



Bryssel 15.11.2019
COM(2019) 591 final

KOMISSION KERTOMUS EUROOPAN PARLAMENTILLE JA NEUVOSTOLLE

**jäsenvaltioiden ja Euroopan lääkeviraston kokemuksista luettelosta ihmisille
tarkoitetuista lääkkeistä, joihin kohdistuu lisäseuranta**

1. JOHDANTO

Ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden laatua, tehoa ja turvallisuutta testataan ja arvioidaan EU:ssa tiukasti, ennen kuin niille myönnetään lupa joko jäsenvaltion tai EU:n tasolla. Myyntiluvan saamisen jälkeen lääkkeiden turvallisuutta valvotaan lääketurvatoiminnalla. Tällä tavoin kaikki lääkkeen turvallisuuteen vaikuttavat seikat voidaan havaita, arvioida ja ymmärtää nopeasti ja ongelman hallitsemiseksi sekä kansanterveyden ja potilaan terveyden varmistamiseksi voidaan toteuttaa tarvittavat toimenpiteet.

Asetuksella (EY) N:o 726/2004¹ ja direktiivillä 2001/83/EC² säädetään ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden lääketurvatoimintaa koskeva EU:n oikeudellinen kehys. Lääketurvatoimintaa koskevia säännöksiä muutettiin vuonna 2010³ ja vuonna 2012⁴. Muutosten seurauksena hahmoteltiin kaikkien osapuolten tehtävät ja vastuut ennakoivassa ja oikeasuhteisessa riskinhallintajärjestelmässä. Turvallisuusarvioiden ja sääntelytoimien välistä yhteyttä sekä avoimuutta, tiedotusta ja potilaiden osallistumista vahvistettiin. Tämä kertomus koskee ”lisäseurannasta” saatuja kokemuksia. Lisäseuranta on yksi lääketurvatoiminnan erityinen osio, joka otettiin käyttöön lainsäädännön uudistuksella⁵.

Joidenkin lääkkeiden osalta kliinisissä tutkimuksissa on rajoituksia esimerkiksi siksi, että potilaiden määrä on rajallinen ja saatavilla olevassa näytössä on rajoituksia. Todellisesta käytöstä saadut kokemukset voivat täydentää kliinisistä tutkimuksista saatua näyttöä. Lisäseurannalla pyritään lisäämään sellaisten lääkkeiden haittavaikutuksista ilmoittamista, joiden kliininen näyttöpohja on vähemmän kehittynyt. Pää tavoitteena on kerätä mahdollisimman varhaisessa vaiheessa tietoa, jota hyödynnetään näiden lääkkeiden turvallista ja tehokasta käyttöä ja hyöty-riskisuhdetta varten päivittäisessä lääkekäytössä.

Vuoden 2010 tarkistuksella⁶ otettiin käyttöön tiettyjen lääkkeiden lisäseuranta ja uusien biologisten lääkkeiden tai uutta vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkkeiden pakollinen lisäseuranta. Lääkkeet, joihin kohdistuu lisäseuranta, merkitään tuotetiedoissa ”mustalla symbolilla”⁷ (musta kärjellään oleva tasasivuinen kolmio).

Vuonna 2012⁸ pakollista soveltamisalaa laajennettiin siten, että se sisälsi lääkkeet, joihin kohdistuu

¹ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 726/2004, annettu 31 päivänä maaliskuuta 2004, ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä ja

Euroopan lääkeviraston perustamisesta (EUVL L 136, 30.4.2004, s. 1).

² Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/83/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä (EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67).

³ Asetus (EU) N:o 1235/2010 (EUVL L 348, 31.12.2010, s. 1), direktiivi 2010/84/EU (EUVL L 348, 31.12.2010, s. 74).

⁴ Asetus (EU) N:o 1027/2012 (EUVL L 316, 14.11.2012, s. 38), direktiivi 2012/26/EU (EUVL L 299, 27.10.2012, s. 1).

⁵ Lisäseurannan käsite ja soveltamisala sisällytettiin asetuksen (EY) N:o 726/2004 23 artiklaan asetuksella (EU) N:o 1235/2010, ja sitä muutettiin asetuksella (EU) N:o 1027/2012.

⁶ Asetuksen (EY) N:o 1235/2010 1 artiklan 11 kohta, jolla muutetaan asetuksen (EY) N:o 726/2004 23 artiklaa.

⁷ ”Musta symboli” määritellään asetuksen (EY) N:o 726/2004 23 artiklassa ja direktiivin 2001/83/EY 11 artiklassa. Symboliksi vahvistettiin musta kärjellään oleva tasasivuinen kolmio symbolin valinnasta sellaisten ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden tunnistamiseksi, joihin kohdistuu lisäseuranta 7 päivänä maaliskuuta 2013 annetulla komission täytäntöönpanoasetuksella (EU) N:o 198/2013 (EUVL L 65, 8.3.2013, s. 17).

⁸ Asetuksen (EY) N:o 1027/2012 1 artiklan 4 kohta, jolla muutetaan asetuksen (EY) N:o 726/2004 23 artiklaa.

tiettyjä myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä ehtoja. Eräät jäsenvaltiot ilmaisivat tuolloin varauksia pakollisen soveltamisalan laajentamisesta. Tästä syystä komissiota pyydettiin antamaan Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomus lisäseurantaluettelon käytöstä⁹.

Jäsenvaltiot ja Euroopan lääkevirasto (EMA) keräsivät tietoja lääkkeiden lisäseurannan täytäntöönpanosta saaduista kokemuksista seuraavin keinoin:

- a. kyselytutkimus, jolla arvioitiin potilaiden ja terveydenhuollon ammattihenkilöiden tietoisuutta mustasta symbolista ja lisäseurannan käsitteestä
- b. EMA:n kokemukset lisäseurantaluettelon käytöstä ja tutkimus siitä, vaikuttiko lääkkeiden lisääminen luetteloon niiden haittavaikutuksista ilmoittamiseen
- c. kyselytutkimus, jolla selvitettiin jäsenvaltioiden kokemuksia lisäseurannasta.

Edellä mainittuihin kyselytutkimuksiin ja analyysihin perustuva lääkevirastojen johtajien ja EMA:n yhteinen raportti muodostaa tämän kertomuksen pääasiallisen perustan¹⁰.

2. TAUSTA

Lääkkeiden turvallisuutta seurataan koko niiden elinkaaren ajan, ja tähän sisältyy tietojen kerääminen niiden epäillyistä haittavaikutuksista (sivuvaikutuksista). EMA kehittää ja ylläpitää EudraVigilance -järjestelmää, joka on tietotekninen järjestelmä Euroopan talousalueella (ETA) myyntiluvan saaneiden lääkkeiden epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien tietojen hallinnointia ja analysointia varten¹¹.

Osana uusien lääketurvatoimintaa koskevien säännösten täytäntöönpanoa otettiin vuonna 2013 käyttöön uusi sellaisten lääkkeiden merkintäjärjestelmä, joita seurataan erityisen tarkasti yleensä siksi, että niistä on saatavilla vähemmän tietoa. Näiden lääkkeiden kuvaillaan olevan ”lisäseurannan” alaisia.

Sellaisten lääkkeiden tuotetietoihin, joihin kohdistuu lisäseuranta, lisätään musta karkikolmio (johon lainsäädännössä viitataan mustana symbolin) sekä selittävä vakiolause¹². Pakkausselosteeseen sisällytetään esimerkiksi seuraava:

▼ ”Tämä lääke on lisävalvonnassa.” Tämä mahdollistaa uusien turvallisuustietojen nopean havaitsemisen. Voit auttaa ilmoittamalla kokemistasi mahdollisista sivuvaikutuksista. Katso osion 4 lopusta, miten sivuvaikutukset ilmoitetaan.

EMA julkaisee luettelon lääkkeistä, joihin kohdistuu lisäseuranta, ja se päivitetään kuukausittain, jolloin siihen lisätään uusia lääkkeitä ja luettelossa olevien lääkkeiden seurannan tilanteeseen tehdään muutoksia¹³.

⁹ Asetuksen (EY) N:o 726/2004 23 artiklan 4 a alakohta.

¹⁰ European Medicines Agency and Member States joint report to the European Commission on the experience with the list of products subject to additional monitoring (Euroopan lääkeviraston ja jäsenvaltioiden yhteinen raportti Euroopan komissiolle lääkkeitä, joihin kohdistuu lisäseuranta, koskevasta luettelosta saaduista kokemuksista), EMA/153015/2018, 8. maaliskuuta 2018.

¹¹ EudraVigilance-järjestelmästä saadut tiedot julkaistaan lääkkeiden epäillyistä haittavaikutustapauksista tehtyjen ilmoitusten eurooppalaisessa tietokannassa <http://www.adrreports.eu/>

¹² Mustaa kolmiota koskeva lehtinen:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_fi.pdf

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

Tukeakseen jäsenvaltioita uusien lääketurvatoimintaa koskevien säännösten täytäntöönpanossa komissio rahoitti yhteisen toiminnan lääketurvatoiminnan yhteistyön vahvistamiseksi Euroopassa (SCOPE)¹⁴. SCOPElla kerättiin tietoja ja asiantuntemusta siitä, miten jäsenvaltioiden sääntelyviranomaiset käyttävät kansallisia lääketurvatoiminnan järjestelmiä, ja kehitettiin erilaisia välineitä parhaiden käytäntöjen tukemiseksi¹⁵.

The *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*: EMA:n laatimissa ohjeissa *Module X – Additional monitoring* selitetään yleisiä periaatteita, joiden mukaisesti lääkkeisiin kohdistetaan lisäseuranta, tiedotus- ja avoimuusnäkökohtia sekä lisäseurannan valvontaa koskevan EU:n verkoston toimintaa¹⁶.

2.1 Mihin lääkkeisiin lisäseuranta kohdistuu?

Lainsäädännön vuonna 2010 tehtyyn tarkistukseen sisältyneen lisäseurantavelvoitteen pakollinen soveltamisala kattoi seuraavien lääkkeiden nimet ja vaikuttavat aineet:

- unionissa myyntiluvan saaneet lääkkeet, jotka sisältävät uutta vaikuttavaa ainetta, jota 1. tammikuuta 2011 ei sisältynyt yhteenkään unionissa myyntiluvan saaneeseen lääkkeeseen;
- biologiset lääkkeet, joille on myönnetty myyntilupa 1. tammikuuta 2011 jälkeen.

Lainsäädännön vuonna 2012 tehdyssä tarkistuksessa lisäseurantaluettelon pakollista soveltamisalaa laajennettiin kattamaan tietyt lääkkeet, joihin liittyi erityisiä myyntiluvan saamisen jälkeisiä velvollisuuksia. Näitä lääkkeitä ovat erityisesti seuraavat:

- lääkkeet, joiden osalta myyntiluvan myöntämisaikana tai luvan myöntämisen jälkeen pyydettiin myyntiluvan myöntämisen jälkeistä turvallisuustutkimusta;
- lääkkeet, joille on myönnetty ehdollinen myyntilupa;
- lääkkeet, joille myönnettiin myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa;
- lääkkeet, joiden myyntilupiin liittyy epäiltyjen haittavaikutusten tiukempaa kirjaamista/seuranta koskevia velvoitteita.

Lainsäädännössä säädetään myös mahdollisuudesta sisällyttää luetteloon muiden edellytysten alaisia lääkkeitä, jotka kuuluvat lisäseurannan niin kutsuttuun ”valinnaiseen soveltamisalaan”¹⁷. Tämä voidaan tehdä komission tai kansallisen toimivaltaisen valvontaviranomaisen pyynnöstä näiden kuultua lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa. Tätä mahdollisuutta ei ole käytetty ajanjaksona, jolta kokemuksia raportoitiin.

Periaatteessa lisäseuranta on ajallisesti rajoitettu. Sen kesto on viisi vuotta niiden lääkkeiden osalta, jotka on lisätty luetteloon sillä perusteella, että ne ovat uusi biologinen lääke tai sisältävät uuden vaikuttavan aineen. Muissa tapauksissa lisäseuranta jatkuu siihen asti, että kaikki lisäseurantaluetteloon lisäämisen ehdot ovat täyttyneet. Kun lääkkeisiin ei enää kohdistu lisäseuranta, musta symboli poistetaan tuotetiedoista.

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 Asetuksen (EY) N:o 726/2004 23 artiklan 1 a alakohta.

Lisäseuranta kohdistuu vain lääkkeisiin, jotka mainitaan nimenomaisesti luettelossa. Tämä tarkoittaa sitä, että lääkkeisiin, joita ei nimenomaisesti mainita, ei kohdistu lisäseurantaa, vaikka niillä olisi sama vaikuttava aine ja käyttötarkoitus kuin luettelossa olevilla lääkkeillä.

Luettelon ensimmäinen versio julkaistiin huhtikuussa 2013, ja se sisälsi 105 lääkettä. Joulukuussa 2016¹⁸ luetteloon sisältyi kaikkiaan 2 099 lääkettä (ks. lähemmin 4.1 jakso).

3. YLEINEN TIETOISUUS LISÄSEURANNAN KÄSITTEESTÄ

EMA toteutti vuonna 2017 julkisen kyselytutkimuksen, jolla pyrittiin selvittämään tietoisuutta lääkkeiden, myös lisäseurannan alaisten lääkkeiden, haittavaikutusten ilmoittamisesta¹⁹.

ETA-maista saatiin yhteensä 2 862 vastausta ja ETA:n ulkopuolisista maista 56 vastausta (yhteensä 2 918 vastausta). Vastaajista 53 prosenttia oli terveysalan ammattihenkilöitä ja 47 muita henkilöitä (kuten potilaita tai tavallisia kansalaisia).

Terveysalan ammattihenkilöiden ryhmässä 85 prosenttia oli havainnut vähintään yhden haittavaikutuksen, ja 76 prosenttia näistä oli ilmoittanut vähintään yhdestä haittavaikutuksesta. Muiden henkilöiden ryhmässä 67 prosenttia oli kokenut vähintään yhden haittavaikutuksen, ja 73 prosenttia näistä oli ilmoittanut vähintään yhdestä haittavaikutuksesta.

Kokonaisuutena 88 prosenttia vastaajista ilmoitti, että he ilmoittaisivat varmasti tai todennäköisesti mustalla kolmiolla merkityn (eli lisäseurannan alaisen) lääkkeen haittavaikutuksesta. Niistä 227 vastaajasta, jotka olivat ilmoittaneet mustalla kolmiolla merkityn lääkkeen haittavaikutuksesta, 37 prosenttia ilmoitti mustan kolmion olleen ilmoittamiseen vaikuttanut tekijä. Vastaajien esittämiä syitä haittavaikutuksen ilmoittamatta jättämiseen olivat seuraavat: se sisältyi jo luetteloon (28 prosenttia); se ei ollut vakava (15 prosenttia); epävarma, liittyikö haittavaikutus lääkkeeseen (13 prosenttia); käytännön syyt / tekniset syyt / muut syyt (18 prosenttia).

Kaikista vastaajista 51 prosenttia ilmoitti, että he olivat huomanneet mustan kolmion ja siihen liittyvän lauseen. Tietoisuus oli suurinta farmaseuttien keskuudessa (83 prosenttia) ja heikointa potilaiden keskuudessa (30 prosenttia). Suurin osa (83 prosenttia) ilmoitti ymmärtävänsä mustan kolmion / siihen liittyvän lauseen merkityksen. EMA arvioi kuitenkin mustan kolmion ja siihen liittyvän lauseen merkitystä koskevaan kysymykseen annettujen vastausten perusteella, että 53 prosenttia ymmärsi käsitteen hyväksyttävästi ja 17 prosenttia oli käsittänyt sen väärin²⁰. ”Väärinkäsityksiksi” arvioituissa vastauksissa useimmin mainitut perusteet mustan kolmion merkitsemiselle olivat turvallisuusongelmat tai turvallisuustietojen puute.

Kaikista kyselytutkimukseen vastanneista 36 prosenttia ymmärsi käsitteen hyväksyttävästi. Ymmärryksen taso vaihteli eri vastaajaryhmien välillä. Se oli korkein farmaseuttien keskuudessa (45 prosenttia) ja matalin sairaanhoitajien keskuudessa (23 prosenttia). Lähes puolet (48 prosenttia) vastaajista, jotka olivat nähneet mustan kolmion aiemmin, ymmärsi sen ”hyväksyttävästi”, kun vastaava osuus niiden keskuudessa, jotka eivät olleet nähneet sitä aiemmin, oli 24 prosenttia.

Lääkevirastojen johtajien ja EMA:n raportissa mainittiin harvinaisten sairauksien eurooppalaisen potilasjärjestön EURORDISin vuonna 2016 toteuttama kyselytutkimus uuden

¹⁸ EMA:lle raportoitujen kokemusten ilmoittamisen viimeinen määräpäivä.

¹⁹ Tutkimus oli yleisön saatavilla EUSurvey-verkkoalustalla viiden viikon ajan syys-lokakuussa 2017. EMA, kansalliset toimivaltaiset viranomaiset, terveysalan ammattihenkilöt ja potilasjärjestöt levittivät tietoa kyselytutkimuksesta.

²⁰ Muut vastaukset arvioitiin ryhmiin ”riittämättömät tiedot”, ”ei käsitystä” tai ”ei vastannut”.

lääketurvatoimintajärjestelmän merkityksestä potilaille²¹. EURORDISin kyselytutkimuksen mukaa 61 prosenttia potilaista oli kokenut lääkkeen haittavaikutuksen ja 84 prosenttia näistä potilaista ilmoitti siitä. Kyselytutkimukseen vastanneista potilaista 20 prosenttia ilmoitti nähneensä mustan kolmion.

Irlannissa²² toteutettiin kyselytutkimus²³ terveysalan ammattihenkilöiden tietoisuudesta biologisten lääkkeiden lääketurvatoiminnasta. Suurin osa (82 prosenttia) kyselytutkimukseen vastanneista terveysalan ammattihenkilöistä tunsi lisäseurannan käsitteen. Farmaseuteista sen tunsi 94 prosenttia, ja lääkäreiden ja sairaanhoitajien vastaava osuus oli 73 prosenttia. Lisäseurannan käsitteen tuntevien keskuudessa 88 prosenttia farmaseuteista ja 30 prosenttia lääkäreistä ja sairaanhoitajista tunsi mustan kolmion.

4. VAIKUTUS SIVUVAIKUTUSTEN SEURANTAAN

4.1 Lisäseurannan alaisten lääkkeiden luettelo

Huhtikuusta 2013 joulukuuhun 2016 saatujen kokemusten perusteella EMA analysoi, oliko lääkkeen lisääminen lisäseurantaluetteloon vaikuttanut lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittamiseen.

Lisäseurantaluettelon ensimmäinen versio julkaistiin huhtikuussa 2013 ja sisälsi 105 lääkettä (101 keskitetyn menettelyn mukaisesti luvan saanutta lääkettä ja 4 muuta lääkettä). Niiden luetteloon lisäämisen syyt olivat seuraavat: uusi vaikuttava aine²⁴ (70 prosenttia); uusi biologinen lääke (2 prosenttia); määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (8 prosenttia); myyntilupa myönnetty poikkeuksellisissa olosuhteissa tai myyntiluvan voimassa pitäminen (21 prosenttia).

Joulukuussa 2016 luettelossa oli kaikkiaan 2 099 lääkettä (273 keskitetyn menettelyn mukaisesti luvan saanutta lääkettä ja 1 826 muuta lääkettä), jotka oli jaettu 301 lääkettä sisältävään pääluetteloon ja 13 liitteeseen, joissa oli 1 798 lääkettä. Kukin liite sisälsi lääkkeitä, joilla oli sama vaikuttava aine, jonka osalta oli määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus EU:n tekemän kyseisten vaikuttavien aineiden turvallisuustarkastuksen tuloksena. Niiden luetteloon lisäämisen syyt olivat seuraavat: uusi vaikuttava aine (9 prosenttia); uusi biologinen lääke (2 prosenttia); määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (88 prosenttia); myyntilupa myönnetty poikkeuksellisissa olosuhteissa tai myyntiluvan voimassa pitäminen (1 prosentti). Jos kukin liite katsotaan yhdeksi pääluettelon kohdaksi (jolloin lääkkeitä on yhteensä 314), luetteloon sisällyttämisen syyt jakautuvat seuraavasti: uusi vaikuttava aine (63 prosenttia); uusi biologinen lääke (15 prosenttia); määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (18 prosenttia); myyntilupa myönnetty poikkeuksellisissa olosuhteissa tai myyntiluvan voimassa pitäminen (5 prosenttia). Suurin osa (87 prosenttia) lääkkeitä joulukuun 2016 luettelossa olivat muita kuin keskitetyn menettelyn mukaisesti luvan saaneita lääkkeitä, koska kansallisen lupamenettelyn piirissä olevia lääkkeitä, joille oli määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, oli paljon.

²¹ François Houyez in esitelmä ”What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?” Saatavilla verkko-osoitteessa https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

²² J. O’Callaghan ym., *BioDrugs* (2018) 32:267–280.

²³ Irlannin terveydenhoitotuotteiden sääntelyviranomainen, Regulatory Science Ireland ja Corkin yliopisto tukivat tutkimusta.

²⁴ Luvut, joissa lisäseurantaluetteloon lisäämisen syynä on uusi vaikuttava aine, sisältävät kaikki lääkkeet, jotka sisälsivät uuden vaikuttavan aineen.

4.2 Lisäseurannan alaisten lääkkeiden sivuvaikutuksista (haittavaikutuksista) ilmoittaminen

Lisäseurannan ensisijainen tavoite on lisätä sivuvaikutusten (lääkkeiden haittavaikutusten) ilmoittamista. EMA tutki, muuttuivatko EudraVigilance-tietokantaan toimitetut lääkkeiden haittavaikutuksia koskevat raportit sen jälkeen, kun lääke oli lisätty lisäseurantaluetteloon.

EMA määrittäi tutkittavat lääkkeet joulukuun 2015 lisäseurantaluettelon perusteella, koska tämä mahdollisti haittavaikutusten raportoinnin vähintään 12 kuukautta kestävä seurannan lääkkeen ollessa lisäseurannan alaisena. Lopullinen analyysi rajoitettiin lääkkeisiin, joista oli saatu vähintään 10 haittavaikutuksia koskevaa raporttia kuukaudessa ETA:n alueelta. EMA analysoi ilmoituksia 11 lääkkeen haittavaikutuksista 12 kuukauden ajalta ennen niiden lisäämistä lisäseurantaluetteloon ja 12 kuukauden ajalta sen jälkeen.

EMA totesi, että lääkkeiden haittavaikutuksista ilmoittaminen muuttui luetteloon lisäämisen jälkeen vaihtelevasti. Viidestä uutta vaikuttavaa ainetta sisältävästä lääkkeestä kahden osalta haittavaikutuksia koskevat ilmoitukset lisääntyivät tilastollisesti merkittävästi sen jälkeen, kun ne oli lisätty luetteloon, mutta muiden osalta ei tapahtunut merkittäviä muutoksia. Kuuden lääkkeen osalta, jotka oli lisätty luetteloon niille määrätyn myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen vuoksi, ei havaittu muutoksia haittavaikutuksista ilmoittamisessa, mutta kolmen lääkkeen osalta ilmoitukset vähenivät merkittävästi.

EMA huomautti, että tutkimuksella oli useita rajoitteita, jotka johtuivat esimerkiksi rajallisesta tietokokonaisuudesta (11 lääkettä) ja havainnointijakson pituudesta (jopa 24 kuukautta). Ajasta riippuvaisia sekoittavia tekijöitä ei voitu ottaa huomioon analyysissä, ja laskelmissa käytetyt oletamat saattoivat vaikuttaa tuloksiin. Tilastollinen voima havaita ilmoittamisessa tapahtunut muutos oli rajallinen.

Yhteenvetona voidaan todeta, että EMA:n mukaan oli jonkin verran näyttöä siitä, että ilmoittaminen oli saattanut lisääntyä joidenkin uutta vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkkeiden osalta. Näyttöä siitä, että lisäseuranta lisää haittavaikutusten ilmoittamista sellaisten lääkkeiden osalta, joille on määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, ei löytynyt. EMA huomautti, että analyysi rajoittui pieneen lääkkeiden alajoukkoon ja sen tilastollinen voima oli mahdollisesti liian heikko, joten tuloksia on tulkittava varovaisesti. Lisäksi EMA huomautti, että lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittaminen saattoi lisääntyä myös muiden tekijöiden kuin lisäseurantaluetteloon lisäämisen vuoksi.

Lääkevirastojen johtajien ja EMA:n raportissa todetaan, että jos analyysit olisivat osoittaneet lääkkeiden haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten lisääntyneen selvästi ja johdonmukaisesti, voitaisiin kohtuudella päätellä, että lisäseuranta lisäsi ilmoittamista näiden lääkkeiden osalta. Epäjohdonmukaiset ja marginaaliset tulokset yhdessä haittavaikutusten ilmoittamiseen vaikuttavien tunnettujen erillisten tekijöiden kanssa viittaavat raportin mukaan kuitenkin siihen, että edes suuremman otoksen ja pidemmän seurannan avulla ei ole todennäköistä, että syy-yhteys lisäseurannan ja ilmoittamisen lisääntymisen voitaisiin osoittaa varmasti.

4.3 Lisäseurannan vaikutus lääkkeiden turvallisuussignaaleihin

Turvallisuussignaali tarkoittaa informaatiota uudesta tai tunnetusta haittavaikutuksesta, joka saattaa olla jonkin lääkkeen aiheuttama ja edellyttää lähempää tutkimusta²⁵. EMA tarkasteli, vaikuttiko lääkkeen lisääminen lisäseurantaluetteloon siihen liittyvien turvallisuussignaalien havaitsemiseen ja hallintaan. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea arvioi huhtikuun 2013 ja joulukuun 2016

²⁵ 'Signaali' määritellään komission täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 520/2012 19 artiklassa.

välisenä aikana 269 signaalia, joista 58 koski vain lisäseurannan alaisissa lääkkeissä olevia vaikuttavia aineita, kun taas 26 signaalia koski useita lääkkeitä, joista jotkin olivat lisäseurantaluettelossa.

Niistä 58 signaalista (21 prosenttia), jotka koskivat vain lisäseurannan alaisissa lääkkeissä olevia vaikuttavia aineita, 78 prosenttia liittyi lääkkeisiin, joissa oli uusi vaikuttava aine, 19 prosentille oli määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus ja 3 prosentille oli myönnetty myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa tai niiden myyntilupa oli pidetty voimassa.

Turvallisuusarviointi (lausuntopyyntö)²⁶ käynnistettiin neljässä tapauksessa (7 prosenttia), joissa signaalit koskivat lisäseurantaluettelossa olevia lääkkeitä, ja kahdessa tapauksessa (1 prosentti), joissa kyse oli muista lääkkeistä. Terveysalan ammattihenkilöille lähetettävää virallista tiedonantoa (DHPC) suositeltiin 7 prosentissa lisäseurantaluettelossa oleviin lääkkeisiin liittyvistä arvioituista signaaleista, kun muiden lääkkeiden osalta vastaava osuus oli 5 prosenttia. EMA huomautti kuitenkin, että eroja on arvioitava varovaisesti. Kun tuotetiedot päivitettiin, luettelossa olevien lääkkeiden arvioinneista 38 prosentin tulos oli verrattavissa 49 prosenttiin luetteloon kuulumattomien lääkkeiden arvioinneista. EMA päätteli, että signaalien tulokset olivat samanlaiset siihen katsomatta, olivatko lääkkeet lisäseurannan alaisia, eikä voitu päätellä, että lisäseurannalla olisi vaikutusta signaalien tuloksiin.

5. KANSALLISET KOKEMUKSET LISÄSEURANNASTA

5.1 Jäsenvaltioiden kokemukset

SCOPE-yhteistoiminnassa tutkittiin jäsenvaltioiden kokemuksia lääkkeiden haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten keräämisestä, lisäseuranta mukaan luettuna²⁷. Sen mukaan 60 prosenttia jäsenvaltioista ei erityisesti yksilöi lisäseurannan alaisten lääkkeiden haittavaikutuksia koskevia ilmoituksia.

Vuonna 2017 toteutetussa erillisessä kyselytutkimuksessa EMA kysyi jäsenvaltioilta niiden lisäseurannasta saamista kokemuksista. Kyselytutkimukseen vastasi 26 kansallista toimivaltaista viranomaista, ja kaikki olivat toteuttaneet vähintään yhden toimen lisäseurannan käsitteen tunnetuksi tekemiseksi. Kahdellakymmenellä kansallisella toimivaltaisella viranomaisella oli tällaisia aloitteita vuonna 2013 niihin aikoihin, kun musta kolmio ja siihen liittyvä lause sisällytettiin tuotetietoihin. Vuosina 2014–2017 keskimäärin kahdeksan kansallista toimivaltaista viranomaista ilmoitti toteuttaneensa uusia tiedotustoimia.

Kaksikymmentä kansallista toimivaltaista viranomaista ilmoitti, että uuden seurantasymbolin käyttöönotto oli lisännyt niiden työtaakkaa. Jos tähän kuluneesta lisäajasta esitettiin arvioita, niiden vaihteluväli oli 0,02–1 kokoaikavastaavaa²⁸, joskaan tietoja resurssien alkuperäisestä perustilanteesta ei ollut saatavilla. Tärkeimmät mainitut työtaakan lisääntymisen syyt olivat hallinto- ja sääntelytehtävät, kuten signaalien havaitseminen; lääkkeiden haittavaikutusten hallinnointi; lääkkeiden haittavaikutuksista ilmoittamisen lisääntyminen; verkkosivustojen päivitykset; kyselyjen käsittely; ja muut sääntelytehtävät (esimerkiksi myyntilupien ehtojen muutokset, koulutusmateriaalien arviointi).

²⁶ Lausuntopyyntömenettelyä käytetään lääkkeen turvallisuutta tai riski-hyötysuhdetta koskevien ongelmien käsittelyyn. Signaalien turvallisuusarvioinnit perustuvat direktiivin 2001/83/EY 31 artiklaan tai 107 artiklan i alakohtaan ja asetuksen 726/2004 20 artiklaan.

²⁷ Tehtäväkokonaisuus 4 – Identification, management and raising awareness of ADR reports for drugs subject to additional monitoring – <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>

²⁸ Kolme kansallista toimivaltaista viranomaista ilmoitti työtaakan lisääntyneen vain vähän, kun taas neljä kansallista toimivaltaista viranomaista ilmoitti työtaakan lisääntyneen 0,5 päivää kuukaudessa, 1 kokoaikavastaavan, 0,1 kokoaikavastaavaa ja 150 tuntia vuodessa.

Kolme kansallista toimivaltaista viranomaista esitti kyselytutkimuksessa lisähuomautuksia. Yksi viranomaisen huomautti olevan viitteitä siitä, että jotkin potilaat saattavat pidättäytyä lisäseurannan alaisten lääkkeiden käytöstä. Yksi viranomaisen ilmoitti huomanneensa terveysalan ammattihenkilöiden olevan tietoisia mustasta kolmiosta ja ilmoittavan erityisesti lisäseurannan alaisten lääkkeiden haittavaikutuksista. Kaksi kansallista toimivaltaista viranomaista ilmaisi varauksia järjestelmän hyödyllisyydestä erityisesti sellaisten lääkkeiden osalta, joille on määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus.

5.2 Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean näkemykset

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa kuultiin lääkevirastojen johtajien ja EMA:n raportin luonnoksesta lisäseurannasta saatujen kokemusten osalta. Tässä kuulemisessa eräät jäsenet ilmaisivat huolensa siitä, että määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus saattaa aiheuttaa lääkkeen pakollisen lisäämisen luetteloon. Komitea huomautti, että muita lääketurvatoiminnan toimia, kuten myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, määrätään, jos rutiinitoimilla, kuten omaehtoisilla ilmoituksilla, ei voida riittävästi ratkaista turvallisuusongelmaa. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea huomautti myös, että saattaa olla tapauksia, joissa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus määrätään yhdelle lääkkeelle, mutta ei muille samanlaisille lääkkeille. Tällaisissa tapauksissa vain se lääke, jolle tehdään myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, sisällytetään lisäseurantaluetteloon. Komitea mainitsi eräiden kansallisten toimivaltaisten viranomaisten huomanneen, että potilaat saattavat kyseenalaistaa johdonmukaisuuden puutteen, kuten sen, että samaa vaikuttavaa ainetta sisältävistä lääkkeistä jotkin käsitetään ”turvallisemmiksi”, koska niillä ei ole mustaa kolmiota. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että tällainen epäjohdonmukaisuus voi heikentää luottamusta lääketurvatoimintajärjestelmään yleensä ja erityisesti lisäseurantaan.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea ehdotti, että lisäseurannan määrääminen vaikuttavan aineen pikemmin kuin yksittäisen lääkkeen tasolla ehkäisisi tilanteet, joissa useilla samaa vaikuttavaa ainetta sisältävillä lääkkeillä on erilainen asema lisäseurannan suhteen. Se totesi myös, että jos vaikuttavan aineen tasolla toteutettavan lisäseurannan katsotaan aiheuttavan muita haasteita, monet näistä vaikeuksista voitaisiin ratkaista poistamalla lääkkeet, joille on määrätty turvallisuustutkimus, lisäseurannan piiristä.

5.3 Lääkeviraston johtajien ja EMA:n raportissa esitetyt yleiset päätelmät

Lääkeviraston johtajien ja EMA:n lisäseurannasta saaduista kokemuksista laatimassa raportissa esitettiin seuraavat yleiset päätelmät:

- *Tietoisuuden lisäämiseksi lisäseurannasta sekä yleensä haittavaikutusten ilmoittamisen tarpeesta tarvitaan lisää sekä aikaa että tiedotusta. EMA:n kyselytutkimuksen tulokset osoittavat, että tietämys lisäseurannasta vaihtelee eri ryhmissä ja että näitä tietoja voitaisiin käyttää viestinnän kohdentamiseen ja intensiteettiin.*
- *EudraVigilancen analyysi, jossa tutkittiin lisäseurannan kohteena olemisen vaikutusta lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittamiseen, ei tuottanut varmoja tuloksia, ja haittavaikutusten ilmoittamiseen vaikuttavat tunnetut erilliset tekijät herättävät epäilyksiä siitä, olisiko pidemmän havainnointijakson ja suuremman lääkeotoksen avulla mahdollista havaita lisäseurannan vaikutus haittavaikutusten ilmoittamiseen ja signaalien havaitsemiseen, jos tällainen vaikutus on olemassa.*

- Määrätyn myyntiluvan jälkeisen turvallisuustutkimuksen sisällyttäminen lisäseurannan pakollisesti käynnistävänä tekijänä johtaa siihen, että luetteloon lisätään monia vakiintuneita lääkkeitä, ja sen arvo on niukka.
- Lääkkeiden tasolla tapahtuvaa lisäseurantaa sekä sitä, että määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus otetaan mukaan lisäseurannan pakollisesti käynnistävänä tekijänä, korostettiin tärkeimpinä lisäseurantaan liittyvinä ongelmina. Tämä johtuu siitä, että ne aiheuttavat väärinkäsityksiä potilaiden ja terveysalan ammattihenkilöiden keskuudessa sellaisten tilanteiden vuoksi, joissa useilla samaa vaikuttavaa ainetta sisältävillä lääkkeillä on erilainen asema lisäseurannan suhteen. Useimmat esimerkit tällaisesta epäjohtamuksesta voitaisiin ratkaista poistamalla määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus lisäseurannan pakollisesti käynnistävänä tekijänä.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea kannattaa sitä, että harkitaan uudelleen lisäseurannan soveltamisalaa ja etenkin niiden lääkkeiden pakollista luetteloon lisäämistä, joille on määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus.

6. PÄATELMÄT JA SUOSITUKSET

Lääkevirastojen johtajien ja EMA:n julkaisema raportti jäsenvaltioiden ja EMA:n lisäseurannasta saamista kokemuksista antaa yleiskuvan mustan kolmion vuonna 2013 tapahtuneen käyttöönoton jälkeisinä kolmena vuonna saaduista kokemuksista.

Kun musta kolmio lisättiin asianomaisia lääkkeitä koskeviin tietoihin, kansalliset toimivaltaiset viranomaiset toteuttivat toimia, joilla tehtiin tunnetuksi lisäseurannan käsitettä ja lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittamisen merkitystä yleensä.

Lisäseurantaa koskevan **tietoisuuden** osalta ilmoitetut kokemukset lisäseurannasta viittaavat siihen, että kyselytutkimuksiin osallistuneet ryhmät, kuten potilaat ja terveysalan ammattihenkilöt, tunsivat lisäseurannan käsitteen, joskin sitä koskevan ymmärryksen taso vaihteli. Potilailla ja terveysalan ammattihenkilöillä tehty kyselytutkimus viittasi siihen, että syyt siihen, miksi lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta, käsitetään väärin. Lääkevirastojen johtajien ja EMA:n raportissa todetaan, että tietoisuuden lisäämiseksi lisäseurannasta ja lääkkeen luetteloon lisäämisen syistä tarvitaan lisää sekä aikaa että tiedotusta.

Komissio tuki SCOPE-yhteistoiminnan toimia. Tällä hankkeella on laadittu erilaista materiaalia, jolla voidaan tukea tietoisuuden lisäämistä siitä, miten lääkkeiden käyttöön liittyvistä haittavaikutuksista ilmoitetaan²⁹.

Suositus 1 – Jäsenvaltioita ja EMA:ta kehoitetaan edistämään edelleen lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittamista ja jakamaan kokemuksiaan parhaiden käytäntöjen kehittämiseksi edelleen.

EudraVigilancen analyysi, jossa tutkittiin lisäseurantaluetteloon lisäämisen **vaikutusta** lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittamiseen, ei tuottanut varmoja tuloksia. Ei myöskään ollut mahdollista päätellä, vaikuttiko lisäseurannan piiriin kuulumisen lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean validoimien ja arvioimien signaalien määrään tai signaalien tulokseen.

Lääkevirastojen johtajien ja EMA:n raporttia varten toteutetussa jäsenvaltioiden kyselytutkimuksessa eräät vastaajat mainitsivat, että sellaisten lääkkeiden lisääminen lisäseurantaluetteloon, joille oli määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, johtaa siihen, että lisäseurantaa

²⁹ SCOPE ADR Awareness toolkit – <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>

kohdistetaan hyvin moniin lääkkeisiin, jotka ovat olleet markkinoilla useita vuosia. Eräät jäsenvaltiot kyseenalaistivat tällaisissa tapauksissa saatavan lisäarvon ja niiden aiheuttamat mahdolliset väärinkäsitykset syistä, joiden vuoksi musta kolmio on lisätty tuotetietoihin. Tutkimuksessa mainittiin myös, että saattaa olla hämmentävää, kun lääkkeitä, joissa on sama vaikuttava aine, eivät aina ole lisäseurannan alaisia. Kysymys siitä, aiheuttavatko samaa vaikuttavaa ainetta sisältävät lääkkeet sekaannusta, ei sisältynyt raportissa mainittuihin kyselytutkimuksiin.

Suositus 2 – Näytön perusteella ei voida tehdä päätelmiä lisäseurannan vaikutuksesta lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittamiseen tai havaitsemiseen. On suositeltavaa jatkaa tämän vaikutuksen seuraamista näyttöpohjan vahvistamiseksi järjestelmään tulevaa uudelleentarkastelua varten.

Lisäseurantaluettelon **soveltamisalan** suhteen lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea kannatti sitä, että arvioidaan uudelleen lisäseurantavelvoitteiden laajuutta ja etenkin sellaisten lääkkeiden pakollista lisäämistä luetteloon, joille on määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus.

Komissio huomauttaa, että eräät jäsenvaltiot ovat esittäneet huomautuksia ja epäilyjä lisäseurantaluetteloon lisäämisen syistä erityisesti niiden lääkkeiden osalta, joille on määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, ja että lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea kannattaa lisäseurannan pakollisen soveltamisalan uudelleenarviointia.

Komissio ei katso, että nämä huolenaiheet edellyttävät lainsäädännön välitöntä tarkistamista, mutta lisäseurannan täytäntöönpanoa ja vaikutusta koskeva näyttö voidaan ottaa soveltuvien osien huomioon lainsäädännön mahdollisissa tulevaisuuden tarkistuksissa.

Suositus 3 – Toimivaltaisia viranomaisia kehoitetaan keräämään edelleen tietoja lisäseurannan täytäntöönpanosta, jotta lisäseurantaa koskevaa ymmärrystä ja sen vaikutusta samaa vaikuttavaa ainetta sisältäviin lääkkeisiin sekä kokemuksiin lääkkeistä, joille on määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, voidaan myöhemmin arvioida edelleen.