



KOMISJA
EUROPEJSKA

Bruksela, dnia 15.11.2019 r.
COM(2019) 591 final

SPRAWOZDANIE KOMISJI DLA PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY
w sprawie doświadczeń krajowych oraz doświadczeń Europejskiej Agencji Leków w
zakresie wykazu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, które podlegają
dodatkowemu monitorowaniu

1. WPROWADZENIE

Produkty lecznicze stosowane u ludzi podlegają w UE surowym badaniom i ocenie pod kątem jakości, skuteczności i bezpieczeństwa przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie ich do obrotu na poziomie krajowym albo poziomie UE. Po wprowadzeniu do obrotu bezpieczeństwo produktów leczniczych jest nadal monitorowane za pośrednictwem systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Oznacza to, że wszystko, co wpływa na profil bezpieczeństwa produktu leczniczego, można szybko wykryć, ocenić i zrozumieć. Można wprowadzić odpowiednie środki w celu zarządzania tą kwestią i zapewnienia zdrowia publicznego i zdrowia pacjentów.

Rozporządzenie (WE) nr 726/2004¹ i dyrektywa 2001/83/WE² zapewniają ramy prawne UE na potrzeby nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Przepisy dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zmieniono w latach 2010³ i 2012⁴. W wyniku tych zmian zadania i obowiązki wszystkich stron określono w ramach proaktywnego i proporcjonalnego systemu zarządzania ryzykiem. Wzmocniono związek między ocenami bezpieczeństwa a działaniami regulacyjnymi, a także przejrzystość, komunikację i zaangażowanie pacjentów. Niniejsze sprawozdanie dotyczy doświadczenia zdobytego w związku z „dodatkowym monitorowaniem”, szczególnym aspektem działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, które wprowadzono poprzez zmianę prawodawstwa⁵.

W przypadku niektórych produktów leczniczych w badaniach klinicznych występują ograniczenia będące na przykład wynikiem ograniczonej liczby pacjentów i ograniczeń dostępnych dowodów. Doświadczenie wynikające ze stosowania w warunkach rzeczywistych może uzupełniać dowody z badań klinicznych. Celem dodatkowego monitorowania jest usprawnienie zgłaszania niepożądanego działania leku (NDL) w przypadku produktów leczniczych, dla których baza dowodów klinicznych jest słabiej rozwinięta. Głównym celem jest możliwie najszybsze zebranie informacji na potrzeby dalszego informowania o bezpiecznym i skutecznym stosowaniu tych produktów leczniczych oraz ich profilu korzyści i ryzyka w przypadku stosowania w codziennej praktyce medycznej.

Zmianą z 2010 r.⁶ wprowadzono dodatkowe monitorowanie niektórych produktów leczniczych i obowiązkowy zakres nowych biologicznych produktów leczniczych lub produktów leczniczych zawierających nową substancję czynną. Produkty lecznicze podlegające dodatkowemu monitorowaniu oznacza się poprzez umieszczenie „czarnego symbolu”⁷ (czarnego trójkąta skierowanego

¹ Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1).

² Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67).

³ Rozporządzenie (UE) nr 1235/2010 (Dz.U. L 348 z 31.12.2010, s. 1), dyrektywa 2010/84/UE (Dz.U. L 348 z 31.12.2010, s. 74).

⁴ Rozporządzenie (UE) nr 1027/2012 (Dz.U. L 316 z 14.11.2012, s. 38), dyrektywa 2012/26/UE (Dz.U. L 299 z 27.10.2012, s. 1).

⁵ Koncepcję i zakres dodatkowego monitorowania wprowadzono w art. 23 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 na mocy rozporządzenia (UE) nr 1235/2010 i zmieniono rozporządzeniem (UE) nr 1027/2012.

⁶ Zmiana art. 23 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 na mocy art. 1 pkt 11 rozporządzenia (UE) nr 1235/2010.

⁷ „Czarny symbol” określono w art. 23 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i art. 11 dyrektywy 2001/83/WE. Na mocy rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) nr 198/2013 z dnia 7 marca

wierzchołkiem w dół) na druku informacyjnym.

W 2012 r.⁸ obowiązkowy zakres rozszerzono o produkty lecznicze objęte określonymi obowiązkami po wydaniu pozwolenia. Niektóre państwa członkowskie zgłosiły wówczas zastrzeżenia dotyczące rozszerzenia obowiązkowego zakresu. W związku z tym zwrócono się do Komisji o przedstawienie Parlamentowi Europejskiemu i Radzie sprawozdania dotyczącego korzystania z wykazu leków dodatkowo monitorowanych⁹.

Państwa członkowskie i Europejska Agencja Leków (EMA) zgromadziły informacje dotyczące doświadczeń wynikających z wdrażania dodatkowego monitorowania produktów leczniczych poprzez:

- a. badanie mające na celu ocenę świadomości w zakresie czarnego symbolu i koncepcji dodatkowego monitorowania wśród pacjentów i pracowników służby zdrowia;
- b. doświadczenia EMA w zakresie korzystania z wykazu leków dodatkowo monitorowanych oraz badanie dotyczące zagadnienia, czy umieszczenie produktów w wykazie miało wpływ na zgłaszanie ich działań niepożądanych;
- c. badanie mające na celu zrozumienie doświadczeń państw członkowskich w zakresie dodatkowego monitorowania.

Wspólne sprawozdanie szefów agencji ds. leków (HMA) i EMA oparte na powyższych badaniach i analizach stanowi główną podstawę niniejszego sprawozdania¹⁰.

2. KONTAKT

Bezpieczeństwo produktów leczniczych jest monitorowane przez cały cykl ich życia, w tym w drodze gromadzenia informacji o podejrzewanych niepożądanych działaniach (skutkach ubocznych) leku. EMA jest odpowiedzialna za opracowanie i utrzymanie EudraVigilance, systemu informatycznego do celów zarządzania informacjami i analizowania informacji o podejrzewanych niepożądanych działaniach leku w odniesieniu do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG)¹¹.

W ramach wdrażania nowych przepisów dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w 2013 r. zastosowano nowy system etykietowania produktów leczniczych, które są szczególnie uważnie monitorowane, na ogół w związku z mniejszą liczbą informacji dostępnych na ich temat. Te produkty lecznicze opisuje się jako podlegające „dodatkowemu monitorowaniu”.

Na produktach leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu znajduje się czarny trójkąt skierowany wierzchołkiem w dół (określany w przepisach „czarnym symbolem”), a na druku

2013 r. w sprawie wyboru symbolu do identyfikacji produktów leczniczych stosowanych u ludzi podlegających dodatkowemu monitorowaniu (Dz.U. L 65 z 8.3.2013, s. 17) wskazano, że będzie to czarny trójkąt skierowany wierzchołkiem w dół.

⁸ Zmiana art. 23 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 na mocy art. 1 pkt 4 rozporządzenia (UE) nr 1027/2012.

⁹ Art. 23 ust. 4a rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

¹⁰ Wspólne sprawozdanie Europejskiej Agencji Leków i państw członkowskich dla Komisji Europejskiej dotyczące doświadczeń w zakresie wykazu produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu, EMA/153015/2018, 8 marca 2018 r.

¹¹ Dane z EudraVigilance publikuje się w europejskiej bazie danych zawierającej zgłoszenia podejrzewanych niepożądanych działań leków <http://www.adrreports.eu/>

- produkty, w odniesieniu do których w momencie wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub po wydaniu pozwolenia wystąpiono z wnioskiem o przeprowadzenie porejestracyjnego badania bezpieczeństwa (PASS);
- produkty, w odniesieniu do których przyznano warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu;
- produkty dopuszczone do obrotu w wyjątkowych okolicznościach;
- produkty dopuszczone do obrotu podlegające obowiązkowi uważniejszego rejestrowania/monitorowania podejrzewanych niepożądanych działań leków.

Prawodawstwo przewiduje również możliwość włączenia produktów leczniczych podlegających innym warunkom objętych tak zwanym „opcjonalnym zakresem” dodatkowego monitorowania¹⁷. Można tego dokonać na wniosek Komisji lub właściwego organu krajowego po konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). W okresie, w odniesieniu do którego zgłaszano doświadczenia, nie skorzystano z tej możliwości.

Zasadniczo status dodatkowego monitorowania jest ograniczony czasowo. Okres ten trwa 5 lat w przypadku produktów leczniczych uwzględnionych wyłącznie na podstawie faktu, że są nowym biologicznym produktem leczniczym lub zawierają nową substancję czynną. W innych przypadkach upływa on po spełnieniu wszystkich warunków, z których wynika konieczność umieszczenia w wykazie leków dodatkowo monitorowanych. Gdy produkty lecznicze nie podlegają już dodatkowemu monitorowaniu, z druku informacyjnego usuwa się czarny symbol.

Dodatkowemu monitorowaniu podlegają wyłącznie produkty lecznicze wyraźnie wymienione w wykazie. Oznacza to, że produkty lecznicze, które nie zostały wyraźnie wymienione, nie podlegają dodatkowemu monitorowaniu, nawet jeśli zawierają tę samą substancję czynną i wskazanie, co produkty lecznicze z wykazu.

Pierwszą wersję wykazu opublikowano w kwietniu 2013 r. i zawierała ona 105 produktów leczniczych. W grudniu 2016 r.¹⁸ wykaz zawierał łącznie 2 099 produktów leczniczych (zob. sekcja 4.1, aby uzyskać szczegółowe informacje).

3. ŚWIADOMOŚĆ SPOŁECZNA W ZAKRESIE KONCEPCJI DODATKOWEGO MONITOROWANIA

W 2017 r. EMA przeprowadziła badanie opinii publicznej, aby zgromadzić wiedzę na temat świadomości w zakresie zgłaszania niepożądanego działania leków, w tym w przypadku produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu¹⁹.

Łącznie otrzymano 2 862 odpowiedzi z państw EOG i 56 odpowiedzi z państw spoza EOG (w sumie 2 918 odpowiedzi). Pracownicy służby zdrowia stanowili 53 % respondentów, natomiast 47 % – osoby niebędące pracownikami służby zdrowia (tj. pacjenci lub obywatele).

W grupie pracowników służby zdrowia 85 % zaobserwowało co najmniej jedno NDL, z czego 76 % zgłosiło co najmniej jedno NDL. W grupie osób niebędących pracownikami służby zdrowia 67 % doświadczyło co najmniej jednego NDL, z czego 73 % zgłosiło co najmniej jedno NDL.

¹⁷ Art. 23 ust. 1 a rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

¹⁸ Data graniczna dla zgłaszania doświadczeń EMA.

¹⁹ Badanie było dostępne dla ogółu społeczeństwa na platformie EUSurvey przez 5 tygodni od września do października 2017 r. Informacje o badaniu były rozpowszechniane przez EMA, właściwe organy krajowe, pracowników służby zdrowia i organizacje pacjentów.

Ogólnie rzecz biorąc, 88 % respondentów wskazało, że zdecydowanie lub prawdopodobnie zgłosi NDL w przypadku produktu leczniczego oznaczonego czarnym trójkątem (tj. podlegającego dodatkowemu monitorowaniu). Na podstawie zgłoszonych doświadczeń w zakresie zgłaszania NDL spośród 227 respondentów, którzy zgłosili NDL w przypadku produktu oznaczonego czarnym trójkątem, 37 % wskazało, że czarny trójkąt był czynnikiem wpływającym. Powodami niezgłoszenia NDL były: wcześniejsze umieszczenie w wykazie (28 %); brak poważnego NDL (15 %); brak pewności, czy NDL było związane z produktem leczniczym (13 %); powody praktyczne/techniczne/inne (18 %).

Spośród wszystkich respondentów 51 % wskazało, że widzieli czarny trójkąt i towarzyszącą mu informację. Najwyższą świadomością wykazali się farmaceuci (83 %), natomiast najniższą pacjenci (30 %). Większość (83 %) wskazała, że rozumie znaczenie czarnego trójkąta / towarzyszącej mu informacji. Na podstawie odpowiedzi na pytanie dotyczące znaczenia czarnego trójkąta i towarzyszącej mu informacji EMA uznała jednak, że 53 % rozumiało tę koncepcję w zadowalającym stopniu, a 17 % rozumiało ją błędnie²⁰. Wśród odpowiedzi, które oceniono jako „brak zrozumienia”, najczęściej wymienianymi motywami przemawiającymi za umieszczeniem czarnego trójkąta były względy bezpieczeństwa lub brak danych dotyczących bezpieczeństwa.

Spośród wszystkich respondentów badania 36 % wykazało się zadowalającym zrozumieniem. Poziom zrozumienia był różny w różnych grupach respondentów. Najlepszy był wśród farmaceutów (45 %), a najniższy wśród pielęgniarek (23 %). Prawie połowa respondentów (48 %), którzy widzieli wcześniej czarny trójkąt, wykazuje „zadowalające” zrozumienie, w porównaniu z 24 % osób, które go wcześniej nie widziały.

W sprawozdaniu HMA/EMA wspomniano o badaniu przeprowadzonym w 2016 r. przez Europejską Organizację ds. Rzadkich Chorób (EURORDIS) na temat znaczenia nowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla pacjentów²¹. Według badania EURORDIS u 61 % pacjentów wystąpiło NDL, z czego 84 % zgłosiło NDL. W ramach badania 20 % pacjentów zgłosiło, że widzieli czarny trójkąt.

W Irlandii przeprowadzono badanie²² świadomości pracowników służby zdrowia w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w przypadku biologicznych produktów leczniczych²³. Większość pracowników służby zdrowia, którzy wzięli udział w badaniu, była świadoma koncepcji dodatkowego monitorowania (82 %). Świadomość wśród farmaceutów osiągnęła 94 % w porównaniu z 73 % wśród lekarzy i pielęgniarek. Wśród osób świadomych koncepcji dodatkowego monitorowania świadomość w zakresie czarnego trójkąta wynosiła 88 % wśród farmaceutów i 30 % wśród lekarzy i pielęgniarek.

²⁰ Pozostałe odpowiedzi oceniono jako brak wystarczających informacji, brak zrozumienia lub brak odpowiedzi.

²¹ Prezentacja François Houÿeza „What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?” [Co nowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oznacza w rzeczywistości dla pacjentów?]. Dostępna pod adresem:
https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf

²² Badanie zrealizowano przy wsparciu Health Products Regulatory Authority, Regulatory Science Ireland i University College w Cork.

²³ J. O’Callaghan *i in.*, *BioDrugs* [Biologiczne produkty lecznicze] (2018) 32:267–280.

4. WPLYW NA MONITOROWANIE SKUTKÓW UBOCZNYCH

4.1 Wykaz leków dodatkowo monitorowanych

Na podstawie doświadczenia zdobytego od kwietnia 2013 r. do grudnia 2016 r. EMA przeanalizowała, czy umieszczenie produktu leczniczego w wykazie leków dodatkowo monitorowanych miało wpływ na zgłaszanie NDL.

Pierwszą wersję wykazu leków dodatkowo monitorowanych opublikowano w kwietniu 2013 r. i zawierała ona 105 produktów leczniczych (101 leków, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury centralnej i 4 leki, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury innej niż centralna). Powodami umieszczenia w wykazie były: nowa substancja czynna²⁴ – 70 %; nowy biologiczny produkt leczniczy – 2 %; nałożony obowiązek przeprowadzenia PASS – 8 %; pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznane w wyjątkowych okolicznościach lub warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu – 21 %.

W grudniu 2016 r. wykaz zawierał łącznie 2 099 produktów leczniczych (273 leki, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury centralnej i 1 826 leków, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury innej niż centralna) z podziałem na główny wykaz 301 produktów leczniczych i 13 załączników zawierających 1 798 produktów leczniczych. Każdy załącznik obejmował produkty lecznicze zawierające tę samą substancję czynną, w przypadku której w wyniku unijnego przeglądu bezpieczeństwa odnośnych substancji czynnych nałożono obowiązek przeprowadzenia PASS. Powodami umieszczenia w wykazie były: nowa substancja czynna – 9 %; nowy biologiczny produkt leczniczy – 2 %; nałożony obowiązek przeprowadzenia PASS – 88 %; pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznane w wyjątkowych okolicznościach lub warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu – 1 %. Jeśli jednak każdy z załączników uznać za jeden wpis do wykazu głównego (co daje łącznie 314 produktów), powodami umieszczenia byłyby: nowa substancja czynna – 63 %; nowy biologiczny produkt leczniczy – 15 %; nałożony obowiązek przeprowadzenia PASS – 18 %; pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznane w wyjątkowych okolicznościach lub warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu – 5 %. Większość (87 %) produktów znajdujących się w wykazie z grudnia 2016 r. stanowiły leki, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury innej niż centralna, ze względu na dużą liczbę produktów, dla których wydano pozwolenie w ramach procedury krajowej, w odniesieniu do których nałożono obowiązek przeprowadzenia PASS.

4.2 Zgłaszanie skutków ubocznych (NDL) w przypadku produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu

Podstawowym celem dodatkowego monitorowania jest poprawa w zakresie zgłaszania skutków ubocznych (NDL). EMA zbadała, czy zgłoszenia NDL do bazy danych EudraVigilance (EV) zmieniły się po umieszczeniu produktu leczniczego w wykazie leków dodatkowo monitorowanych.

EMA wykorzystała wykaz leków dodatkowo monitorowanych z grudnia 2015 r. do wskazania produktów leczniczych do analizy, ponieważ pozwoliło to na co najmniej 12-miesięczne obserwowanie zgłaszania NDL podczas dodatkowego monitorowania. Ostateczną analizę ograniczono do produktów leczniczych, w przypadku których z EOG otrzymywano co najmniej 10 zgłoszeń NDL miesięcznie. EMA przeanalizowała zgłaszanie NDL w odniesieniu do 11 produktów leczniczych

²⁴ Dane liczbowe dotyczące przypadków, w których powodem umieszczenia w wykazie leków dodatkowo monitorowanych jest nowa substancja czynna, obejmują wszystkie produkty, które zawierały nową substancję czynną.

w okresie 12 miesięcy przed ich umieszczeniem i 12 miesięcy po ich umieszczeniu w wykazie leków dodatkowo monitorowanych.

EMA poinformowała, że zmiany w zgłaszaniu NDL po umieszczeniu w wykazie były niejednorodne. Wśród pięciu leków zawierających nową substancję czynną w przypadku dwóch wykazano istotny statystycznie wzrost zgłaszania NDL po umieszczeniu ich w wykazie, a w przypadku pozostałych nie wykazano znaczących zmian. Wśród sześciu produktów uwzględnionych ze względu na obowiązek przeprowadzenia PASS w przypadku trzech produktów nie stwierdzono żadnych zmian w zgłaszaniu, natomiast w przypadku trzech produktów wykazano znaczny spadek zgłaszania NDL.

EMA zauważyła, że badanie miało kilka ograniczeń, na przykład ze względu na ograniczony zbiór danych (11 produktów leczniczych), długość okresu obserwacji (do 24 miesięcy). W analizie nie można było uwzględnić zależnych od czasu czynników zakłócających, a założenia obliczeń mogły mieć wpływ na wyniki. Moc analizy pozwalająca wykryć różnicę w zgłaszaniu była ograniczona.

Podsumowując, EMA wskazała, że istnieją pewne dowody na to, że częstotliwość zgłaszania mogła być większa w przypadku niektórych produktów leczniczych zawierających nową substancję czynną. Nie znaleziono dowodów na to, że dodatkowe monitorowanie prowadzi do częstszego zgłaszania NDL w przypadku produktów podlegających PASS. EMA zauważyła, że analizę ograniczono do niewielkiego podzbioru produktów i prawdopodobnie charakteryzowała się ona niewystarczającą mocą, dlatego wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności. Ponadto EMA zauważyła, że liczba zgłoszeń NDL mogła również wzrosnąć z powodu innych czynników niż umieszczenie w wykazie leków dodatkowo monitorowanych.

W sprawozdaniu EMA/HMA stwierdzono: [g]dyby analizy wykazały wyraźny i stały wzrost liczby zgłoszeń NDL, wówczas uzasadnione byłoby stwierdzenie, że dodatkowe monitorowanie powoduje częstsze zgłaszanie tych produktów. Niespójne i marginalne wyniki, w połączeniu ze znanymi, rozbieżnymi oddziaływaniami zewnętrznymi na zgłaszanie NDL, sugerują jednak, że nawet przy większej próbie i dłuższym monitorowaniu możliwość ostatecznego wykazania związku przyczynowego między dodatkowym monitorowaniem a wzrostem liczby zgłoszeń jest mało prawdopodobna.

4.3 Wpływ statusu dodatkowego monitorowania na sygnały dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych

Sygnał dotyczący bezpieczeństwa jest informacją o nowym lub znanym zdarzeniu niepożądanym, które może być spowodowane produktem leczniczym i wymaga dalszego badania²⁵. EMA sprawdziła, czy umieszczenie produktu leczniczego w wykazie leków dodatkowo monitorowanych wpływa na wykrywanie związanych z nim sygnałów dotyczących bezpieczeństwa i zarządzanie nimi. Od kwietnia 2013 r. do grudnia 2016 r. PRAC ocenił 269 sygnałów, z których 58 dotyczyło tylko substancji czynnych w produktach leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu, natomiast 26 sygnałów dotyczyło kilku produktów leczniczych, w tym niektórych znajdujących się w wykazie leków dodatkowo monitorowanych.

Spośród 58 sygnałów (21 %), które dotyczyły substancji czynnych wyłącznie w produktach leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu, 78 % dotyczyło produktów leczniczych zawierających nową substancję czynną, 19 % dotyczyło produktów, w przypadku których nałożono obowiązek przeprowadzenia PASS, a 3 % – produktów, w odniesieniu do których przyznano

²⁵ „Sygnał” zdefiniowano w art. 19 rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) nr 520/2012.

pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach lub warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Przegląd (przekazywanie) spraw związanych z bezpieczeństwem²⁶ zainicjowano w czterech przypadkach (7 %) sygnałów dotyczących produktów leczniczych umieszczonych w wykazie leków dodatkowo monitorowanych w porównaniu z 2 przypadkami (1 %) produktów leczniczych, które nie figurują w wykazie. Rozesłanie komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHPC) zalecono w przypadku 7 % ocenionych sygnałów związanych z produktami leczniczymi umieszczonymi w wykazie leków dodatkowo monitorowanych w porównaniu z 5 % w przypadku produktów leczniczych, które nie figurują w wykazie. EMA zauważyła jednak, że wszelkie różnice należy oceniać z zachowaniem ostrożności. Po aktualizacji druku informacyjnego wynik wyniósł 38 % ocen w przypadku produktów leczniczych umieszczonych w wykazie w porównaniu z 49 % w przypadku produktów leczniczych, które nie figurują w wykazie. EMA stwierdziła, że wyniki sygnałów są podobne w przypadku produktów podlegających lub niepodlegających dodatkowemu monitorowaniu i że nie można stwierdzić, że status dodatkowego monitorowania ma wpływ na wyniki sygnałów.

5. KRAJOWE DOŚWIADCZENIA W ZAKRESIE DODATKOWEGO MONITOROWANIA

5.1 Doświadczenia państw członkowskich

W ramach wspólnego działania SCOPE zbadano doświadczenia państw członkowskich w zakresie gromadzenia zgłoszeń NDL, w tym dodatkowego monitorowania²⁷. Stwierdzono, że 60 % państw członkowskich nie identyfikuje konkretnie zgłoszeń NDL dotyczących produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu.

W odrębnym badaniu przeprowadzonym w 2017 r. EMA zapytała państwa członkowskie o ich doświadczenia związane z dodatkowym monitorowaniem. W badaniu wzięło udział dwadzieścia sześć właściwych organów krajowych i wszystkie podjęły co najmniej jedno działanie w celu promowania koncepcji dodatkowego monitorowania. Dwadzieścia pięć właściwych organów krajowych prowadziło takie inicjatywy w 2013 r., mniej więcej w tym samym czasie, gdy w druku informacyjnym umieszczono czarny trójkąt i towarzyszącą mu informację. W latach 2014–2017 średnio osiem właściwych organów krajowych rocznie zgłaszało prowadzenie nowych działań komunikacyjnych.

Dwadzieścia właściwych organów krajowych zgłosiło wzrost nakładu pracy związany z wprowadzeniem symbolu dodatkowego monitorowania. W przypadkach, w których podano szacunki dotyczące dodatkowego czasu, zakres oszacowano na około 0,02 do 1 ekwiwalentu pełnego czasu pracy²⁸, chociaż brakowało informacji dotyczących początkowego stanu zasobów. Głównymi powodami wspomnianego zwiększenia nakładu pracy były zadania administracyjne i regulacyjne,

²⁶ Procedury wyjaśniające są stosowane w celu rozwiązywania problemów związanych z bezpieczeństwem lub stosunkiem korzyści do ryzyka produktu leczniczego. Przeglądy spraw związanych z bezpieczeństwem odnoszących się do sygnałów odbywają się na podstawie art. 31 lub 107i dyrektywy 2001/83/WE i art. 20 rozporządzenia 726/2004.

²⁷ Work package 4 – Identification, management and raising awareness of ADR reports for drugs subject to additional monitoring [Pakiet roboczy 4 – Identyfikacja, zarządzanie i podnoszenie świadomości w zakresie zgłoszeń NDL dotyczących produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu] <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>

²⁸ Trzy właściwe organy krajowe wspomniały o niskich dodatkowych nakładach pracy, natomiast cztery właściwe organy krajowe wspomniały odpowiednio o 0,5 dnia na miesiąc, 1 ekwiwalencie pełnego czasu pracy (EPC), 0,1 EPC i 150 godzinach rocznie.

takie jak: działania w zakresie wykrywania sygnałów; zarządzanie NDL; wzrost liczby zgłoszeń NDL; aktualizacje stron internetowych; zajmowanie się zapytaniem; inne zadania regulacyjne (np. zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przegląd materiałów edukacyjnych).

W badaniu trzy właściwe organy krajowe zgłosiły dodatkowe uwagi. Jeden zauważył, że istnieją wskazówki świadczące o tym, że niektórzy pacjenci mogą powstrzymać się od stosowania produktów podlegających dodatkowemu monitorowaniu. Jeden poinformował, że zauważył, iż istnieje świadomość w zakresie czarnego symbolu wśród pracowników służby zdrowia i że pracownicy służby zdrowia zgłaszają w szczególności NDL dotyczące produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu. Dwa właściwe organy krajowe wyraziły zastrzeżenia co do przydatności programu, zwłaszcza w przypadku produktów, w odniesieniu do których nałożono obowiązek przeprowadzenia PASS.

5.2 Opinie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Opinii PRAC zasięgnięto w temacie projektu sprawozdania EMA/HMA dotyczącego doświadczeń w zakresie dodatkowego monitorowania. Podczas tych konsultacji niektórzy członkowie wyrazili obawy, że nałożony obowiązek przeprowadzenia PASS będzie czynnikiem skutkującym obowiązkowo umieszczaniem produktu leczniczego w wykazie. Komitet zauważył, że dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, takie jak PASS, zostaną nałożone, jeżeli rutynowe działania, takie jak spontaniczne zgłaszanie, nie rozwiążą w wystarczającym stopniu problemu związanego z bezpieczeństwem. PRAC zauważył również, że mogą wystąpić przypadki, gdy obowiązek przeprowadzenia PASS może zostać nałożony na jeden produkt, podczas gdy na inne podobne produkty obowiązek ten nie zostanie nałożony. W takich przypadkach tylko produkt leczniczy, którego dotyczy PASS, zostanie umieszczony w wykazie leków dodatkowo monitorowanych. Wspomniano, że niektóre właściwe organy krajowe zauważyły, iż pacjenci mogą kwestionować brak spójności sprawiający, że wśród produktów leczniczych zawierających tę samą substancję niektóre są postrzegane jako „bezpieczniejsze”, ponieważ nie oznaczono ich czarnym trójkątem. PRAC uznał, że taka niespójność może podważyć zaufanie ogólnie do systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, a w szczególności do dodatkowego monitorowania.

PRAC zasugerował, że status dodatkowego monitorowania nadany na poziomie substancji czynnej, a nie na poziomie pojedynczego produktu leczniczego, zapobiegne sytuacjom, w których kilka produktów zawierających tę samą substancję czynną ma inny status dodatkowego monitorowania. Wskazał również, że gdyby uznano, iż dodatkowe monitorowanie na poziomie substancji stwarza inne wyzwania, wówczas wiele trudności można rozwiązać, usuwając status dodatkowego monitorowania produktów, w odniesieniu do których nałożono obowiązek przeprowadzenia badania.

5.3 Ogólne wnioski przedstawione w sprawozdaniu HMA/EMA

Zgodnie z ogólnymi wnioskami przedstawionymi w sprawozdaniu HMA/EMA dotyczącym doświadczeń w zakresie dodatkowego monitorowania wyniki sugerują, że:

- *Aby podnieść świadomość w zakresie dodatkowego monitorowania, potrzeba zarówno więcej czasu, jak i bardziej rozbudowanej komunikacji, a także, ogólnie rzecz biorąc, potrzeby zgłaszania NDL. Wyniki badania EMA sugerują, że niektóre grupy posiadają większą wiedzę na temat dodatkowego monitorowania niż inne i że dane te można wykorzystać do określenia w sposób bardziej ukierunkowany treści i częstotliwości komunikatów;*
- *Badanie EudraVigilance analizujące wpływ statusu dodatkowego monitorowania na zgłaszanie NDL nie było rozstrzygające, a znane, rozbieżne oddziaływania na zgłaszanie NDL*

budzą wątpliwości, czy dłuższy okres i większa próbka produktu umożliwią wykrywanie wpływu dodatkowego monitorowania na zgłaszanie NDL i wykrywanie sygnałów, jeżeli taki wpływ istnieje;

- Uwzględnienie nałożonego obowiązku przeprowadzenia PASS jako czynnika skutkującego obowiązkowo dodatkowym monitorowaniem prowadzi do umieszczania w wykazie dużej liczby uznanych produktów i ma ograniczoną wartość.*
- Podkreślono, że status dodatkowego monitorowania na poziomie produktu w połączeniu z uwzględnieniem nałożonego obowiązku przeprowadzenia PASS jako czynnika skutkującego obowiązkowo dodatkowym monitorowaniem są głównymi problemami związanymi z koncepcją dodatkowego monitorowania. Wynika to z braku zrozumienia wśród pacjentów i pracowników służby zdrowia związanego z sytuacjami, w których kilka produktów zawierających tę samą substancję czynną ma inny status dodatkowego monitorowania. Większości przykładów tej niespójności można zaradzić, usuwając nałożony obowiązek przeprowadzenia PASS będący czynnikiem skutkującym obowiązkowo statusem dodatkowego monitorowania;*
- PRAC wyraził poparcie dla ponownego rozważenia zakresu dodatkowego monitorowania, w szczególności obowiązkowego umieszczania w wykazie produktów podlegających nałożonemu obowiązkowi przeprowadzenia PASS.*

6. WNIOSKI I ZALECENIA

Sprawozdanie przedstawione przez HMA/EMA w sprawie doświadczeń państw członkowskich i przez EMA w sprawie dodatkowego monitorowania zawiera przegląd doświadczeń z trzech lat po wprowadzeniu czarnego trójkąta w 2013 r.

W momencie umieszczania czarnego trójkąta w informacjach o przedmiotowych produktach leczniczych właściwe organy krajowe organizowały działania promujące koncepcję dodatkowego monitorowania i ogólne znaczenie zgłaszania NDL.

Jeśli chodzi o **świadomość** w zakresie dodatkowego monitorowania, zgłaszane doświadczenia związane z dodatkowym monitorowaniem wskazują, że badane grupy, w tym pacjenci i pracownicy służby zdrowia, posiadali wiedzę na temat koncepcji dodatkowego monitorowania, chociaż poziom zrozumienia był zróżnicowany. Badanie przeprowadzone wśród pacjentów i pracowników służby zdrowia wykazało, że istnieje brak zrozumienia przyczyn, dla których produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu. W sprawozdaniu HMA/EMA zasugerowano, że w celu podniesienia świadomości w zakresie dodatkowego monitorowania i powodów umieszczenia produktu leczniczego w wykazie potrzeba więcej czasu i więcej działań komunikacyjnych.

Komisja wspierała działania w ramach wspólnego działania SCOPE. W ramach tego projektu opracowano różne materiały, które mogą wspierać podnoszenie świadomości w zakresie sposobów zgłaszania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktów leczniczych²⁹.

Zalecenie 1 – Zachęca się państwa członkowskie i EMA do dalszego promowania zgłaszania NDL i dzielenia się doświadczeniami w celu dalszego opracowywania najlepszych praktyk.

Jeśli chodzi o **wpływ** umieszczenia produktu leczniczego w wykazie leków dodatkowo monitorowanych, badanie EV analizujące wpływ umieszczenia w wykazie leków dodatkowo

²⁹ Zestaw narzędzi SCOPE dotyczących świadomości w zakresie NDL – <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>

monitorowanych na zgłaszanie NDL nie było rozstrzygające. Niemożliwe było również stwierdzenie, czy status dodatkowego monitorowania ma wpływ na liczbę sygnałów zatwierdzonych i ocenionych przez PRAC lub na wynik sygnałów.

Do celów sprawozdania HMA/EMA zakończono badanie państw członkowskich, w którym niektórzy respondenci wspomnieli, że umieszczenie produktów leczniczych, w odniesieniu do których nałożono obowiązek przeprowadzenia PASS, w wykazie leków dodatkowo monitorowanych prowadzi do poddania dodatkowemu monitorowaniu dużej liczby produktów leczniczych, które są dostępne na rynku od wielu lat. Niektóre państwa członkowskie zakwestionowały wartość dodaną w tych przypadkach oraz ewentualność braku zrozumienia powodu umieszczenia czarnego trójkąta na druku informacyjnym. Wspomniano również, że wątpliwości może budzić sytuacja, w której produkty zawierające tę samą substancję czynną nie zawsze podlegają dodatkowemu monitorowaniu. Kwestia, czy występują jakiegokolwiek wątpliwości dotyczące produktów zawierających tę samą substancję czynną, nie była częścią badań wspomnianych w sprawozdaniu.

Zalecenie 2 – dowody nie pozwalają na wyciągnięcie wniosku na temat wpływu dodatkowego monitorowania na zgłaszanie lub wykrywanie zdarzeń niepożądanych. Zaleca się dalsze monitorowanie wpływu, aby wzmocnić bazę dowodową na potrzeby przyszłego przeglądu programu.

Jeśli chodzi o **zakres** wykazu leków dodatkowo monitorowanych, PRAC wyraził poparcie dla ponownego rozważenia zakresu obowiązków dodatkowego monitorowania, w szczególności obowiązkowego umieszczania w wykazie produktów podlegających obowiązkowi przeprowadzenia PASS.

Komisja zauważa, że niektóre państwa członkowskie zgłosiły uwagi i obawy dotyczące powodów umieszczania produktów leczniczych w wykazie leków dodatkowo monitorowanych, w szczególności produktów, w odniesieniu do których nałożono obowiązek przeprowadzenia PASS, oraz że PRAC wyraża poparcie dla ponownego rozważenia obowiązkowego zakresu dodatkowego monitorowania.

Komisja nie uważa, aby obawy te wymagały natychmiastowego przeglądu prawodawstwa, ale dowody dotyczące wdrażania i wpływu dodatkowego monitorowania można uznać za odpowiednie w przypadku przyszłego przeglądu przepisów.

Zalecenie 3 – zachęca się właściwe organy do dalszego gromadzenia danych dotyczących wdrażania dodatkowego monitorowania, aby na późniejszym etapie umożliwić dalszą ocenę zrozumienia dodatkowego monitorowania i jego wpływu w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną, a także doświadczeń dotyczących produktów leczniczych, w przypadku których nałożono obowiązek przeprowadzenia PASS.