ЕВРОПЕЙСКА
КОМИСИЯ

Брюксел, 15.11.2019 г.
COM(2019) 591 final

ДОКЛАД НА КОМИСИЯТА ДО ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И СЪВЕТА

относно опита на национално равнище и опита на Европейската агенция по лекарствата във връзка със списъка с лекарства за хуманна употреба, които подлежат на допълнително наблюдение

1. ВЪВЕДЕНИЕ

В ЕС лекарствените продукти за хуманна употреба подлежат на строги изпитвания и оценка на качеството, ефикасността и безопасността им, преди за тях да бъде издадено разрешение на национално равнище или на равнището на ЕС. След като лекарствата бъдат пуснати на пазара, безопасността им продължава да се наблюдава чрез система за фармакологична бдителност. Това означава, че всичко, което засяга профила на безопасност на лекарството, може бързо да се установи, оцени и разбере. Могат да се предприемат подходящи мерки за справяне с проблема и гарантиране на общественото здраве и здравето на пациентите.

Регламент (ЕО) № 726/2004[1] и Директива 2001/83/ЕО[2] осигуряват правната рамка на ЕС за фармакологичната бдителност по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба. Разпоредбите относно фармакологичната бдителност бяха изменени през 2010 г.[3] и 2012 г.[4]. В резултат на промените задачите и отговорностите на всички страни бяха очертани в рамките на система за проактивно и пропорционално управление на риска. Наред с прозрачността, комуникацията и участието на пациентите, беше укрепена и връзката между оценките на безопасността и регулаторните действия. Настоящият доклад се отнася до натрупания опит във връзка с „допълнителното наблюдение“ — специфичен аспект на дейностите, свързани с фармакологичната бдителност, който беше въведен чрез преразглеждането на законодателството[5].

По отношение на клиничните изпитвания на някои лекарства съществуват ограничения, например защото броят на пациентите е ограничен и има ограничения в наличните сведения. Опитът от употребата в реални условия може да допълни сведенията от клиничните изпитвания. Допълнителното наблюдение има за цел да засили съобщаването на нежелани лекарствени реакции (НЛР) от лекарствата, за които базата от клинични доказателства не е толкова добре развита. Основните цели са събиране на информация възможно най-скоро, за да се повиши допълнително осведомеността относно безопасната и ефективна употреба на тези лекарства и съотношението между ползите и риска от тях при употребата им в ежедневната медицинска практика.

С преразглеждането през 2010 г.[6] бяха въведени допълнително наблюдение на определени лекарства и задължителен обхват на новите биологични лекарства или на онези, съдържащи ново активно вещество. Лекарствата, които подлежат на допълнително наблюдение, се

---

1 Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г. за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата (ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1).

2 Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба (ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67).

3 Регламент (ЕС) № 1235/2010 (ОВ L 348, 31.12.2010 г., стр. 1), Директива 2010/84/ЕС (ОВ L 348, 31.12.2010 г., стр. 74).

4 Регламент (ЕС) № 1027/2012 (ОВ L 316, 14.11.2012 г., стр. 38), Директива 2012/26/ЕС (ОВ L 299, 27.10.2012 г., стр. 1).

5 Концепцията за допълнително наблюдение и обхватът на допълнителното наблюдение бяха въведени в член 23 от Регламент (ЕО) № 726/2004 с Регламент (ЕС) № 1235/2010 и изменени с Регламент (ЕС) № 1027/2012.

6 Изменение на член 23 от Регламент (ЕО) № 726/2004, предвидено в член 1, точка 11 от Регламент (ЕС) № 1235/2010.

идентифицират чрез поставянето на „черен символ“[7] (черен триъгълник, обърнат с върха надолу) в информацията за продукта.

През 2012 г.[8] задължителният обхват беше разширен, така че да включва лекарствата, по отношение на които има определени задължения в периода след издаване на съответното разрешение. По това време някои държави членки изразиха известни резерви във връзка с разширяването на задължителния обхват. Поради това от Комисията беше поискано да представи на Европейския парламент и Съвета доклад относно употребата на списъка с лекарствени продукти, които са обект на допълнително наблюдение[9].

Държавите членки и Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) събраха информация относно натрупания опит от прилагането на допълнителното наблюдение на лекарствата с помощта на:

а) проучване за оценка на осведомеността на пациентите и здравните специалисти относно черния символ и концепцията за допълнително наблюдение;
б) опита на ЕМА с употребата на списъка за допълнително наблюдение и проучване на това дали включването на продукти в списъка се е отразило на съобщаването на нежеланите лекарствени реакции от тях;
в) проучване за установяване на опита на държавите членки с допълнителното наблюдение.

В основата на настоящия доклад стои съвместен доклад на ръководителите на агенциите по лекарствата (НМА) и ЕМА, в който са използвани посочените по-горе проучвания и анализи[10].

2. ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ

Безопасността на лекарствата се наблюдава през целия им жизнен цикъл, включително чрез събиране на информация относно подозирани нежелани лекарствени реакции (странични ефекти). ЕМА отговаря за разработването и поддържането на EudraVigilance — информационна система за управление и анализ на информация относно подозирани нежелани лекарствени реакции от лекарства, които са разрешени за употреба в Европейското икономическо пространство (ЕИП)[11].

Като част от прилагането на новите разпоредби относно фармакологичната бдителност, новата система за етикетиране на лекарствата, които се проследяват особено стриктно (обикновено защото за тях е налице по-малко информация), беше приложена през 2013 г. Тези лекарства са описани като лекарства, които подлежат на „допълнително наблюдение“.

---

7 Определение на понятието „черен символ“ е дадено в член 23 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и член 11 от Директива 2001/83/ЕО. Символът е оформен като черен триъгълник, обърнат с върха надолу, в съответствие с Регламент за изпълнение (ЕС) № 198/2013 на Комисията от 7 март 2013 г. относно избора на символ за целите на идентифицирането на лекарствените продукти за хуманна употреба, които са предмет на допълнително наблюдение (ОВ L 65, 8.3.2013 г., стр. 17).

8 Изменение на член 23 от Регламент (ЕО) № 726/2004, предвидено в член 1, точка 4 от Регламент (ЕС) № 1027/2012.

9 Член 23, параграф 4а от Регламент (ЕО) № 726/2004.

10 European Medicines Agency and Member States joint report to the European Commission on the experience with the list of products subject to additional monitoring („Съвместен доклад на Европейската агенция по лекарствата и държавите членки до Европейската комисия относно опита със списъка с продукти, които подлежат на допълнително наблюдение“), EMA/153015/2018, 8 март 2018 г.

11 Данните от EudraVigilance се публикуват в Европейската база данни относно съобщенията за подозирани нежелани лекарствени реакции http://www.adrreports.eu/.

В информацията за продукта, отнасяща се за лекарствата, които подлежат на допълнително наблюдение, са включени черен триъгълник, обърнат с върха надолу (наричан в законодателството „черният символ“), и обяснително изречение[12]. Например в листовката е включен следният текст:

> ▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо установяване на нова информация относно безопасността. Можете да помогнете, като съобщите за каквито е да е странични ефекти, които може да получите. Вижте края на раздел 4 относно това как се съобщават странични ефекти.

ЕМА публикува списък с лекарствата, които подлежат на допълнително наблюдение, и го актуализира ежемесечно, за да добавя нови лекарства и всички промени в статуса „допълнително наблюдение“ на онези лекарства, които са в списъка[13].

За да подкрепи държавите членки при прилагането на новите разпоредби относно фармакологичната бдителност, Комисията финансира съвместни действия за укрепване на сътрудничеството по оперативна фармакологична бдителност в Европа (SCOPE)[14]. В рамките на SCOPE бяха събрани информация и експертен опит относно това как регулаторните органи в държавите членки управляват националните си системи за фармакологична бдителност и бяха разработени различни инструменти в подкрепа на най-добрите практики[15].

В документа *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring* (*Насоки относно добрите практики в областта на фармакологичната бдителност: Модул X – Допълнително наблюдение*), изготвен от ЕМА, са обяснени основните принципи за определяне на статус „допълнително наблюдение“ на лекарствата, наред с аспектите, свързани с комуникацията и прозрачността, и е включено описание на работата на мрежата на ЕС във връзка с контрола на допълнителното наблюдение[16].

2.1 Кои лекарства подлежат на допълнително наблюдение?

В задължителния обхват на задължението за допълнително наблюдение, включен в законодателството при преразглеждането му през 2010 г., влизат наименованията и активните вещества на:

- лекарствените продукти, разрешени в Съюза, които съдържат ново активно вещество, което към 1 януари 2011 г. не се е съдържало в лекарствен продукт, разрешен в Съюза;
- всеки биологичен лекарствен продукт, разрешен след 1 януари 2011 г.

---

12 Листовка относно черния триъгълник https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_bg.pdf.

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

14 http://www.scopejointaction.eu/

15 Radecka A. Loughlin, L., Foy, M. и др., Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action („Укрепване на капацитета за фармакологична бдителност в регулаторната мрежа на ЕС: съвместното действие 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

По време на преразглеждането на законодателството през 2012 г. задължителният обхват на списъка за допълнително наблюдение беше разширен, така че да включва определени лекарства, по отношение на които има специфични задължения в периода след издаване на съответното разрешение, а именно:

- продукти, за които по време на издаването на разрешението за търговия или след това е било поискано изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение;
- продукти, за които е издадено разрешение за търговия при определени условия;
- продукти, разрешени при изключителни обстоятелства;
- разрешени продукти, по отношение на които има задължения за строго отчитане/наблюдение на подозирани нежелани лекарствени реакции.

В законодателството е предвидена и възможност за включване на лекарства, предмет на други условия, които попадат в т.нар. „незадължителен обхват“ на допълнителното наблюдение[17]. Това може да се направи по искане на Комисията или на национален компетентен орган (НКО) след консултация с Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC). Тази възможност не е използвана по време на периода на докладвания опит.

По принцип статусът „допълнително наблюдение“ се дава за ограничен срок. За включените в списъка на единственото основание, че са ново биологично лекарство или че съдържат ново активно вещество, този срок е 5 години. В други случаи въпросният статус отпада, след като бъдат изпълнени всички условия, довели до включването в списъка за допълнително наблюдение. След като лекарствата вече не подлежат на допълнително наблюдение, черният символ се премахва от информацията за продукта.

Само онези лекарства, които са изрично упоменати в списъка, подлежат на допълнително наблюдение. Това означава, че лекарствата, които не са изрично упоменати в списъка, не подлежат на допълнително наблюдение, дори ако съдържат същото активно вещество и същите показания като на лекарствата, които са в списъка.

Първата версия на списъка беше публикувана през април 2013 г. и включваше 105 лекарства. През декември 2016 г.[18] списъкът съдържаше общо 2099 лекарства (за повече информация вж. раздел 4.1).

3. ОСВЕДОМЕНОСТ НА ОБЩЕСТВЕНОСТТА ЗА КОНЦЕПЦИЯТА ЗА ДОПЪЛНИТЕЛНО НАБЛЮДЕНИЕ

През 2017 г. ЕМА проведе проучване на общественото мнение, за да придобие представа за осведомеността за съобщаването на нежелани лекарствени реакции, включително от лекарства, които подлежат на допълнително наблюдение[19].

Бяха получени общо 2862 отговора от държави от ЕИП и 56 отговора от държави извън ЕИП (общо 2918). Здравните специалисти представляваха 53 % от респондентите, а 47 % бяха немедицински лица (т.е. пациенти или граждани).

---

17 Член 23, параграф 1а от Регламент (ЕО) № 726/2004.

18 Крайният срок за докладване на опита на ЕМА.

19 Проучването беше на разположение на широката общественост на платформата EUSurvey в продължение на 5 седмици между септември и октомври 2017 г. Информация относно проучването беше разпространена от ЕМА, националните компетентни органи, здравните специалисти и организациите на пациентите.

85 % от групата на здравните специалисти са наблюдавали най-малко един случай на нежелана лекарствена реакция, като 76 % от тях са съобщили за най-малко една НЛР. 67 % от групата на немедицинските лица са изпитали най-малко една НЛР, като 73 % от тях са съобщили за най-малко една НЛР.

Като цяло 88 % от респондентите са посочили, че определено или вероятно биха съобщили за НЛР от лекарство, обозначено с черен триъгълник (т.е. подлежащо на допълнително наблюдение). Според докладвания опит със съобщаването на НЛР от 227-те респонденти, които са съобщили за НЛР от продукт, обозначен с черен триъгълник, 37 % са посочили, че черният триъгълник е оказал влияние. Изтъкнатите причини за несъобщаване на НЛР бяха, както следва: обстоятелството, че НЛР вече е била описана (28 %); обстоятелството, че НЛР не е била сериозна (15 %); липсата на сигурност дали НЛР е свързана с лекарството (13 %); практически/технически/други причини (18 %).

51 % от всички респонденти са посочили, че са виждали черния триъгълник и придружаващото го изречение. Най-висока осведоменост беше установена сред фармацевтите (83 %), а най-ниска — сред пациентите (30 %). Мнозинството (83 %) са посочили, че са разбрали значението на черния триъгълник/придружаващото го изречение. Според оценката на ЕМА 53 % са показали приемливо равнище на разбиране на концепцията, а 17 % са разбрали концепцията погрешно[20], макар и в отговор на въпрос какво означават черният триъгълник и придружаващото го изречение. Сред отговорите, оценени като „погрешно разбиране“, най-често споменаваните причини за поставянето на черния триъгълник са опасения, свързани с безопасността, или липса на данни за безопасността.

36 % от всички респонденти на проучването са показали приемливо равнище на разбиране. Равнището на разбиране сред отделните групи от респонденти е различно. Най-високо е то е сред фармацевтите (45 %), а най-ниско — сред медицинските сестри (23 %). Около половината от респондентите (48 %), които вече са виждали черния триъгълник, са показали „приемливо“ равнище на разбиране, в сравнение с 24 % от тези, които не са го виждали досега.

В доклада на HMA/EMA беше споменато проучване, проведено през 2016 г. от Европейската организация за редки болести (EURORDIS), относно значението за пациентите на новата система за фармакологична бдителност[21]. Според проучването на EURORDIS 61 % от пациентите са изпитали НЛР, като 84 % от тях са съобщили за НЛР. В рамките на проучването 20 % от пациентите са съобщили, че са виждали черния триъгълник.

В Ирландия беше проведено проучване[22] на осведомеността сред здравните специалисти за фармакологичната бдителност по отношение на биологичните лекарства[23]. По-голямата част от здравните специалисти, които участваха в проучването, бяха запознати с концепцията за допълнително наблюдение (82 %). 94 % от фармацевтите бяха запознати с концепцията, в сравнение със 73 % от лекарите и медицинските сестри. Измежду запознатите с концепцията за

---

20 Останалите отговори са оценени като недостатъчна информация, неразбиране или липса на отговор.

21 Презентация на François Houÿez „What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?“ („*Какво означава новата система за фармакологична бдителност за пациентите в реални условия*?“), достъпна на адрес: https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

22 Проучването беше подкрепено от Health Products Regulatory Authority (Регулаторният орган за здравни продукти), Regulatory Science Ireland (Лабораторията за регулаторни науки в Ирландия) и University College Cork (Университетският колеж в Корк).

23 J. O’Callaghan *et al*, BioDrugs [Биотехнологични лекарства] (2018 г.) 32:267-280.

допълнително наблюдение 88 % от фармацевтите и 30 % от лекарите и медицинските сестри бяха осведомени за черния триъгълник.

4. ВЪЗДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ НАБЛЮДЕНИЕТО НА СТРАНИЧНИТЕ ЕФЕКТИ

4.1 Списък за допълнително наблюдение

Въз основа на опита от периода април 2013 г. — декември 2016 г. ЕМА анализира дали включването на дадено лекарство в списъка за допълнително наблюдение е оказало влияние върху съобщаването на НЛР.

Първата версия на списъка за допълнително наблюдение беше публикувана през април 2013 г. и включваше 105 лекарства (101 разрешени на централно равнище лекарства и 4 неразрешени на централно равнище лекарства). Причините за включването в списъка бяха: ново активно вещество (НАВ)[24] — 70 %; ново биологично лекарство — 2 %; наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение — 8 %; предоставено разрешение за търговия при изключителни обстоятелства или разрешение за търговия при определени условия — 21 %.

През декември 2016 г. списъкът съдържаше общо 2099 лекарства (273 разрешени на централно равнище лекарства и 1826 неразрешени на централно равнище лекарства), които са разделени на основен списък с 301 лекарства и 13 приложения с 1798 лекарства. Всяко приложение съдържаше лекарства с едно и също активно вещество, за които е наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение, в резултат от преглед на равнището на ЕС на безопасността на съответните активни вещества. Причините за включването в списъка бяха: НАВ — 9 %; ново биологично лекарство — 2 %; наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение — 88 %; предоставено разрешение за търговия при изключителни обстоятелства или разрешение за търговия при определени условия — 1 %. Ако обаче всяко приложение се счита за един запис в основния списък (което прави общо 314 продукта), причините за включването ще бъдат: НАВ — 63 %; ново биологично лекарство — 15 %; наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение — 18 %; предоставено разрешение за търговия при изключителни обстоятелства или разрешение за търговия при определени условия — 5 %. По-голямата част от продуктите (87 %) в списъка от декември 2016 г. не бяха разрешени на централно равнище поради големия брой разрешени на национално равнище продукти, които подлежат на изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение.

4.2 Съобщаване на странични ефекти (НЛР) от лекарства, които подлежат на допълнително наблюдение

Основната цел на допълнителното наблюдение е да се засили съобщаването на странични ефекти (НЛР). ЕМА проучи въпроса дали броят на съобщенията за НЛР, подадени в базата данни EudraVigilance (EV), се е променил след включването на лекарството в списъка за допълнително наблюдение.

ЕМА използва списъка за допълнително наблюдение от декември 2015 г., за да идентифицира лекарствата за анализ, тъй като това даваше възможност за проследяване най-малко в продължение на 12 месеца на съобщаването на НЛР, докато подлежат на допълнително

[24] Процентът на случаите, в които причината за включване в списъка за допълнително наблюдение е НАВ, включва всички продукти, които съдържат ново активно вещество.

наблюдение. Окончателният анализ беше ограничен до лекарства, за които са получени най-малко 10 съобщения за НЛР на месец от държави от ЕИП. ЕМА анализира съобщенията за НЛР от 11 лекарства за период от 12 месеца преди и 12 месеца след включването им в списъка за допълнително наблюдение.

ЕМА докладва, че начините, по които броят на съобщенията за НЛР се е променил след добавяне в списъка, са различни. От петте лекарства, които съдържат НАВ, две са показали статистически значимо увеличаване на тенденцията за съобщаване на НЛР след включване в списъка, а другите не са показали значителни промени. От шестте продукта, включени поради изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение, при три продукта не са установени промени по отношение на съобщаването, докато при три продукта е имало значителен спад в тенденцията за съобщаване на НЛР.

ЕМА отбеляза, че при проучването е имало няколко ограничения, например поради ограничения набор от данни (за 11 лекарства) и продължителността на периода на наблюдение (до 24 месеца). При анализа не беше възможно да се вземат предвид зависещите от времето изкривяващи фактори и има вероятност резултатите да са били повлияни от допусканията, използвани при изчисленията. Възможността за откриване на разлика в броя на съобщенията беше ограничена.

В обобщение ЕМА посочи, че има известни доказателства за това, че броят на съобщенията за някои лекарства, съдържащи НАВ, може да се е увеличил. Не бяха намерени доказателства, че допълнителното наблюдение води до увеличаване на броя на съобщенията за НЛР от продукти, които подлежат на изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение. ЕМА отбеляза, че анализът е бил ограничен до малка подгрупа от продукти и вероятно е бил подценен, така че резултатите трябва да се тълкуват с известна доза предпазливост. В допълнение ЕМА отбеляза, че броят на съобщенията за НЛР може да се е увеличил и поради фактори, различни от включването в списъка за допълнително наблюдение.

В доклада на НМА/ЕМА се заключава следното: „*Ако анализът беше показал значително и системно увеличение на броя на съобщенията за НЛР, щеше да бъде разумно да се заключи, че ДН [допълнителното наблюдение] е довело до увеличаване броя на съобщенията за тези продукти. Но получените непоследователни и несъществени резултати, в съчетание с известните многообразни външни фактори, влияещи върху съобщаването на НЛР, дават основание да се предположи, че дори и при по-голяма извадка и по-дълъг период на проследяване е малко вероятно да се докаже по категоричен начин наличието на причинно-следствена връзка между ДН и увеличения брой съобщения.*“

4.3 Въздействие на статуса „допълнително наблюдение“ върху сигналите за безопасност на лекарствата

Сигналът за безопасност представлява информация за ново или известно нежелано събитие, което може да бъде причинено от лекарство и изисква допълнително изследване[25]. ЕМА провери дали включването на лекарство в списъка за допълнително наблюдение е оказало влияние върху установяването и управлението на сигнали за безопасност, свързани с него. Между април 2013 г. и декември 2016 г. PRAC направи оценка на 269 сигнала, 58 от които се отнасяха за активни вещества само в лекарства, които подлежат на допълнително наблюдение,

[25] Определение на понятието „сигнал“ е дадено в член 19 от Регламент за изпълнение (ЕС) № 520/2012 на Комисията.

докато 26 включваха известен брой лекарства, някои от които фигурираха в списъка за допълнително наблюдение.

От 58-те сигнала (21 %), които се отнасяха за активни вещества само в лекарства, които подлежат на допълнително наблюдение, 78 % бяха свързани с лекарства, съдържащи НАВ, за 19 % беше наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение и за 3 % беше предоставено разрешение за търговия при изключителни обстоятелства или разрешение за търговия при определени условия.

Преглед на безопасността (сезиране)[26] беше иницииран в четири случая (7 %) на сигнали във връзка с лекарства, които са в списъка за допълнително наблюдение, спрямо 2 случая (1 %) при лекарства, които не са в списъка. Разпространение на директно съобщение до здравните специалисти (direct healthcare professional communication — DHPC) беше препоръчано при 7 % от оценените сигнали, свързани с лекарства в списъка за допълнително наблюдение, в сравнение с 5 % за лекарства, които не са в списъка. Въпреки това ЕМА отбеляза, че всяка разлика трябва да бъде оценявана с известна доза предпазливост. След актуализация на информацията за продукта резултатът за 38 % от оценките на лекарства в списъка е съпоставим с 49 % от онези, които не са в списъка. ЕМА заключи, че резултатите от сигналите за продуктите, които подлежат на допълнително наблюдение, и онези, които не подлежат на такова, са сходни. Според ЕМА не може да се заключи, че статусът „допълнително наблюдение“ е оказал въздействие върху резултатите от сигналите.

5. Опит с допълнителното наблюдение на национално равнище

5.1 Опит на държавите членки

В рамките на съвместното действие SCOPE беше проучен опитът на държавите членки със събирането на информация относно НЛР, включително с допълнителното наблюдение[27]. Беше докладвано, че 60 % от държавите членки не идентифицират конкретно съобщенията за НЛР от лекарства, които подлежат на допълнително наблюдение.

В отделно проучване през 2017 г. ЕМА отправи запитване към държавите членки относно опита им с допълнителното наблюдение. Двадесет и шест НКО отговориха на проучването, като всички те бяха предприели най-малко едно действие, за да популяризират концепцията за допълнително наблюдение. Двадесет и пет НКО бяха въвели такива инициативи през 2013 г. — приблизително по времето, когато черният триъгълник и придружаващото го изречение бяха включени в информацията за продукта. Между 2014 г. и 2017 г. средно осем НКО за година докладваха, че осъществяват нови комуникационни дейности.

Двадесет НКО докладваха, че е имало увеличение в работното натоварване, свързано с въвеждането на символа за допълнително наблюдение. В случаите, в които са представени изчисления на допълнителното време, изчисленият диапазон варира от около 0,02 до единица

---

[26] Процедурите по сезиране се използват, за да се даде адекватен отговор на опасенията във връзка с безопасността или съотношението между ползите и риска от лекарството. Прегледите на безопасността във връзка със сигналите се извършват въз основа на член 31 или член 107и от Директива 2001/83/ЕО и член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

[27] Work package 4 - Identification, management and raising awareness of ADR reports for drugs subject to additional monitoring (Работен пакет 4 — идентифициране, управление и повишаване на осведомеността за съобщенията за НЛР от лекарствени продукти, които подлежат на допълнително наблюдение) — http://www.scopejointaction.eu/_assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf.

еквивалент на пълно работно време[28], въпреки че нямаше налична информация за първоначалното референтно равнище на ресурсите. Основните упоменати причини за увеличението на работното натоварване бяха такива административни и регулаторни задачи, като например: дейности по установяване на сигнали; управление на НЛР; увеличение на броя на съобщенията за НЛР; актуализиране на уебсайтовете; обработване на запитвания; други регулаторни задачи (например изменения на разрешенията за търговия, преглед на образователни материали).

В рамките на проучването три НКО направиха допълнителни коментари. Един НКО отбеляза, че има индикации, че някои пациенти може би се въздържат да използват продукти, които подлежат на допълнително наблюдение. Един НКО докладва, че е забелязана осведоменост сред здравните специалисти за черния символ и че те специално съобщават за НЛР от лекарства, които подлежат на допълнително наблюдение. Два НКО изразиха резерви във връзка с полезността на схемата, особено по отношение на продукти, които подлежат на изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение.

5.2 Становища на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност

Беше направена консултация с PRAC във връзка с проектодоклада на ЕМА/НМА относно опита с допълнителното наблюдение. По време на тази консултация някои членове изразиха опасения във връзка с това, че евентуално наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение е задължителен елемент за включването на дадено лекарство в списъка. Комитетът отбеляза, че ще бъдат наложени допълнителни дейности, свързани с фармакологичната бдителност, като например изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение, ако обичайните дейности, като например спонтанното докладване. не позволяват да се даде адекватен отговор на въпросите, свързани с безопасността. PRAC също така отбеляза, че може да има случаи, в които за един продукт може да е наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение, докато за други сходни продукти не е наложено такова изследване. В такива случаи само лекарството, за което е проведено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение, ще бъде включено в списъка за допълнително наблюдение. Беше отбелязано, че някои НКО са имали опит с пациенти, които могат да поставят под въпрос липсата на последователност, например предвид това, че някои от лекарствата, които съдържат едни и същи вещества, се възприемат като „по-безвредни“, защото черният триъгълник не е включен в листовките им. PRAC счете, че тази непоследователност като цяло може да подкопае доверието в системата за фармакологична бдителност и, в частност, в допълнителното наблюдение.

PRAC посочи, че наложеният статус „допълнително наблюдение“ на равнището на активното вещество, вместо на равнището на отделния лекарствен продукт, ще предотврати ситуации, при които няколко продукта, съдържащи едно и също активно вещество, имат различен статус по отношение на допълнителното наблюдение. Комитетът също така посочи, че при все че се счита, че допълнителното наблюдение на равнището на веществото ще доведе до други предизвикателства, много от трудностите биха могли да се преодолеят, като отпадне статусът „допълнително наблюдение“ за продуктите с наложено изследване.

[28] Три НКО посочиха слабо допълнително работно натоварване, докато четири НКО посочиха съответно 0,5 дни на месец, 1 еквивалент на пълно работно време (ЕПРВ), 0,1 ЕПРВ и 150 часа на година.

5.3 Общи заключения, представени в доклада на НМА/ЕМА

Според общите заключения, представени в доклада на НМА/ЕМА относно опита с допълнителното наблюдение, резултатите сочат, че:

- *за да се повиши осведомеността за ДН [допълнителното наблюдение], както и за необходимостта да се съобщават НЛР като цяло, са необходими повече време и комуникация. Резултатите от проучването на ЕМА сочат, че някои групи имат повече познания за ДН, отколкото други, и че тези данни могат да се използват за съответно адаптиране на съдържанието на съобщенията и на интензивността на комуникацията;*
- *анализът на базата данни EudraVigilance, в рамките на който беше проучено въздействието на статуса „допълнително наблюдение“ върху съобщенията за НЛР, не доведе до категорични заключения. Известните многообразни фактори, влияещи върху съобщаването на НЛР, пораждат съмнения относно това дали по-дълъг период и по-голяма извадка от продукти биха дали възможност да се установи въздействието на ДН върху съобщаването на НЛР и установяването на сигнали, ако такива въздействия са налице;*
- *включването на наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение като задължителен елемент за допълнителното наблюдение води до включването в списъка на голям брой утвърдени продукти и полезността му е ограничена;*
- *определянето на статус „допълнително наблюдение“ на равнището на продукта, в съчетание с включването на наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение като задължителен елемент за допълнителното наблюдение, бяха очертани като основни проблеми, свързани с концепцията за допълнително наблюдение. Това се дължи на произтичащото погрешно разбиране сред пациентите и здравните специалисти поради ситуациите, в които няколко продукта, съдържащи едно и също активно вещество, имат различен статус „ДН“. Повечето примери за такова несъответствие могат да се разрешат, като отпадне провеждането на наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение като задължителен елемент за статуса „допълнително наблюдение“;*
- *PRAC би подкрепил евентуалното преразглеждане на обхвата на допълнителното наблюдение, по-конкретно що се отнася до задължителното включване на продукти, които подлежат на изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение.*

6. Заключения и препоръки

В представения доклад на ЕМА/НМА относно опита на държавите членки и ЕМА по отношение на допълнителното наблюдение е направен преглед на натрупания опит през трите години след въвеждането на черния триъгълник през 2013 г.

По времето на включването на черния триъгълник в информацията за съответните лекарства националните компетентни органи организираха дейности за популяризиране на концепцията за допълнително наблюдение и значението на съобщаването на НЛР като цяло.

По отношение на **осведомеността** за допълнителното наблюдение докладваният опит от допълнителното наблюдение показва, че групите, обект на проучването, включително пациенти и здравни специалисти, имат познания относно концепцията за допълнително наблюдение, въпреки че равнището на разбиране варира. Проучването сред пациенти и здравни специалисти показа, че е налице погрешно разбиране за причините, поради които дадено лекарство подлежи на допълнително наблюдение. В доклада на HMA/EMA е посочено, че за да се повиши осведомеността за допълнителното наблюдение и причините за включването на дадено лекарство в списъка, са необходими повече време и повече комуникационни дейности.

Комисията подкрепи дейностите по линия на съвместното действие SCOPE. Чрез този проект бяха разработени различни материали, които могат да спомогнат за повишаване на осведомеността за това как да се съобщава за нежелани събития, свързани с употребата на лекарства[29].

Препоръка 1 — Държавите членки и EMA се насърчават да продължат да подкрепят съобщаването на НЛР и да споделят опита си, за да се доразвият най-добрите практики.

По отношение на **въздействието** на включването на дадено лекарство в списъка за допълнително наблюдение, анализът на базата данни EV, в рамките на който беше проучено въздействието на включването в списъка за допълнително наблюдение върху съобщенията за НЛР, не доведе до категорични заключения. Освен това не беше възможно да се направи заключение относно това дали статусът „допълнително наблюдение“ има въздействие върху броя сигнали, които PRAC е проверил и оценил, или върху резултатите от сигналите.

За целите на доклада на HMA/EMA беше проведено проучване сред държавите членки, в което някои респонденти посочиха, че включването в списъка за допълнително наблюдение на лекарства, за които е наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение, е довело до подлагането на допълнително наблюдение на голям брой лекарства, които са на пазара от много години. Някои държави членки оспориха добавената стойност в тези случаи и изтъкнаха възможността за погрешно разбиране на причината за включване на черния триъгълник в информацията за продукта. Освен това беше посочено, че може да настъпи объркване, когато съдържащи едно и също активно вещество продукти невинаги подлежат на допълнително наблюдение. Въпросът дали има объркване по отношение на съдържащите едно и също активно вещество продукти, не беше засегнат в проучванията, посочени в доклада.

Препоръка 2 — Сведенията не позволяват да се направи заключение относно въздействието на допълнителното наблюдение върху съобщаването или установяването на нежелани събития. Препоръчва се наблюдението на въздействието да продължи, за да се укрепи информационната база за бъдещ преглед на схемата.

По отношение на **обхвата** на списъка за допълнително наблюдение PRAC посочи своята подкрепа за преразглеждането на обхвата на свързаните с допълнителното наблюдение задължения, по-конкретно задължителното включване на продукти, за които е проведено наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение.

Комисията отбелязва, че някои държави членки са представили възражения и опасения във връзка с причините за включване в списъка за допълнително наблюдение на продукти, по-

[29] SCOPE ADR Awareness toolkit („Инструментариум на проекта SCOPE за повишаване на осведомеността за НЛР“) — http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/.

конкретно на тези, за които е наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение, и че PRAC подкрепя преразглеждането на задължителния обхват на допълнителното наблюдение.

Комисията не счита, че тези опасения изискват незабавно преразглеждане на законодателството, но сведенията за прилагането и въздействието на допълнителното наблюдение могат да се вземат предвид по подходящ начин при евентуално бъдещо преразглеждане на законодателството.

Препоръка 3 — Компетентните органи се приканват да продължат да събират данни за изпълнението на допълнителното наблюдение, за да може на по-късен етап да се направи наново оценка на разбирането за допълнителното наблюдение и неговото въздействие по отношение на лекарствата, съдържащи едно и също активно вещество, както и данни за опита с лекарства, за които е наложено изследване за безопасност в периода след издаване на съответното разрешение.