



Bruxelas, 15.11.2019
COM(2019) 591 final

RELATÓRIO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU E AO CONSELHO

sobre a experiência nacional e da Agência Europeia de Medicamentos no que diz respeito à lista de medicamentos para uso humano sujeitos a monitorização adicional

1. INTRODUÇÃO

Na UE, os medicamentos para uso humano estão sujeitos a ensaios rigorosos, bem como a um processo de avaliação em termos de qualidade, segurança e eficácia, antes de serem autorizados a nível nacional ou da UE. Uma vez colocados no mercado, a segurança dos medicamentos continua a ser monitorizada através de um sistema de farmacovigilância. Isto significa que tudo o que afetar o perfil de segurança de um medicamento pode ser rapidamente detetado, avaliado e compreendido, podendo ser tomadas medidas adequadas para gerir o problema e assegurar a saúde dos cidadãos e dos doentes.

O Regulamento (CE) n.º 726/2004¹ e a Diretiva 2001/83/CE² constituem o quadro jurídico da UE em matéria de farmacovigilância dos medicamentos para uso humano. As disposições em matéria de farmacovigilância foram alteradas em 2010³ e 2012⁴. Como resultado das alterações, as tarefas e responsabilidades de todas as partes foram descritas num sistema de gestão dos riscos pró-ativo e proporcionado. Foi reforçada a ligação entre as avaliações de segurança e a ação reguladora, bem como a transparência, a comunicação e a participação dos doentes. O presente relatório diz respeito à experiência adquirida em termos da «monitorização adicional», um aspeto específico das atividades de farmacovigilância que foi introduzido através da revisão da legislação⁵.

No caso de alguns medicamentos, há limitações nos ensaios clínicos, por exemplo, porque o número de doentes está limitado e os dados disponíveis têm limitações. A experiência de utilização em condições reais pode complementar os dados dos ensaios clínicos. A monitorização adicional visa melhorar a notificação de reações adversas (RAM) em relação aos medicamentos cujo acervo de dados clínicos esteja menos desenvolvido. O principal objetivo consiste em recolher informações o mais cedo possível para melhor esclarecer a utilização segura e eficaz destes medicamentos e respetivo perfil benefício-risco quando utilizados na prática clínica diária.

A revisão de 2010⁶ introduziu a monitorização adicional para determinados medicamentos e um âmbito de aplicação obrigatório para novos medicamentos biológicos ou medicamentos que contenham uma nova substância ativa. Os medicamentos sujeitos a monitorização adicional são identificados através da inclusão, na informação sobre o medicamento, de um «símbolo de cor preta»⁷ (um triângulo preto invertido).

¹ Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos (JO L 136 de 30.4.2004, p. 1).

² Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (JO L 311 de 28.11.2001, p. 67).

³ Regulamento (UE) n.º 1235/2010 (JO L 348 de 31.12.2010, p. 1), Diretiva 2010/84/UE (JO L 348 de 31.12.2010, p. 74).

⁴ Regulamento (UE) n.º 1027/2012 (JO L 316 de 14.11.2012, p. 38), Diretiva 2012/26/UE (JO L 299 de 27.10.2012, p. 1).

⁵ O conceito e o âmbito de aplicação da monitorização adicional foram introduzidos no artigo 23.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 através do Regulamento (UE) n.º 1235/2010 e alterados pelo Regulamento (UE) n.º 1027/2012.

⁶ Alteração do artigo 23.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 pelo artigo 1.º, n.º 11, do Regulamento (UE) n.º 1235/2010.

⁷ O «símbolo de cor preta» é definido no artigo 23.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e no artigo 11.º da Diretiva 2001/83/CE. Foi designado como um triângulo preto invertido através do Regulamento de Execução (UE) n.º 198/2013 da Comissão, de 7 de março de 2013, relativo à seleção de um símbolo de identificação dos medicamentos para uso humano sujeitos a monitorização adicional (JO L 65 de 8.3.2013, p. 17).

Em 2012⁸, o âmbito de aplicação obrigatório foi alargado de modo a incluir os medicamentos com determinadas obrigações pós-autorização. Na altura, alguns Estados-Membros manifestaram reservas quanto ao alargamento do âmbito de aplicação obrigatório. Por conseguinte, solicitou-se à Comissão que apresentasse um relatório ao Parlamento Europeu e ao Conselho sobre a utilização da lista de monitorização adicional⁹.

Os Estados-Membros e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recolheram informações sobre a experiência da aplicação da monitorização adicional dos medicamentos através do seguinte:

- a. Um inquérito para estimar o conhecimento do símbolo de cor preta e do conceito de monitorização adicional por parte dos doentes e profissionais de saúde (PS);
- b. A experiência da EMA com a utilização da lista de monitorização adicional e um estudo para determinar se a inclusão de medicamentos na lista teve efeitos na comunicação das respetivas RAM;
- c. Um inquérito para compreender a experiência dos Estados-Membros com a monitorização adicional.

Um relatório conjunto dos chefes das agências de medicamentos (CAM) e da EMA, baseado nos inquéritos e análises acima referidos, constitui a base principal do presente relatório¹⁰.

2. CONTEXTO

A segurança dos medicamentos é monitorizada durante todo o respetivo ciclo de vida, incluindo a recolha de informações sobre suspeitas de ocorrência de RAM (efeitos secundários). A EMA é responsável pelo desenvolvimento e manutenção do EudraVigilance, um sistema informático de gestão e análise de informações sobre suspeitas de RAM aos medicamentos autorizados no Espaço Económico Europeu (EEE)¹¹.

No âmbito da aplicação das novas disposições de farmacovigilância, o novo sistema de rotulagem de medicamentos que estejam a ser monitorizados com particular atenção, geralmente devido ao facto de haver menos informação disponível sobre os mesmos, foi aplicado em 2013. Estes medicamentos são descritos como estando sob «monitorização adicional».

Os medicamentos sujeitos a monitorização adicional incluem um triângulo preto invertido (designado por «símbolo de cor preta» na legislação) e uma exposição de motivos na informação sobre o medicamento¹². Por exemplo, o seguinte parágrafo é incluído no folheto informativo:

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final do ponto 4.

⁸ Alteração do artigo 23.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 pelo artigo 1.º, n.º 4, do Regulamento (UE) n.º 1027/2012.

⁹ Artigo 23.º, n.º 4-A, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

¹⁰ Relatório conjunto da Agência Europeia de Medicamentos e dos Estados-Membros dirigido à Comissão Europeia sobre a experiência adquirida com a lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional, EMA/153015/2018, de 8 de março de 2018.

¹¹ Os dados do EudraVigilance são publicados na base de dados europeia de suspeitas de reações adversas a medicamentos <http://www.adrreports.eu/>.

¹² Folheto sobre o triângulo preto https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_pt.pdf.

A EMA publica uma lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional, a qual é atualizada mensalmente para adicionar novos medicamentos e quaisquer alterações no estatuto de monitorização desses medicamentos constantes da lista¹³.

Para apoiar os Estados-Membros na aplicação das novas disposições em matéria de farmacovigilância, a Comissão financiou uma ação conjunta sobre o reforço da colaboração para o funcionamento da farmacovigilância na Europa (SCOPE)¹⁴. A ação SCOPE reuniu informações e conhecimentos especializados sobre a forma como os reguladores nos Estados-Membros gerem os seus sistemas nacionais de farmacovigilância e desenvolveu uma série de instrumentos para apoiar as melhores práticas¹⁵.

A publicação *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring* (Orientações sobre as boas práticas de farmacovigilância (BPV): Módulo X – Monitorização adicional), elaborada pela EMA, explica os princípios gerais para a atribuição do estatuto de monitorização adicional aos medicamentos, os aspetos da comunicação e transparência e uma descrição do funcionamento da rede da UE no que diz respeito à supervisão da monitorização adicional¹⁶.

2.1 Que medicamentos estão sujeitos a monitorização adicional?

O âmbito de aplicação obrigatório da obrigação de monitorização adicional incluída na revisão de 2010 da legislação dizia respeito aos nomes e às substâncias ativas de:

- medicamentos autorizados na União que contenham uma substância ativa nova que, em 1 de janeiro de 2011, não estava incluída em nenhum medicamento autorizado na União,
- qualquer medicamento biológico que tenha sido autorizado após 1 de janeiro de 2011.

Durante a revisão da legislação de 2012, o âmbito de aplicação obrigatório da lista de monitorização adicional foi alargado a determinados medicamentos com obrigações pós-autorização específicas, nomeadamente:

- medicamentos para os quais foi solicitado um estudo de segurança pós-autorização (PASS) aquando da autorização de introdução no mercado ou na sequência da concessão de uma autorização,
- medicamentos aos quais tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado condicional (AIMC),
- medicamentos autorizados em circunstâncias excecionais,
- medicamentos autorizados com obrigações de um registo e monitorização mais rigorosos das suspeitas de RMA.

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

A legislação prevê também a possibilidade de incluir medicamentos sujeitos a outras condições abrangidas pelo chamado «âmbito de aplicação opcional» da monitorização adicional¹⁷. Tal pode ser feito a pedido da Comissão ou de uma autoridade nacional competente (ANC), após consulta do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC). Esta opção não tinha sido utilizada durante o período da experiência comunicada.

Em princípio, o estatuto de monitorização adicional é limitado no tempo. São 5 anos para os medicamentos incluídos apenas com base no facto de serem um novo medicamento biológico ou de conterem uma nova substância ativa. Noutros casos, o estatuto aplica-se enquanto todas as condições para a inclusão na lista de monitorização adicional estiverem preenchidas. Quando os medicamentos deixam de estar sujeitos a monitorização adicional, o símbolo de cor preta é retirado da informação sobre o medicamento.

Apenas os medicamentos especificamente mencionados na lista estão sujeitos a monitorização adicional. Tal significa que os medicamentos não especificamente designados não são objeto de monitorização adicional, mesmo que tenham a mesma substância ativa e a mesma indicação que outros medicamentos constantes da lista.

A primeira versão da lista foi publicada em abril de 2013 e incluía 105 medicamentos. Em dezembro de 2016¹⁸, a lista incluía um total de 2099 medicamentos (ver pormenores na secção 4.1).

3. INFORMAÇÃO DO PÚBLICO SOBRE O CONCEITO DE MONITORIZAÇÃO ADICIONAL

Em 2017, a EMA realizou um inquérito para perceber o grau de informação do público sobre a notificação de reações adversas a medicamentos, incluindo os medicamentos sujeitos a monitorização adicional¹⁹.

No total, foram recebidas 2862 respostas de países do EEE e 56 respostas de países não pertencentes ao EEE (2918 no total). Os profissionais de saúde (PS) constituíram 53 % dos respondentes, sendo os restantes 47 % não profissionais de saúde (ou seja, doentes ou membros do público).

No grupo dos profissionais de saúde, 85 % tinham observado pelo menos uma RAM, dos quais 76 % tinham notificado pelo menos uma RAM. No grupo dos não profissionais de saúde, 67 % tinham sofrido pelo menos uma RAM, dos quais 73 % tinham notificado pelo menos uma RAM.

De um modo geral, 88 % dos respondentes indicaram que notificariam certa ou provavelmente uma RAM de um medicamento identificado com o triângulo preto (ou seja, sujeito a monitorização adicional). Com base na experiência comunicada relativa à notificação de RAM, dos 227 respondentes que tinham comunicado uma RAM de um medicamento identificado com o triângulo preto, 37 % indicaram que o triângulo preto era um fator de influência. Os motivos apresentados para a não notificação de uma RAM foram: já constava da lista (28 %); não era grave (15 %); dúvidas sobre se a RAM estava relacionada com o medicamento (13 %); razões práticas/técnicas/outras (18 %).

De todos os respondentes, 51 % indicaram que tinham visto o triângulo preto e a respetiva declaração que o acompanha. O maior grau de informação foi o dos farmacêuticos (83 %) e o menor o dos doentes (30 %). A maioria (83 %) indicou que compreendia o significado do triângulo preto e da

¹⁷ Artigo 23.º, n.º 1-A, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

¹⁸ A data limite para a comunicação da experiência da EMA.

¹⁹ O inquérito esteve aberto ao grande público na plataforma EUSurvey, durante 5 semanas, entre setembro e outubro de 2017. As informações sobre o inquérito foram divulgadas pela EMA, pelas ANC, pelos profissionais da saúde e pelas organizações de doentes.

declaração que o acompanha. Embora em resposta a uma pergunta sobre o que significam o triângulo preto e a declaração que o acompanha, a EMA considerou que 53 % tinham uma compreensão aceitável e 17 % tinham compreendido mal o conceito²⁰. Entre as respostas consideradas «má compreensão», os temas mais mencionados para explicar a inclusão do triângulo preto foram as preocupações de segurança ou a falta de dados de segurança.

Entre todos os respondentes do inquérito, 36 % mostraram uma compreensão aceitável. O nível de compreensão era diferente entre os vários grupos de respondentes. O nível mais elevado de compreensão verificou-se entre os farmacêuticos (45 %) e o mais baixo entre os enfermeiros (23 %). Cerca de metade dos respondentes (48 %) que já tinham visto o triângulo preto manifestaram uma compreensão «aceitável» comparativamente com 24 % dos que não o tinham visto antes.

O relatório da EMA/CAM referia um inquérito de 2016 realizado pela Organização Europeia para as Doenças Raras (EURORDIS) sobre o significado do novo sistema de farmacovigilância para os doentes²¹. De acordo com o inquérito da EURORDIS, 61 % dos doentes tinham sofrido uma RAM, dos quais 84 % a notificaram. No inquérito, 20 % dos doentes indicaram ter visto o triângulo preto.

A Irlanda realizou um inquérito²² sobre a informação dos profissionais de saúde sobre farmacovigilância de medicamentos biológicos²³. A maioria dos profissionais de saúde inquiridos estava ciente do conceito de monitorização adicional (82 %). Entre os farmacêuticos, 94 % estavam informados, em comparação com 73 % dos médicos e enfermeiros. Entre os que tinham conhecimento do conceito de monitorização adicional, 88 % dos farmacêuticos e 30 % dos médicos e enfermeiros conheciam o triângulo preto.

4. IMPACTO DOS EFEITOS SECUNDÁRIOS NA MONITORIZAÇÃO

4.1 Lista de monitorização adicional

Com base na experiência adquirida entre abril de 2013 e dezembro de 2016, a EMA analisou se a inclusão de um medicamento na lista de monitorização adicional teve efeitos na notificação de RAM.

A primeira versão da lista de monitorização adicional foi publicada em abril de 2013 e incluía 105 medicamentos (101 medicamentos autorizados no âmbito do procedimento centralizado (PC) e 4 medicamentos não PC). Os motivos da inclusão na lista foram os seguintes: nova substância ativa (NAS)²⁴ 70 %; novo medicamento biológico 2 %; sujeitos a um PASS 8 %; autorização de introdução no mercado concedida em circunstâncias excecionais ou AIMC 21 %.

Em dezembro de 2016, a lista incluía um total de 2099 medicamentos (273 PC e 1826 não PC), separados numa lista principal de 301 medicamentos e em 13 anexos com 1798 medicamentos. Cada anexo incluía medicamentos com a mesma substância ativa sujeitos a um PASS imposto como resultado de uma análise da segurança das substâncias ativas em causa por parte da UE. Os motivos da inclusão na lista foram os seguintes: NAS 9 %; novo medicamento biológico 2 %; PASS 88 %;

²⁰ As restantes respostas foram avaliadas como apresentando informação insuficiente, incompreensão ou como não tendo respondido.

²¹ Apresentação de François Houyez “What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?” Disponível em: https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

²² A investigação foi apoiada pela Health Products Regulatory Authority, a Regulatory Science Ireland e a University College Cork.

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

²⁴ Os valores em que a NAS é o motivo para a inclusão na lista de monitorização adicional abrangem todos os medicamentos que continham uma nova substância ativa.

autorização de introdução no mercado concedida em circunstâncias excepcionais ou AIMC 1 %. No entanto, se cada um dos anexos for considerado uma entrada na lista principal (perfazendo um total de 314 medicamentos), os motivos para a inclusão seriam: NAS 63 %; novo medicamento biológico 15 %; PASS imposto 18 %; autorização de introdução no mercado concedida em circunstâncias excepcionais ou AIMC 5 %. A maioria (87 %) dos medicamentos constantes da lista de dezembro de 2016 eram medicamentos não CAP devido ao elevado número de medicamentos autorizados a nível nacional sujeitos a um PASS imposto.

4.2 Notificação de efeitos secundários (RAM) dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional

O principal objetivo da monitorização adicional é melhorar a notificação de efeitos secundários (RAM). A EMA investigou se houve alterações nas notificações de RAM para a base de dados EudraVigilance (EV) após a inclusão de um medicamento na lista de monitorização adicional.

A EMA utilizou a lista de monitorização adicional de dezembro de 2015 para identificar os medicamentos a analisar, uma vez que tal permitia um acompanhamento de, pelo menos, 12 meses para a notificação de RAM de medicamentos sujeitos a monitorização adicional. A análise final limitou-se aos medicamentos que tinham recebido pelo menos 10 notificações de RAM provenientes do EEE. A EMA analisou a notificação de RAM de 11 medicamentos durante 12 meses antes e 12 meses após a sua inclusão na lista de monitorização adicional.

A EMA comunicou que as alterações que a notificação de RAM sofreu após a inclusão dos medicamentos na lista foram heterogêneas. Dos cinco medicamentos que continham uma NAS, dois demonstraram um aumento estatisticamente significativo na tendência das notificações de RAM após a inclusão na lista; os outros não apresentaram alterações significativas. Entre os seis medicamentos incluídos devido a um PASS, não foram identificadas alterações nas notificações de três medicamentos, ao passo que três medicamentos registaram uma diminuição significativa na tendência das notificações de RAM.

A EMA observou que o estudo tinha várias limitações, por exemplo, devido ao conjunto de dados limitado (11 medicamentos) e à duração do período de observação (até 24 meses). Os fatores de confusão temporais não puderam ser tidos em conta na análise e os pressupostos para os cálculos podiam afetar os resultados. A capacidade de detetar diferenças nas notificações era escassa.

Em resumo, a EMA indicou que havia algumas indicações de que as notificações poderão aumentar no caso de alguns medicamentos que contenham uma NAS. Nada aponta para que a monitorização adicional aumente a notificação de RAM de medicamentos sujeitos a um PASS. A EMA observou que a análise se restringia a um pequeno subconjunto de medicamentos e possivelmente dispunha de dados suficientes, pelo que os resultados têm de ser interpretados com prudência. Além disso, a EMA observou que a notificação de RAM também poderá ter aumentado devido a outros fatores que não os relacionados com a inclusão na lista de monitorização adicional.

O relatório da EMA/CAM conclui que se as análises tivessem revelado aumentos acentuados e consistentes nas notificações de RAM, seria razoável concluir que a monitorização adicional estava a aumentar a notificação para estes medicamentos. No entanto, os resultados incoerentes e marginais, aliados às conhecidas influências externas discrepantes na notificação de RAM, sugerem que, mesmo com uma amostra de maior dimensão e um período de acompanhamento mais longo, é pouco provável que se possa demonstrar de forma conclusiva a existência de umnexo de causalidade entre a monitorização adicional e o aumento das notificações.

4.3 Impacto do estatuto de monitorização adicional nos sinais de segurança dos medicamentos

Um sinal de segurança é informação sobre um evento adverso novo ou conhecido que possa ser causado por um medicamento e que exija uma investigação mais aprofundada²⁵. A EMA analisou se a inclusão de um medicamento na lista de monitorização adicional afetou a deteção e a gestão dos respetivos sinais de segurança. Entre abril de 2013 e dezembro de 2016, o PRAC avaliou 269 sinais, dos quais 58 diziam respeito apenas a substâncias ativas em medicamentos sujeitos a monitorização adicional, enquanto 26 sinais envolviam vários medicamentos, alguns dos quais incluídos na lista de monitorização adicional.

Dos 58 sinais (21 %) que diziam respeito a substâncias ativas apenas em medicamentos sujeitos a monitorização adicional, 78 % estavam relacionados com medicamentos com uma NAS, 19 % estavam sujeitos a um PASS imposto e 3 % dispunham de uma autorização de introdução no mercado concedida em circunstâncias excecionais ou de uma AIMC.

Foi iniciada uma avaliação de segurança (consulta)²⁶ em quatro casos (7 %) de sinais relativos a medicamentos constantes da lista de monitorização adicional, comparativamente com 2 casos (1 %) de sinais relativos a medicamentos não constantes da lista. A circulação de uma comunicação direta aos profissionais de saúde (CDPS) foi recomendada em 7 % dos sinais avaliados relacionados com medicamentos constantes da lista de monitorização adicional, comparativamente com 5 % relacionados com medicamentos não constantes da lista. No entanto, a EMA observou que quaisquer diferenças têm de ser avaliadas com prudência. Com uma atualização da informação sobre o medicamento, o resultado relativamente a 38 % das avaliações dos medicamentos constantes da lista foi comparável ao resultado de 49 % dos não constantes da lista. A EMA concluiu que os resultados dos sinais eram semelhantes quer os medicamentos estivessem sujeitos a monitorização adicional quer não e que não se pode concluir que o estatuto de monitorização adicional tem impacto nos resultados dos sinais.

5. EXPERIÊNCIA NACIONAL COM A MONITORIZAÇÃO ADICIONAL

5.1 Experiência dos Estados-Membros

A ação conjunta SCOPE investigou a experiência dos Estados-Membros com a recolha de notificações de RAM, incluindo a monitorização adicional²⁷. O projeto refere que 60 % dos Estados-Membros não identificam especificamente notificações de RAM para medicamentos sujeitos a monitorização adicional.

Noutro inquérito realizado em 2017, a EMA perguntou aos Estados-Membros sobre a sua experiência com a monitorização adicional. Vinte e seis ANC responderam ao inquérito e todas tinham empreendido pelo menos uma atividade para promover o conceito de monitorização adicional. Vinte e cinco ANC realizaram iniciativas deste género em 2013, por volta da altura em que o triângulo preto e

²⁵ O termo «sinal» está definido no artigo 19.º do Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 da Comissão.

²⁶ Os procedimentos de consulta são utilizados para dar resposta às preocupações relativas à segurança ou à relação risco-benefício de um medicamento. As avaliações de segurança dos sinais são levadas a cabo com base nos artigos 31.º ou 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE e no artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

²⁷ Conjunto de tarefas 4 – Identificação, gestão e conhecimento das notificações de RAM de medicamentos sujeitos a monitorização adicional – <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>.

a declaração que o acompanha foram incluídos na informação sobre o medicamento. Entre 2014 e 2017, em média, oito ANC por ano notificaram novas atividades de comunicação.

Vinte ANC informaram que se tinha verificado um aumento da carga de trabalho associada à introdução do símbolo de monitorização adicional. Nos casos em que foram dadas estimativas do tempo adicional, o intervalo estimado foi de cerca de 0,02 a 1 equivalente a tempo inteiro²⁸, embora não estivessem disponíveis informações sobre a base inicial dos recursos. As principais razões mencionadas para o aumento da carga de trabalho eram tarefas administrativas e regulamentares, tais como: atividades de deteção de sinais; gestão das RAM; aumento das notificações de RAM; atualizações dos sítios Web; resposta a pedidos de informação; outras tarefas reguladoras (por exemplo, alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado, revisão dos materiais educativos).

No inquérito, três ANC fizeram observações adicionais. Uma observou que existem indícios de que alguns doentes poderão abster-se de utilizar medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Outra comunicou ter verificado que os profissionais da saúde conheciam o símbolo de cor preta e notificavam especificamente RAM de medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Duas ANC expressaram reservas quanto à utilidade do regime, sobretudo para os medicamentos sujeitos a um PASS imposto.

5.2 Pontos de vista do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância

O PRAC foi consultado sobre o projeto de relatório da EMA/CAM sobre a experiência com a monitorização adicional. Durante esta consulta, alguns membros manifestaram a sua preocupação quanto ao facto de a aplicação de um PASS constituir um fator obrigatório para a inclusão de um medicamento na lista. O comité observou que seriam aplicadas atividades de farmacovigilância adicionais, tais como um PASS, se as atividades de rotina, como a notificação espontânea de reações adversas a medicamentos, não resolvessem satisfatoriamente a questão da segurança. O PRAC também observou que poderia haver casos em que poderia ser imposto um PASS a um medicamento, sem que tal se verificasse com outros medicamentos semelhantes. Nesses casos, apenas o medicamento sujeito a um PASS imposto seria incluído na lista de monitorização adicional. Foi referido que, de acordo com algumas ANC, os doentes poderão questionar a falta de coerência, de tal forma que, entre os medicamentos com a mesma substância, alguns serão considerados «mais seguros» uma vez que não têm o triângulo preto. O PRAC considerou que essa incoerência pode minar a confiança no sistema de farmacovigilância em geral e, especificamente, na monitorização adicional.

O PRAC sugeriu que o estatuto de monitorização adicional ao nível da substância ativa, em vez do medicamento propriamente dito, evitaria situações em que vários medicamentos contendo a mesma substância ativa têm um estatuto de monitorização adicional diferente. O comité também indicou que, se se considerasse que a monitorização adicional ao nível da substância ativa acarretaria outros desafios, muitas das dificuldades poderiam ser resolvidas eliminando o estatuto de monitorização adicional dos medicamentos sujeitos a um estudo imposto.

5.3 Conclusões gerais apresentadas no relatório da EMA/CAM

As conclusões gerais apresentadas no relatório da EMA/CAM sobre a experiência com a monitorização adicional foram as seguintes:

²⁸ Três ANC mencionaram uma carga de trabalho adicional reduzida, ao passo que quatro ANC mencionaram 0,5 dias por mês, 1 equivalente a tempo inteiro (ETI), 0,1 ETI e 150 horas por ano, respetivamente.

- *É necessário mais tempo e mais comunicação para aumentar a informação sobre a monitorização adicional e a necessidade da notificação de RAM em geral. Os resultados do inquérito da EMA sugerem que o conhecimento da monitorização adicional é mais elevado nalguns grupos do que noutros e que estes dados podem ser utilizados para orientar a transmissão e a intensidade das comunicações;*
- *A análise do EudraVigilance que investiga o efeito do estatuto de monitorização adicional na notificação de RAM não foi conclusiva e as conhecidas influências discrepantes na notificação de RAM suscitam dúvidas sobre se um período mais longo e uma amostra de produtos maior permitiriam detetar um impacto da monitorização adicional na notificação de RAM e na deteção de sinais, se esse efeito existir;*
- *A inclusão do PASS imposto como ponto de partida obrigatório para a monitorização adicional leva à inclusão na lista de um grande número de medicamentos já estabelecidos e tem um valor limitado;*
- *O estatuto de monitorização adicional ao nível do medicamento, aliado à inclusão do PASS imposto como ponto de partida obrigatório para a monitorização adicional, foram assinalados como problemas importantes relacionados com o conceito de monitorização adicional. Tal deve-se ao equívoco, entre os doentes e os profissionais de saúde, resultante de situações em que vários medicamentos contendo a mesma substância ativa têm um estatuto diferente no que diz respeito à monitorização adicional. A maioria dos exemplos desta incoerência podia ser resolvida através da eliminação de um PASS imposto como ponto de partida obrigatório do estatuto de monitorização adicional;*
- *O PRAC apoiaria a reapreciação do âmbito de aplicação da monitorização adicional, em particular, a inclusão obrigatória dos medicamentos sujeitos a um PASS imposto.*

6. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

O relatório apresentado pela EMA/CAM sobre a experiência dos Estados-Membros e da EMA em matéria de monitorização adicional proporciona uma panorâmica da experiência adquirida nos três anos que se seguiram à introdução do triângulo preto em 2013.

Na altura da inclusão do triângulo preto nas informações sobre os medicamentos em causa, as autoridades nacionais competentes organizaram atividades para promover o conceito de monitorização adicional e a importância de notificar RAM em geral.

No que diz respeito à **sensibilização** relativamente à monitorização adicional, a experiência comunicada nesta matéria indica que os grupos inquiridos, incluindo os doentes e os profissionais de saúde, conheciam o conceito de monitorização adicional, embora o nível de compreensão fosse variável. O inquérito aos doentes e aos profissionais de saúde indicou que existe um equívoco sobre as razões conducentes a que medicamento seja objeto de monitorização adicional. O relatório da EMA/CAM sugere que é necessário mais tempo e mais atividades de comunicação para aumentar o conhecimento da monitorização adicional e dos motivos para a inclusão de um medicamento na lista.

A Comissão apoiou as atividades da ação conjunta SCOPE. Através deste projeto, foram desenvolvidos vários materiais que podem contribuir para uma maior sensibilização para a forma de notificar eventos adversos associados à utilização de medicamentos²⁹.

²⁹ Conjunto de ferramentas para a sensibilização para a notificação de RAM – <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>.

Recomendação 1 – Os Estados-Membros e a EMA são incentivados a continuar a promover a notificação de RAM e a partilhar a sua experiência com vista a disseminar as melhores práticas.

No que diz respeito ao **impacto** da inclusão de um medicamento na lista de monitorização adicional, a análise do EV do efeito da inclusão na lista de monitorização adicional na notificação de RAM não foi conclusiva. Também não foi possível apurar se o estatuto de monitorização adicional tem impacto no número de sinais validados e avaliados pelo PRAC ou no resultado dos sinais.

Para o relatório da EMA/CAM, realizou-se um inquérito aos Estados-Membros, no qual alguns respondentes referiram que a inclusão de medicamentos com um PASS imposto na lista de monitorização adicional leva a que um grande número de medicamentos que já estão no mercado há muitos anos passem a estar sujeitos a monitorização adicional. Alguns Estados-Membros puseram em causa o valor acrescentado nestes casos e reacearam a possibilidade de haver um equívoco sobre o motivo para a inclusão do triângulo preto na informação sobre o medicamento. Foi também referido que é possível criar confusão quando medicamentos com a mesma substância ativa nem sempre estão sujeitos a monitorização adicional. A questão de saber se existe alguma confusão no que respeita aos medicamentos com a mesma substância ativa não fazia parte dos inquéritos mencionados no relatório.

Recomendação 2 – Os dados obtidos não permitem chegar a uma conclusão sobre o impacto da monitorização adicional na notificação ou deteção de eventos adversos. Recomenda-se que se continue a acompanhar o impacto, por forma a reforçar a base empírica para a futura revisão do regime.

No que diz respeito ao **âmbito de aplicação** da lista de monitorização adicional, o PRAC indicou o seu apoio à reapreciação do âmbito de aplicação das obrigações de monitorização adicional, em particular, a inclusão obrigatória dos medicamentos sujeitos a um PASS imposto.

A Comissão nota que alguns Estados-Membros têm apresentado observações e preocupações quanto às razões para a inclusão na lista de monitorização adicional, em particular, no que se refere aos medicamentos sujeitos a um PASS imposto, e que o PRAC apoia a reapreciação do âmbito de aplicação obrigatório da monitorização adicional.

A Comissão não considera que estas preocupações exijam uma revisão imediata da legislação, mas os dados sobre a aplicação e o impacto da monitorização adicional podem ser considerados pertinentes em qualquer revisão futura da legislação.

Recomendação 3 – As autoridades competentes são convidadas a continuar a recolher dados sobre a aplicação da monitorização adicional, a fim de permitir, numa fase posterior, uma avaliação mais aprofundada da sensibilização para a monitorização adicional e para o seu impacto no que diz respeito aos medicamentos com a mesma substância ativa, bem como da experiência relativa aos medicamentos sujeitos a um PASS imposto.