



V Bruselu dne 15.11.2019
COM(2019) 591 final

ZPRÁVA KOMISE EVROPSKÉMU PARLAMENTU A RADĚ

**o zkušenostech členských států a Evropské agentury pro léčivé přípravky se seznamem
humánních léčivých přípravků podléhajících dalšímu sledování**

1. ÚVOD

V EU podléhají humánní léčivé přípravky předtím, než jsou registrovány na vnitrostátní úrovni nebo na úrovni EU, přísným zkouškám a posouzení z hlediska jakosti, účinnosti a bezpečnosti. Poté, co jsou uvedeny na trh, se nadále sleduje jejich bezpečnost prostřednictvím systému farmakovigilance. To znamená, že cokoli, co má dopad na bezpečnostní profil léčivého přípravku, lze okamžitě zjistit, posoudit a pochopit. Za účelem odstranění zjištěného problému a zajištění veřejného zdraví a zdraví pacientů je možné přijmout náležitá opatření.

Nařízení (ES) č. 726/2004¹ a směrnice 2001/83/ES² stanovují právní rámec EU pro farmakovigilanci týkající se humánních léčivých přípravků. Ustanovení o farmakovigilanci byla změněna v roce 2010³ a 2012⁴. V důsledku těchto změn byly popsány úkoly a povinnosti všech stran v rámci aktivního a přiměřeného systému řízení rizik. Byla posílena vazba mezi posouzením bezpečnosti a regulačním opatřením, ale i transparentnost, komunikace a zapojení pacientů. Tato zpráva se týká zkušeností získaných ohledně „dalšího sledování“, což je zvláštní aspekt činností v oblasti farmakovigilance, který byl zaveden prostřednictvím revize právních předpisů⁵.

Pro některé léčivé přípravky existují v klinických hodnoceních omezení, například z důvodu omezeného počtu pacientů a omezených dostupných důkazů. Důkazy z klinických hodnocení mohou být doplněny o zkušenosti s použitím v reálném životě. Cílem dalšího sledování je zlepšit ohlašování nežádoucích účinků léčivého přípravku u přípravků, pro něž je základna klinických důkazů méně rozvinutá. Hlavním cílem je co nejdříve shromáždit informace za účelem dalšího informování o bezpečném a účinném používání těchto léčivých přípravků a o jejich přínosech a rizicích při použití v každodenní lékařské praxi.

Revize provedená v roce 2010⁶ zavedla další sledování pro určité léčivé přípravky a rozšířila povinný rámec na nové biologické léčivé přípravky nebo přípravky obsahující novou účinnou látku. Léčivé přípravky, na které se vztahuje další sledování, obsahují v informacích o přípravku „černý symbol“⁷ (černý trojúhelník obrácený vrcholem dolů).

V roce 2012⁸ byl povinný rámec rozšířen tak, aby zahrnoval léčivé přípravky s určitými poregistračními závazky. Tehdy některé členské státy vyjádřily k rozšíření povinného rámce výhrady. Komise byla proto požádána, aby předložila Evropskému parlamentu a Radě zprávu o použití seznamu

¹ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky (Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1).

² Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67).

³ Nařízení (EU) č. 1235/2010 (Úř. věst. L 348, 31.12.2010, s. 1), směrnice 2010/84/EU (Úř. věst. L 348, 31.12.2010, s. 74).

⁴ Nařízení (EU) č. 1027/2012 (Úř. věst. L 316, 14.11.2012, s. 38), směrnice 2012/26/EU (Úř. věst. L 299, 27.10.2012, s. 1).

⁵ Koncepce a rámec dalšího sledování byly zavedeny článkem 23 nařízení (ES) č. 726/2004 prostřednictvím nařízení (EU) č. 1235/2010 a změněny nařízením (EU) č. 1027/2012.

⁶ Čl. 1 odst. 11 nařízení (EU) č. 1235/2010, kterým se mění článek 23 nařízení (ES) č. 726/2004.

⁷ „Černý symbol“ je definován v článku 23 nařízení (ES) č. 726/2004 a článku 11 směrnice 2001/83/ES. Byl navržen jako černý trojúhelník obrácený vrcholem dolů prostřednictvím prováděcího nařízení Komise (EU) č. 198/2013 ze dne 7. března 2013 o výběru symbolu za účelem identifikace humánních léčivých přípravků, které musí být dále sledovány (Úř. věst. L 65, 8.3.2013, s. 17).

⁸ Čl. 1 odst. 4 nařízení (EU) č. 1027/2012, kterým se mění článek 23 nařízení (ES) č. 726/2004.

léčivých přípravků, které musí být dále sledovány⁹.

Členské státy a Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) shromáždily informace o zkušenostech s prováděním dalšího sledování léčivých přípravků prostřednictvím:

- a. průzkumu, který sloužil k odhadu informovanosti pacientů a zdravotnických pracovníků o černém symbolu a koncepci dalšího sledování;
- b. zkušeností agentury EMA s používáním seznamu léčivých přípravků, které musí být dále sledovány, a studie na téma, zda mělo zahrnutí přípravků na seznam dopad na hlášení jejich nežádoucích účinků;
- c. průzkumu umožňujícího pochopit zkušenosti členských států s dalším sledováním.

Základem této zprávy¹⁰ je společná zpráva vedoucích agentur pro léčivé přípravky a agentury EMA vycházející z výše uvedených průzkumů a analýz.

2. SOUVISLOSTI

Bezpečnost léčivých přípravků je sledována během jejich celého životního cyklu, přičemž se mimo jiné shromažďují informace o podezřeních na nežádoucí účinky (vedlejší účinky). Agentura EMA odpovídá za tvorbu a správu informačního systému EudraVigilance pro řízení a analýzu informací o podezřeních na nežádoucí účinky u léčivých přípravků registrovaných v Evropském hospodářském prostoru (EHP)¹¹.

V rámci provádění nových ustanovení o farmakovigilanci byl v roce 2013 použit nový systém označování léčivých přípravků, které jsou obzvláště pečlivě sledovány, většinou z toho důvodu, že je o nich k dispozici méně informací. Tyto léčivé přípravky jsou popsány jako podléhající „dalšímu sledování“.

Léčivé přípravky, které podléhají dalšímu sledování, mají v informacích o přípravku černý trojúhelník obrácený vrcholem dolů (v právních předpisech označován jako černý symbol) a vysvětlení¹². V příbalové informaci je uvedeno například:

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Seznam léčivých přípravků, které podléhají dalšímu sledování, zveřejňuje agentura EMA a každý měsíc jej aktualizuje, přičemž doplňuje nové léčivé přípravky a veškeré změny statusu sledování léčivých přípravků uvedených na tomto seznamu¹³.

⁹ Čl. 23 odst. 4a nařízení č. 726/2004.

¹⁰ Společná zpráva Evropské agentury pro léčivé přípravky a členských států Evropské komisi o zkušenostech se seznamem přípravků, které jsou předmětem dalšího sledování EMA/153015/2018, 8. března 2018.

¹¹ Údaje ze systému EudraVigilance se zveřejňují v evropské databázi hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků <http://www.adrreports.eu/>.

¹² Informace o černém trojúhelníku
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_cs.pdf.

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

S cílem podpořit provádění nových ustanovení o farmakovigilanci členskými státy vytvořila Komise společnou akci týkající se posílení spolupráce při provádění farmakovigilance v Evropě (SCOPE)¹⁴. Tato akce shromáždila informace a odborné znalosti o tom, jak regulační orgány v členských státech řídí své vnitrostátní systémy farmakovigilance, a vytvořila škálu nástrojů na podporu správné praxe¹⁵.

Dokument *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring (Pokyny pro správnou praxi v oblasti farmakovigilance: Modul X – další sledování)*, který vypracovala agentura EMA, vysvětluje obecné zásady pro přidělování statusu dalšího sledování léčivým přípravkům, aspekty týkající se komunikace a transparentnosti a popisuje fungování sítě EU pro dohled nad dalším sledováním¹⁶.

2.1 Jaké léčivé přípravky podléhají dalšímu sledování?

Povinný rámec pro další sledování, který byl součástí revize z roku 2010, se týkal názvů a účinných látek:

- léčivých přípravků registrovaných v Unii, které obsahují novou účinnou látku, jež nebyla dne 1. ledna 2011 obsažena v žádném léčivém přípravku registrovaném v Unii,
- každého biologického léčivého přípravku, který byl registrován po 1. lednu 2011.

Během revize právních předpisů provedené v roce 2012 byl povinný rámec pro seznam léčivých přípravků, které podléhají dalšímu sledování, rozšířen na některé léčivé přípravky se zvláštními poregistračními závazky, konkrétně na:

- přípravky, pro které byla v době registrace nebo po udělení registrace vyžadována poregistrační studie bezpečnosti,
- přípravky, kterým byla udělena podmíněná registrace přípravku,
- přípravky registrované za výjimečných okolností,
- přípravky registrované s povinnostmi ohledně přísnějšího zaznamenávání/sledování podezření na nežádoucí účinky.

Legislativa také stanoví možnost zahrnout léčivé přípravky, na něž se vztahují jiné podmínky spadající do takzvaného volitelného rámce pro další sledování¹⁷. To je možné provést na žádost Komise nebo příslušného vnitrostátního orgánu na základě konzultace s Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC). Během období, kterého se zpráva týká, nebyla tato možnost využita.

V zásadě je status dalšího sledování časově omezen. Pro léčivé přípravky zahrnuté pouze na základě toho, že jde o nové biologické léčivé přípravky nebo že obsahují novou účinnou látku, se jedná o 5 let. V ostatních případech je tomu tak poté, co jsou splněny všechny podmínky pro zařazení na seznam léčivých přípravků, které podléhají dalšímu sledování. Pokud již léčivý přípravek nepodléhá dalšímu sledování, je černý symbol z informací o přípravku odstraněn.

Předmětem dalšího sledování jsou pouze léčivé přípravky, které jsou konkrétně uvedeny na seznamu. To znamená, že léčivé přípravky, které na seznamu nejsou konkrétně uvedeny, nejsou předmětem

¹⁴ <http://www.scopejointaction.eu/>

¹⁵ Radecka, A., Loughlin, L., Foy, M. et al., Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action (Zlepšení schopností farmakovigilance v síti regulačních orgánů EU: společná akce SCOPE), 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 Čl. 23 odst. 1a nařízení (ES) č. 726/2004.

dalšího sledování, i když mají stejnou účinnou látku a indikace jako léčivé přípravky uvedené na seznamu.

První verze seznamu byla zveřejněna v dubnu 2013 a obsahovala 105 léčivých přípravků. V prosinci 2016¹⁸ seznam obsahoval celkem 2 099 léčivých přípravků (pro podrobnosti viz oddíl 4.1).

3. INFORMOVANOST VEŘEJNOSTI O KONCEPCI DALŠÍHO SLEDOVÁNÍ

V roce 2017 provedla agentura EMA veřejný průzkum za účelem pochopení informovanosti o hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků, mimo jiné pokud jde o přípravky podléhající dalšímu sledování¹⁹.

Ze zemí EHP bylo obdrženo 2 862 odpovědí a ze zemí mimo EHP 56 odpovědí (celkem 2 918). Zdravotníci pracovníci představovali 53 % respondentů a ostatní (tj. pacienti nebo veřejnost) tvořili 47 % respondentů.

V rámci skupiny zdravotnických pracovníků zaznamenalo 85 % z nich alespoň jeden nežádoucí účinek, přičemž 76 % z nich alespoň jeden nežádoucí účinek nahlásilo. Ve skupině ostatních respondentů pocítilo 67 % respondentů alespoň jeden nežádoucí účinek, přičemž 73 % z nich alespoň jeden nežádoucí účinek nahlásilo.

Celkově 88 % respondentů uvedlo, že by rozhodně nebo pravděpodobně nahlásili nežádoucí účinek v případě léčivého přípravku označeného černým trojúhelníkem (tj. podléhajícího dalšímu sledování). Pokud jde o zkušenosti uvedené v rámci hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků, 37 % z 227 respondentů, kteří nahlásili nežádoucí účinek přípravku označeného černým trojúhelníkem, uvedlo, že černý trojúhelník byl faktorem, který je ovlivnil. Důvody uváděné pro nenahlášení nežádoucího účinku léčivého přípravku byly tyto: již byl na seznamu (28 %), nebyl vážný (15 %), nebylo jisté, zda nežádoucí účinek souvisel s léčivým přípravkem (13 %), praktické/technické/jiné důvody (18 %).

51 % všech respondentů uvedlo, že zaznamenali černý trojúhelník a doprovodné vysvětlení. Nejvíce informovaní byli lékárníci (83 %) a nejméně pacienti (30 %). Většina respondentů (83 %) uvedla, že pochopila význam černého trojúhelníku / doprovodného vysvětlení. Agentura EMA se přesto domnívá, že v odpovědi na otázku, co znamená černý trojúhelník a doprovodné vysvětlení, projevilo 53 % z nich přijatelné pochopení a 17 % špatné pochopení dané koncepce²⁰. Mezi odpověďmi považovanými za „špatné pochopení“ byly nejčastěji zmiňovanými tématy pro zahrnutí černého trojúhelníku bezpečnostní obavy nebo nedostatek údajů o bezpečnosti.

Celkem 36 % všech respondentů průzkumu prokázalo přijatelné pochopení. Míra pochopení byla u různých skupin respondentů odlišná. Nejlepší byla mezi lékárníky (45 %) a nejhorší mezi zdravotními sestrami (23 %). Téměř polovina respondentů (48 %), která černý trojúhelník již dříve zaznamenala, prokázala „přijatelné“ pochopení, v porovnání s 24 % těch, kteří jej dříve nezaznamenali.

Zpráva vedoucích agentur pro léčivé přípravky / agentury EMA zmínila průzkum z roku 2016, který provedla Evropská organizace pro vzácná onemocnění (EURORDIS) a jenž se týkal významu nového

¹⁸ Konečný termín pro podání zprávy o zkušenostech agentury EMA.

¹⁹ Průzkum byl po dobu pěti týdnů během září a října 2017 k dispozici široké veřejnosti na platformě EUSurvey. O průzkumu informovala agentura EMA, příslušné vnitrostátní orgány, zdravotníci pracovníci a organizace pacientů.

²⁰ Zbývající odpovědi byly vyhodnoceny jako nedostatečné informace, nepochopení nebo neuvedení odpovědi.

systému farmakovigilance pro pacienty²¹. Podle průzkumu organizace EURORDIS pocítilo 61 % pacientů nežádoucí účinek, přičemž 84 % z nich jej nahlásilo. V rámci tohoto průzkumu 20 % pacientů uvedlo, že zaznamenali černý trojúhelník.

Průzkum²² informovanosti zdravotnických pracovníků o farmakovigilanci pro biologické léčivé přípravky proběhl v Irsku²³. Většina dotazovaných zdravotnických pracovníků byla informována o koncepci dalšího sledování (82 %). Mezi lékárníky bylo informováno 94 % dotazovaných, mezi lékaři a zdravotními sestrami 73 %. Mezi těmi, kteří byli informováni o koncepci dalšího sledování, dosahovala informovanost o černém trojúhelníku 88 % mezi lékárníky a 30 % mezi lékaři a zdravotními sestrami.

4. DOPAD NA SLEDOVÁNÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

4.1 Seznam léčivých přípravků podléhajících dalšímu sledování

Na základě zkušeností z období od dubna 2013 do prosince 2016 agentura EMA analyzovala, zda mělo zařazení léčivého přípravku na seznam přípravků podléhajících dalšímu sledování dopad na hlášení nežádoucích účinků.

První verze seznamu léčivých přípravků podléhajících dalšímu sledování byla zveřejněna v dubnu 2013 a obsahovala 105 léčivých přípravků (101 centrálně registrovaných léčivých přípravků a 4 léčivé přípravky, které nejsou centrálně registrovány). Důvody zařazení na seznam byly tyto: nová účinná látka²⁴ 70 %, nový biologický léčivý přípravek 2 %, uložení vypracování peregistrační studie bezpečnosti 8 %, registrace udělená za výjimečných okolností nebo podmíněná registrace přípravku 21 %.

V prosinci 2016 seznam obsahoval celkem 2 099 léčivých přípravků (273 centrálně registrovaných léčivých přípravků a 1 826 léčivých přípravků, které nejsou centrálně registrovány), přičemž byl rozdělen na hlavní seznam obsahující 301 léčivých přípravků a 13 příloh s 1 798 léčivými přípravky. Každá příloha obsahovala léčivé přípravky s toutéž účinnou látkou, pro něž bylo v důsledku přezkumu EU týkajícího se bezpečnosti dotčené účinné látky uloženo vypracování peregistrační studie bezpečnosti. Důvody zařazení na seznam byly tyto: nová účinná látka 9 %, nový biologický léčivý přípravek 2 %, uložení vypracování peregistrační studie bezpečnosti 88%, registrace udělená za výjimečných okolností nebo podmíněná registrace přípravku 1%. Pokud bychom však považovali každou přílohu za jednu položku na hlavním seznamu (čímž bychom získali celkem 314 přípravků), byly by důvody zařazení na seznam tyto: nová účinná látka 63%, nový biologický léčivý přípravek 15%, uložení vypracování peregistrační studie bezpečnosti 18%, registrace udělená za výjimečných okolností nebo podmíněná registrace přípravku 5%. Většina (87 %) léčivých přípravků ze seznamu z prosince 2016 nebyla centrálně registrována z důvodu vysokého počtu léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni, pro něž bylo uloženo vypracování peregistrační studie bezpečnosti.

²¹ Prezentace Françoise Houýzeze „What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?“ (Co nový systém farmakovigilance v praxi znamená pro pacienty?) K dispozici na stránce: https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

²² Průzkum podpořily úřad Health Products Regulatory Authority, síť Regulatory Science Ireland a univerzita University College Cork.

²³ J. O'Callaghan *et al*, *BioDrugs* (2018) 32:267-280.

²⁴ Údaje, kde je důvodem pro zařazení na seznam léčivých přípravků podléhajících dalšímu sledování nová účinná látka, zahrnují všechny produkty, které obsahovaly novou účinnou látku.

4.2 Hlášení nežádoucích účinků pro léčivé přípravky podléhající dalšímu sledování

Hlavním cílem dalšího sledování je zlepšit hlášení nežádoucích účinků. Agentura EMA zjišťovala, zda se hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků databázi EudraVigilance změnilo poté, co byl určitý léčivý přípravek zařazen na seznam léčivých přípravků, které musí být dále sledovány.

Agentura EMA použila k určení léčivých přípravků pro analýzu seznam přípravků podléhajících dalšímu sledování z prosince 2015, neboť to umožnilo alespoň 12měsíční sledování nahlašování nežádoucích účinků během doby, kdy tyto přípravky podléhaly dalšímu sledování. Konečná analýza byla omezena na léčivé přípravky, pro které bylo měsíčně obdrženo alespoň 10 hlášení nežádoucích účinků z oblasti EHP. Agentura EMA analyzovala hlášení nežádoucích účinků u 11 léčivých přípravků po dobu 12 měsíců před jejich zařazením na seznam přípravků podléhajících dalšímu sledování a 12 měsíců po zařazení na tento seznam.

Agentura EMA uvedla, že hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků po jejich zařazení na seznam se změnilo různými způsoby. Z pěti léčivých přípravků obsahujících novou účinnou látku se u dvou po jejich zařazení na seznam projevil statisticky významný nárůst hlášení nežádoucích účinků, u ostatních přípravků nedošlo k významným změnám. Ze šesti léčivých přípravků zařazených na seznam na základě vypracování peregistrační studie bezpečnosti nebyly u tří z nich zaznamenány žádné změny v hlášení, zatímco u tří přípravků došlo k významnému poklesu hlášení nežádoucích účinků.

Agentura EMA konstatovala, že studie měla několik omezení, například z důvodu omezeného souboru údajů (11 léčivých přípravků) nebo délky pozorování (až 24 měsíců). Do analýzy nemohly být začleněny zavádějící faktory závislé na čase a výsledky mohly být ovlivněny předpoklady ohledně výpočtů. Schopnost zjistit rozdíly v hlášení byla omezená.

Souhrnem agentura EMA uvedla, že existují určité důkazy, že u některých léčivých přípravků obsahujících novou účinnou látku mohlo dojít k nárůstu hlášení. Neexistuje důkaz, že by další sledování zvýšilo hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků, k nimž má být vypracována peregistrační studie bezpečnosti. Agentura EMA uvedla, že analýza se omezila na malý dílčí soubor léčivých přípravků a byla možná poddimenzovaná, proto je nutné výsledky interpretovat s obezřetností. Kromě toho agentura EMA konstatovala, že hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků se rovněž mohlo zvýšit kvůli jiným faktorům, než je zařazení na seznam přípravků podléhajících dalšímu sledování.

Zpráva agentury EMA / vedoucích agentur pro léčivé přípravky na závěr uvádí, že *„pokud by analýza ukázala zřetelný a stálý nárůst hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků, bylo by opodstatněné vyslovit závěr, že další sledování u těchto přípravků zvyšuje hlášení. Nestálé a marginální výsledky spolu se známými nesourodými vnějšími vlivy na hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků nicméně naznačují, že i u vzorku větší velikosti a při delším sledování je možnost prokázat s konečnou platností příčinnou souvislost mezi dalším sledováním a nárůstem hlášení nepravděpodobná.“*

4.3 Dopad statusu dalšího sledování na bezpečnostní signály pro léčivé přípravky

Bezpečnostní signál je informace o novém nebo známém nežádoucím účinku, který mohl být způsoben léčivým přípravkem a jenž vyžaduje další šetření²⁵. Agentura EMA zjišťovala, zda mělo zařazení léčivého přípravku na seznam přípravků podléhajících dalšímu sledování dopad na zjišťování a řízení souvisejících bezpečnostních signálů. V období od dubna 2013 do prosince 2016 posoudil Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv 269 signálů, přičemž 58 z nich se týkalo pouze

²⁵ „Signál“ je definován v článku 19 prováděcího nařízení Komise (EU) č. 520/2012.

účinných látek v léčivých přípravcích podléhajících dalšímu sledování, zatímco 26 signálů zahrnovalo několik léčivých přípravků, z nichž některé byly na seznamu léčivých přípravků podléhajících dalšímu sledování.

Z 58 signálů (21 %), které se týkaly aktivních látek pouze v léčivých přípravcích podléhajících dalšímu sledování, jich 78 % souviselo s léčivým přípravkem s novou účinnou látkou, 19 % mělo uloženo vypracování poregistrační studie bezpečnosti a 3 % byla registrace udělena za výjimečných okolností nebo šlo o podmíněnou registraci.

Hodnocení bezpečnosti (předložení záležitosti k přezkoumání)²⁶ bylo zahájeno ve čtyřech případech (7 %) signálů týkajících se léčivých přípravků ze seznamu přípravků podléhajících dalšímu sledování a ve dvou případech (1 %) signálů týkajících se přípravků, které na tomto seznamu nejsou. V 7 % posuzovaných signálů souvisejících s léčivými přípravky ze seznamu přípravků podléhajících dalšímu sledování a v 5 % v případě léčivých přípravků, které na tomto seznamu nejsou, bylo doporučeno rozeslání přímého oznámení zdravotnickým pracovníkům. Agentura EMA však konstatovala, že veškeré rozdíly je třeba posuzovat s obezřetností. S aktualizací informací o přípravku byl výsledek 38 % posouzení pro léčivé přípravky na seznamu v porovnání se 49 % přípravků, které na seznamu nejsou. Agentura EMA došla k závěru, že výsledky signálů byly podobné bez ohledu na to, zda přípravek podléhal dalšímu sledování, či nikoli, a že není možné vyslovit závěr, že status dalšího sledování má dopad na výsledky signálů.

5. VNITROSTÁTNÍ ZKUŠENOSTI S DALŠÍM SLEDOVÁNÍM

5.1 Zkušenosti členských států

Společná akce SCOPE se zabývala zkušenostmi členských států při shromažďování nežádoucích účinků léčivých přípravků, včetně dalšího sledování²⁷. Uvádí, že 60 % členských států zvláštním způsobem neodlišuje hlášení nežádoucích účinků pro léčivé přípravky, které jsou předmětem dalšího sledování.

V samostatném průzkumu z roku 2017 se agentura EMA dotázala členských států na jejich zkušenosti s dalším sledováním. Tohoto průzkumu se zúčastnilo 26 příslušných vnitrostátních orgánů a všechny provedly alespoň jedno opatření na podporu koncepce dalšího sledování. Celkem 25 příslušných vnitrostátních orgánů tyto iniciativy uskutečnilo v roce 2013, tedy přibližně v době, kdy byl do informací o přípravku začleněn černý trojúhelník a doprovodné vysvětlení. Za období 2014 až 2017 uvedlo uskutečnění nových komunikačních opatření v průměru osm příslušných vnitrostátních orgánů za rok.

Dvacet příslušných vnitrostátních orgánů uvedlo, že došlo k nárůstu pracovní zátěže spojené se zavedením symbolu dalšího sledování. Pokud byl poskytnut odhad dodatečného času, pohyboval se přibližně v rozmezí 0,02–1 ekvivalent plného pracovního úvazku²⁸, ačkoli nebyly k dispozici žádné informace o výchozích zdrojích. Hlavními důvody uváděnými v souvislosti s nárůstem pracovní zátěže

²⁶ Postupy předkládání záležitosti k přezkoumání se používají k řešení obav ohledně bezpečnosti nebo posouzení poměru rizika a prospěšnosti určitého léčivého přípravku. Hodnocení bezpečnosti signálů vychází z článků 31 nebo 107i směrnice 2001/83/ES a článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

²⁷ Work package 4 – Identification, management and raising awareness of ADR reports for drugs subject to additional monitoring (Pracovní balíček 4 – Zjišťování, řízení a informování týkající se hlášení nežádoucích účinků pro léčivé přípravky, které jsou předmětem dalšího sledování) – <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>.

²⁸ Tři příslušné vnitrostátní orgány uvedly nízkou dodatečnou pracovní zátěž, zatímco čtyři zmínily 0,5 dne za měsíc, 1 ekvivalent plného pracovního úvazku, 0,1 plného pracovního úvazku a 150 hodin ročně.

byly správní a regulační úkoly, jako jsou: činnosti ohledně zjišťování signálů, řízení nežádoucích účinků léčivých přípravků, nárůst hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků, aktualizace internetových stránek, zodpovídání dotazů, další regulační úkoly (např. změny týkající se registrace, přezkum vzdělávacích materiálů).

Tři příslušné vnitrostátní orgány poskytly v rámci průzkumu další komentáře. Jeden z nich konstatoval, že existují náznaky, že někteří pacienti mohou upustit od používání přípravků, které jsou předmětem dalšího sledování. Jeden orgán uvedl, že zaznamenal informovanost zdravotnických pracovníků o černém symbolu a že obzvláště zdravotničtí pracovníci hlásí nežádoucí účinky u léčivých přípravků, které jsou předmětem dalšího sledování. Dva příslušné vnitrostátní orgány vyjádřily výhrady ohledně užitečnosti tohoto systému, zejména v případě přípravků, pro něž bylo uloženo vypracování poregistrační studie bezpečnosti.

5.2 Stanoviska Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv

Návrh zprávy agentury EMA / vedoucích agentur pro léčivé přípravky o zkušenostech s dalším sledováním byl konzultován s Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv. Během této konzultace vyjádřili někteří členové obavy ohledně toho, že je uloženo vypracování poregistrační studie bezpečnosti povinným aktivačním prvkem pro zařazení léčivého přípravku na seznam. Výbor konstatoval, že dodatečné farmakovigilanční činnosti, jako je poregistrační studie bezpečnosti, budou uloženy v případě, že běžné činnosti, například spontánní hlášení, se dostatečně nezabývají otázkou bezpečnosti. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv také konstatoval, že se mohou objevit případy, kdy je vypracování poregistrační studie bezpečnosti uloženo pro jeden přípravek, zatímco pro ostatní podobné přípravky uloženo není. V takových případech by byl na seznam přípravků podléhajících dalšímu sledování zařazen pouze léčivý přípravek s poregistrační studií bezpečnosti. Bylo zmíněno, že některé příslušné vnitrostátní orgány se setkaly s tím, že pacienti mohou zpochybnit nedostatečnou soudržnost, například v rámci léčivých přípravků s toutéž látkou jsou některé vnímány jako „bezpečnější“, protože neobsahují černý trojúhelník. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv se domnívá, že tato nesoudržnost může oslabit důvěru v systém farmakovigilance obecně a konkrétně v další sledování.

Výbor uvedl, že status dalšího sledování uložený na úrovni účinné látky namísto na úrovni jednotlivých léčivých přípravků by zabránil situacím, kdy má několik přípravků obsahujících tutéž účinnou látku odlišný status dalšího sledování. Naznačil také, že pokud se má za to, že další sledování na úrovni chemické látky povede k dalším problémům, je možné vyřešit mnohé obtíže odstraněním statusu dalšího sledování u léčivých přípravků s uloženým vypracováním poregistrační studie bezpečnosti.

5.3 Celkové závěry zprávy vedoucích agentur pro léčivé přípravky / agentury EMA

Celkové závěry zprávy vedoucích agentur pro léčivé přípravky / agentury EMA o zkušenostech s dalším sledováním jsou na základě výsledků tyto:

- *Je zapotřebí více času i rozsáhlejší komunikační činnost za účelem zvýšení informovanosti o dalším sledování i o nutnosti hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků obecně. Výsledky průzkumu agentury EMA naznačují, že povědomí o dalším sledování je u některých skupin vyšší než u jiných a že tuto skutečnost je možné využít k lepšímu zacílení sdělení a ke zvýšení intenzity komunikačních činností.*
- *Analýza systému EudraVigilance, která se zabývala dopadem statusu dalšího sledování na hlášení nežádoucích účinků, není přesvědčivá a známé nesourodé vlivy na hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků vyvolávají pochyby ohledně toho, zda by delší období*

a větší vzorek přípravků umožnily zjistit dopad dalšího sledování na hlášení nežádoucích účinků a zjišťování signálů, pokud takový dopad existuje.

- *Zahrnutí uložení vypracování poregistrační studie bezpečnosti coby povinného aktivačního prvku pro další sledování vede k tomu, že je na seznam zařazen velký počet zavedených přípravků, a má omezenou hodnotu.*
- *Jakožto hlavní problém týkající se koncepce dalšího sledování byl zdůrazněn status dalšího sledování na úrovni přípravků spolu se zahrnutím uložení vypracování poregistrační studie bezpečnosti coby povinného aktivačního prvku pro další sledování. Důvodem je výsledné špatné pochopení mezi pacienty a zdravotnickými pracovníky v důsledku situací, kdy má několik přípravků obsahujících tutéž aktivní látku odlišný status dalšího sledování. Většinu příkladů této nesoudržnosti by bylo možné vyřešit odstraněním uložení vypracování poregistrační studie bezpečnosti coby povinného aktivačního prvku pro status dalšího sledování.*
- *Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv by podpořil přehodnocení rámce pro další sledování, zejména povinného zahrnutí přípravků, pro které bylo uloženo vypracování poregistrační studie bezpečnosti.*

6. ZÁVĚRY A DOPORUČENÍ

Zpráva vedoucích agentur pro léčivé přípravky / agentury EMA o zkušenostech členských států a agentury EMA s dalším sledováním poskytuje přehled zkušeností získaných během tří let po zavedení symbolu černého trojúhelníku v roce 2013.

V době zahrnutí symbolu černého trojúhelníku do informací o dotčených léčivých přípravcích přijaly příslušné vnitrostátní orgány opatření s cílem podpořit koncepci dalšího sledování a význam hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků obecně.

Pokud jde o **informovanost** o dalším sledování, uvedené zkušenosti s dalším sledováním naznačují, že skupiny, které byly předmětem průzkumu, včetně pacientů a zdravotnických pracovníků, mají povědomí o koncepci dalšího sledování, ačkoli míra chápání se liší. Průzkum mezi pacienty a zdravotnickými pracovníky naznačil, že jsou špatně chápány důvody, proč je léčivý přípravek předmětem dalšího sledování. Zpráva vedoucích agentur pro léčivé přípravky / agentury EMA uvádí, že je zapotřebí více času a více komunikačních aktivit s cílem zvýšit informovanost o dalším sledování a důvodech zařazení určitého léčivého přípravku na seznam.

Komise podpořila opatření společné akce SCOPE. Prostřednictvím tohoto projektu byly vypracovány různé materiály, které mohou podpořit zvýšení informovanosti o tom, jak hlásit nežádoucí účinky spojené s užíváním léčivých přípravků²⁹.

Doporučení č. 1 – členské státy a agentura EMA se vybízejí, aby nadále podporovaly hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků a sdílely své zkušenosti s cílem dále rozvíjet osvědčené postupy.

Pokud jde o **dopad** zařazení léčivého přípravku na seznam přípravků podléhajících dalšímu sledování, analýza systému EudraVigilance zabývající se dopadem zařazení na tento seznam na hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků nebyla přesvědčivá. Rovněž nebylo možné vyvodit závěr, zda

²⁹ Soubor nástrojů SCOPE týkající se informovanosti – <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>.

má status dalšího sledování dopad na počet signálů uznaných a posuzovaných Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv nebo na výsledky signálů.

Pro zprávu vedoucích agentur pro léčivé přípravky / agentury EMA byl proveden průzkum v členských státech, ve kterém někteří respondenti zmínili, že zařazení léčivých přípravků, pro něž bylo uloženo vypracování poregistrační studie bezpečnosti, na seznam přípravků podléhajících dalšímu sledování vede k tomu, že velký počet léčivých přípravků, které jsou na trhu již mnoho let, je předmětem dalšího sledování. Některé členské státy zpochybnily existenci přidané hodnoty v těchto případech a upozornily na možnost špatného pochopení důvodu pro zařazení symbolu černého trojúhelníku do informací o přípravku. Bylo také zmíněno, že může dojít k nejasnostem, pokud přípravky s toutéž účinnou látkou nejsou vždy předmětem dalšího sledování. Otázka, zda existují nejasnosti ohledně přípravků s toutéž účinnou látkou, nebyla součástí průzkumu zmíněného ve zprávě.

Doporučení č. 2 – důkazy neumožňují učinit závěr ohledně dopadu dalšího sledování na hlášení nežádoucích účinků nebo na jejich zjišťování. Doporučuje se pokračovat ve sledování dopadu s cílem posílit faktickou základnu pro budoucí přezkum daného systému.

Pokud jde o **rámeček** seznamu přípravků podléhajících dalšímu sledování, Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv uvedl, že by podpořil přehodnocení rámce povinností v oblasti dalšího sledování, zejména povinné zahrnutí přípravků, pro něž bylo uloženo vypracování poregistrační studie bezpečnosti.

Komise konstatuje, že některé členské státy uvedly připomínky a obavy ohledně důvodů zahrnutí určitých přípravků na seznam přípravků podléhajících dalšímu sledování, zejména u přípravků, pro něž bylo uloženo vypracování poregistrační studie bezpečnosti, a bere na vědomí, že Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv podporuje přehodnocení povinného rámce pro další sledování.

Komise se nedomnívá, že by tyto obavy vyžadovaly okamžitý přezkum právních předpisů, avšak tento důkaz o uplatňování a dopadu dalšího sledování je možné použít při veškerých budoucích přezkumech legislativy.

Doporučení č. 3 – příslušné orgány jsou vyzvány, aby nadále shromažďovaly údaje týkající se provádění dalšího sledování s cílem umožnit v pozdější fázi další posouzení toho, jak je chápán koncept dalšího sledování, a jeho dopadu, pokud jde o léčivé přípravky s toutéž účinnou látkou a zkušenosti týkající se léčivých přípravků, pro něž bylo uloženo vypracování poregistrační studie bezpečnosti.