



Bruxelles, 15.11.2019
COM(2019) 591 final

RAPORT AL COMISIEI CĂTRE PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIU

**privind experiența Agenției Europene pentru Medicamente și a agențiilor naționale
pentru medicamente legată de lista medicamentelor de uz uman care fac obiectul unei
monitorizări suplimentare**

1. INTRODUCERE

În Uniunea Europeană, medicamentele de uz uman sunt supuse testării și evaluării stricte a calității, eficacității și siguranței lor înainte de a fi autorizate fie la nivel național, fie la nivelul UE. Odată ce medicamentele sunt introduse pe piață, siguranța acestora continuă să fie monitorizată printr-un sistem de farmacovigilență. Acest lucru înseamnă că orice element care afectează profilul de siguranță al unui medicament poate fi rapid depistat, evaluat și înțeles. Se pot lua măsuri adecvate pentru gestionarea problemei și pentru asigurarea sănătății publicului și a pacienților.

Regulamentul (CE) nr. 726/2004¹ și Directiva 2001/83/CE² asigură cadrul juridic al UE pentru farmacovigilență în cazul medicamentelor de uz uman. Dispozițiile privind farmacovigilența au fost modificate în 2010³ și 2012⁴. Ca urmare a modificărilor respective, sarcinile și responsabilitățile tuturor părților au fost evidențiate în cadrul unui sistem proactiv și proporțional de gestionare a riscurilor. Au fost consolidate legătura dintre evaluările siguranței și acțiunile de reglementare, precum și transparența, comunicarea și implicarea pacienților. Prezentul raport se referă la experiența acumulată cu privire la „monitorizarea suplimentară”, un aspect specific al activităților de farmacovigilență, care a fost introdus prin revizuirea legislației⁵.

Pentru unele medicamente există limitări în trialurile clinice, de exemplu deoarece numărul pacienților este restrâns, iar dovezile disponibile prezintă limitări. Experiența utilizării în viața reală poate completa probele obținute din trialurile clinice. Monitorizarea suplimentară vizează îmbunătățirea raportării reacțiilor adverse la medicamentele pentru care baza de dovezi clinice este mai puțin dezvoltată. Principalul obiectiv este colectarea de informații cât mai devreme posibil pentru a contribui ulterior la utilizarea sigură și eficientă a acestor medicamente și a putea evalua raportul beneficiu-risc al acestora atunci când sunt utilizate în practica medicală de zi cu zi.

Revizuirea din 2010⁶ a introdus monitorizarea suplimentară pentru anumite medicamente și un domeniu obligatoriu de aplicare pentru medicamentele biologice noi sau pentru cele care conțin o substanță activă nouă. Medicamentele care fac obiectul unei monitorizări

¹ Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente (JO L 136, 30.4.2004, p. 1).

² Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman (JO L 311, 28.11.2001, p. 67).

³ Regulamentul (UE) nr. 1235/2010 (JO L 348, 31.12.2010, p. 1), Directiva 2010/84/UE (JO L 348, 31.12.2010, p. 74).

⁴ Regulamentul (UE) nr. 1027/2012 (JO L 316, 14.11.2012, p. 38), Directiva 2012/26/UE (JO L 299, 27.10.2012, p. 1).

⁵ Conceptul și sfera de aplicare a monitorizării suplimentare au fost introduse la articolul 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 prin Regulamentul (UE) nr. 1235/2010 și modificate prin Regulamentul (UE) nr. 1027/2012.

⁶ Articolul 1 alineatul (11) din Regulamentul (UE) nr. 1235/2010 – modificarea articolului 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

suplimentare sunt identificate prin includerea unui „simbol negru”⁷ (un triunghi negru inversat) în informațiile referitoare la produs.

În 2012⁸, domeniul de aplicare obligatoriu a fost extins pentru a include medicamente cu anumite obligații ulterioare autorizării. La acel moment, unele state membre au exprimat rezerve cu privire la extinderea domeniului de aplicare obligatoriu. Prin urmare, Comisiei i s-a solicitat să raporteze Parlamentului European și Consiliului cu privire la utilizarea listei de medicamente supuse monitorizării suplimentare⁹.

Statele membre și Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) au colectat informații despre experiența punerii în aplicare a monitorizării suplimentare a medicamentelor prin:

- a. O anchetă pentru estimarea nivelului de informare a pacienților și a profesioniștilor în domeniul sănătății cu privire la simbolul negru și la conceptul de monitorizare suplimentară.
- b. Experiența EMA legată de utilizarea listei de medicamente supuse unei monitorizări suplimentare și un studiu privind eventualul efect al includerii produselor pe listă asupra raportării reacțiilor adverse ale acestora.
- c. O anchetă pentru a înțelege experiența statelor membre legată de monitorizarea suplimentară.

Un raport comun al șefilor agențiilor pentru medicamente și EMA, bazat pe anchetele și analiza menționate de mai sus, constituie baza principală a prezentului raport¹⁰.

2. CONTEXT

Siguranța medicamentelor este monitorizată pe tot parcursul ciclului lor de viață, inclusiv prin culegerea de informații despre reacțiile adverse suspectate (efecte secundare). EMA este responsabilă de dezvoltarea și întreținerea EudraVigilance, un sistem informatic pentru gestionarea și analizarea informațiilor privind reacțiile adverse suspectate la medicamentele autorizate în Spațiul Economic European (SEE)¹¹.

În 2013, în cadrul punerii în aplicare a noilor dispoziții în materie de farmacovigilență, a fost aplicat noul sistem de etichetare a medicamentelor care sunt monitorizate foarte îndeaproape, în general deoarece există mai puține informații disponibile despre acestea. Aceste medicamente sunt descrise ca făcând obiectul „monitorizării suplimentare”.

⁷ „Simbolul negru” este definit la articolul 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și la articolul 11 din Directiva 2001/83/CE. Acesta a fost desemnat drept un triunghi negru inversat prin Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 198/2013 al Comisiei din 7 martie 2013 privind alegerea unui simbol în scopul identificării medicamentelor de uz uman care sunt supuse unei monitorizări suplimentare (JO L 65, 8.3.2013, p. 17).

⁸ Articolul 1 alineatul (4) din Regulamentul (UE) nr. 1027/2012 – modificarea articolului 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

⁹ Articolul 23 alineatul (4a) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

¹⁰ Raportul comun al Agenției Europene pentru Medicamente și al statelor membre către Comisia Europeană privind experiența legată de lista produselor supuse monitorizării suplimentare, EMA/153015/2018, 8 martie 2018.

¹¹ Datele din EudraVigilance sunt publicate în baza de date europeană a rapoartelor privind reacțiile adverse suspectate la medicamente <http://www.adrreports.eu/>.

În cazul medicamentelor supuse monitorizării suplimentare, informațiile referitoare la produs conțin un triunghi negru inversat (denumit în legislație „simbolul negru”) și o declarație explicativă¹². De exemplu, în prospect se menționează următoarele:

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a unor noi informații privind siguranța. Puteți fi de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le aveți. Pentru a afla modul de raportare a efectelor secundare,

EMA publică lista medicamentelor care fac obiectul monitorizării suplimentare și o actualizează lunar pentru a adăuga noi medicamente și eventualele modificări ale situației monitorizării medicamentelor de pe listă¹³.

Pentru a sprijini punerea în aplicare de către statele membre a noilor dispoziții în materie de farmacovigilență, Comisia a finanțat o acțiune comună privind consolidarea colaborării pentru punerea în aplicare a farmacovigilenței în Europa (*Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe* - SCOPE)¹⁴. SCOPE a adunat informații și expertiză cu privire la modul în care autoritățile de reglementare din statele membre își gestionează sistemele naționale de farmacovigilență și a dezvoltat o varietate de instrumente pentru a sprijini bunele practici¹⁵.

Ghidul privind bunele practici în materie de farmacovigilență: Modulul X – Monitorizarea suplimentară, elaborat de EMA, explică principiile generale pentru atribuirea statutului de medicament supus monitorizării suplimentare, aspectele ce țin de comunicare și transparență și o descriere a funcționării rețelei UE privind supravegherea monitorizării suplimentare¹⁶.

2.1 Ce medicamente sunt supuse monitorizării suplimentare?

Domeniul de aplicare obligatoriu al obligației de monitorizare suplimentară inclusă în revizuirea din 2010 a legislației a constat în denumirile și substanțele active ale:

- medicamentelor autorizate în Uniune care conțin o substanță activă nouă care, la 1 ianuarie 2011, nu făcea parte din compoziția niciunui medicament autorizat în Uniune;
- oricărui medicament biologic care a fost autorizat după 1 ianuarie 2011.

Pe parcursul revizuirii din 2012 a legislației, domeniul de aplicare obligatoriu al listei medicamentelor supuse monitorizării suplimentare a fost extins la anumite medicamente cu obligații specifice post-autorizare, și anume:

¹² Broșură despre triunghiul negru
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_ro.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. et al., *Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action, Drug Safety* (Consolidarea capacităților în materie de farmacovigilență în cadrul rețelei de reglementare a UE: acțiunea comună SCOPE, siguranța medicamentelor), (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

- produsele pentru care a fost solicitat un studiu de siguranță post-autorizare în momentul acordării autorizației de introducere pe piață sau după acordarea unei alte autorizații;
- produsele cărora li s-a acordat o autorizație de introducere pe piață condiționată;
- produsele autorizate în circumstanțe excepționale;
- produsele autorizate cu obligații de înregistrare/monitorizare mai strictă a reacțiilor adverse suspectate.

Legislația prevede, de asemenea, posibilitatea de a include medicamente care fac obiectul altor condiții care se încadrează în așa-numitul „domeniu opțional de aplicare” a monitorizării suplimentare¹⁷. Acest lucru se poate face la cererea Comisiei sau a unei autorități naționale competente (ANC), în urma consultării Comitetului consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC). Această opțiune nu a fost utilizată în perioada experienței raportate.

În principiu, statutul de monitorizare suplimentară este limitat în timp. Este vorba despre o perioadă de 5 ani pentru medicamentele incluse doar pe baza faptului că reprezintă un medicament biologic nou sau conțin o substanță activă nouă. În alte cazuri, perioada de monitorizare se încheie după îndeplinirea tuturor condițiilor pentru includerea pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare. Când medicamentele nu mai sunt supuse unei monitorizări suplimentare, simbolul negru este eliminat din informațiile referitoare la produs.

Doar medicamentele menționate în mod specific în listă sunt supuse monitorizării suplimentare. Aceasta înseamnă că medicamentele care nu sunt indicate în mod specific nu sunt supuse monitorizării suplimentare, chiar dacă au aceeași substanță activă și indicație ca medicamentele din listă.

Prima versiune a listei a fost publicată în aprilie 2013 și a inclus 105 medicamente. În decembrie 2016¹⁸, lista cuprindea în total 2 099 de medicamente (a se vedea secțiunea 4.1 pentru detalii).

3. NIVELUL DE INFORMARE A PUBLICULUI ÎN CEEA CE PRIVEȘTE CONCEPTUL DE MONITORIZARE SUPLIMENTARĂ

În 2017, EMA a realizat o anchetă publică pentru a înțelege nivelul de informare privind raportarea reacțiilor adverse la medicamente, inclusiv pentru medicamentele supuse monitorizării suplimentare¹⁹.

În total, s-au primit 2 862 de răspunsuri din partea țărilor din SEE și 56 de răspunsuri din partea țărilor din afara SEE (2 918 în total). Dintre respondenți, 53 % erau profesioniști din

¹⁷ Articolul 23 alineatul (1a) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

¹⁸ Data-limită pentru raportarea experienței EMA.

¹⁹ Ancheta a fost disponibilă publicului larg pe platforma EUSurvey timp de 5 săptămâni, în perioada septembrie - octombrie 2017. Informațiile despre anchetă au fost difuzate de EMA, de autoritățile naționale competente, de profesioniștii din domeniul sănătății și de organizațiile de pacienți.

domeniul sănătății, iar 47 % aparțineau altor categorii (adică erau pacienți sau membri ai publicului).

În cadrul grupului profesioniștilor din domeniul sănătății, 85 % au observat cel puțin o reacție adversă, iar dintre aceștia 76 % au raportat cel puțin una. În cadrul celuiilalt grup, 67 % au prezentat cel puțin o reacție adversă, iar dintre aceștia 73 % au raportat cel puțin una.

În general, 88 % dintre respondenți au indicat că ar raporta cu siguranță sau probabil o reacție adversă la un medicament identificat cu triunghi negru (și anume, supus monitorizării suplimentare). Din experiența raportată în legătură cu raportarea reacțiilor adverse, dintre cei 227 de respondenți care au raportat o reacție adversă pentru un produs identificat cu un triunghi negru, 37 % au indicat că triunghiul negru a reprezentat un factor de influență. Motivele invocate pentru neraportarea unei reacții adverse au fost: aceasta era deja menționată în listă (28 %); nu a fost gravă (15 %); nu este clar dacă reacția adversă a avut legătură cu medicamentul (13 %); motive practice/tehnice/de altă natură (18 %).

Dintre toți respondenții, 51 % au menționat că au văzut triunghiul negru și declarația însoțitoare. Cel mai ridicat grad de informare a fost în rândul farmaciștilor (83 %), iar cel mai scăzut, în rândul pacienților (30 %). Majoritatea (83 %) au indicat că au înțeles semnificația triunghiului negru/declarației însoțitoare, deși, ca răspuns la o întrebare despre semnificația triunghiului negru și a declarației însoțitoare, EMA a apreciat că 53 % au înțeles la un nivel acceptabil, iar 17 % au înțeles greșit conceptul²⁰. Printre răspunsurile evaluate drept „înțelegere greșită”, aspectele cel mai des menționate în legătură cu includerea triunghiului negru au fost preocupările legate de siguranță sau lipsa datelor privind siguranța.

Dintre toți participanții la anchetă, 36 % au dovedit un nivel de înțelegere acceptabil. Nivelul de înțelegere a fost diferit la nivelul grupurilor de respondenți. Cel mai bun a fost în rândul farmaciștilor (45 %) și cel mai slab în rândul asistenților medicali (23 %). Aproape jumătate dintre respondenții (48 %) care văzuseră anterior triunghiul negru au avut un nivel de înțelegere „acceptabil”, comparativ cu 24 % dintre cei care nu îl văzuseră înainte.

Raportul realizat de șefii agențiilor pentru medicamente și de EMA a menționat o anchetă din 2016 realizată de Organizația Europeană pentru Boli Rare (EURORDIS) cu privire la semnificația noului sistem de farmacovigilență pentru pacienți²¹. Conform anchetei EURORDIS, 61 % dintre pacienți au prezentat o reacție adversă, iar dintre aceștia 84 % au raportat-o. În cadrul studiului, 20 % dintre pacienți au raportat că au văzut un triunghi negru.

O anchetă²² privind nivelul de informare al profesioniștilor din domeniul sănătății în ceea ce privește farmacovigilența pentru medicamentele biologice a avut loc în Irlanda²³. Majoritatea

²⁰ Celelalte răspunsuri au fost evaluate drept informații insuficiente, neînțelegere sau întrebări fără răspuns.

²¹ Prezentare de François Houyez, *What does the new PhV [pharmacovigilance] system mean for patients in real life?* (Ce înseamnă noul sistem de FV [farmacovigilență] pentru pacienți în viața reală?), disponibilă la adresa:
https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

²² Cercetarea a fost susținută de Health Products Regulatory Authority, de Regulatory Science Ireland și de University College Cork.

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

profesioniștilor în domeniul sănătății chestionați cunoșteau conceptul de monitorizare suplimentară (82 %). În rândul farmaciștilor, 94 % îl cunoșteau, comparativ cu 73 % dintre medici și asistenții medicali. Printre persoanele care aveau cunoștință de conceptul de monitorizare suplimentară, 88 % dintre farmaciști și 30 % dintre medici și asistente cunoșteau triumphiul negru.

4. IMPACTUL ASUPRA MONITORIZĂRII EFECTELOR SECUNDARE

4.1 Lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare

Pe baza experienței din perioada aprilie 2013 - decembrie 2016, EMA a analizat dacă includerea unui medicament pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare a avut vreun efect asupra raportării reacțiilor adverse.

Prima versiune a listei medicamentelor supuse monitorizării suplimentare a fost publicată în aprilie 2013 și a cuprins 105 medicamente (101 medicamente autorizate la nivel central și 4 medicamente care nu au fost autorizate la nivel central). Motivele pentru includerea pe listă au fost următoarele: substanță activă nouă²⁴ – 70 %; medicament biologic nou – 2 %; un studiu de siguranță post-autorizare impus – 8 %; autorizație de introducere pe piață acordată în circumstanțe excepționale sau autorizație de introducere pe piață condiționată – 21 %.

În decembrie 2016, lista cuprindea în total 2 099 de medicamente (273 de medicamente autorizate la nivel central și 1 826 de medicamente care nu au fost autorizate la nivel central), separate într-o listă principală de 301 medicamente și 13 anexe cu 1 798 de medicamente. Fiecare anexă includea medicamente cu aceeași substanță activă pentru care s-a impus un studiu de siguranță post-autorizare ca rezultat al unei analize efectuate la nivelul UE cu privire la siguranța substanțelor active în cauză. Motivele pentru includerea pe listă au fost următoarele: substanță activă nouă – 9 %; medicament biologic nou – 2 %; studiu de siguranță post-autorizare impus – 88 %; autorizație de introducere pe piață acordată în circumstanțe excepționale sau autorizație de introducere pe piață condiționată – 1 %. Cu toate acestea, dacă fiecare dintre anexe este considerată drept o rubrică din lista principală (ceea ce reprezintă în total 314 produse), motivele includerii ar fi: substanță activă nouă – 63 %; medicament biologic nou – 15%; studiu de siguranță post-autorizare impus – 18%; autorizație de introducere pe piață acordată în circumstanțe excepționale sau autorizație de introducere pe piață condiționată – 5 %. Majoritatea (87 %) dintre produsele aflate pe lista din decembrie 2016 erau medicamente care nu au fost autorizate la nivel central din cauza numărului mare de produse autorizate la nivel național care făceau obiectul unui studiu de siguranță post-autorizare impus.

4.2 Raportarea efectelor secundare (a reacțiilor adverse) în cazul medicamentelor supuse monitorizării suplimentare

Principalul obiectiv al monitorizării suplimentare este îmbunătățirea raportării efectelor secundare (a reacțiilor adverse). EMA a investigat dacă raportările privind reacțiile adverse

²⁴ Cifrele referitoare la înscrierea pe lista medicamentelor supuse monitorizării datorită prezenței unei substanțe active noi includ toate produsele care conțineau o substanță activă nouă.

către baza de date EudraVigilance (EV) s-au modificat după includerea medicamentului pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare.

EMA a utilizat lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare din decembrie 2015 în vederea identificării medicamentelor pentru analiză, deoarece acest lucru a permis urmărirea timp de cel puțin 12 luni a raportării reacțiilor adverse, în perioada monitorizării suplimentare. Analiza finală a fost limitată la medicamentele pentru care s-au primit lunar din SEE cel puțin 10 rapoarte privind reacțiile adverse. EMA a analizat raportarea reacțiilor adverse în cazul a 11 medicamente timp de 12 luni înainte și 12 luni după includerea lor pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare.

EMA a comunicat că raportarea reacțiilor adverse s-a modificat în mod eterogen după adăugarea pe listă. Dintre cele cinci medicamente care conțineau o substanță activă nouă, două au arătat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a curbei raportării reacțiilor adverse după includerea pe listă, iar celelalte nu au prezentat modificări semnificative. Printre cele șase produse incluse ca urmare a unui studiu de siguranță post-autorizare, nu au fost identificate modificări ale raportării pentru trei produse, în timp ce trei produse au prezentat o scădere semnificativă a curbei raportării reacțiilor adverse.

EMA a menționat că studiul a avut mai multe limitări, de exemplu din cauza setului limitat de date (11 medicamente) sau a perioadei de observare (până la 24 de luni). Factorii de confuzie care evoluează în timp nu au putut fi luați în calcul în cadrul analizei, iar ipotezele pe care s-au bazat calculele ar putea afecta rezultatele. Capacitatea de a detecta o diferență în raportare a fost limitată.

Pe scurt, EMA a indicat că există unele dovezi că este posibilă o creștere a nivelului de raportare pentru unele medicamente care conțin o substanță activă nouă. Nu a existat nicio dovadă cu privire la creșterea nivelului de raportare a reacțiilor adverse datorită monitorizării suplimentare în cazul produselor care fac obiectul unui studiu de siguranță post-autorizare. EMA a remarcat că analiza a fost limitată la un subset mic de produse și este posibil să nu fi dispus de resurse suficiente; așadar, rezultatele trebuie interpretate cu prudență. În plus, EMA a remarcat că e posibil ca nivelul de raportare a reacțiilor adverse să fi crescut și ca urmare a altor factori decât includerea pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare.

Raportul realizat de EMA și de șefii agențiilor pentru medicamente concluzionează: *„dacă analizele ar fi arătat creșteri clare și constante în raportarea reacțiilor adverse, atunci ar fi rezonabil să se concluzioneze că MS [monitorizarea suplimentară] a sporit nivelul de raportare pentru aceste produse. Însă rezultatele inconsecvente și marginale, coroborate cu influențele externe cunoscute și disparate asupra raportării reacțiilor adverse, sugerează că, chiar și în cazul unui eșantion de dimensiuni mai mari și al unei monitorizări mai îndelungate, este puțin probabil să se poată demonstra cu certitudine o legătură cauzală între MS și creșterea nivelului de raportare.”*

4.3 Impactul statutului de monitorizare suplimentară asupra semnalelor de siguranță pentru medicamente

Un semnal de siguranță înseamnă informațiile referitoare la o reacție adversă nouă sau cunoscută care poate fi provocată de un medicament și care necesită investigații suplimentare²⁵. EMA a analizat dacă includerea unui medicament pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare afectează detectarea și gestionarea semnalelor de siguranță asociate acestuia. În perioada aprilie 2013 - decembrie 2016, PRAC a evaluat 269 de semnale, dintre care 58 au vizat doar substanțele active din medicamente supuse monitorizării suplimentare, în timp ce 26 de semnale au implicat mai multe medicamente, unele dintre acestea figurând pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare.

Dintre cele 58 de semnale (21 %) care vizau doar substanțele active din medicamente supuse monitorizării suplimentare, 78 % erau legate de medicamente cu o substanță activă nouă, 19 % aveau un studiu de siguranță post-autorizare impus, iar 3 % aveau o autorizație de introducere pe piață acordată în circumstanțe excepționale sau o autorizație de introducere pe piață condiționată.

S-a inițiat o revizuire a siguranței (sesizare)²⁶ în patru cazuri (7 %) de semnale privind medicamentele de pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare, comparativ cu 2 cazuri (1 %) legate de medicamentele care nu se aflau pe listă. S-a recomandat o comunicare directă cu profesioniștii din domeniul sănătății în 7 % dintre cazurile de semnale evaluate legate de medicamentele aflate pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare, comparativ cu 5 % pentru medicamentele care nu sunt pe listă. Totuși, EMA a remarcat că orice diferență trebuie evaluată cu prudență. Dintre evaluările efectuate pentru medicamentele incluse în listă, 38 % au condus la o actualizare a informațiilor referitoare la produs, comparativ cu 49 % dintre evaluările efectuate pentru medicamentele neincluse în listă. EMA a concluzionat că rezultatele în ceea ce privește semnalele au fost similare pentru produsele care fac obiectul unei monitorizări suplimentare și pentru cele care nu fac și că nu se poate concluziona că statutul de monitorizare suplimentară are un impact asupra rezultatelor privind semnalele.

5. EXPERIENȚA NAȚIONALĂ ÎN CEEA CE PRIVEȘTE MONITORIZAREA SUPLIMENTARĂ

5.1 Experiența statelor membre

Acțiunea comună SCOPE a analizat experiența statelor membre în materie de colectare a informațiilor privind reacțiile adverse, inclusiv în ceea ce privește monitorizarea suplimentară²⁷. Aceasta raportează că 60 % dintre statele membre nu identifică în mod

²⁵ Termenul „semnal” este definit la articolul 19 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 al Comisiei.

²⁶ Procedurile de sesizare se utilizează pentru a aborda preocupările legate de siguranța sau de raportul beneficiu-risc al unui medicament. Evaluările de siguranță ale semnalelor au ca temei articolul 31 sau articolul 107i din Directiva 2001/83/CE și articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

²⁷ Pachetul de lucru 4 - Identificarea, gestionarea și informarea cu privire la rapoartele privind reacțiile adverse în cazul medicamentelor supuse monitorizării suplimentare – <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>.

specific rapoartele privind reacțiile adverse pentru medicamentele supuse monitorizării suplimentare.

Într-o anchetă separată din 2017, EMA a întrebat statele membre despre experiența lor legată de monitorizarea suplimentară. Douăzeci și șase de autorități naționale competente au răspuns la anchetă și toate au desfășurat cel puțin o activitate de promovare a conceptului de monitorizare suplimentară. Douăzeci și cinci de autorități naționale competente au avut astfel de inițiative în 2013, în perioada în care triunghiul negru și declarația însoțitoare au fost incluse în informațiile referitoare la produs. În perioada 2014 - 2017, în medie opt autorități naționale competente au raportat că au desfășurat noi activități de comunicare.

Douăzeci de autorități naționale competente au raportat că s-a înregistrat o creștere a volumului de muncă asociat cu introducerea simbolului de monitorizare suplimentară. În cazul în care au existat estimări ale timpului suplimentar, intervalul estimat a fost cuprins între aproximativ 0,02 și 1 echivalent normă întreagă²⁸, deși nu erau disponibile informații despre nivelul de bază inițial al resurselor. Principalele motive menționate pentru creșterea volumului de muncă au fost sarcinile administrative și de reglementare, cum ar fi: activități de identificare a semnalelor; gestionarea reacțiilor adverse; creșterea nivelului de raportare a reacțiilor adverse; actualizările site-ului web; soluționarea cererilor; alte sarcini în materie de reglementare (de exemplu, variații ale autorizației de introducere pe piață, revizuirea materialelor educaționale).

În cadrul anchetei, trei autorități naționale competente au prezentat observații suplimentare. O autoritate a remarcat că există indicii că unii pacienți pot evita utilizarea produselor supuse monitorizării suplimentare. O autoritate a raportat că a remarcat faptul că profesioniștii din domeniul sănătății cunosc simbolul negru și că aceștia raportează în mod specific reacțiile adverse în cazul medicamentelor supuse monitorizării suplimentare. Două autorități naționale competente au exprimat rezerve cu privire la utilitatea sistemului, în special pentru produsele cu un studiu de siguranță post-autorizare impus.

5.2 Opiniile Comitetului consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență

PRAC a fost consultat cu privire la proiectul de raport realizat de EMA și de șefii agențiilor pentru medicamente privind experiența monitorizării suplimentare. Pe parcursul acestei consultări, unii membri și-au exprimat îngrijorarea cu privire la faptul că un studiu de siguranță post-autorizare impus constituie un factor declanșator obligatoriu pentru includerea unui medicament pe listă. Comitetul a remarcat faptul că s-ar impune activități suplimentare legate de farmacovigilență, precum un studiu de siguranță post-autorizare, dacă activitățile de rutină, cum ar fi raportarea spontană, nu acordă suficientă atenție aspectului siguranței PRAC a menționat, de asemenea, că pot exista cazuri în care ar putea fi impus un studiu de siguranță post-autorizare în cazul unui produs, în timp ce în cazul altor produse similare, nu. În astfel de cazuri, numai medicamentul cu studiu de siguranță post-autorizare ar urma să fie inclus pe

²⁸

Trei autorități naționale competente au menționat un volum de muncă suplimentar scăzut, în timp ce patru autorități naționale competente au menționat 0,5 zile pe lună, 1 echivalent normă întreagă, 0,1 echivalent normă întreagă și, respectiv, 150 de ore pe an.

lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare. S-a menționat că, din experiența unor autorități naționale competente, pacienții pot pune sub semnul întrebării lipsa de consecvență, astfel încât, printre medicamentele care conține aceleași substanțe, unele sunt percepute ca fiind „mai sigure”, deoarece nu au triungiul negru. PRAC a considerat că o astfel de inconsecvență poate submina încrederea în sistemul de farmacovigilență în general și în special în monitorizarea suplimentară.

PRAC a sugerat că statutul de monitorizare suplimentară impus mai degrabă la nivel de substanță activă decât la nivelul medicamentului individual ar preveni situațiile în care mai multe produse care conțin aceeași substanță activă au un statut diferit de monitorizare suplimentară. De asemenea, aceștia au indicat că, în cazul în care s-a considerat că monitorizarea suplimentară la nivel de substanță conduce la alte provocări, atunci multe dintre dificultăți ar putea fi rezolvate prin eliminarea statutului de monitorizare suplimentară a produselor cu un studiu impus.

5.3 Concluzii generale prezentate în raportul realizat de șefii agențiilor pentru medicamente și de EMA

Concluziile generale prezentate în raportul realizat de șefii agențiilor pentru medicamente și de EMA privind experiența monitorizării suplimentare au fost următoarele, după cum sugerează rezultatele:

- *Este nevoie de mai mult timp, dar și de mai multă comunicare pentru spori nivelul de informare cu privire la MS [monitorizarea suplimentară], fiind necesară și raportarea reacțiilor adverse în general. Rezultatele anchetei EMA sugerează că, în cadrul unor grupuri, cunoștințele despre MS sunt mai avansate decât în cadrul altora și că aceste date ar putea fi utilizate pentru a viza transmiterea mesajelor și intensitatea comunicărilor;*
- *Analiza EudraVigilance, care a examinat efectul statutului de monitorizare suplimentară asupra raportării reacțiilor adverse, nu a fost concludentă, iar influențele disparate cunoscute asupra raportării reacțiilor adverse creează îndoieli cu privire la măsura în care o perioadă mai lungă și un eșantion mai mare de produse ar permite identificarea unui impact al MS asupra raportării reacțiilor adverse și a detectării semnalelor, dacă există astfel de efecte;*
- *Includerea unui studiu de siguranță post-autorizare impus ca factor declanșator obligatoriu al monitorizării suplimentare duce la includerea pe listă a unui număr mare de produse consacrate și are o valoare limitată.*
- *Statutul de monitorizare suplimentară la nivelul produsului, coroborat cu includerea unui studiu de siguranță post-autorizare impus ca factor declanșator obligatoriu al monitorizării suplimentare au fost evidențiate ca probleme majore în ceea ce privește conceptul de monitorizare suplimentară. Aceasta este urmarea înțelegerii greșite în rândul pacienților și al profesioniștilor din domeniul sănătății, determinate de situațiile în care mai multe produse care conțin aceeași substanță activă au statut de MS diferit. Cele mai multe exemple ale acestei inconsecvențe ar putea fi rezolvate prin*

eliminarea studiului de siguranță post-autorizare impus ca factor declanșator obligatoriu al statutului de monitorizare suplimentară;

- *PRAC ar sprijini reexaminarea domeniului de aplicare al monitorizării suplimentare, în special includerea obligatorie a produselor care fac obiectul unui studiu de siguranță post-autorizare impus.*

6. CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

Raportul prezentat de șefii agențiilor pentru medicamente și de EMA cu privire la experiența statelor membre și a EMA legată de monitorizarea suplimentară oferă o imagine de ansamblu a experienței din primii trei ani de la introducerea triunghiului negru în 2013.

La momentul includerii triunghiului negru în informațiile despre medicamentele în cauză, autoritățile naționale competente au organizat activități de promovare a conceptului de monitorizare suplimentară și a importanței raportării reacțiilor adverse în general.

În ceea ce privește **nivelul de informare** cu privire la monitorizarea suplimentară, experiența raportată legată de monitorizarea suplimentară indică faptul că grupurile chestionate, inclusiv pacienții și profesioniștii din domeniul sănătății, aveau cunoștințe despre conceptul de monitorizare suplimentară, deși nivelul de înțelegere a variat. Ancheta efectuată în rândul pacienților și al profesioniștilor din domeniul sănătății a indicat că motivele pentru care un medicament este supus monitorizării suplimentare nu sunt bine înțelese. În raportul realizat de șefii agențiilor pentru medicamente și de EMA se sugerează că este nevoie de mai mult timp și de mai multe activități de comunicare pentru a informa publicul cu privire la monitorizarea suplimentară și la motivele includerii unui medicament pe listă.

Comisia a sprijinit activitățile acțiunii comune SCOPE. Prin intermediul acestui proiect, au fost elaborate diverse materiale care pot sprijini informarea cu privire la modul de raportare a evenimentelor adverse asociate cu utilizarea medicamentelor²⁹.

Recomandarea 1 – Statele membre și EMA sunt încurajate să continue promovarea raportării reacțiilor adverse și să facă schimb de experiență pentru a dezvolta în continuare bunele practici.

În ceea ce privește **impactul** includerii unui medicament pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare, analiza EV, care examinează efectul acestei includeri asupra raportării reacțiilor adverse, nu a fost concludentă. De asemenea, nu s-a putut concluziona dacă statutul de monitorizare suplimentară are un impact asupra numărului de semnale validate și evaluate de PRAC sau asupra rezultatelor evaluării semnalelor.

Pentru raportul realizat de șefii agențiilor pentru medicamente și de EMA, a fost realizată o anchetă a statelor membre, în cadrul căreia unii respondenți au menționat că includerea medicamentelor cu un studiu de siguranță post-autorizare impus pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare duce la o monitorizare suplimentară a unui număr mare de medicamente aflate de mulți ani pe piață. Unele state membre au pus sub semnul întrebării

²⁹ Setul de instrumente al SCOPE pentru informarea cu privire la reacțiile adverse – <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>.

valoarea adăugată în aceste cazuri și posibilitatea de a înțelege greșit motivul includerii triunghiului negru în informațiile referitoare la produs. De asemenea, s-a menționat că se poate crea confuzie în cazul în care produsele care conțin aceeași substanță activă nu sunt întotdeauna supuse unei monitorizări suplimentare. Problema existenței unei eventuale confuzii cu privire la produsele ce conțin aceeași substanță activă nu a făcut parte din anchetele menționate în raport.

Recomandarea 2 – Dovezile nu permit să se ajungă la o concluzie în ceea ce privește impactul monitorizării suplimentare asupra raportării sau detectării evenimentelor adverse. Se recomandă continuarea monitorizării impactului în vederea consolidării bazei de dovezi pentru o viitoare revizuire a sistemului.

În ceea ce privește **domeniul de aplicare** al listei medicamentelor supuse monitorizării suplimentare, PRAC și-a exprimat sprijinul pentru reexaminarea domeniului de aplicare al obligațiilor de monitorizare suplimentară, în special includerea obligatorie a produselor care fac obiectul unui studiu de siguranță post-autorizare impus.

Comisia remarcă faptul că au existat observații și îngrijorări din partea unor state membre cu privire la motivele includerii, în special, a medicamentelor care au un studiu de siguranță post-autorizare impus pe lista medicamentelor supuse monitorizării suplimentare și că PRAC susține reexaminarea domeniului de aplicare obligatoriu al monitorizării suplimentare.

Comisia nu consideră că aceste preocupări necesită o revizuire imediată a legislației, dar dovezile privind punerea în aplicare și impactul monitorizării suplimentare pot fi considerate adecvate în cadrul unei eventuale revizuri viitoare a legislației.

Recomandarea 3 – Autoritățile competente sunt invitate să continue să culeagă date cu privire la punerea în aplicare a monitorizării suplimentare pentru a permite ulterior o evaluare suplimentară a înțelegerii monitorizării suplimentare și a impactului acestora asupra medicamentelor cu aceeași substanță activă, precum și a experienței referitoare la medicamentele cu un studiu de siguranță post-autorizare impus.