentúry EMA s využívaním zoznamu ďalšieho monitorovania a štúdie o tom, či zahrnutie liekov do zoznamu malo vplyv na nahlasovanie ich nežiaducich účinkov;
c. prieskumu na pochopenie skúseností členských štátov s ďalším monitorovaním.

Spoločná správa Siete riaditeľov liekových agentúr (HMA) a agentúry EMA založená na uvedených prieskumoch a analýze predstavuje hlavný základ, z ktorého vychádza táto správa[10].

2. SÚVISLOSTI

Bezpečnosť liekov je monitorovaná počas ich celého životného cyklu vrátane zberu informácií o podozreniach na nežiaduce účinky (vedľajšie účinky). Agentúra EMA je zodpovedná za vývoj a správu databázy EudraVigilance, ktorá je informačným systémom na spravovanie a analyzovanie informácií o podozreniach na nežiaduce účinky liekov povolených v Európskom hospodárskom priestore (EHP)[11].

V roku 2013 sa v rámci vykonávania nových ustanovení týkajúcich sa dohľadu nad liekmi začal uplatňovať nový systém označovania liekov, ktoré sa monitorujú mimoriadne podrobne, vo všeobecnosti preto, že o nich existuje menej informácií. Tieto lieky sú opísané ako lieky podliehajúce „ďalšiemu monitorovaniu“.

Lieky, ktoré podliehajú ďalšiemu monitorovaniu, sú označené obráteným čiernym trojuholníkom (v právnych predpisoch uvádzaným ako čierny symbol), ktorého význam je vysvetlený v informáciách o lieku[12]. V písomnej informácii pre používateľov sa napríklad uvádza toto:

> ▼ Tento liek podlieha ďalšiemu monitorovaniu. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Zoznam liekov, ktoré podliehajú ďalšiemu monitorovaniu, uverejňuje agentúra EMA a raz mesačne sa aktualizuje, aby zahŕňal nové lieky a všetky zmeny v štatúte monitorovania liekov uvedených v zozname[13].

---

9 Článok 23 ods. 4a nariadenia (ES) č. 726/2004.

10 Spoločná správa Siete riaditeľov liekových agentúr a členských štátov Európskej komisii o skúsenostiach so zoznamom liekov, ktoré podliehajú ďalšiemu monitorovaniu, EMA/153015/2018, 8. marec 2018.

11 Údaje z databázy EudraVigilance sa uverejňujú v Európskej databáze hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov http://www.adrreports.eu/.

12 Informácia o čiernom trojuholníku https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_en.pdf.

13 https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring

Komisia v záujme podpory členských štátov pri vykonávaní nových ustanovení o dohľade nad liekmi financovala Jednotnú akciu na posilnenie spolupráce v oblasti dohľadu nad liekmi v Európe (SCOPE)[14]. V rámci tejto akcie SCOPE sa zozbierali informácie a odborné poznatky o tom, ako regulačné orgány v členských štátoch uplatňujú svoje vnútroštátne farmakovigilačné systémy, a vyvinulo sa viacero rôznych nástrojov na podporu najlepších postupov[15].

Usmernenie k osvedčeným postupom pri dohľade nad liekmi: Modul X – Ďalšie monitorovanie, ktoré vypracovala agentúra EMA, obsahuje vysvetlenie všeobecných zásad prideľovania štatútu ďalšieho monitorovania liekom, aspekty komunikácie a transparentnosti, ako aj opis fungovania siete EÚ pre dohľad nad ďalším monitorovaním[16].

2.1. Ktoré lieky podliehajú ďalšiemu monitorovaniu?

Povinný rozsah povinnosti ďalšieho monitorovania, ktorý bol zahrnutý v revízii právnych predpisov z roku 2010, zahŕňal názov a účinné látky:

- liekov povolených v Únii, ktoré obsahujú novú účinnú látku, ktorá nebola k 1. januáru 2011 obsiahnutá v žiadnom lieku povolenom v Únii,
- všetkých biologických liekov, ktoré boli povolené po 1. januári 2011.

Počas revízie právnych predpisov v roku 2012 sa tento povinný rozsah zoznamu ďalšieho monitorovania rozšíril na určité lieky, na ktoré sa vzťahujú osobitné povinnosti po udelení povolenia, a to na:

- lieky, pre ktoré bola v čase povolenia uvedenia na trh alebo po udelení povolenia vyžiadaná štúdia o bezpečnosti po vydaní povolenia (PASS),
- lieky, ktorým bolo udelené podmienené povolenie na uvedenie na trh,
- lieky, ktoré boli povolené za výnimočných okolností,
- lieky, ktoré boli povolené pod podmienkou prísnejšieho zaznamenávania/monitorovania podozrení na nežiaduce účinky liekov.

V právnych predpisoch sa takisto stanovuje možnosť zahrnúť lieky, ktoré podliehajú ďalším podmienkam patriacim pod tzv. nepovinný rozsah ďalšieho monitorovania[17]. Môže sa tak stať na žiadosť Komisie alebo príslušného vnútroštátneho orgánu po konzultácii s Výborom pre hodnotenie farmakovigilačných rizík (PRAC). Táto možnosť nebola počas obdobia vykazovaných skúseností využitá.

Ďalšie monitorovanie je v zásade časovo obmedzené. V prípade tých liekov, ktoré boli zahrnuté výlučne z dôvodu, že ide o nový biologický liek alebo o liek obsahujúci novú účinnú látku, je táto lehota päť rokov. V ostatných prípadoch k ďalšiemu monitorovaniu dochádza po splnení všetkých podmienok zaradenia do zoznamu ďalšieho monitorovania. Ak lieky viac nepodliehajú ďalšiemu monitorovaniu, čierny symbol je z informácií o nich odstránený.

---

14 http://www.scopejointaction.eu/

15 Radecka A. Loughlin, L., Foy, M. a iní, Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action, Drug Safety, (2018) 41: 1285. https://doi.org/10.1007/s40264-018-0708-5

16 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf

17 Článok 23 ods. 1a nariadenia (ES) č. 726/2004.

Len tie lieky, ktoré sú konkrétne uvedené v zozname, podliehajú ďalšiemu monitorovaniu. To znamená, že lieky, ktoré nie sú v zozname konkrétne uvedené, nepodliehajú ďalšiemu monitorovaniu, aj keď majú rovnakú účinnú látku a indikáciu ako lieky v zozname.

Prvá verzia zoznamu bola uverejnená v apríli 2013 a obsahovala 105 liekov. V decembri 2016[18] tento zoznam obsahoval celkovo 2 099 liekov (podrobnosti pozri v oddiele 4.1).

3. VEREJNÉ POVEDOMIE O KONCEPCII ĎALŠIEHO MONITOROVANIA

V roku 2017 agentúra EMA uskutočnila verejný prieskum s cieľom posúdiť povedomie o nahlasovaní nežiaducich účinkov liekov, a to aj v prípade liekov, ktoré podliehajú ďalšiemu monitorovaniu[19].

Z krajín EHP prišlo celkovo 2 862 odpovedí a z krajín, ktoré nie sú členmi EHP, prišlo 56 odpovedí (spolu 2 918). Z toho 53 % respondentov tvorili zdravotnícki pracovníci a 47 % tvorili iné osoby (t. j. pacienti alebo verejnosť).

V skupine zdravotníckych pracovníkov 85 % spozorovalo aspoň jeden nežiaduci účinok liekov a z nich 76 % oznámilo aspoň jeden nežiaduci účinok. V skupine ostatných osôb zaznamenalo aspoň jeden nežiaduci účinok liekov 67 % respondentov a z nich 73 % oznámilo aspoň jeden nežiaduci účinok.

Celkovo 88 % respondentov uviedlo, že by určite alebo pravdepodobne nahlásili nežiaduci účinok v prípade lieku označeného čiernym trojuholníkom (t. j. podliehajúceho ďalšiemu monitorovaniu). Z uvedených skúseností s nahlasovaním nežiaducich účinkov liekov, z 227 respondentov, ktorí nahlásili nežiaduci účinok lieku označeného čiernym trojuholníkom, 37 % uviedlo, že čierny trojuholník bol ovplyvňujúcim faktorom. Dôvody na nenahlásenie nežiaduceho účinku lieku boli tieto: nežiaduci účinok bol už zaradený do zoznamu (28 %); nebol vážny (15 %); nebolo isté, či sa nežiaduci účinok vyskytol v dôsledku užitia lieku (13 %); praktické/technické/iné dôvody (18 %).

Zo všetkých respondentov 51 % uviedlo, že videlo čierny trojuholník a sprievodné vyhlásenie. Najvyššie povedomie bolo zaznamenané medzi lekárnikmi (83 %), najnižšie u pacientov (30 %). Väčšina (83 %) uviedla, že chápe význam čierneho trojuholníka/sprievodného vyhlásenia. V reakcii na otázku skúmajúcu, čo čierny trojuholník a sprievodné vyhlásenie znamenajú, agentúra EMA dospela k záveru, že 53 % malo prijateľné povedomie a 17 % túto koncepciu nepochopilo správne[20]. Spomedzi odpovedí, ktoré boli posúdené ako „nesprávne pochopenie“ symbolu, najčastejšie uvádzanými témami na zahrnutie čierneho trojuholníka boli obavy o bezpečnosť alebo nedostatok bezpečnostných údajov.

Spomedzi všetkých respondentov prieskumu 36 % vykazovalo prijateľné pochopenie. Miera pochopenia sa medzi jednotlivými skupinami respondentov líšila. Najvyššia miera pochopenia bola zaznamenaná medzi lekárnikmi (45 %) a najnižšia medzi zdravotnými sestrami (23 %). Takmer polovica respondentov (48 %), ktorí čierny trojuholník už predtým videli, mala „prijateľné“ pochopenie v porovnaní s 24 % respondentov, ktorí ho predtým nevideli.

V správe siete HMA/agentúry EMA sa uvádza prieskum z roku 2016, ktorý vykonala Európska organizácia pre zriedkavé choroby (EURORDIS) v súvislosti s významom nového

[18] Konečný termín na podanie správ agentúre EMA o skúsenostiach.

[19] Prieskum bol dostupný širokej verejnosti na platforme EUSurvey počas piatich týždňov od septembra do októbra 2017. O prieskume informovala agentúra EMA, príslušné vnútroštátne orgány, zdravotnícki pracovníci a organizácie pacientov.

[20] Zvyšné odpovede boli vyhodnotené ako nedostatočné informácie, úplné nepochopenie alebo nezodpovedaná otázka.

farmakovigilačného systému pre pacientov[21]. Podľa prieskumu EURORDIS sa 61 % pacientov stretlo s nežiaducim účinkom liekov, z toho 84 % tento účinok nahlásilo. V rámci tohto prieskumu 20 % pacientov uviedlo, že čierny trojuholník už videli.

V Írsku[22] sa uskutočnil prieskum[23] povedomia zdravotníckych pracovníkov o dohľade nad biologickými liekmi. Povedomie o koncepcii ďalšieho monitorovania mala väčšina opýtaných zdravotníckych pracovníkov (82 %). Medzi lekárnikmi malo toto povedomie 94 % v porovnaní so 73 % u lekárov a zdravotných sestier. Medzi tými, ktorí mali povedomie o koncepcii ďalšieho monitorovania, malo povedomie o čiernom trojuholníku 88 % lekárnikov a 30 % lekárov a zdravotných sestier.

4. VPLYV NA MONITOROVANIE VEDĽAJŠÍCH ÚČINKOV

4.1. Zoznam ďalšieho monitorovania

Na základe skúseností z obdobia od apríla 2013 do decembra 2016 agentúra EMA analyzovala, či zaradenie lieku do zoznamu ďalšieho monitorovania malo vplyv na nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov.

Prvá verzia zoznamu ďalšieho monitorovania bola uverejnená v apríli 2013 a zahŕňala 105 liekov (101 centrálne povolených liekov a 4 iné lieky). Dôvody na ich zaradenie do zoznamu boli tieto: nová účinná látka[24] (70 % prípadov), nový biologický liek (2 %), uložená povinnosť poskytnúť štúdiu PASS (8 %), povolenie na uvedenie na trh udelené za výnimočných okolností alebo podmienené povolenie na uvedenie na trh (21 %).

V decembri 2016 tento zoznam obsahoval celkovo 2 099 liekov (273 centrálne povolených liekov a 1 826 iných liekov) rozdelených do hlavného zoznamu 301 liekov a 13 príloh obsahujúcich 1 798 liekov. Každá príloha obsahovala lieky s rovnakou účinnou látkou, v prípade ktorých bola v dôsledku únijnej kontroly bezpečnosti príslušných účinných látok uložená povinnosť poskytnúť štúdiu PASS. Dôvody na ich zaradenie do zoznamu boli tieto: nová účinná látka (9 %), nový biologický liek (2 %), uložená povinnosť poskytnúť štúdiu PASS (88 %), povolenie na uvedenie na trh udelené za výnimočných okolností alebo podmienené povolenie na uvedenie na trh (1 %). Ak sa však každá z príloh považuje za jednu položku v hlavnom zozname (celkovo 314 liekov), dôvody zaradenia by boli tieto: nová účinná látka (63 %), nový biologický liek (15 %), uložená povinnosť poskytnúť štúdiu PASS (18 %), povolenie na uvedenie na trh udelené za výnimočných okolností alebo podmienené povolenie na uvedenie na trh (5 %). Väčšina (87 %) liekov uvedených v zozname z decembra 2016 boli iné lieky ako centrálne povolené lieky z dôvodu vysokého počtu vnútroštátne povolených liekov podliehajúcich povinnosti poskytnúť štúdiu PASS.

---

21 Prezentácia Françoisa Houÿeza „What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?“ k dispozícii tu: https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

22 J. O'Callaghan *a iní*, BioDrugs (2018) 32:267-280.

23 Výskum podporil írsky Úrad pre reguláciu zdravotníckych výrobkov, Úrad pre reguláciu vedy a University College Cork.

24 Číselné údaje, v prípade ktorých je dôvodom zahrnutia do zoznamu ďalšieho monitorovania nová účinná látka, zahŕňajú všetky lieky, ktoré obsahovali novú účinnú látku.

4.2. Nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov podliehajúcich ďalšiemu monitorovaniu

Hlavným cieľom ďalšieho monitorovania je podporiť nahlasovanie vedľajších účinkov (nežiaducich účinkov). Agentúra EMA skúmala, či po zaradení lieku do zoznamu ďalšieho monitorovania došlo k zmene v miere nahlasovania nežiaducich účinkov do databázy EudraVigilance.

Agentúra EMA použila na identifikáciu liekov určených na analýzu zoznam ďalšieho monitorovania z decembra 2015, keďže to umožnilo aspoň 12-mesačné sledovanie nahlasovania nežiaducich účinkov liekov v rámci ďalšieho monitorovania. Konečná analýza sa obmedzila na lieky, v prípade ktorých bolo z EHP nahlásených aspoň 10 správ o nežiaducich účinkoch liekov za mesiac. Agentúra EMA analyzovala nahlasovanie nežiaducich účinkov v prípade 11 liekov za obdobie 12 mesiacov pred a 12 mesiacov po ich zaradení do zoznamu ďalšieho monitorovania.

Agentúra EMA oznámila, že spôsoby, akým sa nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov po ich zaradení do zoznamu zmenilo, boli heterogénne. Po zaradení do zoznamu preukázali štatisticky významné zvýšenie miery nahlasovania nežiaducich účinkov liekov dva z piatich liekov obsahujúcich novú účinnú látku; ostatné lieky nevykazovali významné zmeny. Spomedzi šiestich liekov zahrnutých v dôsledku štúdie PASS sa nezistili žiadne zmeny v nahlasovaní v prípade troch liekov, pričom v prípade troch liekov došlo k výraznému zníženiu miery nahlasovania nežiaducich účinkov liekov.

Agentúra EMA konštatovala, že štúdia bola obmedzená z rôznych dôvodov, ktoré sa týkali napríklad súboru údajov (iba 11 liekov), či dĺžky sledovaného obdobia (najviac 24 mesiacov). Časovo závislé zavádzajúce faktory sa v analýze nemohli zohľadniť a predpoklady pre výpočty by mohli mať vplyv na výsledky. Schopnosť odhaliť rozdiely v nahlasovaní bola obmedzená.

V skratke, agentúra EMA uviedla, že existujú určité dôkazy o tom, že v prípade niektorých liekov obsahujúcich novú účinnú látku sa miera nahlasovania môže zvýšiť. Neobjavili sa žiadne dôkazy o tom, že ďalšie monitorovanie zvyšuje mieru nahlasovania nežiaducich účinkov liekov podliehajúcich štúdii PASS. Agentúra EMA konštatovala, že analýza bola obmedzená na malú podskupinu liekov a bola pravdepodobne podhodnotená, takže jej výsledky sa musia interpretovať opatrne. Okrem toho konštatovala, že nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov sa takisto mohlo zvýšiť v dôsledku iných faktorov, než je zahrnutie do zoznamu ďalšieho monitorovania.

V správe agentúry EMA/siete HMA sa uvádza záver, „*Ak by analýzy preukázali výrazné a konzistentné zvýšenie miery nahlasovania nežiaducich účinkov liekov, potom by bolo odôvodnené dospieť k záveru, že ďalšie monitorovanie zvyšuje mieru nahlasovania v prípade týchto liekov. Nekonzistentné a marginálne výsledky však spoločne so známymi, nesúrodými externými vplyvmi na nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov naznačujú, že aj keby bola k dispozícii väčšia vzorka a dlhšie obdobie sledovania, potenciál s istotou preukázať príčinnú súvislosť medzi ďalším monitorovaním a zvýšenou mierou nahlasovania je nepravdepodobný.*“

4.3. Vplyv štatútu ďalšieho monitorovania na bezpečnostné signály v prípade liekov

Bezpečnostný signál je informácia o novej alebo známej nežiaducej udalosti, ktorá môže byť spôsobená liekom a ktorá si vyžaduje ďalšie prešetrenie[25]. Agentúra EMA skúmala, či zaradenie lieku do zoznamu ďalšieho monitorovania ovplyvnilo odhaľovanie a riadenie bezpečnostných signálov, ktoré sa ho týkajú. V období od apríla 2013 do decembra 2016 výbor PRAC vyhodnotil 269 signálov, z ktorých 58 sa týkalo len účinných látok v liekoch, ktoré podliehali ďalšiemu monitorovaniu, zatiaľ čo 26 signálov zahŕňalo niekoľko liekov, z ktorých niektoré boli na zozname ďalšieho monitorovania.

[25] „Signál“ je vymedzený v článku 19 vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) č. 520/2012.

Z 58 signálov (21 %), ktoré sa týkali účinných látok len v liekoch, ktoré podliehali ďalšiemu monitorovaniu, sa 78 % týkalo liekov s novou účinnou látkou, 19 % bola uložená povinnosť poskytnúť štúdiu PASS a 3 % mali povolenie na uvedenie na trh udelené za výnimočných okolností alebo podmienené povolenie na uvedenie na trh.

Hodnotenie bezpečnosti (žiadosť o konzultáciu)[26] bolo iniciované v štyroch prípadoch (7 %) signálov týkajúcich sa liekov na zozname ďalšieho monitorovania v porovnaní s dvomi prípadmi (1 %) tých, ktoré na zozname nie sú. Šírenie priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom bolo odporúčané v 7 % posudzovaných signálov týkajúcich sa liekov na zozname ďalšieho monitorovania v porovnaní s 5 % v prípade liekov, ktoré na zozname nie sú. Agentúra EMA však konštatovala, že akékoľvek rozdiely sa musia hodnotiť opatrne. Aktualizácia informácií o lieku bola výsledkom 38 % posúdení liekov uvedených na zozname v porovnaní so 49 % liekov, ktoré na zozname nie sú. Agentúra EMA dospela k záveru, že výsledky signálu boli podobné aj v prípade liekov, ktoré podliehajú ďalšiemu monitorovaniu, aj v prípade liekov, ktoré mu nepodliehajú, a že nebolo možné dospieť k záveru, že štatút ďalšieho monitorovania má vplyv na výsledky signálu.

5. VNÚTROŠTÁTNE SKÚSENOSTI S ĎALŠÍM MONITOROVANÍM

5.1. Skúsenosti členských štátov

Jednotná akcia SCOPE preskúmala skúsenosti členských štátov so zberom informácií o nahlasovaní nežiaducich účinkov liekov, ako aj s ďalším monitorovaním[27]. Uvádza, že 60 % členských štátov osobitne neidentifikuje nahlasovanie nežiaducich účinkov v prípade liekov, ktoré podliehajú ďalšiemu monitorovaniu.

V samostatnom prieskume v roku 2017 agentúra EMA požiadala členské štáty o ich skúsenosti s ďalším monitorovaním. Na prieskum reagovalo dvadsaťšesť príslušných vnútroštátnych orgánov, pričom všetky vykonali aspoň jednu činnosť na podporu koncepcie ďalšieho monitorovania. Dvadsaťpäť príslušných vnútroštátnych orgánov malo takéto iniciatívy v roku 2013, t. j. približne v čase, keď bol do informácií o lieku zahrnutý čierny trojuholník a sprievodné vyhlásenie. V rokoch 2014 – 2017 priemerne osem príslušných vnútroštátnych orgánov za rok uvádzalo, že vykonáva nové komunikačné činnosti.

Dvadsať príslušných vnútroštátnych orgánov uviedlo, že došlo k nárastu pracovného zaťaženia súvisiaceho so zavedením symbolu ďalšieho monitorovania. Ak orgány uviedli odhady tejto práce navyše, odhadovaný rozsah bol približne od 0,02 do 1 ekvivalentu plného pracovného času[28], hoci neboli k dispozícii žiadne informácie o počiatočnom základnom množstve zdrojov. Hlavnými uvedenými dôvodmi zvýšenia pracovného zaťaženia boli administratívne a regulačné úlohy, ako napríklad: činnosti spojené s odhaľovaním signálu; správa nežiaducich účinkov liekov; zvýšenie miery nahlasovania nežiaducich účinkov liekov; aktualizácia webovej lokality; vybavovanie žiadostí; iné regulačné úlohy (napr. zmeny v povoleniach na uvedenie na trh, preskúmanie vzdelávacích materiálov).

---

[26] Žiadosti o konzultácie sa využívajú na riešenie obáv týkajúcich sa bezpečnosti alebo vyváženosti prínosu a rizika lieku. Hodnotenie bezpečnosti signálov sa vykonáva na základe článkov 31 alebo 107i smernice 2001/83/ES a článku 20 nariadenia č. 726/2004.

[27] Pracovný balík 4 – Identification, management and raising awareness of ADR reports for drugs subject to additional monitoring - http://www.scopejointaction.eu/_assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf.

[28] Tri príslušné vnútroštátne orgány poukázali na nízke dodatočné pracovné zaťaženie, zatiaľ čo štyri príslušné vnútroštátne orgány uviedli 0,5 dňa mesačne, 1 ekvivalent plného pracovného času (FTE), 0,1 FTE a 150 hodín za rok.

V prieskume predložili dodatočné pripomienky tri príslušné vnútroštátne orgány. Jeden orgán uviedol, že existujú náznaky, že niektorí pacienti sa môžu vyhýbať užívaniu liekov, ktoré podliehajú ďalšiemu monitorovaniu. Jeden orgán uviedol, že zaznamenal povedomie medzi zdravotníckymi pracovníkmi o čiernom symbole a že zdravotnícki pracovníci osobitne nahlasujú nežiaduce účinky liekov, ktoré podliehajú ďalšiemu monitorovaniu. Dva príslušné vnútroštátne orgány vyjadrili výhrady v súvislosti s užitočnosťou systému, najmä v prípade liekov s uloženou povinnosťou poskytnúť štúdiu PASS.

5.2. Názory Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík

Návrh správy agentúry EMA/siete HMA o skúsenostiach s ďalším monitorovaním bol prekonzultovaný s výborom PRAC. Počas tejto konzultácie niektorí členovia vyjadrili znepokojenie nad tým, že uložením povinnosti poskytnúť štúdiu PASS vzniká zároveň povinnosť zaradiť liek do zoznamu. Výbor poznamenal, že dodatočné farmakovigilačné činnosti, ako napríklad štúdia PASS, sa ukladajú, ak bežné činnosti, ako napríklad spontánne nahlasovanie, v dostatočnej miere neriešia otázku bezpečnosti. Výbor PRAC takisto poznamenal, že by sa mohli vyskytnúť prípady, keď by sa štúdia PASS vyžadovala od jedného lieku, zatiaľ čo v prípade iných podobných liekov sa táto štúdia PASS nevyžaduje. V takýchto prípadoch by sa do zoznamu ďalšieho monitorovania zahrnul len liek so štúdiou PASS. Bolo uvedené, že niektoré príslušné vnútroštátne orgány sa stretli so situáciou, keď pacienti vyjadrili obavy z nedostatku konzistentnosti, napríklad v tom, že medzi liekmi s rovnakou účinnou látkou sú niektoré vnímané ako „bezpečnejšie“, pretože nie sú označené čiernym trojuholníkom. Výbor PRAC usúdil, že takáto nekonzistentnosť môže oslabiť dôveru vo farmakovigilačný systém vo všeobecnosti a konkrétne dôveru v ďalšie monitorovanie.

Navrhol, aby sa štatút ďalšieho monitorovania ukladal skôr na úrovni účinnej látky, a nie na úrovni jednotlivých liekov, čím by sa zabránilo situáciám, keď niekoľko liekov obsahujúcich tú istú účinnú látku má iný štatút ďalšieho monitorovania. Takisto uviedol, že ak by sa usúdilo, že ďalšie monitorovanie na úrovni látky vedie k ďalším problémom, potom mnohé z ťažkostí by sa mohli vyriešiť odstránením štatútu ďalšieho monitorovania v prípade liekov, v súvislosti s ktorými bola uložená povinnosť poskytnúť štúdiu.

5.3. Celkové závery prezentované v správe siete HMA/agentúry EMA

Celkové závery prezentované v správe siete HMA/agentúry EMA o skúsenostiach s ďalším monitorovaním tak, ako to naznačujú výsledky, sú tieto:

- *na zvýšenie povedomia o ďalšom monitorovaní, ako aj na nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov vo všeobecnosti treba viac času a intenzívnejšiu komunikáciu. Z výsledkov prieskumu agentúry EMA vyplýva, že povedomie o ďalšom monitorovaní je v niektorých skupinách vyššie než v iných a že tieto údaje by sa mohli použiť na zacielenie obsahu a intenzity komunikácie,*
- *analýza na základe databázy EudraVigilance, ktorá skúmala vplyv zahrnutia do zoznamu ďalšieho monitorovania na nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov nebola presvedčivá a známe, nesúrodé vplyvy na nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov vyvolávajú pochybnosti o tom, či dlhšie obdobie sledovania a väčšia vzorka by umožnili zistiť dosah ďalšieho monitorovania na nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov a na odhaľovanie signálu, ak takýto vplyv existuje,*
- *zahrnutie povinnosti poskytnúť štúdiu PASS ako povinného dôvodu na zaradenie do ďalšieho monitorovania vedie k tomu, že sa do zoznamu dostáva veľký počet etablovaných liekov, pričom má obmedzenú hodnotu,*
- *štatút ďalšieho monitorovania na úrovni liekov v spojení so zahrnutím povinnosti poskytnúť štúdiu PASS ako dôvodu na povinné zaradenie do ďalšieho monitorovania boli vyzdvihnuté*

ako hlavné problémy s koncepciou ďalšieho monitorovania. Vedú totiž k nesprávnemu pochopeniu pacientov a zdravotníckych pracovníkov v situáciách, keď viaceré lieky obsahujúce rovnakú účinnú látku majú odlišný štatút ďalšieho monitorovania. Väčšina prípadov tejto nekonzistentnosti by sa mohla vyriešiť odstránením povinnosti poskytnúť štúdiu PASS ako dôvodu na povinné udelenie štatútu ďalšieho monitorovania,

- *výbor PRAC by podporil prehodnotenie rozsahu ďalšieho monitorovania, najmä povinného zahrnutia liekov, na ktoré sa vzťahuje povinnosť poskytnúť štúdiu PASS.*

6. ZÁVERY A ODPORÚČANIA

Správa, ktorú predložila sieť HMA/agentúra EMA o skúsenostiach členských štátov a agentúry EMA v súvislosti s ďalším monitorovaním, poskytuje prehľad skúseností z troch rokov od zavedenia čierneho trojuholníka v roku 2013.

V čase zahrnutia čierneho trojuholníka do informácií o dotknutých liekoch príslušné vnútroštátne orgány organizovali činnosti na podporu koncepcie ďalšieho monitorovania a významu nahlasovania nežiaducich účinkov liekov vo všeobecnosti.

Pokiaľ ide o **povedomie** o ďalšom monitorovaní, z uvedených skúseností s ďalším monitorovaním vyplýva, že skúmané skupiny vrátane pacientov a zdravotníckych pracovníkov mali povedomie o koncepcii ďalšieho monitorovania, hoci miera pochopenia bola rôzna. Z prieskumu u pacientov a zdravotníckych pracovníkov vyplýva, že dôvody, pre ktoré liek podlieha ďalšiemu monitorovaniu, nie sú správne pochopené. V správe siete HMA/agentúry EMA sa navrhuje, že na zvýšenie povedomia o ďalšom monitorovaní a dôvodoch zaradenia lieku do zoznamu treba viac času a komunikačných činností.

Komisia podporila činnosti jednotnej akcie SCOPE. Prostredníctvom tohto projektu boli vypracované rôzne materiály, ktoré môžu byť nápomocné pri zvyšovaní povedomia o tom, ako nahlasovať nežiaduce udalosti súvisiace s užívaním liekov[29].

Odporúčanie 1 – Členské štáty a agentúra EMA sa vyzývajú, aby naďalej podporovali nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov a vymieňali si svoje skúsenosti s cieľom ďalej rozvíjať najlepšie postupy.

Pokiaľ ide o **vplyv** zaradenia lieku do zoznamu ďalšieho monitorovania, analýza na základe databázy EudraVigilance, ktorá skúma vplyv zahrnutia do zoznamu ďalšieho monitorovania na nahlasovanie nežiaducich účinkov liekov, nebola presvedčivá. Takisto nebolo možné dospieť k záveru, či štatút ďalšieho monitorovania má vplyv na počet signálov potvrdených a posúdených výborom PRAC alebo na výsledok signálu.

Pre správu siete HMA/agentúry EMA bol vypracovaný prieskum v členských štátoch, v ktorom niektorí respondenti uviedli, že zaradenie liekov s uloženou povinnosťou poskytnúť štúdiu PASS do zoznamu ďalšieho monitorovania vedie k tomu, že veľké množstvo liekov, ktoré sú na trhu dlhé roky, podlieha ďalšiemu monitorovaniu. Niektoré členské štáty vyjadrili pochybnosti o pridanej hodnote v týchto prípadoch a o prípadnom nesprávnom pochopení dôvodu zahrnutia čierneho trojuholníka do informácií o lieku. Bolo takisto spomenuté, že môže nastať zmätočná situácia, ak lieky s rovnakou účinnou látkou vždy nepodliehajú ďalšiemu monitorovaniu. Otázka, či existujú nejasnosti týkajúce sa liekov s rovnakou účinnou látkou, nebola súčasťou prieskumov uvedených v správe.

[29] SCOPE ADR Awareness toolkit - http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/.

Odporúčanie 2 – Dôkazy neumožňujú dôjsť k záveru o vplyve ďalšieho monitorovania na nahlasovanie či odhaľovanie nežiaducich účinkov. Odporúča sa naďalej monitorovať tento vplyv s cieľom posilniť bázu dôkazov pre budúce preskúmanie systému.

Pokiaľ ide o **rozsah** zoznamu ďalšieho monitorovania, výbor PRAC sa vyjadril v prospech prehodnotenia rozsahu povinností ďalšieho monitorovania, najmä povinného zahrnutia liekov, na ktoré sa vzťahuje povinnosť poskytnúť štúdiu PASS.

Komisia berie na vedomie, že niektoré členské štáty vyjadrili pripomienky a obavy súvisiace s dôvodmi zaradenia do zoznamu ďalšieho monitorovania, a to najmä tých liekov, ktoré majú uloženú povinnosť poskytnúť štúdiu PASS, a že výbor PRAC podporuje myšlienku prehodnotenia povinného rozsahu ďalšieho monitorovania.

Komisia sa domnieva, že tieto obavy si nevyžadujú okamžité preskúmanie právnych predpisov, avšak dôkazy o vykonávaní a vplyve ďalšieho monitorovania môžu byť užitočné pri budúcom preskúmaní právnych predpisov.

Odporúčanie 3 – Príslušné orgány sa vyzývajú k pokračovaniu v zhromažďovaní údajov o vykonávaní ďalšieho monitorovania, aby bolo neskôr možné opäť posúdiť pochopenie ďalšieho monitorovania a jeho vplyvu na lieky s rovnakou účinnou látkou, ako aj v zhromažďovaní skúseností s liekmi, v prípade ktorých bola uložená povinnosť poskytnúť štúdiu PASS.