EUROPA-
KOMMISSIONEN

Bruxelles, den 15.11.2019
COM(2019) 591 final

RAPPORT FRA KOMMISSIONEN TIL EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET

om de nationale lægemiddelstyrelsers og Det Europæiske Lægemiddelagenturs erfaringer, for så vidt angår listen over humanmedicinske lægemidler, der er underlagt supplerende overvågning

1. INDLEDNING

I EU er humanmedicinske lægemidler underlagt strenge test og vurdering af deres kvalitet, virkning og sikkerhed, inden de godkendes enten på nationalt eller EU-niveau. Når lægemidlerne er markedsført, bliver de fortsat overvåget gennem et lægemiddelovervågningssystem. Det betyder, at der sker en hurtig detektering, vurdering og forståelse af alt det, der måtte påvirke et lægemiddels sikkerhedsprofil. Der kan træffes passende foranstaltninger til at håndtere problemet og sikre befolkningens og patienternes sundhed.

Forordning (EF) nr. 726/2004[1] og direktiv 2001/83/EF[2] udgør EU's retlige ramme for overvågning af humanmedicinske lægemidler. Bestemmelserne om lægemiddelovervågning blev ændret i 2010[3] og 2012[4]. Som følge af ændringerne blev opgaverne og ansvarsområderne for alle parter beskrevet i et proaktivt og rimeligt risikostyringssystem. Forbindelsen mellem sikkerhedsvurderinger og reguleringstiltag samt gennemsigtighed, kommunikation og patientinddragelse blev styrket. Denne rapport vedrører de erfaringer, der er gjort med hensyn til "supplerende overvågning" – et specifikt aspekt af lægemiddelovervågningsaktiviteter, der blev indført ved revisionen af lovgivningen[5].

For visse lægemidler gælder der begrænsninger i de kliniske forsøg, f.eks. fordi antallet af patienter er begrænset, og den tilgængelige dokumentation er forbundet med begrænsninger. Brugserfaringerne fra den virkelige livscyklus kan supplere dokumentationen fra de kliniske forsøg. Den supplerende overvågning har til formål at forbedre indberetningen af uønskede bivirkninger for lægemidler, for hvilke det kliniske dokumentationsgrundlag er mindre udviklet. Hovedformålet er at indsamle oplysninger så tidligt som muligt for yderligere at informere om sikker og effektiv anvendelse af disse lægemidler og deres risk/benefit-forhold, når de anvendes i den daglige medicinske praksis.

I forbindelse med revisionen i 2010[6] blev der indført supplerende overvågning for visse lægemidler. Denne overvågning blev gjort obligatorisk for nye biologiske lægemidler og lægemidler med et nyt virksomt stof. De lægemidler, der er genstand for den supplerende overvågning, identificeres ved angivelse af et "sort symbol"[7] (en sort omvendt trekant) i produktinformationen.

---

1 Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur (EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1).

2 Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67).

3 Forordning (EU) nr. 1235/2010 (EUT L 348 af 31.12.2010, s. 1), direktiv 2010/84/EU (EUT L 348 af 31.12.2010, s. 74).

4 Forordning (EU) nr. 1027/2012 (EUT L 316 af 14.11.2012, s. 38), direktiv 2012/26/EU (EUT L 299 af 27.10.2012, s. 1).

5 Begrebet "supplerende overvågning" og anvendelsesområdet herfor blev indført i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004 gennem forordning (EU) nr. 1235/2010 og ændret ved forordning (EU) nr. 1027/2012.

6 Artikel 1, stk. 11, i forordning (EU) nr. 1235/2010 til ændring af artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004.

7 Det "sorte symbol" defineres i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004 og artikel 11 i direktiv 2001/83/EF. Symbolet er i henhold til Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) nr. 198/2013 af 7. marts 2013 om valg af et symbol med henblik på at identificere humanmedicinske lægemidler, der er underlagt supplerende overvågning (EUT L 65 af 8.3.2013, s. 17), beskrevet som en sort omvendt trekant.

I 2012[8] blev det endvidere obligatorisk at anvende den supplerende overvågning på lægemidler med visse forpligtelser, der skal være opfyldt efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen. Dengang udtrykte nogle medlemsstater forbehold med hensyn til udvidelsen af det obligatoriske anvendelsesområde. Kommissionen blev derfor anmodet om at aflægge rapport til Europa-Parlamentet og Rådet om anvendelsen af den supplerende overvågningsliste[9].

Medlemsstaterne og Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) indsamlede oplysninger om erfaringerne med gennemførelsen af den supplerende overvågning af lægemidler gennem:

a. en undersøgelse til vurdering af patienters og sundhedspersoners kendskab til det sorte symbol og begrebet "supplerende overvågning"
b. EMA's erfaringer med anvendelsen af den supplerende overvågningsliste og en undersøgelse af, om produkters optagelse på listen havde indflydelse på indberetningen af deres uønskede bivirkninger
c. en undersøgelse for at få et indblik i medlemsstaternes erfaringer med den supplerende overvågning.

Denne rapport tager navnlig udgangspunkt i en fælles rapport fra lederne af lægemiddelstyrelserne (LLS) og EMA baseret på ovennævnte undersøgelser og analyser[10].

2. BAGGRUND

Lægemidlers sikkerhed overvåges i hele deres livscyklus, herunder gennem indsamling af oplysninger om formodede uønskede bivirkninger. EMA er ansvarlig for at udvikle og ajourføre EudraVigilance, som er et IT-system til forvaltning og analyse af oplysninger om formodede uønskede bivirkninger ved lægemidler, der er godkendt i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS)[11].

Som led i gennemførelsen af de nye bestemmelser om lægemiddelovervågning blev der i 2013 indført et nyt system til mærkning af lægemidler, som overvåges særligt nøje, generelt fordi der foreligger færre oplysninger om dem. Disse lægemidler beskrives som værende genstand for en "supplerende overvågning".

Lægemidler, der underkastes supplerende overvågning, er påført en omvendt sort trekant (kaldet det sorte symbol i lovgivningen) og en forklaring i produktinformationen[12]. Følgende fremgår f.eks. af indlægssedlen:

> ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Hermed bliver det muligt hurtigt at identificere nye sikkerhedsoplysninger. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du oplever. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

8 Artikel 1, stk. 4, i forordning (EU) nr. 1027/2012 til ændring af artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004.

9 Artikel 23, stk. 4a, i forordning (EF) nr. 726/2004.

10 Det Europæiske Lægemiddelagentur og medlemsstaternes fælles rapport til Kommissionen om erfaringerne med listen over produkter, der er genstand for supplerende overvågning, EMA/153015/2018, 8. marts 2018.

11 Data fra EudraVigilance offentliggøres i den europæiske database over rapporter om formodede uønskede bivirkninger http://www.adrreports.eu/.

12 Folder vedrørende den sorte trekant https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_da.pdf.

En liste over lægemidler underlagt supplerende overvågning offentliggøres af EMA og opdateres hver måned for at tilføje nye lægemidler og eventuelle ændringer i overvågningsstatus for de lægemidler, der er opført på listen[13].

For at støtte medlemsstaternes gennemførelse af de nye bestemmelser om lægemiddelovervågning finansierede Kommissionen en fælles aktion til styrkelse af samarbejdet om operationel lægemiddelovervågning i Europa (SCOPE)[14]. SCOPE har indsamlet oplysninger og opnået ekspertise om, hvordan reguleringsmyndighederne i medlemsstaterne forvalter deres nationale lægemiddelovervågningssystemer, og har udviklet en række værktøjer til støtte for bedste praksis[15].

Retningslinjerne for god praksis i forbindelse med lægemiddelovervågning: Modul X – supplerende overvågning ("*Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring")*, der er udarbejdet af EMA, forklarer de generelle principper for tildeling af den supplerende overvågningsstatus til lægemidler, kommunikations- og gennemsigtighedsaspekterne og giver en beskrivelse af EU-netværkets funktion med hensyn til tilsynet med den supplerende overvågning[16].

2.1 Hvilke lægemidler er underlagt supplerende overvågning?

Det obligatoriske anvendelsesområde for forpligtelsen til supplerende overvågning, der blev indført ved revisionen af lovgivningen i 2010, omfattede navnene på og de virksomme stoffer i:

- lægemidler, der er godkendt i Unionen, som indeholder et nyt virksomt stof, der den 1. januar 2011 ikke var en bestanddel af noget lægemiddel godkendt i Unionen
- ethvert biologisk lægemiddel, der er godkendt efter den 1. januar 2011.

I forbindelse med revisionen af lovgivningen i 2012 blev det obligatoriske anvendelsesområde for den supplerende overvågningsliste udvidet til også at omfatte visse lægemidler med specifikke forpligtelser, der skal være opfyldt efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen, nemlig:

- produkter, for hvilke der blev anmodet om en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring på tidspunktet for markedsføringstilladelsen eller efter meddelelse af en tilladelse
- produkter, der blev tildelt en markedsføringstilladelse på særlige vilkår
- produkter, der er tilladt under særlige omstændigheder
- produkter godkendt med krav om strengere registrering/overvågning af formodede uønskede bivirkninger.

Lovgivningen giver også mulighed for at lade lægemidler indgå, der er underlagt andre betingelser, som falder ind under det såkaldte "fakultative anvendelsesområde" for den supplerende overvågning[17]. Dette kan ske efter anmodning fra Kommissionen eller en national kompetent myndighed efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC). Denne mulighed var ikke blevet udnyttet i perioden for de indberettede erfaringer.

---

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, (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 Artikel 23, stk. 1a, i forordning (EF) nr. 726/2004.

I princippet er den supplerende overvågningsstatus tidsbegrænset til fem år for de lægemidler, der udelukkende er opført på listen, idet der er tale om et nyt biologisk lægemiddel, eller de indeholder et nyt virksomt stof. I andre tilfælde gælder den supplerende overvågningsstatus, indtil alle betingelserne for optagelse på den supplerende overvågningsliste er blevet opfyldt. Når lægemidlerne ikke længere er underlagt supplerende overvågning, fjernes det sorte symbol fra produktinformationen.

Kun de lægemidler, der er opført på listen, er underlagt supplerende overvågning. Det betyder, at lægemidler, der ikke specifikt fremgår, ikke er underlagt supplerende overvågning, selv om de indeholder det samme virksomme stof og er tilknyttet den samme indikation som lægemidler på listen.

Den første udgave af listen blev offentliggjort i april 2013 og omfattede 105 lægemidler. I december 2016[18] talte listen i alt 2 099 lægemidler (se afsnit 4.1 for yderligere oplysninger).

3. OFFENTLIGHEDENS KENDSKAB TIL BEGREBET "SUPPLERENDE OVERVÅGNING"

I 2017 gennemførte EMA en offentlig undersøgelse for at få indsigt i kendskabet til indberetningen af bivirkninger, herunder for lægemidler underlagt supplerende overvågning[19].

I alt blev der modtaget 2 862 svar fra EØS-lande og 56 svar fra ikke-EØS-lande (i alt 2 918). Sundhedspersonerne udgjorde 53 % af respondenterne, og 47 % var ikke sundhedspersoner (dvs. patienter eller medlemmer af offentligheden).

Inden for gruppen af sundhedspersoner havde 85 % observeret mindst én uønsket bivirkning, hvoraf 76 % havde indberettet mindst én uønsket bivirkning. Inden for gruppen af personer, der ikke var sundhedspersoner, havde 67 % oplevet mindst én uønsket bivirkning, hvoraf 73 % havde indberettet mindst én uønsket bivirkning.

Samlet set angav 88 % af respondenterne, at de med sikkerhed eller sandsynligvis ville indberette en uønsket bivirkning for et lægemiddel med en sort trekant (dvs. underlagt supplerende overvågning). Ifølge de meddelte erfaringer med indberetningen af uønskede bivirkninger angav 37 % af de 227 respondenter, som havde indberettet en uønsket bivirkning for et produkt, der var identificeret med en sort trekant, at den sorte trekant havde påvirket deres beslutning herom. Årsagerne til ikke at indberette en uønsket bivirkning var: at den allerede var opført (28 %), at den ikke var alvorlig (15 %), at der herskede usikkerhed omkring, hvorvidt den uønskede bivirkning var knyttet til lægemidlet (13 %), praktiske/tekniske/andre årsager (18 %).

Af alle respondenterne angav 51 %, at de havde set den sorte trekant og ledsagende forklaring. Farmaceuter (83 %) udviste det højeste og patienter (30 %) det laveste kendskab. De fleste (83 %) anførte, at de forstod betydningen af den sorte trekant/ledsagende forklaring. Som svar på et spørgsmål om, hvad den sorte trekant og den ledsagende forklaring betød, blev det af EMA vurderet, at 53 % havde en acceptabel forståelse, og 17 % havde misforstået begrebet[20]. Blandt svarene, der blev vurderet som "misforståelse", var de hyppigst nævnte emner for brug af den sorte trekant sikkerhedsmæssige hensyn eller manglende sikkerhedsdata.

Blandt alle respondenterne i undersøgelsen viste 36 % en acceptabel forståelse. Forståelsesniveauet var forskelligt for de forskellige respondentgrupper. Farmaceuter (45 %) havde den bedste og

[18] Skæringsdatoen for indberetning af EMA's erfaringer.

[19] Undersøgelsen var offentligt tilgængelig på EUSurvey-platformen i fem uger mellem september og oktober 2017. Der blev udsendt oplysninger om undersøgelsen via EMA, de nationale kompetente myndigheder, sundhedspersoner og patientorganisationer.

[20] De resterende svar blev vurderet som utilstrækkelige oplysninger, manglende forståelse eller manglende svar.

sygeplejersker (23 %) den dårligste forståelse. Næsten halvdelen af respondenterne (48 %), som tidligere havde set den sorte trekant, havde en "acceptabel" forståelse, sammenlignet med 24 % af dem, der ikke tidligere havde set den.

I rapporten fra LLS/EMA blev der henvist til en undersøgelse fra 2016 foretaget af Den Europæiske Organisation for Sjældne Sygdomme (EURORDIS) om betydningen af det nye lægemiddelovervågningssystem for patienter[21]. Ifølge EURORDIS-undersøgelsen oplevede 61 % af patienterne en ønsket bivirkning, hvoraf 84 % indberettede denne. I forbindelse med undersøgelsen angav 20 % af patienterne, at de havde set en sort trekant.

Der er blevet gennemført en undersøgelse[22] af sundhedspersoners kendskab til lægemiddelovervågning i forbindelse med biologiske lægemidler i Irland[23]. De fleste af de adspurgte sundhedspersoner kendte begrebet "supplerende overvågning" (82 %). Blandt farmaceuter lå kendskabet på 94 % og blandt læger og sygeplejersker på 73 %. Blandt dem, der havde kendskab til begrebet "supplerende overvågning", lå kendskabet til den sorte trekant på 88 % hos farmaceuter og 30 % hos læger og sygeplejersker.

4. VIRKNING PÅ OVERVÅGNING AF BIVIRKNINGER

4.1 Den supplerende overvågningsliste

På grundlag af erfaringerne fra april 2013 til december 2016 analyserede EMA, om optagelsen af et lægemiddel på den supplerende overvågningsliste havde indflydelse på indberetningen af uønskede bivirkninger.

Den første udgave af den supplerende overvågningsliste blev offentliggjort i april 2013 og omfattede 105 lægemidler (101 centralt godkendte lægemidler og fire ikke centralt godkendte lægemidler). Grundene til optagelsen på listen var: nyt virksomt stof[24] 70 %, nyt biologisk lægemiddel 2 %, krav om en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring 8 %, markedsføringstilladelse udstedt under særlige omstændigheder eller en markedsføringstilladelse på særlige vilkår 21 %.

Listen omfattede i december 2016 i alt 2 099 lægemidler (273 centralt godkendte lægemidler og 1 826 ikke centralt godkendte lægemidler). Disse var opdelt i en hovedliste med 301 lægemidler og 13 bilag med 1 798 lægemidler. Hvert bilag omfattede lægemidler med det samme virksomme stof, for hvilket der var blevet anmodet om en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring som et resultat af en EU-gennemgang af sikkerheden af de pågældende virksomme stoffer. Grundene til optagelsen på listen var: nyt aktivt stof 9 %, nyt biologisk lægemiddel 2 %, krav om en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring 88 %, markedsføringstilladelse udstedt under særlige omstændigheder eller en markedsføringstilladelse på særlige vilkår 1 %. Bliver hvert af bilagene betragtet som ét indlæg på hovedlisten (dvs. i alt 314 produkter), er årsagerne til optagelsen: nyt aktivt stof 63 %, nyt biologisk lægemiddel 15 %, krav om en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring 18 %, markedsføringstilladelse udstedt under særlige omstændigheder eller en markedsføringstilladelse på

---

21 Præsentation af François Houÿez "What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?" (Hvilken betydning har det nye lægemiddelovervågningsssytem for patienter i det virkelige liv?) Tilgængelig på: https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

22 Undersøgelsen blev støttet af Health Products Regulatory Authority, Regulatory Science Ireland og University College Cork.

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

24 Tallene, hvor et nyt virksomt stof er årsagen til optagelsen på den supplerende overvågningsliste, omfatter alle de produkter, der indeholdt et nyt virksomt stof.

særlige vilkår 5 %. Størstedelen (87 %) af de produkter, der var opført på listen fra december 2016, var ikke centralt godkendte lægemidler på grund af det store antal nationalt godkendte produkter, der var genstand for et krav om en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring.

4.2 Indberetning af bivirkninger for lægemidler underlagt supplerende overvågning

Det primære formål med den supplerende overvågning er at forbedre indberetningen af uønskede bivirkninger. EMA har undersøgt, om indberetningerne af uønskede bivirkninger i EudraVigilance-databasen (EV) ændrede sig, efter at lægemidlet blev optaget på den supplerende overvågningsliste.

EMA tog udgangspunkt i den supplerende overvågningsliste fra december 2015 til at identificere lægemidler til analysen, da dette gav mulighed for en opfølgning på mindst 12 måneder i forbindelse med indberetninger af uønskede bivirkninger, når lægemidlerne var underlagt supplerende overvågning. Den endelige analyse var begrænset til de lægemidler, hvor hvilke der inden for EØS som minimum var modtaget 10 indberetninger af uønskede bivirkninger om måneden. EMA analyserede indberetningerne af uønskede bivirkninger for 11 lægemidler i 12 måneder før og 12 måneder efter deres optagelse på den supplerende overvågningsliste.

EMA anførte, at indberetningerne af uønskede bivirkninger ændrede sig på uensartet vis efter optagelsen på listen. Ud af de fem lægemidler med et nyt aktivt stof viste to tegn på en statistisk signifikant stigning i indberetninger af uønskede bivirkninger efter optagelsen på listen, mens de andre ikke udviste betydelige ændringer. Blandt de seks produkter, der blev medtaget på grund af en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, blev der ikke identificeret nogen ændringer i indberetningen for tre produkter, mens tre produkter udviste et betydeligt fald i indberetninger af uønskede bivirkninger.

EMA bemærkede, at der var flere begrænsninger forbundet med undersøgelsen, f.eks. på grund af det begrænsede datasæt (11 lægemidler) og observationsperiodens længde (op til 24 måneder). Det var ikke muligt at tage højde for tidsafhængige konfuderende faktorer i forbindelse med analysen, og antagelserne for beregningerne kan påvirke resultaterne. Muligheden for at opdage en indberetningsmæssig forskel var begrænset.

Kort sagt anførte EMA, at der var dokumentation for, at indberetningsniveauet muligvis steg for visse lægemidler med et nyt aktivt stof. Der var ingen dokumentation for, at den supplerende overvågning øger indberetningen af uønskede bivirkninger for produkter, der er genstand for en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring. EMA bemærkede, at analysen var begrænset til en lille delmængde af produkter og muligvis var baseret på for lille et grundlag, hvorfor resultaterne skal fortolkes med forsigtighed. Derudover bemærkede EMA, at indberetningsniveauet for uønskede bivirkninger endvidere kan være steget som følge af andre faktorer end optagelsen på den supplerende overvågningsliste.

Rapporten fra LLS/EMA konkluderer, at, hvis analyserne havde vist, at der var tale om markante og vedvarende stigninger i indberetningsniveauet for uønskede bivirkninger, ville det være hensigtsmæssigt at konkludere, at den supplerende overvågning gav anledning til flere indberetninger for disse produkter. De uensartede og marginale resultater kombineret med de kendte, uensartede eksterne påvirkninger på indberetningen af uønskede bivirkninger betyder dog, at potentialet for endeligt at påvise en årsagssammenhæng mellem den supplerende overvågning og det forhøjede indberetningsniveau er usandsynligt – selv med en større stikprøvestørrelse og længere opfølgning.

4.3 Virkning af den supplerende overvågningsstatus på sikkerhedssignalerne for lægemidler

Et sikkerhedssignal er information om en ny eller kendt bivirkning, der kan forårsages af et lægemiddel, og som kræver yderligere undersøgelse[25]. EMA undersøgte, hvorvidt optagelsen af et lægemiddel på den supplerende overvågningsliste påvirkede detekteringen og forvaltningen af de sikkerhedssignaler, der er knyttet til det. Mellem april 2013 og december 2016 vurderede Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning 269 signaler, hvoraf de 58 kun vedrørte virksomme stoffer i lægemidler underlagt supplerende overvågning, mens 26 signaler omfattede flere lægemidler, hvoraf nogle var opført på den supplerende overvågningsliste.

Af de 58 signaler (21 %), som kun vedrørte virksomme stoffer i lægemidler underlagt supplerende overvågning, var 78 % knyttet til lægemidler med et nyt virksomt stof, 19 % havde fået pålagt en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, og 3 % havde fået udstedt en markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder eller en markedsføringstilladelse på særlige vilkår.

I fire tilfælde (7 %) blev der indledt en sikkerhedsvurdering (henvisning)[26] af signaler vedrørende lægemidler på den supplerende overvågningsliste sammenlignet med to tilfælde (1 %) af de lægemidler, der ikke var opført på listen. Det blev anbefalet at udsende direkte meddelelser til sundhedspersoner for 7 % af de vurderede signaler i forbindelse med lægemidler på den supplerende overvågningsliste sammenlignet med 5 % for lægemidler, der ikke var opført på listen. EMA bemærkede imidlertid, at eventuelle forskelle skal vurderes med forsigtighed. Med en opdatering af produktinformationen var resultatet 38 % af vurderingerne for lægemidler på listen sammenlignet med 49 % for dem, der ikke var opført på listen. EMA konkluderede, at signaludfaldet for de produkter, der var genstand for supplerende overvågning, lignede udfaldet for dem, der ikke var, at det ikke kunne konkluderes, at den supplerende overvågningsstatus har en indvirkning på signaludfaldet.

5. NATIONALE ERFARINGER MED SUPPLERENDE OVERVÅGNING

5.1 Medlemsstaternes erfaringer

Den fælles aktion SCOPE undersøgte medlemsstaternes erfaringer med indsamling af uønskede bivirkninger, herunder supplerende overvågning[27]. Det er fremkommet, at 60 % af medlemsstaterne ikke specifikt identificerer indberetninger af uønskede bivirkninger for lægemidler, der er underlagt supplerende overvågning.

I en særskilt undersøgelse spurgte EMA i 2017 medlemsstaterne ind til deres erfaringer med supplerende overvågning. 26 nationale kompetente myndigheder svarede på undersøgelsen, og alle havde som minimum udført én aktivitet for at fremme den supplerende overvågning. I 2013 rådede 25 nationale kompetente myndigheder over sådanne initiativer – det var på dette tidspunkt, at den sorte trekant og den ledsagende forklaring blev medtaget i produktinformationen. I gennemsnit meddelte otte nationale kompetente myndigheder om året at udføre nye kommunikationsaktiviteter i perioden 2014 til 2017.

---

25 "Signal" defineret i artikel 19 i Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) nr. 520/2012.

26 Der gøres brug af henvisningsprocedurer til håndtering af sikkerhedsmæssige bekymringer eller risk/benefit-forholdet for et lægemiddel. Sikkerhedsvurderinger af signaler sker på grundlag af artikel 31 eller 107i i direktiv 2001/83/EF og artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

27 Arbejdspakke 4 – Identificering, forvaltning og bevidstgørelse om indberetninger af uønskede bivirkninger for lægemidler underlagt supplerende overvågning http://www.scopejointaction.eu/_assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf.

20 nationale kompetente myndigheder anførte, at der var sket en stigning i arbejdsbyrden som følge af indførelsen af det supplerende overvågningssymbol. I de tilfælde, hvor der blev givet skøn over den ekstra tid, lå det anslåede interval på mellem ca. 0,02 til 1 fuldtidsækvivalent[28]. Der forelå dog ingen oplysninger om de oprindelige ressourcer. De vigtigste årsager, der blev nævnt for den øgede arbejdsbyrde, var administrative og reguleringsmæssige opgaver såsom: signalpåvisning, forvaltning af uønskede bivirkninger, stigning i indberetningen af uønskede bivirkninger, opdateringer af websteder, behandling af forespørgsler, andre reguleringsopgaver (f.eks. ændringer af markedsføringstilladelsen, gennemgang af undervisningsmateriale).

I undersøgelsen blev der fremsat yderligere bemærkninger fra tre nationale kompetente myndigheder. En myndighed bemærkede, at der er tegn på, at nogle patienter muligvis afholdt sig fra at bruge produkter underlagt supplerende overvågning. En af dem meddelte, at den havde konstateret, at sundhedspersonerne kendte det sorte symbol, og at sundhedspersonerne specifikt indberetter uønskede bivirkninger for de lægemidler, der er genstand for supplerende overvågning. To nationale kompetente myndigheder udtrykte forbehold med hensyn til ordningens nytteværdi, navnlig for produkter med krav om en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring.

5.2 Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågnings synspunkter

Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning blev hørt om udkastet til rapporten fra EMA/LLS om erfaringerne med den supplerende overvågning. I forbindelse med denne høring gav nogle medlemmer udtryk for betænkeligheder med hensyn til kravet om en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring som obligatorisk udløser for optagelsen af et lægemiddel på listen. Udvalget bemærkede, at der ville blive indført yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter, f.eks. en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, hvis sikkerhedsproblemet ikke i tilstrækkelig grad kan afhjælpes gennem rutinemæssige aktiviteter såsom spontan indberetning. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning bemærkede også, at der kan forekomme tilfælde, hvor der kan indføres en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring for et produkt, mens andre lignende produkter ikke får pålagt en sådan undersøgelse. I sådanne tilfælde er det kun lægemidlet pålagt en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, der vil blive optaget på den supplerende overvågningsliste. Det blev nævnt, at nogle nationale kompetente myndigheder har oplevet, at patienter muligvis sætter spørgsmålstegn ved den manglende konsistens, således at nogle lægemidler med samme stof opfattes som "mere sikre", fordi de ikke er påført den sorte trekant. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning mente, at en sådan manglende konsistens kan undergrave tilliden til lægemiddelovervågningssystemet i almindelighed og specifikt til den supplerende overvågning.

Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning har foreslået, at den supplerende overvågningsstatus, der pålægges i forbindelse med et virksomt stof i stedet for det enkelte lægemiddel, vil forhindre situationer, hvor flere produkter, der indeholder det samme virksomme stof, har forskellig supplerende overvågningsstatus. Det anførte endvidere, at mange af problemerne kunne blive afhjulpet ved at fjerne den supplerende overvågningsstatus fra produkter med en pålagt undersøgelse, hvis en supplerende overvågning på stofniveau blev anset for at føre andre udfordringer med sig.

[28] Tre nationale kompetente myndigheder anførte en lav ekstra arbejdsbyrde, mens fire nationale kompetente myndigheder anførte henholdsvis 0,5 dag om måneden, én fuldtidsækvivalent, 0,1 fuldtidsækvivalent og 150 timer årligt.

5.3 Overblik over konklusioner i rapporten fra LLS/EMA

De overordnede konklusioner som fremlagt i rapporten fra LLS/EMA om erfaringerne med den supplerende overvågning var, at resultaterne tyder på følgende:

- *Der er behov for både mere tid og mere kommunikation for at øge kendskabet til den supplerende overvågning samt behovet for indberetning af uønskede bivirkninger generelt. EMA's undersøgelsesresultater tyder på, at kendskabet til den supplerende overvågning er højere inden for nogle grupper end andre, og at disse data kan bruges til at målrette meddelelsesniveauet og -intensiteten.*
- *Der kan intet konkluderes på baggrund af EudraVigilance-analysen til undersøgelse af virkningen af den supplerende overvågningsstatus på indberetningen af uønskede bivirkninger, og de kendte uensartede indvirkninger på indberetningen af uønskede bivirkninger giver anledning til tvivl om, hvorvidt en længere periode og en større stikprøvestørrelse ville gøre det muligt at påvise en effekt af den supplerende overvågning på indberetningen af uønskede bivirkninger og signaldetekteringen, hvis en sådan virkning foreligger.*
- *Medtagelsen af pålagte sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring som en obligatorisk udløsende faktor for supplerende overvågning fører til, at et større antal etablerede produkter optages på listen, og er af begrænset værdi.*
- *Den supplerende overvågningsstatus på produktniveau kombineret med optagelsen af pålagte sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring som en obligatorisk udløsende faktor for supplerende overvågning blev fremhævet som vigtige problemer i forbindelse med den supplerende overvågning. Det skyldes den deraf følgende misforståelse hos patienter og sundhedspersoner på grund af situationer, hvor flere produkter, der indeholder det samme virksomme stof, har forskellig supplerende undersøgelsesstatus. De fleste eksempler på denne manglende konsistens ville kunne løses ved at fjerne den pålagte sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring som obligatorisk udløser af den supplerende overvågningsstatus.*
- *Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning støtter en genovervejelse af anvendelsesområdet for den supplerende overvågning, navnlig den obligatoriske optagelse af produkter pålagt en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring.*

6. KONKLUSIONER OG ANBEFALINGER

Rapporten som fremlagt af LLS/EMA om medlemsstaternes og EMA's erfaringer med den supplerende overvågning giver et overblik over erfaringerne i de første tre år efter indførelsen af den sorte trekant i 2013.

På tidspunktet for den sorte trekants medtagelse i informationen om de pågældende lægemidler blev der udført aktiviteter, der var tilrettelagt af de nationale kompetente myndigheder for at fremme den supplerende overvågning og vigtigheden af at indberette uønskede bivirkninger generelt.

Hvad angår **kendskabet** til supplerende overvågning, viser de indberettede erfaringer med supplerende overvågning, at de adspurgte grupper, herunder patienter og sundhedspersoner, havde kendskab til begrebet "supplerende overvågning", selv om forståelsesniveauet varierede. Undersøgelsen af patienter og sundhedspersoner viste, at der hersker misforståelse med hensyn til årsagerne til, at et lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Det foreslås i rapporten fra LLS/EMA, at der er behov for mere tid og flere kommunikationsaktiviteter for at øge kendskabet til supplerende overvågning og årsagerne til at optage et lægemiddel på listen.

Kommissionen støttede aktiviteterne inden for rammerne af den fælles aktion SCOPE. Gennem dette projekt er der blevet udarbejdet forskellige materialer, som kan bidrage til at øge kendskabet til, hvordan bivirkninger i forbindelse med brugen af lægemidler indberettes[29].

Anbefaling 1 – Medlemsstaterne og EMA opfordres til fortsat at fremme indberetningen af uønskede bivirkninger og dele deres erfaringer for at videreudvikle bedste praksis.

Hvad angår **virkningen** af at optage et lægemiddel på den supplerende overvågningsliste, kunne der ikke udledes konklusioner af EudraVigilance-analysen til undersøgelse af virkningen af optagelsen på den supplerende overvågningsliste på indberetningen af uønskede bivirkninger. Det var heller ikke muligt at sige noget om, hvorvidt den supplerende overvågningsstatus påvirker antallet af signaler, som valideres og vurderes af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, eller signaludfaldet.

Ifølge rapporten fra LLS/EMA blev der gennemført en undersøgelse af medlemsstaterne, hvori nogle af respondenterne angav, at optagelsen af lægemidler med en pålagt sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring på den supplerende overvågningsliste fører til, at et stort antal lægemidler, som har været på markedet i mange år, bliver underlagt supplerende overvågning. Nogle medlemsstater satte spørgsmålstegn ved merværdien i disse tilfælde og muligheden for misforståelser, for så vidt angår årsagen til, at den sorte trekant medtages i produktinformationen. Det blev også nævnt, at der kan opstå forvirring, når produkter med det samme virksomme stof ikke altid bliver genstand for supplerende overvågning. Spørgsmålet om, hvorvidt der hersker forvirring med hensyn til produkter med samme virksomme stof, blev ikke behandlet i de undersøgelser, der nævnes i rapporten.

Anbefaling 2 – Dokumentationen gør det ikke muligt at nå frem til en konklusion om indvirkningen af den supplerende overvågning på indberetningen eller detekteringen af bivirkninger. Det anbefales fortsat at overvåge virkningen for at styrke dokumentationsgrundlaget for en fremtidig revision af ordningen.

Med hensyn til **anvendelsesområdet** for den supplerende overvågningsliste anførte Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, at det støtter en genovervejelse af anvendelsesområdet for forpligtelserne forbundet med den supplerende overvågning, navnlig den obligatoriske optagelse af produkter pålagt en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring.

Kommissionen bemærker, at nogle medlemsstater har fremsat bemærkninger og betænkeligheder med hensyn til begrundelserne for optagelsen på den supplerende overvågningsliste, navnlig dem, der er pålagt en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, og at Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning støtter en genovervejelse af det obligatoriske anvendelsesområde for supplerende overvågning.

Kommissionen mener ikke, at disse betænkeligheder nødvendiggør en øjeblikkelig revision af lovgivningen, men at der i forbindelse med en eventuel fremtidig revision af lovgivningen kan tages hensyn til dokumentationen vedrørende gennemførelsen og virkningerne af den supplerende overvågning.

Anbefaling 3 – De kompetente myndigheder opfordres til fortsat at indsamle data om gennemførelsen af den supplerende overvågning med henblik på senere at kunne foretage en yderligere vurdering af forståelsen af den supplerende overvågning og dens virkning med hensyn til lægemidler med samme

[29] SCOPE's toolkit til bevidstgørelse om uønskede bivirkninger http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/.

virksomme stof samt erfaringer med lægemidler, der er blevet pålagt en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring.