ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ
ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βρυξέλλες, 15.11.2019
COM(2019) 591 final

ΕΚΘΕΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

σχετικά με την εμπειρία των εθνικών και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων όσον αφορά τον κατάλογο των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση στην ΕΕ υπόκεινται σε αυστηρές δοκιμές και αξιολόγηση της ποιότητας, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους πριν εγκριθούν είτε σε εθνικό είτε σε ενωσιακό επίπεδο. Μετά τη διάθεσή τους στην αγορά, η ασφάλεια των φαρμάκων εξακολουθεί να παρακολουθείται μέσω ενός συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης. Αυτό σημαίνει ότι οτιδήποτε επηρεάζει το προφίλ ασφάλειας ενός φαρμάκου μπορεί να εντοπιστεί γρήγορα, να αξιολογηθεί και να γίνει κατανοητό. Μπορούν να ληφθούν κατάλληλα μέτρα για τη διαχείριση του ζητήματος και τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας και της υγείας των ασθενών.

Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 726/2004[1] και η οδηγία 2001/83/ΕΚ[2] παρέχουν το νομικό πλαίσιο της ΕΕ για τη φαρμακοεπαγρύπνηση όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. Οι διατάξεις για τη φαρμακοεπαγρύπνηση τροποποιήθηκαν το 2010[3] και το 2012[4]. Ως αποτέλεσμα των αλλαγών, τα καθήκοντα και οι αρμοδιότητες όλων των μερών περιγράφηκαν σε ένα προοορατικό και αναλογικό σύστημα διαχείρισης κινδύνων. Ενισχύθηκε η σύνδεση μεταξύ των αξιολογήσεων της ασφάλειας και της ρυθμιστικής δράσης, παράλληλα με τη διαφάνεια, την επικοινωνία και τη συμμετοχή των ασθενών. Η παρούσα έκθεση έχει ως αντικείμενο την πείρα που έχει αποκτηθεί σχετικά με την «συμπληρωματική παρακολούθηση», μια ειδική πτυχή των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης που θεσπίστηκε με την αναθεώρηση της νομοθεσίας[5].

Για ορισμένα φάρμακα υπάρχουν περιορισμοί στις κλινικές δοκιμές, για παράδειγμα επειδή ο αριθμός των ασθενών είναι περιορισμένος και τα διαθέσιμα στοιχεία ελλιπή. Η εμπειρία από τη χρήση σε πραγματικές συνθήκες μπορεί να συμπληρώσει τα στοιχεία που προκύπτουν από τις κλινικές δοκιμές. Η συμπληρωματική παρακολούθηση έχει ως στόχο να ενισχύσει την κοινοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων (ADR) για τα οποία η βάση κλινικών ενδείξεων είναι λιγότερο ανεπτυγμένη. Ο κύριος στόχος είναι η συλλογή πληροφοριών όσο το δυνατόν νωρίτερα για την περαιτέρω ενημέρωση σχετικά με την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των εν λόγω φαρμάκων και της σχέσης οφέλους-κινδύνου, όταν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή ιατρική πρακτική.

Η αναθεώρηση του 2010[6] εισήγαγε συμπληρωματική παρακολούθηση για ορισμένα φάρμακα και ένα υποχρεωτικό πεδίο εφαρμογής των νέων βιολογικών φαρμάκων ή των φαρμάκων που περιέχουν νέα δραστική ουσία. Τα φάρμακα που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση προσδιορίζονται με την προσθήκη ενός «μαύρου συμβόλου»[7] (μαύρου ανεστραμμένου τριγώνου) στις πληροφορίες για το

---

1 Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 2004, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών χορήγησης άδειας και εποπτείας όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη και για κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1).

2 Οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67).

3 Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 1235/2010 (ΕΕ L 348 της 31.12.2010, σ. 1), οδηγία 2010/84/ΕΕ (ΕΕ L 348 της 31.12.2010, σ. 74).

4 Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 1027/2012 (ΕΕ L 316 της 14.11.2012, σ. 38), οδηγία 2012/26/ΕΕ (ΕΕ L 299 της 27.10.2012, σ. 1).

5 Η έννοια και το πεδίο εφαρμογής της συμπληρωματικής παρακολούθησης εισήχθη στο άρθρο 23 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 με τον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 1235/2010 και τροποποιήθηκε με τον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 1027/2012.

6 Άρθρο 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1235/2010 και τροποποίηση του άρθρου 23 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Συμβουλίου.

7 Το «μαύρο σύμβολο» ορίζεται στο άρθρο 23 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και στο άρθρο 11 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Σχεδιάστηκε ως ένα μαύρο ανεστραμμένο τρίγωνο με τον εκτελεστικό

προϊόν.

Το 2012[8], το υποχρεωτικό πεδίο επεκτάθηκε για να συμπεριλάβει φάρμακα με ορισμένες υποχρεώσεις μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Την περίοδο εκείνη, ορισμένα κράτη μέλη εξέφρασαν επιφυλάξεις σχετικά με την επέκταση του υποχρεωτικού πεδίου. Ως εκ τούτου, ζητήθηκε από την Επιτροπή να υποβάλει έκθεση στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο σχετικά με τη χρήση του καταλόγου συμπληρωματικής παρακολούθησης[9].

Τα κράτη μέλη και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΜΑ) συνέλεξαν πληροφορίες σχετικά με την εμπειρία από την εφαρμογή της συμπληρωματικής παρακολούθησης των φαρμάκων μέσω:

α) έρευνας για την εκτίμηση της ευαισθητοποίησης των επαγγελματιών υγείας (HCP) και των ασθενών σχετικά με το μαύρο σύμβολο και την έννοια της συμπληρωματικής παρακολούθησης·

β) των εμπειριών του ΕΜΑ όσον αφορά τη χρήση του καταλόγου συμπληρωματικής παρακολούθησης και μέσω μελέτης σχετικά με το αν η συμπερίληψη προϊόντων στον κατάλογο είχε επιπτώσεις στην κοινοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων·

γ) έρευνας για την κατανόηση των εμπειριών των κρατών μελών με συμπληρωματική παρακολούθηση.

Η κύρια βάση της παρούσας έκθεσης[10] αποτελείται από μια κοινή έκθεση των επικεφαλής των οργανισμών φαρμάκων (ΗΜΑ) και του ΕΜΑ με βάση τις παραπάνω έρευνες και αναλύσεις.

2. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η ασφάλεια των φαρμάκων παρακολουθείται καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους, συμπεριλαμβανομένης της συλλογής πληροφοριών για εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (παρενέργειες). Ο ΕΜΑ είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη και τη διατήρηση του EudraVigilance, ενός συστήματος ΤΠ για τη διαχείριση και την ανάλυση πληροφοριών σχετικά με εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που έχουν εγκριθεί στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ)[11].

Στο πλαίσιο της εφαρμογής των νέων διατάξεων για τη φαρμακοεπαγρύπνηση, εφαρμόστηκε το 2013 το νέο σύστημα για την επισήμανση των φαρμάκων που παρακολουθούνται εξαιρετικά στενά, γενικά διότι διατίθενται λιγότερες πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα αυτά. Τα εν λόγω φάρμακα χαρακτηρίζονται ως φάρμακα που τελούν υπό «συμπληρωματική παρακολούθηση».

Τα φάρμακα που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση περιλαμβάνουν ένα μαύρο ανεστραμμένο τρίγωνο (που αναφέρεται ως μαύρο σύμβολο στη νομοθεσία) και μια επεξηγηματική

κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 198/2013 της Επιτροπής, της 7ης Μαρτίου 2013, σχετικά με την επιλογή συμβόλου για τον εντοπισμό φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση που υπόκεινται σε συμπληρωματική επιτήρηση (ΕΕ L 65 της 8.3.2013, σ. 17).

8 Άρθρο 4 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1027/2012 και τροποποίηση του άρθρου 23 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

9 Άρθρο 23 παράγραφος 4α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

10 Κοινή έκθεση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων και των κρατών μελών που υποβλήθηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή σχετικά με την πείρα από τον κατάλογο των προϊόντων που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση, EMA/153015/2018, 8 Μαρτίου 2018.

11 Τα δεδομένα από το σύστημα EudraVigilance δημοσιεύονται στην ευρωπαϊκή βάση δεδομένων που περιλαμβάνουν τις κοινοποιήσεις εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων http://www.adrreports.eu/ .

δήλωση στις πληροφορίες προϊόντος[12]. Για παράδειγμα, στο φύλλο οδηγιών χρήσης περιλαμβάνονται τα εξής:

> ▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της κοινοποίησης τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιαστούν. Βλ. το τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο κοινοποίησης των παρενεργειών.

Ένας κατάλογος των φαρμάκων που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση δημοσιεύεται από τον ΕΜΑ και επικαιροποιείται κάθε μήνα, ώστε να προστεθούν στον κατάλογο νέα φάρμακα και τυχόν αλλαγές στην κατάσταση σχετικά με την παρακολούθηση των εν λόγω φαρμάκων[13].

Για να υποστηρίξει την εφαρμογή των νέων διατάξεων φαρμακοεπαγρύπνησης από τα κράτη μέλη, η Επιτροπή χρηματοδότησε κοινή δράση για την ενίσχυση της συνεργασίας για τη φαρμακοεπαγρύπνηση στην Ευρώπη (SCOPE)[14]. Η SCOPE συγκέντρωσε πληροφορίες και εμπειρογνωμοσύνη σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο οι ρυθμιστικές αρχές στα κράτη μέλη διαχειρίζονται τα εθνικά τους συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης και ανέπτυξε ποικίλα εργαλεία για την υποστήριξη των βέλτιστων πρακτικών[15].

Η *κατευθυντήρια γραμμή για ορθές πρακτικές φαρμακοεπαγρύπνησης (GPVP)*: Η *Ενότητα Χ — Συμπληρωματική παρακολούθηση* που συνέταξε ο ΕΜΑ εξηγεί τις γενικές αρχές για την απόδοση του καθεστώτος συμπληρωματικής παρακολούθησης στα φάρμακα, τις πτυχές επικοινωνίας και διαφάνειας και την περιγραφή της λειτουργίας του δικτύου της ΕΕ όσον αφορά την εποπτεία της συμπληρωματικής παρακολούθησης[16].

2.1 Ποια φάρμακα τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση;

Το πεδίο εφαρμογής της υποχρέωσης συμπληρωματικής παρακολούθησης που περιλαμβάνεται στην αναθεώρηση της νομοθεσίας του 2010 ήταν τα ονόματα και οι δραστικές ουσίες:

- των φαρμάκων που εγκρίνονται στην Ένωση, τα οποία περιέχουν νέα δραστική ουσία, η οποία, κατά την 1η Ιανουαρίου 2011, δεν αποτελούσε τμήμα της σύνθεσης κανενός φαρμάκου εγκεκριμένου στην Ένωση·
- κάθε βιολογικού φαρμάκου που αδειοδοτήθηκε μετά την 1η Ιανουαρίου 2011.

Κατά την αναθεώρηση της νομοθεσίας το 2012, το υποχρεωτικό πεδίο του καταλόγου συμπληρωματικής παρακολούθησης επεκτάθηκε σε ορισμένα φάρμακα με συγκεκριμένες μετεγκριτικές υποχρεώσεις, και συγκεκριμένα σε:

- προϊόντα για τα οποία, κατά τη στιγμή της άδειας κυκλοφορίας ή μετά τη χορήγηση της άδειας, ζητήθηκε μελέτη μετεγκριτικής ασφάλειας (PASS)·

---

12 Φυλλάδιο για το μαύρο τρίγωνο https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_el.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., Ενίσχυση της φαρμακοεπαγρύπνησης στο πλαίσιο του ρυθμιστικού δικτύου της ΕΕ: Κοινή δράση SCOPE, Ασφάλεια των φαρμάκων (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

- προϊόντα στα οποία χορηγήθηκε άδεια κυκλοφορίας υπό όρους (CMA)·
- προϊόντα στα οποία χορηγήθηκε άδεια υπό εξαιρετικές περιστάσεις·
- εγκεκριμένα προϊόντα με υποχρεώσεις για αυστηρότερη καταγραφή/παρακολούθηση εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων.

Η νομοθεσία παρέχει επίσης τη δυνατότητα να συμπεριληφθούν τα φάρμακα υπό άλλες προϋποθέσεις που εμπίπτουν στο λεγόμενο «προαιρετικό πεδίο» της συμπληρωματικής παρακολούθησης[17]. Αυτό μπορεί να γίνει κατόπιν αιτήματος της Επιτροπής ή εθνικής αρμόδιας αρχής (ΕΑΑ) ύστερα από διαβούλευση με την επιτροπή για την εκτίμηση της επικινδυνότητας στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC). Η επιλογή αυτή δεν χρησιμοποιήθηκε κατά την περίοδο στην οποία αντιστοιχούν οι εμπειρίες που αναφέρθηκαν.

Κατ' αρχήν, το καθεστώς της συμπληρωματικής παρακολούθησης έχει περιορισμένη χρονική διάρκεια. Η περίοδος αυτή διαρκεί 5 έτη για τα φάρμακα που περιλαμβάνονται αποκλειστικά και μόνο επειδή αποτελούν νέο βιολογικό φάρμακο ή περιέχουν νέα δραστική ουσία. Σε άλλες περιπτώσεις, η περίοδος λήγει όταν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις για τη συμπερίληψη στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης. Όταν τα φάρμακα δεν τελούν πλέον υπό συμπληρωματική παρακολούθηση, το μαύρο σύμβολο αφαιρείται από τις πληροφορίες για το προϊόν.

Μόνο τα φάρμακα που κατονομάζονται ειδικά στον κατάλογο τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό σημαίνει ότι τα φάρμακα που δεν κατονομάζονται ειδικά δεν τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση, ακόμη και αν έχουν την ίδια δραστική ουσία και την ίδια ένδειξη με τα φάρμακα που περιέχονται στον κατάλογο.

Η πρώτη έκδοση του καταλόγου δημοσιεύθηκε τον Απρίλιο του 2013 και περιλάμβανε 105 φάρμακα. Τον Δεκέμβριο του 2016[18], ο κατάλογος περιλάμβανε συνολικά 2099 φάρμακα (για λεπτομέρειες, βλ. τμήμα 4.1).

3. ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΟΙΝΟΥ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Το 2017 ο ΕΜΑ διεξήγαγε δημόσια έρευνα για να συλλέξει πληροφορίες σχετικά με την ευαισθητοποίηση όσον αφορά την κοινοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση[19].

Συνολικά ελήφθησαν 2862 απαντήσεις από χώρες του ΕΟΧ και 56 απαντήσεις από χώρες εκτός ΕΟΧ (2918 συνολικά). Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας ήταν το 53 % των απαντησάντων και το 47 % δεν ήταν επαγγελματίες υγείας (ήταν δηλαδή ασθενείς ή το ευρύ κοινό).

Από τους επαγγελματίες υγείας το 85 % ανέφερε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια (ADR), εκ των οποίων το 76 % ανέφερε τουλάχιστον μία ADR. Από τους υπόλοιπους που δεν ήταν επαγγελματίες υγείας, το 67% ανέφερε τουλάχιστον μία ADR, εκ των οποίων το 73% ανέφερε τουλάχιστον μία ADR.

---

17 Άρθρο 23 παράγραφος 1 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

18 Καταληκτική ημερομηνία για την κοινοποίηση εμπειριών του ΕΜΑ.

19 Η έρευνα ήταν διαθέσιμη στο ευρύ κοινό στην πλατφόρμα EUSurvey για 5 εβδομάδες μεταξύ Σεπτεμβρίου και Οκτωβρίου 2017. Πληροφορίες σχετικά με την έρευνα διαδόθηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΜΑ), τις εθνικές αρχές ανταγωνισμού (ΕΑΑ), τους επαγγελματίες υγείας (HCPs) και τις οργανώσεις ασθενών.

Συνολικά, το 88 % όσων απάντησαν δήλωσαν ότι ήταν σε θέση να αναφέρουν σίγουρα ή κατά πάσα πιθανότητα μία ADR για ένα φάρμακο που χαρακτηρίζεται από μαύρο τρίγωνο (δηλ. τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση). Σύμφωνα με τις εμπειρίες σχετικά με την κοινοποίηση ADR, από τα 227 άτομα που απάντησαν και κοινοποίησαν μία ADR για ένα προϊόν που χαρακτηρίζεται από μαύρο τρίγωνο, το 37 % ανέφεραν ότι το μαύρο τρίγωνο ήταν παράγοντας που τους επηρέασε. Οι λόγοι που προβλήθηκαν για τη μη κοινοποίηση ADR ήταν οι εξής: είχε ήδη περιληφθεί στον κατάλογο (28 %)· δεν ήταν σοβαρή (15 %)· δεν είναι βέβαιοι ότι η ADR σχετίζεται με το φάρμακο (13 %)· πρακτικοί/τεχνικοί/άλλοι λόγοι (18 %).

Από το σύνολο των απαντησάντων το 51 % δήλωσαν ότι είχαν δει το μαύρο τρίγωνο και τη συνοδευτική δήλωση. Οι φαρμακοποιοί παρουσίασαν τα μεγαλύτερα ποσοστά ευαισθητοποίησης (83 %) και οι ασθενείς τα χαμηλότερα (30 %). Η πλειονότητα (83 %) δήλωσαν ότι έχουν κατανοήσει τη σημασία του μαύρου τριγώνου/της συνοδευτικής δήλωσης. Ωστόσο, στην ερώτηση τι σημαίνει το μαύρο τρίγωνο και η συνοδευτική δήλωση, ο ΕΜΑ έκρινε ότι το 53 % των απαντησάντων είχε κατανοήσει επαρκώς και το 17 % είχε παρανοήσει τις δύο έννοιες[20]. Μεταξύ των απαντήσεων που αξιολογήθηκε ότι είχαν «παρανοήσει» τις έννοιες, τα συχνότερα αναφερόμενα ζητήματα για την ενσωμάτωση του μαύρου τριγώνου ήταν τα προβλήματα ασφάλειας ή η έλλειψη δεδομένων για την ασφάλεια.

Μεταξύ όλων των συμμετεχόντων στην έρευνα, το 36 % έδειξε ότι κατανόησε επαρκώς. Το επίπεδο κατανόησης ήταν διαφορετικό μεταξύ των διαφόρων ομάδων των απαντησάντων. Το καλύτερο επίπεδο κατανόησης σημείωσαν οι φαρμακοποιοί (45 %) και το χαμηλότερο οι νοσηλευτές (23 %). Σχεδόν το ήμισυ των απαντησάντων (48 %) που είχαν προηγουμένως δει το μαύρο τρίγωνο είχαν επαρκή κατανόηση, σε σύγκριση με το 24 % που δεν το είχαν δει προηγουμένως.

Στην έκθεση HMA/EMA αναφέρεται μια έρευνα του 2016 που διεξήχθη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για τα σπάνια νοσήματα (EURORDIS) στους ασθενείς[21] με θέμα την έννοια του νέου συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης. Σύμφωνα με την έρευνα EURORDIS, το 61 % των ασθενών βίωσε ανεπιθύμητη ενέργεια, εκ των οποίων το 84 % κοινοποίησε την ανεπιθύμητη ενέργεια. Στο πλαίσιο της έρευνας, το 20 % των ασθενών ανέφεραν ότι είχαν δει μαύρο τρίγωνο.

Στην Ιρλανδία[22] διεξήχθη έρευνα[23] για την ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας όσον αφορά τη φαρμακοεπαγρύπνηση για τα βιολογικά φάρμακα. Η πλειονότητα των επαγγελματιών υγείας που συμμετείχαν στην έρευνα γνώριζαν την έννοια της συμπληρωματικής παρακολούθησης (82 %). Το 94 % των φαρμακοποιών γνώριζαν για την έννοια αυτή, σε σύγκριση με το 73 % των ιατρών και των νοσηλευτών. Μεταξύ των ατόμων που γνώριζαν την έννοια της συμπληρωματικής παρακολούθησης, το 88 % των φαρμακοποιών και το 30 % των ιατρών και νοσηλευτών γνώριζαν το μαύρο τρίγωνο.

---

20 Οι υπόλοιποι απαντήσαντες θεωρήθηκε ότι έδωσαν ανεπαρκείς πληροφορίες, ότι δεν είχαν κατανοήσει ή δεν απάντησαν.

21 Παρουσίαση από τον François Houÿez «Τι σημαίνει το νέο σύστημα *φαρμακοεπαγρύπνησης* για τους ασθενείς στην πραγματική ζωή;» Διατίθεται στην ακόλουθη διεύθυνση: https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

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

23 Η έρευνα υποστηρίχθηκε από τη Ρυθμιστική Αρχή Προϊόντων Υγείας, την Regulatory Science Ireland και το Πανεπιστήμιο του Κορκ.

4. ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

4.1 Κατάλογος συμπληρωματικής παρακολούθησης

Με βάση τις εμπειρίες μεταξύ Απριλίου 2013 και Δεκεμβρίου 2016, ο ΕΜΑ ανέλυσε κατά πόσον η συμπερίληψη ενός φαρμάκου στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης είχε επιπτώσεις στην κοινοποίηση των ADR.

Η πρώτη έκδοση του καταλόγου συμπληρωματικής παρακολούθησης δημοσιεύθηκε τον Απρίλιο του 2013 και περιλάμβανε 105 φάρμακα (101 φάρμακα που έχουν λάβει κεντρική έγκριση και 4 φάρμακα που δεν έχουν λάβει κεντρική έγκριση). Οι λόγοι για την εγγραφή στον κατάλογο ήταν οι εξής: νέα δραστική ουσία (NAS)[24] 70 %· νέο βιολογικό φάρμακο 2 %· μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας που επιβάλλεται 8 %· χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό εξαιρετικές περιστάσεις ή CMA 21 %.

Κατά τη διάρκεια του Δεκεμβρίου 2016, ο κατάλογος περιλάμβανε συνολικά 2099 φάρμακα (273 φάρμακα που έχουν λάβει κεντρική έγκριση και 1826 που δεν έχουν λάβει κεντρική έγκριση) χωρισμένα σε έναν βασικό κατάλογο 301 φαρμάκων και σε 13 παραρτήματα με 1798 φάρμακα. Σε κάθε παράρτημα περιλαμβάνονταν φάρμακα με την ίδια δραστική ουσία για την οποία είχε επιβληθεί μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας ως αποτέλεσμα της επανεξέτασης της ασφάλειας των εν λόγω δραστικών ουσιών από την ΕΕ. Οι λόγοι για την εγγραφή στον κατάλογο ήταν οι εξής: νέα δραστική ουσία 9 %· νέο βιολογικό φάρμακο 2 %· μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας που επιβάλλεται 88 %· χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό εξαιρετικές περιστάσεις ή CMA 1 %. Ωστόσο, αν καθένα από τα παραρτήματα θεωρηθεί ως εγγραφή στον κύριο κατάλογο (δηλαδή συνολικά 314 προϊόντα), οι λόγοι της καταχώρισης θα είναι: νέα δραστική ουσία 63 %· νέο βιολογικό φάρμακο 15 %· μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας που επιβάλλεται 18 %· χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό εξαιρετικές περιστάσεις ή CMA 5 %. Η πλειονότητα (87 %) των προϊόντων που περιλαμβάνονται στον κατάλογο του Δεκεμβρίου 2016 δεν είχαν λάβει κεντρική έγκριση λόγω του υψηλού αριθμού των προϊόντων που εγκρίθηκαν σε εθνικό επίπεδο στα οποία επιβλήθηκε μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας.

4.2 Κοινοποίηση των παρενεργειών (ADR) για φάρμακα που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση

Πρωταρχικός στόχος της συμπληρωματικής παρακολούθησης είναι να ενισχυθεί η κοινοποίηση των παρενεργειών (ADR). Ο ΕΜΑ διερεύνησε κατά πόσον οι κοινοποιήσεις ADR στη βάση δεδομένων EudraVigilance (EV) άλλαξαν μετά τη συμπερίληψη του φαρμάκου στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης.

Ο ΕΜΑ χρησιμοποίησε τον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης του Δεκεμβρίου 2015 για να εντοπίσει τα προς ανάλυση φάρμακα, καθώς αυτό επιτρέπει να δοθεί τουλάχιστον 12μηνη συνέχεια στην κοινοποίηση ADR ενώ τα φάρμακα βρίσκονται υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η τελική ανάλυση περιορίστηκε σε φάρμακα για τα οποία υποβάλλονταν τουλάχιστον 10 κοινοποιήσεις το μήνα για ανεπιθύμητες ενέργειες από χώρες εντός του ΕΟΧ. Ο ΕΜΑ εξέτασε την κοινοποίηση για ανεπιθύμητες ενέργειες για 11 φάρμακα για 12 μήνες πριν και 12 μήνες μετά τη συμπερίληψή τους στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης.

Ο ΕΜΑ ανέφερε ότι η εξέλιξη της κοινοποίησης για ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την προσθήκη στον κατάλογο ήταν ετερογενής. Από τα πέντε φάρμακα που περιέχουν νέα δραστική ουσία, δύο έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση στην κλίση της κοινοποίησης των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την εγγραφή στον κατάλογο, ενώ τα υπόλοιπα δεν παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές. Μεταξύ των έξι

[24] Όταν η νέα δραστική ουσία είναι ο λόγος συμπερίληψης στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης, οι αριθμοί αφορούν όλα τα προϊόντα που περιέχουν μια νέα δραστική ουσία.

προϊόντων που συμπεριλήφθηκαν λόγω επιβληθείσας μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας, δεν εντοπίστηκαν αλλαγές όσον αφορά την κοινοποίηση για τρία προϊόντα, ενώ τρία προϊόντα παρουσίασαν σημαντική μείωση στην κλίση της κοινοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο ΕΜΑ επισήμανε ότι η μελέτη αντιμετώπισε διάφορες αντιξοότητες, για παράδειγμα περιορισμένο σύνολο δεδομένων (11 φάρμακα), διάρκεια της περιόδου παρατήρησης (έως 24 μήνες). Στην ανάλυση δεν θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη οι παράγοντες που εξαρτώνται από τον χρόνο και οι παραδοχές για τους υπολογισμούς θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Περιορίστηκε η δυνατότητα εντοπισμού διαφοράς στη διαδικασία της κοινοποίησης.

Εν συντομία, ο ΕΜΑ ανέφερε ότι υπήρχαν ορισμένα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι οι κοινοποιήσεις μπορεί να αυξηθούν για ορισμένα φάρμακα που περιέχουν νέα δραστική ουσία. Δεν υπήρχαν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η συμπληρωματική παρακολούθηση αυξάνει την κοινοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών για τα προϊόντα στα οποία επιβάλλεται PASS. Ο ΕΜΑ επισήμανε ότι η ανάλυση περιορίστηκε σε ένα μικρό υποσύνολο προϊόντων και ήταν πιθανώς υποτιμημένη, με συνέπεια τα αποτελέσματα να πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Επιπλέον, ο ΕΜΑ επισήμανε ότι η κοινοποίηση σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί επίσης να έχει αυξηθεί λόγω παραγόντων άλλων από τη συμπερίληψη στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης.

Η έκθεση ΕΜΑ/ΗΜΑ καταλήγει στο συμπέρασμα «*Αν οι αναλύσεις είχαν καταδείξει σημαντική και σταθερή αύξηση της κοινοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών, τότε θα ήταν εύλογο να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η συμπληρωματική παρακολούθηση οδηγεί σε περισσότερες κοινοποιήσεις των εν λόγω προϊόντων. Ωστόσο, τα αντιφατικά και οριακά αποτελέσματα, σε συνδυασμό με τις γνωστές και ανομοιογενείς εξωτερικές επιδράσεις στην κοινοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών, δείχνουν ότι, ακόμη και με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και μεγαλύτερη σε διάρκεια παρακολούθηση της δυνατότητας να καταδειχθεί οριστικά η αιτιώδης συνάφεια μεταξύ της συμπληρωματικής παρακολούθησης και της αύξησης της κοινοποίησης, είναι απίθανο να προκύψει* »

4.3 Αντίκτυπος του καθεστώτος συμπληρωματικής παρακολούθησης στα σήματα ασφάλειας για τα φάρμακα

Ένα σήμα ασφάλειας συνίσταται σε πληροφορίες για ένα νέο ή γνωστό ανεπιθύμητο συμβάν που μπορεί να προκληθεί από ένα φάρμακο και απαιτεί περαιτέρω έρευνα[25]. Ο ΕΜΑ εξέτασε κατά πόσον η συμπερίληψη ενός φαρμάκου στον πρόσθετο κατάλογο παρακολούθησης έχει επιπτώσεις στον εντοπισμό και τη διαχείριση των σχετικών σημάτων ασφαλείας. Μεταξύ του Απριλίου 2013 και του Δεκεμβρίου 2016 αξιολογήθηκαν από την PRAC 269 σήματα, εκ των οποίων 58 αφορούσαν μόνο δραστικές ουσίες σε φάρμακα που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση, ενώ 26 σήματα αφορούσαν διάφορα φάρμακα, ορισμένα εκ των οποίων βρίσκονταν σε κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης.

Από τα 58 σήματα (21 %) που αφορούσαν δραστικές ουσίες μόνο σε φάρμακα που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση, το 78 % αφορούσε φάρμακα με νέα δραστική ουσία, στο 19 % είχε επιβληθεί μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας και το 3 % είχε χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας υπό εξαιρετικές περιστάσεις ή CMA.

Σε τέσσερις περιπτώσεις (7 %), κινήθηκε διαδικασία επανεξέτασης της ασφάλειας (παραπομπή)[26] σημάτων που αφορούν φάρμακα στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης σε σύγκριση με

[25] «Σήμα»: ορίζεται στο άρθρο 19 του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 520/2012 της Επιτροπής.

[26] Οι διαδικασίες παραπομπής χρησιμοποιούνται για να αντιμετωπιστούν οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια ή τη σχέση οφέλους-κινδύνου ενός φαρμάκου. Οι έλεγχοι ασφαλείας των σημάτων βασίζονται στα άρθρα 31 ή 107θ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και στο άρθρο 20 του κανονισμού 726/2004.

2 περιπτώσεις (1 %) που δεν περιλαμβάνονται στον κατάλογο. Συνιστάται η κυκλοφορία μιας άμεσης ανακοίνωσης στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) στο 7 % των αξιολογημένων σημάτων που αφορούν τα φάρμακα στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης, σε σύγκριση με το 5 % για τα φάρμακα που δεν περιλαμβάνονται στον κατάλογο. Ωστόσο, το ΕΜΑ σημείωσε ότι τυχόν διαφορές πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή. Μετά την ενημέρωση των πληροφοριών για το προϊόν, το αποτέλεσμα ήταν 38 % για τις αξιολογήσεις φαρμάκων που περιλαμβάνονται στον κατάλογο, σε σύγκριση με το 49 % για τις αξιολογήσεις που δεν περιλαμβάνονται στον κατάλογο. Ο ΕΜΑ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα των σημάτων ήταν παρόμοια για τα προϊόντα που τελούν ή δεν τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση και ότι δεν μπορούσε να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η κατάσταση συμπληρωματικής παρακολούθησης έχει αντίκτυπο στα αποτελέσματα των σημάτων.

5. ΕΘΝΙΚΕΣ ΕΜΠΕΙΡΙΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

5.1 Εμπειρία των κρατών μελών

Η κοινή δράση SCOPE διερεύνησε την εμπειρία των κρατών μελών όσον αφορά τη συγκέντρωση των ADR, συμπεριλαμβανομένης της συμπληρωματικής παρακολούθησης[27]. Αναφέρει ότι το 60 % των κρατών μελών δεν προσδιορίζουν συγκεκριμένα τις κοινοποιήσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών για τα φάρμακα που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση.

Σε χωριστή έρευνα το 2017, ο ΕΜΑ ζήτησε από τα κράτη μέλη την εμπειρία τους σχετικά με τη συμπληρωματική παρακολούθηση. Είκοσι έξι ΕΑΑ απάντησαν στην έρευνα και όλες είχαν αναλάβει τουλάχιστον μία δραστηριότητα για την προώθηση της έννοιας της συμπληρωματικής παρακολούθησης. Είκοσι πέντε ΕΑΑ είχαν αναλάβει τέτοιες πρωτοβουλίες το 2013, δηλαδή περίπου την περίοδο κατά την οποία το μαύρο τρίγωνο και η συνοδευτική δήλωση περιλαμβάνονταν στις πληροφορίες για το προϊόν. Την περίοδο 2014-2017, κατά μέσο όρο, οκτώ ΕΑΑ ετησίως ανέφεραν την πραγματοποίηση νέων δραστηριοτήτων επικοινωνίας.

Είκοσι ΕΕΑ ανέφεραν ότι υπήρξε αύξηση του φόρτου εργασίας που συνεπάγεται η εισαγωγή του συμβόλου συμπληρωματικής παρακολούθησης. Όπου δόθηκαν εκτιμήσεις για τον πρόσθετο χρόνο, το εκτιμώμενο εύρος κυμαινόταν από περίπου 0,02 σε 1 ισοδύναμο πλήρους απασχόλησης[28], αν και δεν υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το αρχικό επίπεδο των πόρων. Οι κύριοι λόγοι που αναφέρθηκαν για την αύξηση του φόρτου εργασίας ήταν τα διοικητικά και ρυθμιστικά καθήκοντα όπως: δραστηριότητες εντοπισμού σημάτων· διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών· αύξηση της κοινοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών· επικαιροποιήσεις δικτυακών τόπων· χειρισμός των ερωτήσεων· άλλα ρυθμιστικά καθήκοντα (π.χ. τροποποιήσεις της άδειας κυκλοφορίας, επανεξέταση του εκπαιδευτικού υλικού).

Στην έρευνα υποβλήθηκαν πρόσθετες παρατηρήσεις από τρεις ΕΑΑ. Μια ΕΑΑ διαπίστωσε ότι υπήρχαν ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να μην χρησιμοποιούν προϊόντα που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Μια άλλη ΕΑΑ ανέφερε ότι είχε σημειώσει ότι οι επαγγελματίες υγείας γνώριζαν σχετικά με το μαύρο σύμβολο και ότι κοινοποίησαν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες για τα φάρμακα που τελούν υπό συμπληρωματική

---

27 Δέσμη εργασιών 4 — Εντοπισμός, διαχείριση και ευαισθητοποίηση σχετικά με τις κοινοποιήσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών για τα φάρμακα που τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση - http://www.scopejointaction.eu/_assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf..

28 Τρεις ΕΑΑ ανέφεραν χαμηλό πρόσθετο φόρτο εργασίας, ενώ τέσσερις ΕΕΑ ανέφεραν 0,5 ημέρα μηνιαίως, 1 ισοδύναμο πλήρους απασχόλησης (ΙΠΑ), 0,1 ΙΠΑ και 150 ώρες ετησίως αντίστοιχα.

παρακολούθηση. Δύο ΕΑΑ εξέφρασαν επιφυλάξεις σχετικά με τη χρησιμότητα του καθεστώτος, ιδίως όσον αφορά τα προϊόντα στα οποία επιβάλλεται μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας.

5.2 Απόψεις της επιτροπής για την εκτίμηση της επικινδυνότητας στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Ζητήθηκε η γνώμη της PRAC σχετικά με το σχέδιο έκθεσης του EMA/HMA με θέμα τις εμπειρίες της συμπληρωματικής παρακολούθησης. Κατά τη διάρκεια της διαβούλευσης, ορισμένα μέλη εξέφρασαν ανησυχίες σχετικά με την επιβολή μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας ως υποχρεωτική ένδειξη για τη συμπερίληψη ενός φαρμάκου στον κατάλογο. Η επιτροπή σημειώνει ότι πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως η μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας που επιβάλλεται, θα πρέπει να επιβληθούν εάν οι συνήθεις δραστηριότητες, όπως η αυθόρμητη κοινοποίηση, δεν αντιμετωπίζουν επαρκώς το ζήτημα της ασφάλειας. Η PRAC επισήμανε επίσης ότι θα μπορούσαν να υπάρξουν περιπτώσεις όπου μπορεί να επιβληθεί μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας για ένα προϊόν, ενώ σε άλλα παρόμοια προϊόντα δεν έχει επιβληθεί μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας. Σε τέτοιες περιπτώσεις, στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης θα περιλαμβάνεται μόνο το φάρμακο στο οποίο επιβάλλεται μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας. Αναφέρθηκε ότι σύμφωνα με ορισμένες ΕΑΑ, οι ασθενείς ενδέχεται να αμφιβάλλουν για την έλλειψη συνέπειας, δεδομένου ότι ανάμεσα στα φάρμακα που περιέχουν την ίδια ουσία, ορισμένα θεωρούνται «ασφαλέστερα» διότι δεν έχουν το μαύρο τρίγωνο. Η PRAC έκρινε ότι η ασυνέπεια αυτή μπορεί να υπονομεύσει την εμπιστοσύνη στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης γενικά και ειδικότερα τη συμπληρωματική παρακολούθηση.

Η PRAC ισχυρίστηκε ότι το καθεστώς συμπληρωματικής παρακολούθησης που επιβάλλεται σε επίπεδο δραστικής ουσίας και όχι σε επίπεδο μεμονωμένου φαρμάκου, αποτρέπει καταστάσεις στις οποίες διάφορα προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία έχουν διαφορετικό καθεστώς συμπληρωματικής παρακολούθησης. Ανέφερε επίσης ότι, αν η συμπληρωματική παρακολούθηση σε επίπεδο ουσίας θα μπορούσε να οδηγήσει σε άλλες προκλήσεις, τότε πολλές από τις δυσκολίες θα μπορούσαν να επιλυθούν με την κατάργηση της πρόσθετης παρακολούθησης των προϊόντων με την προβλεπόμενη μελέτη.

5.3 Γενικά συμπεράσματα που παρουσιάζονται στην έκθεση HMA/EMA

Τα συνολικά συμπεράσματα που παρουσιάζονται στην έκθεση HMA/EMA σχετικά με την εμπειρία της συμπληρωματικής παρακολούθησης ήταν ότι, από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι:

- *Απαιτείται και περισσότερος χρόνος και περισσότερη επικοινωνία για να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση σχετικά με την συμπληρωματική παρακολούθηση, καθώς και η ανάγκη για την κοινοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών εν γένει. Από τα αποτελέσματα της έρευνας του EMA προκύπτει ότι οι γνώσεις για τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι υψηλότερες σε ορισμένες ομάδες από ό, τι σε άλλες και ότι τα στοιχεία αυτά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη στόχευση της αποστολής μηνυμάτων και της έντασης της επικοινωνίας·*
- *Η ανάλυση EudraVigilance με την οποία διερευνάται η επίδραση του καθεστώτος συμπληρωματικής παρακολούθησης στην κοινοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών δεν κατέληξε σε οριστικά συμπεράσματα και οι γνωστές ανομοιογενείς επιδράσεις στην κοινοποίηση των ADR εγείρουν αμφιβολίες ως προς το κατά πόσον η μεγαλύτερη χρονική περίοδος και το μεγαλύτερο δείγμα του προϊόντος επιτρέπουν να προσδιοριστεί ο αντίκτυπος της συμπληρωματικής παρακολούθησης στην κοινοποίηση των ADR και την ανίχνευση σημάτων, εάν υπάρχει αντίκτυπος·*

- *Λόγω της υποχρεωτικής ενεργοποίησης της συμπληρωματικής παρακολούθησης όταν επιβάλλεται μελέτη μετεγκριτικής ασφάλειας πολλά καθιερωμένα φάρμακα περιλαμβάνονται στον κατάλογο και αυτή η διαδικασία έχει περιορισμένη αξία·*
- *Το καθεστώς συμπληρωματικής παρακολούθησης σε επίπεδο προϊόντος σε συνδυασμό με την υποχρεωτική ενεργοποίηση της συμπληρωματικής παρακολούθησης όταν επιβάλλεται μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας, επισημάνθηκαν ως σημαντικά ζητήματα που συνδέονται με την έννοια της συμπληρωματικής παρακολούθησης. Αυτό οδηγεί τους ασθενείς και τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σε παρανόηση της έννοιας, διότι σε ορισμένες καταστάσεις διάφορα προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία έχουν διαφορετικό καθεστώς συμπληρωματικής παρακολούθησης. Τα περισσότερα παραδείγματα αυτής της έλλειψης συνοχής θα μπορούσαν να επιλυθούν με την άρση της μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας η οποία ενεργοποιείται από το καθεστώς συμπληρωματικής παρακολούθησης·*
- *Η PRAC υποστηρίζει την επανεξέταση του πεδίου της συμπληρωματικής παρακολούθησης, ιδίως όσον αφορά την υποχρεωτική συμπερίληψη των φαρμάκων στα οποία επιβάλλεται μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας.*

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Η έκθεση που παρουσίασε ο HMA/EMA σχετικά με την εμπειρία των κρατών μελών και του EMA όσον αφορά τη συμπληρωματική παρακολούθηση παρέχει μια επισκόπηση της εμπειρίας τρία χρόνια μετά την εισαγωγή του μαύρου τριγώνου το 2013.

Κατά την εισαγωγή του μαύρου τριγώνου στις πληροφορίες σχετικά με τα οικεία φάρμακα, διοργανώθηκαν από τις αρμόδιες εθνικές αρχές δραστηριότητες για την προώθηση της έννοιας της συμπληρωματικής παρακολούθησης και της σημασίας της κοινοποίησης των ανεπιθύμητων ενεργειών εν γένει.

Όσον αφορά την **ευαισθητοποίηση** σχετικά με τη συμπληρωματική παρακολούθηση, η σχετική εμπειρία δείχνει ότι οι ομάδες που συμμετείχαν στην έρευνα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας, γνώριζαν την έννοια της συμπληρωματικής παρακολούθησης, αν και το επίπεδο της κατανόησης ήταν διαφορετικό. Η έρευνα για τους ασθενείς και τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας ανέφερε ότι υπάρχει παρανόηση σχετικά με τους λόγους για τους οποίους ένα φάρμακο τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Σύμφωνα με την έκθεση HMA/EMA απαιτείται περισσότερος χρόνος και περισσότερες δραστηριότητες επικοινωνίας για την ευαισθητοποίηση σχετικά με τη συμπληρωματική παρακολούθηση και τους λόγους συμπερίληψης ενός φαρμάκου στον κατάλογο.

Η Επιτροπή υποστήριξε τις δραστηριότητες της κοινής δράσης SCOPE. Μέσω αυτού του έργου αναπτύχθηκαν διάφορα υλικά που μπορούν να στηρίξουν την ευαισθητοποίηση σχετικά με τον τρόπο κοινοποίησης ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη χρήση των φαρμάκων[29].

Σύσταση 1 — Τα κράτη μέλη και ο EMA ενθαρρύνονται να συνεχίσουν να προωθούν την κοινοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και να ανταλλάσσουν τις εμπειρίες τους για την περαιτέρω ανάπτυξη βέλτιστων πρακτικών.

Όσον αφορά τον **αντίκτυπο** της συμπερίληψης ενός φαρμάκου στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης, η ανάλυση της βάσης δεδομένων EudraVigilance που διερευνά την επίδραση της

[29] Εργαλειοθήκη της δράσης SCOPE για την ευαισθητοποίηση σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/ .

συμπερίληψης στην κοινοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν κατέληξε σε οριστικά συμπεράσματα. Δεν ήταν επίσης δυνατό να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με το αν η συμπληρωματική παρακολούθηση έχει αντίκτυπο στον αριθμό των σημάτων που επικυρώθηκαν και αξιολογήθηκαν από την PRAC ή στα αποτελέσματα που συνδέονται με το σήμα.

Όσον αφορά την έκθεση HMA/EMA, ολοκληρώθηκε έρευνα στα κράτη μέλη στην οποία ορισμένοι απαντήσαντες ανέφεραν ότι η συμπερίληψη των φαρμάκων για τα οποία επιβλήθηκε μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης οδηγεί στην υπαγωγή στη συμπληρωματική παρακολούθηση μεγάλου αριθμού φαρμάκων που διατίθενται στην αγορά εδώ και πολλά χρόνια. Ορισμένα κράτη μέλη αμφισβήτησαν την προστιθέμενη αξία στις περιπτώσεις αυτές και υπάρχει πιθανότητα παρανόησης όσον αφορά τον λόγο για τον οποίο συμπεριλήφθηκε το μαύρο τρίγωνο στις πληροφορίες του προϊόντος. Αναφέρθηκε επίσης ότι μπορεί να δημιουργηθεί σύγχυση όταν τα προϊόντα με την ίδια δραστική ουσία δεν τελούν πάντα υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Το ζήτημα του κατά πόσον υπάρχει σύγχυση όσον αφορά τα προϊόντα με την ίδια δραστική ουσία δεν συμπεριλήφθηκε στις έρευνες που αναφέρονται στην έκθεση.

Σύσταση 2 — Τα στοιχεία δεν επιτρέπουν την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τον αντίκτυπο της συμπληρωματικής παρακολούθησης στην κοινοποίηση ή στον εντοπισμό ανεπιθύμητων συμβάντων. Συνιστάται να συνεχιστεί η παρακολούθηση του αντικτύπου ώστε να ενισχυθεί η βάση τεκμηρίωσης για τη μελλοντική επανεξέταση του καθεστώτος.

Όσον αφορά το **πεδίο εφαρμογής** του καταλόγου συμπληρωματικής παρακολούθησης, η PRAC εξέφρασε την υποστήριξή της για την επανεξέταση του πεδίου εφαρμογής των υποχρεώσεων συμπληρωματικής παρακολούθησης, ιδίως όσον αφορά την υποχρεωτική συμπερίληψη προϊόντων για τα οποία απαιτείται μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας.

Η Επιτροπή σημειώνει ότι ορισμένα κράτη μέλη εξέφρασαν παρατηρήσεις και ανησυχίες σχετικά με τους λόγους για την εγγραφή φαρμάκων στον κατάλογο συμπληρωματικής παρακολούθησης, ιδίως εκείνων στα οποία έχει επιβληθεί μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας και σχετικά με την υποστήριξη από την PRAC της επανεξέτασης του υποχρεωτικού πεδίου εφαρμογής της συμπληρωματικής παρακολούθησης.

Η Επιτροπή δεν θεωρεί ότι οι ανησυχίες αυτές απαιτούν την άμεση επανεξέταση της νομοθεσίας, αλλά τα στοιχεία σχετικά με την εφαρμογή και τον αντίκτυπο της συμπληρωματικής παρακολούθησης μπορούν να θεωρηθούν κατάλληλα σε κάθε μελλοντική αναθεώρηση της νομοθεσίας.

Σύσταση 3 — Οι αρμόδιες αρχές καλούνται να εξακολουθήσουν να συλλέγουν δεδομένα σχετικά με την εφαρμογή της συμπληρωματικής παρακολούθησης, ώστε να καταστεί δυνατό μεταγενέστερα να αξιολογηθεί εκ νέου η κατανόηση της έννοιας της συμπληρωματικής παρακολούθησης και ο αντίκτυπός της στα φάρμακα με την ίδια δραστική ουσία, καθώς και η εμπειρία σχετικά με τα φάρμακα στα οποία επιβάλλεται η μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας.