



Bruxelles, 15.11.2019.
COM(2019) 591 final

IZVJEŠĆE KOMISIJE EUROPSKOM PARLAMENTU I VIJEĆU

**o iskustvu država članica i EMA-e u pogledu popisa lijekova za humanu primjenu koji
su predmet dodatnog praćenja**

1. UVOD

U EU-u lijekovi za humanu primjenu podliježu strogom ispitivanju i procjeni kvalitete, djelotvornosti i sigurnosti prije nego što ih se odobri bilo na nacionalnoj razini ili na razini EU-a. Sigurnost lijekova prati se putem farmakovigilancijskog sustava i nakon što su stavljeni u promet. To znači da se sve što utječe na sigurnosni profil lijeka može brzo otkriti, procijeniti i razumjeti. Mogu se poduzeti odgovarajuće mjere za upravljanje problemom i osiguravanje javnog zdravlja i zdravlja pacijenata.

Uredba (EZ) br. 726/2004¹ i Direktiva 2001/83/EZ² čine EU-ov pravni okvir za farmakovigilanciju za lijekove za humanu primjenu. Odredbe o farmakovigilanciji izmijenjene su 2010.³ i 2012.⁴ Kao rezultat tih promjena, zadaće i odgovornosti svih dionika opisane su u proaktivnom i razmjernom sustavu upravljanja rizicima. Pojačana je veza između procjena sigurnosti i regulatornih mjera, ali i transparentnost, komunikacija i uključivanje pacijenata. Ovo se izvješće odnosi na stečeno iskustvo u pogledu „dodatnog praćenja”, posebnog aspekta farmakovigilancijskih aktivnosti koji je uveden revizijom zakonodavstva⁵.

Za neke lijekove postoje ograničenja u kliničkim ispitivanjima, na primjer zbog ograničenog broja pacijenata i ograničenih raspoloživih dokaza. Iskustvo upotrebe u stvarnom životu može dopuniti dokaze iz kliničkih ispitivanja. Cilj je dodatnog praćenja poboljšati prijavljivanje nuspojava lijekova za koje baza kliničkih dokaza nije dovoljno razvijena. Glavni je cilj što prije prikupiti informacije kako bi se upotpunile informacije o sigurnoj i djelotvornoj primjeni tih lijekova te o odnosu koristi i rizika pri njihovoj upotrebi u svakodnevnoj medicinskoj praksi.

Revizijom iz 2010.⁶ uvedeno je dodatno praćenje za određene lijekove i obvezno područje primjene novih bioloških lijekova ili lijekova koji sadržavaju novu djelatnu tvar. Lijekovi koji podliježu dodatnom praćenju mogu se prepoznati po „crnom simbolu”⁷ (crni obrnuti trokut), koji je prikazan u informacijama o proizvodu.

Obvezno područje primjene prošireno je 2012.⁸ i uključeni su lijekovi na koje se primjenjuju

¹ Uredba (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove (SL L 136, 30.4.2004., str. 1.).

² Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28.11.2001., str. 67.).

³ Uredba (EU) br. 1235/2010 (SL L 348, 31.12.2010., str. 1.), Direktiva 2010/84/EU (SL L 348, 31.12.2010., str. 74.).

⁴ Uredba (EU) br. 1027/2012 (SL L 316, 14.11.2012., str. 38.), Direktiva 2012/26/EU (SL L 299, 27.10.2012., str. 1.).

⁵ Pojam i područje primjene dodatnog praćenja uvedeni su člankom 23. Uredbe (EZ) br. 726/2004 putem Uredbe (EU) br. 1235/2010 i izmijenjeni Uredbom (EU) br. 1027/2012.

⁶ Članak 1. stavak 11. Uredbe (EU) br. 1235/2010, izmjena članka 23. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

⁷ „Crni simbol” definiran je u članku 23. Uredbe (EZ) br. 726/2004 i članku 11. Direktive 2001/83/EZ. Utvrđen je kao crni obrnuti trokut Provedbenom uredbom Komisije (EU) br. 198/2013 od 7. ožujka 2013. o izboru simbola radi označivanja lijekova za humanu primjenu koji su podložni dodatnom praćenju (SL L 65, 8.3.2013., str. 17.).

⁸ Članak 1. stavak 4. Uredbe (EU) br. 1027/2012, izmjena članka 23. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

određene obveze nakon izdavanja odobrenja. U to vrijeme neke države članice izrazile su zadržku u pogledu proširenja obveznog područja primjene. Stoga je od Komisije zatraženo da Europskom parlamentu i Vijeću dostavi izvješće o upotrebi popisa za dodatno praćenje⁹.

Države članice i Europska agencija za lijekove (EMA) prikupile su informacije o iskustvu u provedbi dodatnog praćenja lijekova putem:

- a. ankete u cilju procjene svijesti pacijenata i zdravstvenih radnika o crnom simbolu i konceptu dodatnog praćenja;
- b. iskustva EMA-e s upotrebom popisa za dodatno praćenje i studije o tome je li uključivanje proizvoda na popis utjecalo na prijavljivanje njihovih nuspojava;
- c. ankete u cilju razumijevanja iskustava država članica s dodatnim praćenjem.

Zajedničko izvješće voditelja agencija za lijekove i EMA-e, koje se temelji na prethodno navedenim anketama i analizama, temelj je ovog izvješća¹⁰.

2. KONTEKST

Sigurnost lijekova prati se tijekom njihova cijelog životnog ciklusa, uključujući prikupljanje informacija o nuspojavama na koje se sumnja. EMA je odgovorna za razvoj i održavanje sustava EudraVigilance, informacijskog sustava za upravljanje informacijama i analizu informacija o nuspojavama na koje se sumnja za lijekove odobrene u Europskom gospodarskom prostoru (EGP)¹¹.

Kao dio provedbe novih odredbi o farmakovigilanciji, 2013. je primijenjen novi sustav za označivanje lijekova koji se osobito pomno prate, obično jer je o njima raspoloživo manje informacija. Za te se lijekove kaže da su „predmet dodatnog praćenja”.

Kod lijekova koji su predmet dodatnog praćenja u informacijama o proizvodu nalazi se crni obrnuti trokut (koji se u zakonodavstvu naziva „crni simbol”) i obrazloženje¹². Na primjer, u uputi o lijeku navodi se sljedeće:

▼ Ovaj je lijek predmet dodatnog praćenja. To će omogućiti brzo utvrđivanje novih informacija o sigurnosti. Možete pomoći tako da prijavite bilo kakve nuspojave koje osjetite. Informacije o tome kako prijaviti nuspojave potražite na kraju odjeljka 4.

EMA objavljuje popis lijekova koji se dodatno prate i ažurira ga svaki mjesec kako bi dodala nove lijekove i moguće promjene u statusu praćenja lijekova na popisu¹³.

⁹ Članak 23. stavak 4.a Uredbe (EZ) br. 726/2004.

¹⁰ Zajedničko izvješće Europske agencije za lijekove i država članica Europskoj komisiji o iskustvu s popisom proizvoda koji su predmet dodatnog praćenja, EMA/153015/2018, 8. ožujka 2018.

¹¹ Podaci iz sustava EudraVigilance objavljuju se u Europskoj bazi podataka o prijavama sumnji na nuspojave lijekova: <http://www.adrreports.eu/>.

¹² Uputa o crnom trokutu https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_hr.pdf.

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

Kako bi državama članicama pomogla u provedbi novih odredbi o farmakovigilanciji, Komisija je financirala zajedničku akciju Jačanje suradnje za funkcioniranje farmakovigilancije u Europi (SCOPE)¹⁴. U okviru SCOPE-a prikupljene su informacije i stručno znanje o tome kako regulatorna tijela u državama članicama vode svoje nacionalne farmakovigilancijske sustave te su razvijeni različiti alati za podršku najboljoj praksi¹⁵.

U *Smjernicama o dobrim farmakovigilancijskim praksama (GVP): Modul X – dodatno praćenje*, koje je izradila EMA, objašnjena su opća načela za dodjelu statusa dodatnog praćenja lijekovima, aspekti priopćavanja i transparentnosti te opis rada EU-ove mreže u pogledu nadzora dodatnog praćenja¹⁶.

2.1. Koji lijekovi podliježu dodatnom praćenju?

Obvezno područje primjene obveze dodatnog praćenja uključeno u reviziju zakonodavstva iz 2010. obuhvaćalo je:

- lijekove odobrene u Uniji koji sadržavaju novu djelatnu tvar koja se 1. siječnja 2011. nije nalazila ni u jednom lijeku odobrenom u Uniji,
- sve biološke lijekove koji su odobreni nakon 1. siječnja 2011.

Tijekom revizije zakonodavstva iz 2012. obvezno područje primjene popisa za dodatno praćenje prošireno je na određene lijekove na koje se primjenjuju posebne obveze nakon izdavanja odobrenja, konkretno:

- proizvode za koje je u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet ili nakon izdavanja odobrenja zatraženo provođenje ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet (PASS),
- proizvode za koje je izdano uvjetno odobrenje za stavljanje u promet (CMA),
- proizvode odobrene u iznimnim okolnostima,
- proizvode odobrene uz obvezu strožeg evidentiranja/praćenja nuspojava na koje se sumnja.

Zakonodavstvom je predviđena i mogućnost da se uključe i lijekovi koji podliježu drugim uvjetima i obuhvaćeni su takozvanim „neobveznim područjem primjene” dodatnog praćenja¹⁷. To može biti učinjeno na zahtjev Komisije ili nacionalnog nadležnog tijela nakon savjetovanja s Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC). Ta se mogućnost nije koristila tijekom razdoblja prijavljenih iskustava.

Status dodatnog praćenja u načelu je vremenski ograničen. To razdoblje iznosi pet godina za lijekove koji su uključeni samo na temelju toga što su novi biološki lijekovi ili sadržavaju novu djelatnu tvar. U ostalim slučajevima to razdoblje završava nakon što su svi uvjeti za

¹⁴ <http://www.scopejointaction.eu/>

¹⁵ Radecka A. Loughlin, L., Foy, M. i dr., Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action, Drug Safety, (2018.) 41: 1285.
<https://doi.org/10.1007/s40264-018-0708-5>

¹⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf

¹⁷ Članak 23. stavak 1.a Uredbe (EZ) br. 726/2004.

uključivanje na popis za dodatno praćenje ispunjeni. Kada lijekovi više nisu predmet dodatnog praćenja, iz informacija o proizvodu uklanja se crni simbol.

Predmet dodatnog praćenja samo su oni lijekovi koji su izričito navedeni na popisu. To znači da lijekovi koji nisu izričito navedeni nisu predmet dodatnog praćenja, čak i ako sadržavaju istu djelatnu tvar i imaju istu indikaciju kao i lijekovi na popisu.

Prva verzija popisa objavljena je u travnju 2013. i uključivala je 105 lijekova. U prosincu 2016.¹⁸ popis je sadržavao ukupno 2 099 lijekova (za više pojedinosti vidjeti odjeljak 4.1.).

3. SVIJEŠT JAVNOSTI O KONCEPTU DODATNOG PRAĆENJA

EMA je 2017. provela javnu anketu u cilju boljeg shvaćanja svijesti o prijavljivanju nuspojava lijekova, među ostalim i za lijekove koji se dodatno prate¹⁹.

Ukupno su primljena 2 862 odgovora iz zemalja EGP-a i 56 odgovora iz zemalja izvan EGP-a (ukupno 2 918). Zdravstveni radnici činili su 53 % ispitanika, a 47 % ispitanika nisu bili zdravstveni radnici (tj. bili su pacijenti ili članovi šire javnosti).

U skupini zdravstvenih radnika 85 % ispitanika primijetilo je barem jednu nuspojavu, od čega je 76 % prijavilo barem jednu nuspojavu. U skupini osoba koje nisu zdravstveni radnici 67 % ispitanika iskusilo je barem jednu nuspojavu, od čega je 73 % prijavilo barem jednu nuspojavu.

Ukupno je 88 % ispitanika navelo da bi sigurno ili vjerojatno prijavili nuspojavu lijeka koji je označen crnim trokutom (tj. predmet je dodatnog praćenja). U okviru zabilježenog iskustva prijavljivanja nuspojava, od 227 ispitanika koji su prijavili nuspojavu za proizvod označen crnim trokutom njih 37 % navelo je da je crni trokut bio čimbenik koji je utjecao na prijavljivanje. Razlozi za neprijavljivanje nuspojave bili su sljedeći: već je bila navedena (28 %), nije bila ozbiljna (15 %), nije sigurno da je nuspojava bila povezana s lijekom (13 %), praktični/tehnički/drugi razlozi (18 %).

Od svih ispitanika njih 51 % navelo je da su vidjeli crni trokut i popratnu izjavu. Postojanja trokuta najviše su bili svjesni ljekarnici (83 %), a najmanje pacijenti (30 %). Većina ispitanika (83 %) navela je da razumije značenje crnog trokuta/popratne izjave. Međutim, na temelju odgovorâ na pitanje što znače crni trokut i popratna izjava EMA je procijenila da je kod 53 % ispitanika shvaćanje tog koncepta na prihvatljivoj razini, dok je 17 % ispitanika krivo shvatilo koncept²⁰. Među odgovorima koji su ocijenjeni kao „pogrešno shvaćeno”, kao razlog za uključivanje crnog trokuta najčešće navedene teme bile su zabrinutost u pogledu sigurnosti ili nedostatak podataka o sigurnosti.

¹⁸ Krajnji rok za izvješćivanje o iskustvu EMA-e.

¹⁹ Anketa je javnosti bila dostupna pet tjedana u rujnu i listopadu 2017. na platformi EUSurvey. Informacije o anketi objavljivali su EMA, nacionalna nadležna tijela, zdravstveni radnici i organizacije pacijenata.

²⁰ Preostali odgovori ocijenjeni su kao nedovoljna informacija, nema razumijevanja ili nije odgovoreno.

Među svim ispitanicima koji su odgovorili na anketu njih 36 % pokazalo je prihvatljivo razumijevanje. Razina razumijevanja razlikovala se među različitim skupinama ispitanika. Najbolja je bila među ljekarnicima (45 %), a najgora među medicinskim sestrama (23 %). „Prihvatljivo razumijevanje” crnog trokuta imala je gotovo polovina ispitanika (48 %) koji su ga prethodno vidjeli, u usporedbi s 24 % ispitanika koji ga prije nisu vidjeli.

U izvješću voditelja agencija za lijekove/EMA-e navedena je anketa iz 2016., koju je provela Europska organizacija za rijetke bolesti (EURORDIS), o značenju novog farmakovigilancijskog sustava za pacijente²¹. Prema anketi EURORDIS-a, 61 % pacijenata imalo je nuspojavu, od čega je 84 % njih nuspojavu prijavilo. U toj anketi 20 % pacijenata je navelo da su vidjeli crni trokut.

Anketa²² o svijesti zdravstvenih radnika o farmakovigilanciji za biološke lijekove provedena je u Irskoj²³. Većina anketiranih zdravstvenih radnika bili su svjesni koncepta dodatnog praćenja (82 %). Među ljekarnicima njih 94 % bilo je svjesno koncepta, u usporedbi sa 73 % liječnika i medicinskih sestara. Među ispitanicima koji su bili svjesni koncepta dodatnog praćenja 88 % ljekarnika i 30 % liječnika i medicinskih sestara bilo je svjesno crnog trokuta.

4. UČINAK NA PRAĆENJE NUSPOJAVA

4.1. Popis za dodatno praćenje

Na temelju iskustva iz razdoblja od travnja 2013. do prosinca 2016. EMA je analizirala je li uključivanje lijeka na popis za dodatno praćenje utjecalo na prijavljivanje nuspojava.

Prva verzija popisa za dodatno praćenje objavljena je u travnju 2013. i uključivala je 105 lijekova (101 centralno odobren lijek i četiri lijeka koja nisu centralno odobrena). Razlozi za uključivanje na popis bili su sljedeći: nova djelatna tvar²⁴ 70 %; novi biološki lijek 2 %; nametnuta obveza provođenja ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet 8 %; odobrenje za stavljanje u promet izdano je u iznimnim okolnostima ili je izdano uvjetno odobrenje za stavljanje u promet 21 %.

U prosincu 2016. popis je uključivao ukupno 2 099 lijekova (273 centralno odobrena lijeka i 1826 lijekova koji nisu centralno odobreni), koji su podijeljeni na glavni popis s 301 lijekom i 13 priloga s 1798 lijekova. Svaki je prilog sadržavao lijekove s istom djelatnom tvari za koje je nametnuta obveza provođenja ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet kao rezultat EU-ova ispitivanja sigurnosti predmetnih djelatnih tvari. Razlozi za uključivanje na popis bili su sljedeći: nova djelatna tvar 9 %; novi biološki lijek 2 %; nametnuta obveza provođenja ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet 88 %; odobrenje za stavljanje u promet izdano je u iznimnim okolnostima ili je izdano

²¹ Prezentacija koju je održao François Houyez – „Što novi PhV [farmakovigilancijski] sustav znači za pacijente u stvarnom životu?” Dostupno na adresi: https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

²² Istraživanje su podržali *Health Products Regulatory Authority* (Regulatorno tijelo za zdravstvene proizvode), *Regulatory Science Ireland* i *University College* u Corku.

²³ J. O’Callaghan i dr., *BioDrugs* (2018.) 32:267.–280.

²⁴ Kod lijekova kod kojih je nova djelatna tvar razlog za uključivanje na popis za dodatno praćenje, brojke uključuju sve proizvode koji sadržavaju novu djelatnu tvar.

uvjetno odobrenje za stavljanje u promet 1 %. Međutim, kada bi se svaki prilog smatrao jednim unosom na glavnom popisu (što bi činilo ukupno 314 proizvoda), razlozi za uključivanje bili bi sljedeći: nova djelatna tvar 63 %; novi biološki lijek 15 %; nametnuta obveza provođenja ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet 18 %; odobrenje za stavljanje u promet izdano je u iznimnim okolnostima ili je izdano uvjetno odobrenje za stavljanje u promet 5 %. Većina (87 %) proizvoda na popisu iz prosinca 2016. bili su lijekovi koji nisu centralno odobreni, zbog velikog broja nacionalno odobrenih proizvoda za koje je nametnuta obveza provođenja ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet.

4.2. Prijavljivanje nuspojava za lijekove koji se dodatno prate

Osnovni je cilj dodatnog praćenja poboljšati prijavljivanje nuspojava. EMA je ispitala je li se prijavljivanje nuspojava u bazu podataka EudraVigilance promijenilo nakon uključivanja lijeka na popis za dodatno praćenje.

EMA je za utvrđivanje lijekova za analizu upotrijebila popis za dodatno praćenje iz prosinca 2015. jer je to omogućilo najmanje 12 mjeseci praćenja prijavljivanja nuspojava tijekom dodatnog praćenja. Završna analiza ograničena je na lijekove za koje je mjesečno primljeno najmanje deset prijava nuspojava unutar EGP-a. EMA je analizirala prijavljivanje nuspojava za 11 lijekova tijekom 12 mjeseci prije i 12 mjeseci nakon njihova uvrštenja na popis za dodatno praćenje.

EMA je izvijestila da su načini na koje se prijavljivanje nuspojava promijenilo nakon dodavanja lijeka na popis raznovrsni. Od pet lijekova koji sadržavaju novu djelatnu tvar dva su pokazala statistički značajno povećanje u krivulji prijavljivanja nuspojava nakon što su uvršteni na popis, dok kod ostalih nije došlo do znatnih promjena. Među šest proizvoda koji su uključeni zbog obveze ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet, za tri proizvoda nisu utvrđene promjene u prijavljivanju, dok je kod druga tri proizvoda došlo do znatnog smanjenja u krivulji prijavljivanja nuspojava.

EMA je napomenula da je studija imala nekoliko ograničenja, na primjer zbog ograničenog skupa podataka (11 lijekova) i duljine razdoblja promatranja (do 24 mjeseca). Čimbenici zabune ovisni o vremenu nisu mogli biti objašnjeni u analizi i pretpostavke za izračune mogle su utjecati na rezultate. Mogućnosti otkrivanja razlika u prijavljivanju bile su ograničene.

Ukratko, EMA je navela da postoje određeni dokazi o tome da se prijavljivanje možda povećalo za neke lijekove koji sadržavaju novu djelatnu tvar. Nije bilo dokaza o tome da se dodatnim praćenjem povećalo prijavljivanje nuspojava za proizvode za koje je nametnuta obveza ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet. EMA je napomenula da je analiza bila ograničena na malen podskup proizvoda i da je možda bila slaba, pa rezultate treba tumačiti oprezno. Osim toga, EMA je napomenula i da se prijavljivanje nuspojava možda povećalo i zbog drugih čimbenika, a ne samo zbog uvrštavanja na popis za dodatno praćenje.

Zaključak izvješća EMA-e/voditelja agencija za lijekove bio je sljedeći: „Da je analiza pokazala znatna i dosljedna povećanja prijavljivanja nuspojava, bilo bi razumno zaključiti da

se dodatnim praćenjem povećava prijavljivanje za te proizvode. Međutim, nedosljedni i marginalni rezultati u kombinaciji s poznatim, različitim vanjskim utjecajima na prijavljivanje nuspojava ukazuju na to da čak ni uz primjenu većeg uzorka i uz dulje praćenje vjerojatno ne bi bilo moguće sa sigurnošću utvrditi uzročno-posljedičnu vezu između dodatnog praćenja i većeg prijavljivanja.”

4.3. Učinak statusa dodatnog praćenja na sigurnosne signale za lijekove

Sigurnosni signal je informacija o novoj ili poznatoj nuspojavi koju lijek možda uzrokuje i koju treba dodatno ispitati²⁵. EMA je ispitala je li uvrštavanje lijeka na popis za dodatno praćenje utjecalo na detekciju sigurnosnih signala povezanih s njim te na upravljanje tim signalima. PRAC je od travnja 2013. do prosinca 2016. procijenio 269 signala, od kojih se 58 odnosilo samo na djelatne tvari u lijekovima koji podliježu dodatnom praćenju, dok se 26 signala odnosilo na nekoliko lijekova, od kojih su neki bili na popisu za dodatno praćenje.

Od 58 signala (21 %) koji su se odnosili na djelatne tvari samo u lijekovima koji podliježu dodatnom praćenju, 78 % odnosilo se na lijekove s novom djelatnom tvari, za 19 % nametnuta je obveza ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet, a za 3 % odobrenje za stavljanje u promet izdano je u iznimnim okolnostima ili je izdano uvjetno odobrenje za stavljanje u promet.

Sigurnosna provjera (upućivanje)²⁶ pokrenuta je u četiri slučaja (7 %) signala za lijekove na popisu za dodatno praćenje, u usporedbi s dva slučaja (1 %) za lijekove koji nisu na popisu. Puštanje u opticaj izravnog dopisa za zdravstvene radnike (DHPC) preporučeno je za 7 % procijenjenih signala povezanih s lijekovima na popisu za dodatno praćenje, u usporedbi s 5 % za lijekove koji nisu na popisu. Međutim, EMA je napomenula da se sve razlike moraju procjenjivati uz oprez. Ažuriranjem informacija o proizvodu ishod za 38 % procjena za lijekove na popisu u usporedbi s 49 % onih koji nisu na popisu. EMA je zaključila da su ishodi signala bili slični za proizvode koji su predmet dodatnog praćenja i one koji to nisu te da se ne može zaključiti da status dodatnog praćenja utječe na ishode signala.

5. NACIONALNO ISKUSTVO S DODATNIM PRAĆENJEM

5.1. Iskustvo država članica

U zajedničkoj akciji SCOPE ispitano je iskustvo država članica s prikupljanjem nuspojava, uključujući dodatno praćenje²⁷. Pokazalo se da 60 % država članica ne utvrđuje posebno prijave nuspojava za lijekove koji podliježu dodatnom praćenju.

U zasebnoj anketi iz 2017. EMA je pitala države članice o njihovu iskustvu s dodatnim praćenjem. Na anketu je odgovorilo 26 nacionalnih nadležnih tijela i sva su tijela poduzela barem jednu aktivnost za promicanje koncepta dodatnog praćenja. Njih 25 poduzelo je te

²⁵ „Signal” je definiran u članku 19. Provedbene uredbe Komisije (EU) br. 520/2012.

²⁶ Postupci upućivanja upotrebljavaju se kako bi se odgovorilo na pitanja u pogledu sigurnosti ili odnosa koristi i rizika nekog lijeka. Sigurnosne provjere signala temelje se na članku 31. ili 107.i Direktive 2001/83/EZ i članku 20. Uredbe 726/2004.

²⁷ Radni paket 4. – utvrđivanje prijave nuspojava, upravljanje i podizanje svijesti o njima za lijekove koji podliježu dodatnom praćenju – <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>.

inicijative 2013., odnosno u vrijeme kad su crni trokut i popratna izjava uključeni u informacije o proizvodu. U razdoblju od 2014. do 2017. godišnje je prosječno osam nacionalnih nadležnih tijela izvijestilo o poduzimanju novih komunikacijskih aktivnosti.

Dvadeset nacionalnih nadležnih tijela izvijestilo je da je došlo do povećanja radnog opterećenja povezano s uvođenjem simbola za dodatno praćenje. Tamo gdje su navedene procjene dodatnog vremena procijenjeni raspon kretao se od 0,02 do 1 ekvivalenta punog radnog vremena²⁸, iako nisu bile dostupne informacije o polaznim vrijednostima resursa. Glavni razlozi navedeni za povećanje radnog opterećenja bile su administrativne i regulatorne zadaće, na primjer: aktivnosti povezane s detekcijom signala, upravljanje nuspojavama, povećanje broja prijava nuspojava, ažuriranje internetskih stranica, odgovaranje na upite, druge regulatorne zadaće (npr. razlike u odobrenjima za stavljanje u promet, preispitivanje obrazovnih materijala).

Tri nacionalna nadležna tijela u anketi su dala i dodatne komentare. Jedno je navelo da postoje naznake da se neki pacijenti možda suzdržavaju od upotrebe proizvoda koji su predmet dodatnog praćenja. Jedno je navelo da je primijećeno da su zdravstveni radnici svjesni crnog simbola i da posebno prijavljuju nuspojave lijekova koji su predmet dodatnog praćenja. Dva nacionalna nadležna tijela izrazila su zadržku u pogledu korisnosti programa, osobito za proizvode za koje je nametnuta obveza ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet.

5.2. Stajališta Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije

Provedeno je savjetovanje s PRAC-om o nacrtu izvješća EMA-e/voditelja agencija za lijekove o iskustvu s dodatnim praćenjem. Tijekom tog savjetovanja neki su članovi izrazili zabrinutost u pogledu toga da se obveza ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet smatra razlogom za obvezno uvrštavanje lijeka na popis. Odbor je napomenuo da se dodatne farmakovigilancijske aktivnosti (kao što je obveza ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet) nameću ako rutinske aktivnosti (kao što je spontano prijavljivanje) nisu dovoljne za rješavanje pitanja sigurnosti. PRAC je naveo i da bi mogli postojati slučajevi da se obveza ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet nametne za jedan proizvod, ali ne i za druge slične proizvode. U tim bi se slučajevima na popis za dodatno praćenje uvrstio samo lijek za koji je nametnuta obveza ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet. Navedeno je da su neka nacionalna nadležna tijela ustanovila da pacijente možda zbunjuje taj nedostatak dosljednosti, tako da među lijekovima s istom djelatnom tvari neke smatraju „sigurnijima” jer nisu označeni crnim trokutom. PRAC smatra da takve nedosljednosti mogu potkopati povjerenje u farmakovigilancijski sustav općenito, a konkretno u dodatno praćenje.

PRAC je predložio da se status dodatnog praćenja uvede na razini djelatne tvari umjesto na razini pojedinačnog lijeka jer bi se tako spriječile situacije u kojima nekoliko proizvoda koji sadržavaju istu djelatnu tvar imaju različit status dodatnog praćenja. Naveo je i da bi se (ako

²⁸

Tri su nacionalna nadležna tijela navela malo povećanje radnog opterećenja, dok je po jedno tijelo navelo dodatnih 0,5 dana mjesečno, 1 ekvivalent punog radnog vremena (EPRV), 0,1 EPRV i 150 sati godišnje.

se smatra da bi dodatno praćenje na razini djelatne sa sobom donijelo druge izazove) mnoge poteškoće mogle riješiti uklanjanjem statusa dodatnog praćenja za proizvode za koje je nametnuta obveza ispitivanja neškodljivosti.

5.3. Opći zaključci navedeni u izvješću voditelja agencija za lijekove/EMA-e

Opći zaključci prikazani u izvješću voditelja agencija za lijekove/EMA-e o iskustvu s dodatnim praćenjem pokazuju sljedeće:

- *potrebno je više vremena i više komunikacije kako bi se poboljšala razina svijesti o dodatnom praćenju te o potrebi prijavljivanja nuspojava općenito. Rezultati EMA-ine ankete pokazuju da neke skupine imaju više znanja o dodatnom praćenju od drugih i da bi se ti podaci mogli iskoristiti za ciljano upućivanje poruka i određivanje intenziteta komunikacije;*
- *analiza baze EudraVigilance kojom je ispitivan učinak statusa dodatnog praćenja na prijavljivanje nuspojava nije dala jasne rezultate, a različiti poznati utjecaji na prijavljivanje nuspojava dovode u pitanje i to bi li dulje razdoblje i veći uzorak proizvoda omogućili otkrivanje učinka dodatnog praćenja na prijavljivanje nuspojava i detekciju signala, ako takav učinak postoji;*
- *uključivanje obveze ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet u obvezne razloge za dodatno praćenje dovodi do uvrštavanja velikog broja proizvoda na popis i ima ograničenu vrijednost;*
- *status dodatnog praćenja na razini proizvoda u kombinaciji s uključivanjem obveze ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet u obvezne razloge za dodatno praćenje istaknuti su kao velik problem u vezi s konceptom dodatnog praćenja. Uzrok tomu je rezultirajuće krivo shvaćanje među pacijentima i zdravstvenim radnicima, koje je posljedica situacija u kojima više proizvoda koji sadržavaju istu djelatnu tvar nemaju isti status dodatnog praćenja. Većina primjera te nedosljednosti mogla bi se riješiti uklanjanjem obveze ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet kao razloga za obvezan status dodatnog praćenja;*
- *PRAC podržava preispitivanje područja primjene dodatnog praćenja, osobito obveznog uvrštavanja proizvoda koji su predmet ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet.*

6. ZAKLJUČCI I PREPORUKE

U izvješću voditelja agencija za lijekove/EMA-e o iskustvu država članica i EMA-e s dodatnim praćenjem daje se pregled iskustva stečenog u razdoblju od tri godine nakon uvođenja crnog trokuta 2013.

Kada je crni trokut uključen u informacije o predmetnim lijekovima nacionalna nadležna tijela organizirala su aktivnosti za promicanje koncepta dodatnog praćenja i važnosti prijavljivanja nuspojava općenito.

Kad je riječ o **svijesti** o dodatnom praćenju, iskustvo dodatnog praćenja pokazuje da ispitane skupine, uključujući pacijente i zdravstvene radnike, znaju za koncept dodatnog praćenja, ali

da se stupanj razumijevanja razlikuje. Anketa provedena među pacijentima i zdravstvenim radnicima pokazala je da postoji krivo shvaćanje razlogâ zbog kojih se lijek podvrgava dodatnom praćenju. Izvješće voditelja agencija za lijekove/EMA-e upućuje na to da je potrebno više vremena i više komunikacijskih aktivnosti kako bi se podigla razina svijesti o dodatnom praćenju i razlozima za uvrštavanje lijeka na popis.

Komisija podržava aktivnosti zajedničke akcije SCOPE. U okviru projekta razvijeni su različiti materijali koji mogu pomoći u podizanju razine svijesti o tome kako prijaviti nuspojave povezane s upotrebom lijekova²⁹.

1. preporuka – države članice i EMA-u potiče se da nastave promicati prijavljivanje nuspojava i razmjenjivati svoje iskustvo kako bi se dodatno razvila najbolja praksa.

Kad je riječ o **učinku** uvrštavanja lijeka na popis za dodatno praćenje, analiza baze EudraVigilance radi ispitivanja učinka uvrštavanja na popis za dodatno praćenje na prijavu nuspojava nije dala jasne rezultate. Nije bilo moguće donijeti zaključak ni o tome utječe li status dodatnog praćenja na broj signala koje PRAC potvrđuje i procjenjuje ili na ishod signala.

Za izvješće voditelja agencija za lijekove/EMA-e provedena je anketa država članica u kojoj su neki ispitanici naveli da uvrštavanje lijekova za koje je nametnuta obveza ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet na popis za dodatno praćenje dovodi do toga da se dodatnom praćenju podvrgava velik broj lijekova koji su već godinama na tržištu. Neke su države članice izrazile sumnju u dodanu vrijednost u tim slučajevima te upozorile na mogućnost krivog shvaćanja razloga za uključivanje crnog trokuta u informacije o proizvodu. Navodi se da zabunu stvara i pojava da proizvodi s istom djelatnom tvari nisu svi predmet dodatnog praćenja. Pitanje postoji li zabuna u pogledu proizvoda s istom djelatnom tvari nije bilo dio anketa navedenih u izvješću.

2. preporuka – dokazi ne omogućuju zaključak o učinku dodatnog praćenja na prijavljivanje ili otkrivanje nuspojava. Preporučuje se nastavak praćenja učinka kako bi se prikupilo više činjenica u svrhu budućeg preispitivanja programa.

Kad je riječ o **području primjene** popisa za dodatno praćenje, PRAC je naveo da podupire preispitivanje područja primjene obveza dodatnog praćenja, a posebno obveznog uvrštavanja proizvoda koji su predmet ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet.

Komisija napominje da su neke države članice izrazile primjedbe i zabrinutost u vezi s razlozima za uvrštavanje na popis za dodatno praćenje, osobito u pogledu lijekova za koje je nametnuta obveza ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet, te da PRAC podržava preispitivanje obveznog područja primjene dodatnog praćenja.

Komisija ne smatra da je zbog tih zabrinutosti potrebno odmah pristupiti preispitivanju zakonodavstva, ali činjenice o provedbi i učinku dodatnog praćenja mogu se smatrati primjerenima u mogućim budućim preispitivanjima zakonodavstva.

²⁹ SCOPE-ov paket mjera za svijest o nuspojavama – <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>.

3. *preporuka* – nadležna tijela pozivaju se da nastave s prikupljanjem podataka o provedbi dodatnog praćenja kako bi se u kasnijoj fazi omogućila daljnja procjena razumijevanja dodatnog praćenja i njegova učinka s obzirom na lijekove s istom djelatnom tvari te iskustva u pogledu lijekova za koje je nametnuta obveza ispitivanja neškodljivosti lijeka nakon njegova stavljanja u promet.