

欧盟药品上市后额外监测制度及现状分析

张舒¹, 吴宏辉¹, 张力^{2*}, 宋海波³, 马玉芳², 黄举凯¹, 温雅璐¹, 杨天绎⁴, 杨晓晖^{1*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700
2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078
3. 国家药品监督管理局药品评价中心, 北京 100022
4. 罗格斯大学, 美国 新泽西州 08901

摘要: 欧盟为加强对特定药品不良反应的监测力度, 及时收集用药信息, 引入了药品上市后额外监测制度。该制度鼓励医务人员和患者自发报告可疑的不良反应, 以便对药品进行安全性评估。介绍了欧盟额外监测制度的管理程序、监测方式以及实施现状, 并结合中国不良反应监测制度实践情况, 借鉴欧盟积累的经验, 从完善法律体系和上报系统、制定额外监测药品纳入原则与目录、加强宣传等方面构建额外监测制度框架, 为丰富我国药品上市后监测模式, 完善药物警戒体系提供参考。

关键词: 欧盟; 药物警戒; 额外监测; 效益风险

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 06-1157-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.004

Introduction and current situation analysis of additional monitoring system in European Union

ZHANG Shu¹, WU Honghui¹, ZHANG Li², SONG Haibo³, MA Yufang², HUANG Jukai¹, WEN Yalu¹, YANG Tianyi⁴, YANG Xiaohui¹

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China
3. Center for Drug Reevaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China
4. Rutgers University, New Brunswick, New Jersey 08901, United States

Abstract: In order to strengthen the specific adverse drug reactions monitoring and collect medication information timely, the European Union (EU) has introduced the additional monitoring system, which encourages health care professionals and patients to report suspected adverse reactions spontaneously and evaluates the safety of drugs. In this paper, we introduced the management process on monitoring methods and implementation status of the additional monitoring system in EU. Then, we draw lessons from EU on their accumulated experience in additional monitoring from improving the regulation policy and reporting system, establishing the principles and list of additional monitoring drugs, and strengthening publicity, to provide reference for enriching China's post-authorization drug monitoring system and improving the pharmacovigilance system.

Key words: European Union; pharmacovigilance; additional monitoring; benefit-risk assessment

效益大于风险是各国药品监管机构批准药品上市的唯一依据, 但由于注册申请的临床试验数据存在病例数少、研究时间短、研究对象年龄范围窄、用药条件控制较严等条件限制, 可能无法体现实际

应用中一些发生率低或长期用药才会出现的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)数据。因此, 欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)根据上市后药品持续监测结果及时修正效益

收稿日期: 2021-04-08

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201507004); 国家食品药品监督管理总局保健食品审评中心保健食品原料目录研究专项课题(ZBW-2017-BJSP-10)

第一作者: 张舒(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为内分泌代谢疾病临床与基础研究。E-mail: 1783868160@qq.com

*通信作者: 张力, 医学博士, 研究员, 研究方向为临床评价与药物警戒。E-mail: yty0616@hotmail.com

杨晓晖, 医学博士, 教授、主任医师、博士生导师, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病、中药临床评价。E-mail: yxh0616@126.com

风险平衡数据,并采取相应的监管措施,尤其对某些新上市或涉及新的安全问题的药品,因缺乏安全性数据或需要进一步评估,将接受更为严密和频繁的监测^[1]。为了加大对特定药品的监管力度,欧盟于2010年引入了药品上市后额外监测(additional monitoring)的概念,并于2013年正式实施,期望通过制定并公示额外监测药品目录、设立特殊标识等措施提示该药品受到更为严格的监管,鼓励公众主动上报相关的ADR信息,以达到尽早收集此类药品的安全信息,及时采取相应措施的目的。经过多年实践和探索,EMA及欧盟各成员国(Member States, MS)建立了完善的额外监测制度和体系,并积极向公众普及,取得了一定的成效。本文简要介绍欧盟药品上市后额外监测的管理体系和实施现状,以期丰富我国ADR监测模式提供借鉴。

1 监管制度体系

1.1 法律体系

2010年欧盟药物警戒法规提出了额外监测的概念,2012年对相关条款进行了修正,形成了以(EC)726/2004号法规^[2]第23条和2001/83/EC号指令^[3]第11条为基础,以(EU)1027/2012号法规^[4]和2012/26/EU号指令^[5]为准则的、完整的法律体系,确定了额外监测的纳入标准、实施流程、责任主体等指导性内容。

1.2 组织结构

药物警戒实践指南(good pharmacovigilance practice, GVP)模块X^[6]作为额外监测的指南文件,详细制定了相关实施细则,以指导欧盟委员会、EMA、成员国监管部门(National Competent Authorities, NCA)、药物警戒风险评估委员会(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)及上市许可持有人(marketing authorisation holder, MAH)发起、实施额外监测工作。EMA作为监管者,负责创建并维护官方网站、发布额外监测目录、检测安全信号等以保障安全用药;MAH是实施额外监测、保证药品全生命周期最佳获益风险平衡的主体,负责在产品特征摘要(summary of product characteristics, SmPC)和说明书(package leaflet, PL)中加入“▼”标识以强化监测,为PRAC评估药品获益风险提供全面数据。

2 监管流程

2.1 制定额外监测目录

EMA负责制定集中审批药品额外监测目录,NCA负责制定国家审批药品额外监测目录,考虑纳

入额外监测目录的药品分为强制监测和可选监测两类。强制监测范围包括:(1)含有新活性物质的药品;(2)生物制剂;(3)受特定义务(上市后进行安全性研究、附条件批准上市、特例批准上市)约束的药品。上市后安全性研究(post-authorisation safety studies, PASS)可由MAH自愿发起或作为欧盟监管部门施加的特定义务而强制开展^[7],唯有强制开展PASS的药品纳入额外监测目录,而其他类似药品(如含相同活性物质,但未强制进行PASS)不在额外监测之列^[8]。可选监测范围包括:(1)受安全性和有效性限制的药品;(2)在风险管理体系中制定确保用药安全措施的药品;(3)开展上市后有效性研究的药品。强制监测药品自动纳入目录,而可选监测药品咨询PRAC意见后列入目录。

额外监测目录以行列表的形式展现,包括单类药品和单类药品,涵盖以下信息:药品和活性物质名称、纳入原因、MAH、授权时间以及访问药品信息的链接^[9]。单类药品在目录中以下划线标记,具体药品在目录附件中列出,这些药品因含有相同的活性物质,经转介程序(referral procedure)后必须开展PASS而受额外监测约束^[8]。

2.2 额外监测品种目录的管理

PRAC每月评估额外监测目录药品,EMA与NCA定期在官方网站上更新目录,以供浏览。2013年4月,EMA发布了第1份额外监测目录,随后每月更新1次且突出显示较前1个月目录的变动之处,新加入目录的药品标识为红色,从目录中删除的药品以删除线标记,再次更新目录时将该品种撤出。一般而言,含有新活性物质或新生物制剂的药品满5年监测期后从目录撤出,若存在安全隐患经与PRAC协商决策后延长监测期;其他药品则完成特定义务后从目录撤销。

2.3 实施途径

2.3.1 设置特殊标识 2013年下半年开始,EMA规定于额外监测药品的SmPC和PL上应加注“▼”作为特殊标识^[10]。此标识并不代表该药存在高风险且与不良反应的严重程度无关,仅作为提示药品处于额外监测状态的方式以鼓励保健医生(HCP)和患者报告任何可疑ADR,相对非额外监测药品只报告严重和异常的ADR而言,额外监测收集的药品信息更为全面^[11]。此外,EMA及MS采取了如下措施以引导公众正确认知额外监测制度及“▼”标识:(1)官网定期公布额外监测目录,以供浏览查询;(2)EMA网站和YouTube发布3 min视频,通过解说和

访谈的形式介绍“▼”标识;(3)通过社交媒体、新闻、权威杂志等网络渠道进行推广;(4)患者、消费者和HCPs组织各自开展宣传活动、扩大信息传递,以利于广泛收集安全性病例报告^[12]。

2.3.2 监管流程 HCP作为有效媒介负责向患者传达额外监测信息,并鼓励其报告任何相关的ADR;MAH负责监测EudraVigilance数据库、权威杂志等信息平台,发现并确认信号后,将其体现在定期安全性更新报告(periodic safety update report, PSUR)中或在30 d内向EMA和NCA发送独立信号通知(standalone signal notification, SSN);随后,PRAC根据现有证据评估药品的获益风险并提出建议;人用药品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)根据建议决定是否更改药品的上市许可等决策。截至2019年6月,EMA收到31个MAH发送的SSN通知,其中8个(25.8%)被确认为有效信号并进行相应处置^[13]。

2.4 信号管理

安全信号是监管额外监测药品的基础,其管理过程包括信号的检测、发现、确认、分析和信号的优先排序、评估和监管建议^[14]。

2.4.1 信号检测 EMA、MS和MAH共同负责检测和管理药品的安全信号,以持续监测、识别用药风险变化。EudraVigilance数据库是欧盟应用最广泛的自发呈报系统,提供两种工具进行信号检测:电子化反应监测报告(electronic reaction monitoring report, eRMR)和EudraVigilance数据分析系统(EudraVigilance data analysis system, EVDAS)^[15]。eRMR提供药品ADR的汇总信息,额外监测药品每2周汇总1次,其他药品汇总周期为1、3、6个月等,系统根据药品不同创建周期将其存储在不同的文件中后,分别由专人审查^[16]。2019年形成了24 464份eRMRs,其中8 910份(36.4%)属额外监测药品^[13];EVDAS初步筛查药品与ADR之间的因果关系,额外监测药品与其他药品使用相同的算法进行数据分析,但每种算法限定不同的阈值,2种药品采取的阈值分别为3个ICSR、5个ICSR,系统检测出的ICSR数量一旦超过阈值,则形成比例失衡报告的信号(signal of disproportionate reporting, SDR)以警示监管人员。值得注意的是,这种统计的关联仅可反映但不能确认药品暴露与不良事件之间的因果关系,仍需进一步的分析^[15]。

2.4.2 信号确认 额外监测药品的有效信号上传

至欧洲药物警戒问题追踪工具(European pharmacovigilance issues tracking tool, EPITT)后,PRAC报告员或主导负责的成员国将在30 d内进行确认,并评估其是否需要进一步上报至PRAC。评估需考虑的因素包括:产品信息、RMP、PSUR中包含的ADR;证据的强度(病例总数、剂量-反应关系);临床相关性(ADR的严重程度、持续时间、结果)及临床试验数据等^[14]。信号确认并非是要全面评估信号,也不意味着已建立因果关系,而是明确信号是否应在欧盟层面由PRAC进一步研究。

2.4.3 信号分析及建议 信号上报后,PRAC将首先对需评估的信号进行优先级排序,以ADR的严重程度、撤药后对疾病的影响、信号是否适用于同类药品中的其他物质等为排序的依据。随后,PRAC报告员将根据MAH提供的数据对信号进行评估,并提出建议,例如:(1)需要采取风险控制措施,包括修改说明书、暂停或撤销上市许可;(2)MAH需提供自发报告、临床试验、科学文献的累积审查结果等额外信息,以便PRAC评估药品的获益风险结果;(3)继续进行常规药物警戒活动,不需要采取其他行动等。PRAC在2019年优先评估了97个信号,其中16个(16.5%)来自于额外监测药品^[13],经评估后采取的监管措施包括:(1)其中6个信号建议更改说明书,为药品的安全有效使用提供最新指导;(2)5个未采取其他行动,继续常规监测;(3)3个通过后续信号进行评估;(4)1个信号建议开展直接进行健康专业沟通(direct healthcare professional communication, DHPC)和转介程序,向处方者强调新的重要的安全信息;(5)1个即将对PSUR/PSUSA(periodic safety update single assessment, PSUSA)进行评估^[13]。

2.4.4 风险管理 根据PRAC提出的建议和时间要求,MAH将采取相应行动,如需更新产品信息,MAH应在收到通知的3个月内提交上市许可变更申请;如需提交额外数据,EMA 2 d内将要求发送给MAH并要求其2个月内提交,收到补充信息后的2个月内PRAC完成评估,若PRAC建议在另1个程序(PSUR、转介)中进行评估,则应使用该程序的评估时间表。

3 实施现状

自额外监测实施以来取得一定的成效,尽管遵循相同的指南,但各欧盟成员国之间贯彻执行情况迥然不同,现就各成员额外监测实施现状进行分析以便优化管理流程。

3.1 额外监测的认知度

2013年额外监测立法正式生效时,NCA采用各种方式积极推广、宣传额外监测知识,取得良好的效果,2017年EMA开展了1项调查以了解公众对额外监测的认识程度,研究结果提示:(1)88%的受访者肯定或可能报告带有“▼”标识的药品的相关ADR,即接受额外监测;(2)51%的受访者曾见过“▼”标识及其附带声明,提及的信息来源主要是SmPC和PL;(3)在曾报告过额外监测药品ADR的受访者中,37%认为“▼”标识是报告ADR的影响因素;(4)曾见过“▼”标识的受访者比未曾见过的受访者对额外监测药品有更正确的理解(正确理解率分别为48%、24%)^[8]。此外,对爱尔兰HCP(包括医生、全科医生、护士、药剂师等)的1项调查结果表明,82%的受访者了解额外监测的概念,但是各群体就相关问题的知晓率有所不同,药师的认识更高,医院药师比其他医疗人员拥有更多的ADR报告经验和知识^[17],研究认为虽然额外监测制度普及度较高且药剂师的认知最全面,但鉴于公众对额外监测的理解水平各不相同,监管机构仍需强化宣传意识,加大宣传力度。

3.2 成员国管理经验

MS落实各自的额外监测制度时采用了不同的监管模式。SCOPE调查MS对额外监测药品ADR报告的管理经验,结果表明57.7%(15/26)的国家数据库尚无自动识别额外监测药品ADR报告的系统,当ADR报告被导入数据库时,工作人员可以通过添加简单的标记人工识别额外监测药品,以便进行后续的监测与分析;但对于大量ADR报告,建立自动标记额外监测药品的系统方可提高监测效率^[18]。

3.3 所公示额外监测名单的分析

为了解额外监测药品的具体特征,笔者研究了2020年3月更新的额外监测目录,其中包含357种药品,8种因撤销或暂停上市许可被排除,最后分析了349种药品。研究发现,1种药品适用于单个或多个标准(如Afstyla既含新活性物质,又是生物制剂),仅就单个标准而言,102种(29.23%)药品含有新的活性物质,73种(20.92%)药品是生物制剂,53种(15.19%)属于强制开展PASS的药品,18种(5.16%)药品属于特例批准上市,7种(2.01%)药品属于附条件批准上市,2种(0.01%)属于可选监测范围。

综合而言,193种(55.30%)药品含有新的活性物质,75种(21.49%)是生物制剂且不包含新的活性

物质,在193种含有新活性物质的额外监测药品中,48种属于孤儿药,至少适用2个标准的有91种,包括74种新生物制剂。这193种药品按治疗作用主要分为抗肿瘤和免疫调节药($n=64$ [33.16%])、抗感染药($n=33$ [17.10%])、消化道及代谢药($n=21$ [10.88%])、血液和造血器官药($n=21$ [10.88%])。

此外,Manso等^[19]分析了2017年1月目录中包含的316种药品,指出66%的药品含有新活性物质,这些药品主要集中于抗肿瘤和免疫调节药。研究还表明,2013—2017年的目录中,含有新活性物质的药品占比保持在50%以上。2项分析充分体现了额外监测药品主要包含新的活性物质,且属于抗肿瘤和免疫调节剂,促使HCP深入了解额外监测药品,提高用药风险监测与防控意识。

3.4 实践举例

额外监测药品受到严密且频繁的监控,发现安全隐患后,监管机构根据现有证据评估药品的获益风险,以决定是否需要更改上市许可。笔者以奥拉单抗(Lartruvo)和Fiasp 2种药品为例,分析欧盟额外监测与评价技术服务于监管的过程。

3.4.1 奥拉单抗撤市 2016年11月,基于II期JGDG研究的数据,欧盟附条件批准奥拉单抗上市,以期联合阿霉素治疗晚期软组织肉瘤,因其包含新的活性物质(奥拉单抗)而被纳入额外监测目录。按照欧盟药品监管规定,以附条件批准上市的新药,上市后需开展确证性研究,若研究结果无法支持后续获批决定,该药将面临撤市^[20]。遗憾的是,奥拉单抗的上市后III期ANNOUNCE研究未能继续支持II期研究实现的临床获益:2019年1月,MAH反馈的ANNOUNCE研究初步结果显示,奥拉单抗联合阿霉素缺乏疗效,不能显著延长患者的生存时间,CHMP评估认为尽管ANNOUNCE研究未显示新的安全隐患,但鉴于奥拉单抗缺乏疗效,则与其相关的任何ADR皆可导致奥拉单抗的获益风险平衡为负数^[21]。因此,CHMP建议撤销奥拉单抗的上市许可。

3.4.2 更新Fiasp说明书 Fiasp是一种速效餐时胰岛素,2017年1月获得上市许可,因其属于生物制剂而纳入额外监测目录。Fiasp与长效胰岛素Tresiba可联合使用以控制血糖,但二者的产品颜色类似,易导致用药混淆,患者错误地使用Fiasp(黄色笔)和Tresiba(淡绿色笔),导致低血糖或高血糖的风险增加,为避免此类情况发生,MAH提出2个风险最小化措施:(1)将Fiasp预填充笔的颜色由黄色变为红

黄相映,随之更新 SmPC 和 PL;(2)通过 DHPC 向 HCP 传达信息,保障了安全用药,RMP 中的“用药错误”也从“潜在风险”更改为“已识别风险”^[22-23]。此外,MAH 提交的 PSUR 数据显示,7 例患者使用 Fiasp 发生了因果关系明确的过敏反应,PRAC 建议在 SmPC 中增加了该 ADR^[24]。

4 中国开展药品额外监测的思考

以上分析可见,额外监测制度的实施对完善 EMA 自发报告体系、提升风险防控能力具有十分重要的意义。我国药品上市后 ADR 监测模式日益完善,形成了被动监测和主动监测相结合的监测体系,2020 年《国家药品不良反应监测年度报告》^[25]显示,全国药品 ADR 监测网络收到严重药品 ADR/事件报告 16.7 万份,占同期报告总数的 10.0%,但仍存在漏报的缺陷^[26]。现有自发报告系统难以实现对高风险药品的重点监测,如何借鉴 EMA 的成熟经验,建立适宜我国的额外监测制度,笔者提出以下 4 点建议。

4.1 构建制度体系,出台技术指南

我国引入额外监测管理理念,需要建立一套完整规范的额外监测制度体系,加强法规建设和运行操作等层面的技术指导,使得额外监测工作有法可依,有据可循。技术层面可参照欧盟 GVP 出台管理指南,制定相应的指导原则等配套文件,提供详细的操作流程、明确各责任主体的职责,定期监测额外监测数据,对其结果及时评估并公示,以促使额外监测工作有序开展,为安全合理用药提供保障。

4.2 进一步完善自发报告体系

自发报告系统是实施额外监测的基础,在监测严重、非预期性 ADR 方面尤为有效,考虑从以下几个方面进一步完善包括我国自发报告系统在内的药物警戒体系:(1)落实责任,进一步强化上市许可持有人的主体责任意识,采用上市许可持有人强制报告和医护人员、公众自愿报告相结合的形式,减少漏报、错报等现象;(2)开发患者报告渠道:针对公众单独设计通俗易懂的额外监测药品 ADR 报告表格,建立简单、便捷的报告途径,在保留电话、信函等传统途径的基础上,开发互联网、APP、邮件等新的联系方式;(3)升级改造 ADR 数据库:及时将计算机新技术新方法应用于 ADR 数据库的建设中,并根据需要建立自动追踪额外监测药品的技术系统以提高监测效率;(4)规范报告提交格式:借鉴欧盟 EudraVigilance 数据库模式,尽快采用国际通用的 (ICH)E2B(R3)格式提交报告,促进额外监测药

品 ADR 信息收集的全面性和完整性,有助于数据管理、早期发现并及时评估 ADR;(5)建立合适的信息渠道:公开额外监测药品的 ADR 信息及监管措施,提高公众对额外监测药品的认识。

4.3 明确应用范围,制定监测目录

为确保额外监测工作有序开展,首先要明确目录的纳入标准,我国可结合国情并参考欧盟额外监测目录,考虑以下纳入标准:(1)含有新活性物质的药品;(2)新上市药品;(3)加速审评或附条件批准上市药品;(4)中药注射剂、中西复方制剂和含毒性或疑似毒性中药材中成药等药品;(5)国外已经采取监管措施我国尚未决策、或国外已撤市我国市场仍继续销售的药品。其次,应由专门的机构制定目录、收集数据、评估信号,同时提供公开浏览产品信息的链接。最后,规范监测周期,定期维护、公布目录,并在目录中显示较上个月的变化信息。

4.4 加大宣传力度

欧盟各成员国不同的群体(医生、药剂师、患者等)对额外监测的认知度和理解水平存在巨大差异,我国应吸取经验教训,有针对性地推广额外监测制度,可考虑采取以下措施提升额外监测效能:(1)引入特定符号标识额外监测药品,要求 MAH 在 SmPC 和 PL 中加入特有标识并附带解释声明,以鼓励 HCP 和患者积极上报任何 ADR,避免用药恐慌;(2)通过官方网站、社交媒体、科学文献等渠道介绍额外监测知识;(3)在 HCP 的处方系统中显示额外监测药品的特有标识及相关解释声明,提高用药警惕;(4)开展额外监测制度的培训课程,加强社区宣传。此外,为强化宣传效果,建立与推广额外监测制度可同步进行。

5 小结

欧盟药品上市后额外监测制度明确规定了药品的监测范围及周期,并及时公布监测目录,MAH 负责标记药品的额外监测状态,鼓励临床医师、药师及公众等上报可疑 ADR,随后,EMA、MS 和 MAH 共同监管药品的安全信号,发现安全隐患后由 PRAC 进行评估,以最大限度规避 ADR 事件迟报、漏报的问题,从而加强对特定药品的监测力度,有利于尽快识别药品实际应用过程中的风险信号,提升风险识别和防控能力,以精准、透明而高效的监管保障公众安全合理用药。欧盟药品上市后额外监测制度建设已逐渐趋于成熟和完善,借鉴其经验并结合我国国情,尽快建立健全有中国特色的药品额外监测模式,以实现我国药品全生命周期安全

科学监管,构建维护公众用药安全有效的屏障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] EMA. What does the black triangle mean? [EB/OL]. (2013-10-01) [2020-05-10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/what-does-black-triangle-mean_en.pdf.
- [2] EMA. Regulation (EC) No 726/2004 of the European parliament and of the council [EB/OL]. (2004-03-31) [2020-08-11]. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:EN:PDF>.
- [3] EMA. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council [EB/OL]. (2001-11-06) [2020-08-11]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:EN:PDF>.
- [4] EMA. Regulation (EU) No 1027/2012 of the European parliament and of the council [EB/OL]. (2012-10-25) [2020-08-11]. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:316:0038:0040:EN:PDF>.
- [5] EMA. Directive 2012/26/EU of the European parliament and of the council [EB/OL]. (2012-10-25) [2020-08-11]. <https://eur-lex.europa.eu/LexUri-Serv/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:299:0001:0004:EN:PDF>.
- [6] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) module X-additional monitoring [EB/OL]. (2013-04-25) [2020-04-27]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf.
- [7] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII - Post-authorisation safety studies (Rev 3) [EB/OL]. (2017-10-12) [2020-05-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf.
- [8] EMA. European Medicines Agency and Member States joint report to the European Commission on the experience with the list of products subject to additional monitoring [EB/OL]. (2019-11-21) [2020-05-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-medicines-agency-member-states-joint-report-european-commission-experience-list-products_en.pdf.
- [9] EMA. List of medicines under additional monitoring [EB/OL]. (2020-03-25) [2020-05-07]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>.
- [10] EMA. European Medicines Agency publishes initial list of medicines under additional monitoring [EB/OL]. (2013-04-25) [2020-05-10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-publishes-initial-list-medicines-under-additional-monitoring_en.pdf.
- [11] Consumers' Association. Failings in treatment advice, SPCs and black triangles [J]. *Drug Ther Bull*, 2001, 39 (4): 25-27.
- [12] EMA. Communication campaign: medicines under additional monitoring [EB/OL]. (2014-02-07) [2020-05-10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-communication-campaign-medicines-under-additional-monitoring-daniel-glanville_en.pdf.
- [13] EMA. 2019 Annual report on EudraVigilance for the European parliament, the council and the commission [EB/OL]. (2020-03-20) [2020-04-20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2019-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission-reporting-period-1-january_en.pdf.
- [14] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX - Signal management (Rev 1) [EB/OL]. (2017-10-12) [2020-04-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf.
- [15] EMA. Screening for adverse reactions in EudraVigilance [EB/OL]. (2016-12-21) [2020-04-20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf.
- [16] EMA. EudraVigilance user manual for marketing authorisation holders [EB/OL]. (2017-11-22) [2020-04-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders_en.pdf.
- [17] O'Callaghan J, Griffin B T, Morris J M, et al. Knowledge of adverse drug reaction reporting and the pharmacovigilance of biological medicines: a survey of healthcare professionals in Ireland [J]. *Biodrug Clin Imm Biopharm Gen Ther*, 2018, 32(3): 267-280.
- [18] EMA. Identification, Management and raising awareness of ADR reports for drugs subject to additional monitoring [EB/OL]. (2020-05-07) [2020-05-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/scope-training-identification-management-raising-awareness-adr-reports-drugs-subject-additional_en.pdf.
- [19] Manso G, Neira F, Ortega S H, et al. Medicines under additional monitoring in the European Union [J]. *Farm Hosp*, 2019, 43(1): 19-23.
- [20] EMA. Review of cancer medicine Lartruvo started [EB/

- OL]. (2019-02-01)[2020-05-12]. https://www.ema.europa.eu/documents/referral/lartruvo-article-20-referral-review-cancer-medicine-lartruvo-started_en.pdf.
- [21] EMA. Assessment report [EB/OL]. (2019-08-22) [2020-05-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lartruvo-article-20-referral-chmp-assessment-report_en.pdf.
- [22] EMA. Assessment report [EB/OL]. (2019-08-26) [2020-05-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/fiasp-h-c-4046-ii-0010-epar-assessment-report_en.pdf.
- [23] EMA. Colour change for insulin injection Fiasp to avoid mix ups with Tresiba [EB/OL]. (2018-03-23) [2020-05-07]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/colour-change-insulin-injection-fiasp-avoid-mix-ups-tresiba_en.pdf.
- [24] EMA. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) [EB/OL]. (2019-07-10) [2020-05-10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/fiasp-h-c-psusa-00001749-201809-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
- [25] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2020年) [EB/OL]. (2021-03-26)[2021-04-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210325170127199.html>.
NMPA. NMPA issued the announcement on the annual report for National ADR Monitoring (2020) [EB/OL]. (2021-03-26)[2021-04-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210325170127199.html>.
- [26] 朱磊, 黄萍, 李颖. 我国药品不良反应监测现状及存在问题 [J]. 中国药事, 2016, 30(7): 729-734.
Zhu L, Huang P, Li Y. Monitoring status and existing problems of adverse drug reaction in China [J]. Chin Pharm Aff, 2016, 30(7): 729-734.

[责任编辑 李红珠]