



Bryssel den 15.11.2019
COM(2019) 591 final

RAPPORT FRÅN KOMMISSIONEN TILL EUROPAPARLAMENTET OCH RÅDET
om de nationella läkemedelsmyndigheternas och Europeiska läkemedelsmyndighetens
erfarenhet av förteckningen över humanläkemedel som är föremål för utökad
övervakning

1. INLEDNING

I EU genomgår humanläkemedel stränga tester och bedömningar av kvalitet, effekt och säkerhet innan de godkänns på nationell nivå eller EU-nivå. Så snart läkemedel släppts ut på marknaden blir deras säkerhet föremål för fortsatta kontroller genom ett säkerhetsövervakningssystem. Detta innebär att man snabbt kan upptäcka, bedöma och få information om allt som påverkar ett läkemedels säkerhetsprofil. Lämpliga åtgärder kan vidtas för att hantera problemet och säkerställa allmänhetens och patienternas hälsa.

Förordning (EG) nr 726/2004¹ och direktiv 2001/83/EG² utgör EU:s rättsliga ram för säkerhetsövervakning av humanläkemedel. Säkerhetsövervakningsbestämmelserna ändrades 2010³ och 2012⁴. Ändringarna ledde till att alla parterers uppgifter och ansvar fastställdes inom ramen för ett aktivt och proportionerligt riskhanteringssystem. Det infördes en stärkt koppling mellan säkerhetsbedömningar och tillsynsåtgärder jämte öppenhet, kommunikation och patientdelaktighet. Denna rapport handlar om de erfarenheter som man har fått i fråga om ”utökad övervakning”, en särskild säkerhetsövervakningsaspekt som infördes genom lagstiftningsöversynen.⁵

De kliniska prövningarna är begränsade i fråga om vissa läkemedel, till exempel på grund av att det finns ett begränsat antal patienter och begränsad klinisk evidens. Erfarenheten av att använda läkemedlen i praktiken kan användas som komplement till evidens från kliniska prövningar. Syftet med utökad övervakning är att öka rapporteringen av biverkningar när det gäller läkemedel som det finns mindre god klinisk evidens för. De främsta målen är att inhämta information så tidigt som möjligt för att förvissa sig om att läkemedlen är säkra och effektiva samt om läkemedlens risk/nyttaprofil.

Vid 2010 års översyn⁶ infördes utökad övervakning för vissa läkemedel och ett obligatoriskt tillämpningsområde i fråga om nya biologiska läkemedel eller läkemedel som innehåller en ny aktiv substans. De läkemedel som omfattas av utökad övervakning ska kunna identifieras genom en ”svart symbol”⁷ (en svart uppochnedvänd triangel) i produktinformationen.

Vid 2012 års översyn⁸ utökades det obligatoriska tillämpningsområdet till läkemedel som omfattas av vissa krav efter att tillstånd beviljats. Samtidigt reserverade vissa medlemsstater sig i fråga om det utökade obligatoriska tillämpningsområdet. Kommissionen ombads därför rapportera till

¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EUT L 136, 30.4.2004, s. 1).

² Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 67).

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

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

⁵ Begreppet och tillämpningsområdet för ”utökad övervakning” infördes i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 genom förordning (EU) nr 1235/2010, och den förstnämnda förordningen ändrades genom förordning (EU) nr 1027/2012.

⁶ Artikel 1.11 i förordning (EU) nr 1235/2010 om ändring av artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004.

⁷ Begreppet ”svart symbol” definieras i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 och artikel 11 i direktiv 2001/83/EG. Den fastställdes till en svart uppochnedvänd triangel genom kommissionens genomförandeförordning (EU) nr 198/2013 av den 7 mars 2013 om val av symbol för att identifiera humanläkemedel som ska övervakas ytterligare (EUT L 65, 8.3.2013, s. 17).

⁸ Artikel 1.4 i förordning (EU) nr 1027/2012 om ändring av artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004.

Europaparlamentet och rådet om användningen av förteckningen för utökad övervakning.⁹

Medlemsstaterna och Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) inhämtade information om erfarenheterna av utökad övervakning av läkemedel från följande källor:

- a. En studie för att uppskatta patienters samt hälso- och sjukvårdspersonals kännedom om den svarta symbolen och utökad övervakning.
- b. EMA:s erfarenhet av att använda förteckningen för utökad övervakning och en undersökning om huruvida medtagandet av produkterna på förteckningen hade någon effekt på rapporteringen av biverkningar.
- c. En studie för att få kunskap om medlemsstaternas erfarenhet av utökad övervakning.

Denna rapport baseras till stor del på en gemensam rapport från cheferna för medlemsstaternas läkemedelsmyndigheter (HMA) och EMA som gjorts utifrån ovannämnda studier och analyser.¹⁰

2. BAKGRUND

Läkemedels säkerhet kontrolleras under hela deras livscykel, och information samlas in om misstänkta biverkningar (bief effekter). EMA ansvarar för att ta fram och sköta driften av EudraVigilance, som är ett it-system för att hantera och analysera information om misstänkta biverkningar av läkemedel som är godkända inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES).¹¹

Som en del av genomförandet av de nya säkerhetsövervakningsbestämmelserna tillämpades det nya systemet 2013 för att märka läkemedel som kontrolleras särskilt noggrant, vanligtvis eftersom det finns mindre information till förfogande om dem. Sådana läkemedel betecknas som läkemedel som står under ”utökad övervakning”.

Läkemedel som är föremål för utökad övervakning markeras med en uppochnedvänd svart triangel (kallad ”svart symbol” i lagstiftningen) åtföljt av en motivering i produktinformationen.¹² Följande kan till exempel stå i bipacksedeln:

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta innebär att ny säkerhetsinformation kan identifieras snabbt. Du kan hjälpa till genom att rapportera alla eventuella biverkningar. Se slutet på avsnitt 4 för hur man rapporterar biverkningar.

En förteckning över läkemedel som är föremål för utökad övervakning offentliggörs av EMA och uppdateras varje månad så att nya läkemedel läggs till och eventuella ändringar görs i fråga om övervakningsstatusen för läkemedlen på förteckningen.¹³

För att bistå medlemsstaterna vid genomförandet av de nya säkerhetsövervakningsbestämmelserna har kommissionen finansierat en gemensam åtgärd för att stärka det europeiska

⁹ Artikel 23.4 a i förordning (EG) nr 726/2004.

¹⁰ Gemensam rapport från EMA och medlemsstaterna till Europeiska kommissionen om erfarenheten av förteckningen över produkter som är föremål för utökad övervakning, EMA/153015/2018, den 8 mars 2018.

¹¹ Data från EudraVigilance publiceras i Europeiska databasen för rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar <http://www.adrreports.eu/>.

¹² Broschyr om den svarta triangeln, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_sv.pdf.

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

säkerhetsövervakningssamarbetet (*Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (Scope) Joint Action*)¹⁴. Genom Scope har information och sakkunskap samlats in om hur medlemsstaternas tillsynsmyndigheter förvaltar sina nationella säkerhetsövervakningssystem, och en rad olika verktyg har utvecklats för att främja bästa praxis.¹⁵

I EMA:s vägledning om god praxis vid säkerhetsövervakning (*Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring*) redogörs det för de allmänna principerna för att läkemedel ska klassas som läkemedel som är föremål för utökad övervakning, informations- och öppenhetsaspekterna samt EU-nätverkets funktion när det gäller tillsynen över utökad övervakning.¹⁶

2.1 Vilka läkemedel är föremål för utökad övervakning?

Det obligatoriska tillämpningsområde som infördes vid 2010 års lagstiftningsöversyn när det gäller kravet på utökad övervakning var att förteckningen skulle innehålla namn på och aktiva substanser i

- läkemedel som godkänts i unionen och som innehåller en ny aktiv substans som den 1 januari 2011 inte fanns i något läkemedel som godkänts i unionen, och
- biologiska läkemedel som godkänts efter den 1 januari 2011.

Vid 2012 års lagstiftningsöversyn utvidgades det obligatoriska tillämpningsområdet för förteckningen för utökad övervakning till vissa läkemedel för vilka särskilda krav måste uppfyllas efter godkännandet:

- Produkter för vilka en säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts har begärts vid försäljningstillstånd eller efter beviljande av tillstånd.
- Produkter som beviljats villkorliga försäljningstillstånd.
- Produkter som godkänts under särskilda omständigheter.
- Produkter som godkänts med krav om hårdare registrering/övervakning av misstänkta biverkningar.

Enligt lagstiftningen är det också möjligt att ta med läkemedel som omfattas av andra villkor inom ramen för det så kallade *frivilliga tillämpningsområdet* för utökad övervakning.¹⁷ Detta kan göras på kommissionens eller en nationell behörig myndighets begäran efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (Prac). Detta alternativ hade inte utnyttjats under den period som erfarenheten rapporterades för.

Statusen som läkemedel som är föremål för utökad övervakning är i princip tidsbegränsad. Den varar i fem år för sådana läkemedel som enbart tagits med eftersom de är nya biologiska läkemedel eller innehåller en ny aktiv substans. I andra fall gäller statusen efter att alla villkor är uppfyllda för att läkemedlet ska få tas med på förteckningen för utökad övervakning. Om ett läkemedel inte längre är föremål för utökad övervakning tas den svarta symbolen bort från produktinformationen.

Det är endast sådana läkemedel som uttryckligen anges i förteckningen som är föremål för utökad övervakning. Detta innebär att läkemedel som inte finns uttryckligen angivna inte är föremål för

¹⁴ <http://www.scopejointaction.eu/>

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

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

¹⁷ Artikel 23.1 a i förordning (EG) nr 726/2004.

utökad övervakning, även om de innehåller samma aktiva substans och har samma indikation som läkemedel på förteckningen.

Den första versionen av förteckningen offentliggjordes i april 2013 och innehöll 105 läkemedel. I december 2016¹⁸ innehöll förteckningen totalt 2 099 läkemedel (se avsnitt 4.1 för närmare uppgifter).

3. ALLMÄNHETENS MEDVETENHET OM UTÖKAD ÖVERVAKNING

Under 2017 genomförde EMA en allmän studie för att ta reda på hur stor kännedom allmänheten har om rapportering av biverkningar, inbegripet biverkningar av läkemedel som är föremål för utökad övervakning.¹⁹

Totalt mottogs 2 862 svar från EES-länderna och 56 från länder utanför EES (totalt 2 918 svar). Hälso- och sjukvårdspersonal utgjorde 53 % av de som svarade, och 47 % utgjordes av en annan grupp (dvs. patienter eller allmänhet).

Inom gruppen hälso- och sjukvårdspersonal hade 85 % noterat åtminstone en biverkning, varav 76 % hade rapporterat minst en. Inom den andra gruppen hade 67 % känt av åtminstone en biverkning, varav 73 % hade rapporterat minst en.

Totalt angav 88 % av de som svarade att de definitivt eller sannolikt skulle rapportera en biverkning av ett läkemedel som försetts med en svart triangel (dvs. som är föremål för utökad övervakning). När det gäller erfarenheten av rapportering av biverkningar angav 37 % av de 227 personer som svarade att den svarta triangeln hade påverkat dem i deras val att rapportera biverkningen av produkten. Skälen till att personerna inte rapporterade en biverkning var att den redan fanns med på förteckningen (28 %), att den inte var allvarlig (15 %) och att personerna var osäkra på om biverkningen var en följd av läkemedlet (13 %). Det fanns även praktiska/tekniska/andra skäl (18 %).

Av alla de som svarade angav 51 % att de hade sett den svarta triangeln och motiveringen. Störst kännedom fanns bland farmaceuter (83 %) och den lägsta bland patienter (30 %). De flesta (83 %) angav att de förstod innebörden av den svarta triangeln/motiveringen. När personerna fick svara på en fråga om vad den svarta triangeln och motiveringen innebar gjorde dock EMA bedömningen att 53 % hade godtagbara kunskaper och att 17 % hade missförstått det hela.²⁰ I de svar som bedömdes som ”missförstånd” angavs oftast farhågor för säkerheten eller bristande säkerhet som skäl till att den svarta triangeln fanns med.

Av alla de som svarade på undersökningen hade 36 % godtagbar kunskap. Kunskapsnivån skiljde sig åt mellan olika grupper. Kunskapsnivån var som högst bland farmaceuter (45 %) och som lägst bland sjuksköterskor (23 %). Nästan hälften av de som svarade (48 %) och som tidigare hade sett den svarta triangeln hade ”godtagbar” kunskap, jämfört med 24 % av de som inte hade sett den förut.

I rapporten från HMA/EMA nämndes en studie som den europeiska organisationen för sällsynta sjukdomar (Eurordis) genomförde 2016 om vad det nya säkerhetsövervakningssystemet innebar för patienterna²¹. Enligt Eurordis-undersökningen hade 61 % av patienterna upplevt en biverkning, varav

¹⁸ Brytdatum för rapportering av EMA:s erfarenhet.

¹⁹ Studien ställdes till allmänhetens förfogande på plattformen EUSurvey i fem veckor mellan september och oktober 2017. Information om studien spreds av EMA, nationella behöriga myndigheter, hälso- och sjukvårdspersonal samt patientorganisationer.

²⁰ Resten av svaren bedömdes som otillräcklig information, ingen kännedom eller inget svar.

²¹ Presentation av François Houyez, *What does the new PhV [pharmacovigilance] system mean for patients in real life?* Se https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

84 % hade rapporterat denna. I undersökningen rapporterade 20 % av patienterna att de hade sett en svart triangel.

En undersökning²² om hälso- och sjukvårdspersonals kännedom om säkerhetsövervakning av biologiska läkemedel gjordes i Irland²³. Merparten av den personal som deltog i undersökningen kände till begreppet utökad övervakning (82 %). Av farmaceuterna kände 94 % till detta jämfört med 73 % av läkarna och sjuksköterskorna. Av de som kände till utökad övervakning var 88 % av farmaceuterna och 30 % av läkarna och sjuksköterskorna bekanta med den svarta triangeln.

4. EFFEKTERNA FÖR ÖVERVAKNINGEN AV BIVERKNINGAR

4.1 Förteckningen för utökad övervakning

Utifrån den erfarenhet som erhållits mellan april 2013 och december 2016 undersökte EMA huruvida medtagandet av ett läkemedel på förteckningen för utökad övervakning påverkade rapporteringen av biverkningar.

Den första versionen av förteckningen för utökad övervakning offentliggjordes i april 2013 och innehöll 105 läkemedel (101 centralt godkända läkemedel och 4 icke centralt godkända läkemedel). Skälen till att läkemedlen togs med på förteckningen var att de innehöll en ny aktiv substans²⁴ (70 %), att de var nya biologiska läkemedel (2 %), att de omfattades av villkoret om en säkerhetsstudie efter godkännandet (8 %) och att försäljningstillståndet hade beviljats under särskilda omständigheter eller var av villkorlig art (21 %).

I december 2016 fanns totalt 2 099 läkemedel (273 centralt godkända och 1 826 icke centralt godkända läkemedel) med på förteckningen, som delades in i en huvudförteckning med 301 läkemedel och 13 bilagor med 1 798 läkemedel. Varje bilaga innehöll läkemedel med samma aktiva substans som hade blivit föremål för en säkerhetsstudie efter godkännandet till följd av en översyn som EU gjorde av säkerheten hos de aktiva ämnena. Skälen till att läkemedlen togs med på förteckningen var följande: ny aktiv substans (9 %), nytt biologiskt läkemedel (2 %), villkor om säkerhetsstudie efter godkännandet (88 %) och försäljningstillstånd beviljat under särskilda omständigheter eller av villkorlig art (1 %). Om var och en av bilagorna betraktas som en post i huvudförteckningen (vilken då skulle omfatta totalt 314 produkter) skulle skälen för medtagandet vara följande: ny aktiv substans (63 %), nytt biologiskt läkemedel (15 %), villkor om säkerhetsstudie efter godkännandet (18 %) och försäljningstillstånd beviljat under särskilda omständigheter eller av villkorlig art (5 %). På förteckningen från december 2016 var majoriteten produkter (87 %) icke centralt godkända läkemedel på grund av det stora antalet nationellt godkända produkter som omfattades av villkoret om en säkerhetsstudie efter godkännandet.

4.2 Rapportering av biverkningar av läkemedel som är föremål för utökad övervakning

Det primära syftet med utökad övervakning är att öka rapporteringen av biverkningar. EMA har undersökt huruvida rapporteringen av biverkningar till databasen EudraVigilance har förändrats efter att vissa läkemedel tagits med i förteckningen för utökad övervakning.

²² Forskningen gjordes med hjälp av the Health Products Regulatory Authority, Regulatory Science Ireland och University College Cork.

²³ J. O'Callaghan m.fl., *BioDrugs* (2018) 32:267–280.

²⁴ Siffrorna där ny aktiv substans var skälet till att de togs med på förteckningen för utökad övervakning innefattar alla produkter som innehöll en ny aktiv substans.

EMA utgick från förteckningen från december 2015 för att identifiera vilka läkemedel som skulle analyseras, eftersom detta innebar att man kunde följa upp rapporteringen av biverkningar under minst tolv månader då läkemedlen var föremål för utökad övervakning. Den slutgiltiga analysen omfattade endast läkemedel för vilka minst tio rapporteringar per månad hade mottagits från EES-området. EMA analyserade rapporteringen av biverkningar av elva läkemedel tolv månader innan och tolv månader efter att de togs med i förteckningen för utökad övervakning.

EMA angav att rapporteringen av biverkningar hade förändrats på olika sätt efter att läkemedlen togs med i förteckningen. Av de fem läkemedel som innehöll en ny aktiv substans uppvisade två en betydande konstant ökning när det gäller rapporteringen av biverkningar efter att de togs med i förteckningen, medan de övriga inte uppvisade några betydande förändringar. Av de sex produkter som togs med till följd av en säkerhetsstudie efter godkännandet konstaterades inga förändringar i rapporteringen för tre av dem medan tre andra uppvisade en betydligt mindre rapportering av biverkningar.

EMA angav att undersökningen hade flera begränsningar, till exempel på grund av de begränsade dataseten (elva läkemedel) och observationstidens längd (upp till 24 månader). Tidsbetingade störfaktorer kunde inte beaktas i analysen, och resultaten kunde påverkas av de antaganden som gjordes för beräkningarna. Förmågan att upptäcka avvikande rapportering var begränsad.

Sammanfattningsvis angav EMA att det fanns vissa belägg för att rapporteringen kan ha ökat i fråga om vissa läkemedel som innehåller en ny aktiv substans. Det fanns inga belägg för att utökad övervakning leder till en ökad rapportering av biverkningar av produkter som omfattas av villkoret om en säkerhetsstudie efter godkännandet. EMA noterade att analysen endast avsåg en liten delenheter av produkter och eventuellt var otillräckligt underbyggd, och att resultaten därför måste tolkas med försiktighet. Vidare noterade EMA att rapporteringen av biverkningar också kan ha ökat på grund av andra faktorer än att läkemedlen tagits med i förteckningen för utökad övervakning.

I rapporten från EMA/HMA konstateras det att om analyserna hade visat på tydliga och konsekventa öknings i rapporteringen av biverkningar skulle det vara rimligt att anta att utökad övervakning medför en ökad rapportering för produkterna i fråga. Det faktum att resultaten är inkonsekventa och marginella, i kombination med de kända, olikartade externa faktorer som påverkar rapporteringen av biverkningar, innebär att man sannolikt inte kan påvisa något orsakssamband mellan utökad övervakning och ökad rapportering, inte ens med ett större urval och en längre uppföljningstid.

4.3 Statusen föremål för utökad övervakning och dess inverkan på säkerhetssignaler beträffande läkemedel

En säkerhetssignal är information om nya eller kända incidenter som kan orsakas av ett läkemedel och som måste utredas ytterligare.²⁵ EMA undersökte huruvida upptagandet av ett läkemedel på förteckningen för utökad övervakning påverkade detektionen och hanteringen av säkerhetssignalerna beträffande läkemedlet. Mellan april 2013 och december 2016 gjorde Prac en bedömning av 269 signaler, varav 58 enbart avsåg aktiva substanser i läkemedel som var föremål för utökad övervakning och 26 inbegrep flera läkemedel varav några fanns med på förteckningen för utökad övervakning.

Av de 58 signaler (21 %) som avsåg aktiva substanser enbart i läkemedel som är föremål för utökad övervakning avsåg 78 % läkemedel med en ny aktiv substans, medan 19 % omfattades av villkoret om en säkerhetsstudie efter godkännandet och 3 % hade beviljats försäljningstillstånd under särskilda omständigheter eller av villkorlig art.

²⁵

”Signal” definieras i artikel 19 i kommissionens genomförandeförordning (EU) nr 520/2012.

En säkerhetsprövning (ett hänskjutande)²⁶ inleddes i fyra fall (7 %) av signaler beträffande läkemedel på förteckningen för utökad övervakning jämfört med i två fall (1 %) med läkemedel som inte fanns med på förteckningen. Informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal (DHCP) rekommenderades i fråga om 7 % av de bedömda signalerna beträffande läkemedel på förteckningen för utökad övervakning, jämfört med 5 % beträffande läkemedel som inte fanns med på förteckningen. EMA angav dock att alla differenser måste bedömas med försiktighet. Efter att produktinformationen uppdaterats blev resultatet 38 % av bedömningarna av läkemedel på förteckningen jämfört med 49 % av bedömningarna av läkemedel utanför förteckningen. EMA konstaterade att signalutfallet var detsamma för produkter som är och inte är föremål för utökad övervakning och att den slutsatsen inte kan dras att signalutfallet påverkas av statusen föremål för utökad övervakning.

5. NATIONELL ERFARENHET AV UTÖKAD ÖVERVAKNING

5.1 Medlemsstaternas erfarenhet

I den gemensamma Scope-åtgärden undersökte man vilken erfarenhet medlemsstaterna har av att inhämta rapportering av biverkningar, inbegripet utökad övervakning.²⁷ Enligt denna specificeras inte rapporter om biverkningar av läkemedel som är föremål för utökad övervakning i 60 % av medlemsstaterna.

I en separat undersökning som gjordes 2017 ställde EMA frågor till medlemsstaterna om deras erfarenhet av utökad övervakning. De 26 nationella behöriga myndigheter som deltog i undersökningen hade alla vidtagit minst en åtgärd för att främja utökad övervakning. 25 nationella behöriga myndigheter hade tagit sådana initiativ under 2013, ungefär vid den tidpunkt då den svarta triangeln och motiveringen togs med i produktinformationen. Mellan 2014 och 2017 angav i genomsnitt åtta nationella behöriga myndigheter per år att de bedrev nya informationskampanjer.

20 nationella behöriga myndigheter angav att arbetsbelastningen hade ökat i samband med att symbolen för utökad övervakning infördes. I de fall där uppskattningar av den ökade tidsåtgången lämnades motsvarade den cirka 0,02–1 heltidsekvivalenter²⁸, men dock saknades information om ursprungliga resursrelaterade jämförelsetal. De främsta skälen till den ökade arbetsbelastningen var administrativa och tillsynsrelaterade uppgifter som signaldetektion, hantering av biverkningar, den ökade rapporteringen av biverkningar, webbplatsuppdateringar, frågehantering och andra tillsynsuppgifter (t.ex. olika försäljningstillstånd och granskning av utbildningsmaterial).

Tre nationella behöriga myndigheter framförde ytterligare synpunkter i undersökningen. En myndighet angav att det fanns indikationer på att vissa patienter avstår från att använda produkter som är föremål för utökad användning. En annan angav att man hade noterat att hälso- och sjukvårdspersonal kände till den svarta symbolen och att personalen särskilt rapporterar biverkningar av läkemedel som är föremål för utökad övervakning. Två nationella behöriga myndigheter reserverade sig i fråga om nyttan med systemet, framför allt när det gäller produkter som omfattas av villkoret om en säkerhetsstudie efter godkännandet.

²⁶ Hänskjutanden används för att hantera frågor kring ett läkemedels säkerhet eller nytta/risikförhållande. Säkerhetsprövning av signaler görs på grundval av artikel 31 eller 107 i i direktiv 2001/83/EG och artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

²⁷ *Work package 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 Tre nationella behöriga myndigheter angav att arbetsbelastningen hade ökat marginellt, medan fyra andra angav att den hade ökat med 0,5 dagar per månad, 1 heltidsekvivalent, 0,1 heltidsekvivalent respektive 150 timmar per år.

5.2 Synpunkter från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Prac rådfrågades om utkastet till rapporten från EMA/HMA om erfarenheten av utökad övervakning. Vid detta samråd tog vissa ledamöter upp problemen med att läkemedel som omfattas av villkoret om en säkerhetsstudie efter godkännandet automatiskt tas med i förteckningen. Kommittén angav att ytterligare säkerhetsövervakning, till exempel en säkerhetsstudie efter godkännandet, skulle införas som villkor om säkerhetsproblemet inte kan åtgärdas i tillräcklig grad genom rutiner som frivillig rapportering. Prac noterade även att det kan finnas fall där en viss produkt omfattas av villkoret om en säkerhetsstudie efter godkännandet, trots att andra liknande produkter inte gör det. I sådana fall är det bara det läkemedel som omfattas av villkoret om en säkerhetsstudie efter godkännandet som tas med i förteckningen för utökad övervakning. Det framkom att vissa nationella behöriga myndigheter har varit med om att patienter ifrågasätter den bristande konsekvensen, till exempel att vissa läkemedel i en grupp av läkemedel med samma substans uppfattas som ”säkrare” eftersom de inte försetts med en svart triangel. Prac ansåg att denna inkonsekvens kan underminera förtroendet för säkerhetsövervakningen i allmänhet och för den utökade övervakningen i synnerhet.

Prac menade att om statusen föremål för utökad övervakning tillämpas på aktiva substanser i stället för på enskilda läkemedel kan sådana situationer förhindras där flera produkter med samma aktiva substans har olika statusar i fråga om utökad övervakning. Vidare angav Prac att om utökad övervakning på substansnivå ansågs medföra andra utmaningar skulle man kunna lösa många av problemen genom att ta bort statusen föremål för utökad övervakning på produkter som blivit föremål för en studie.

5.3 Allmänna slutsatser i rapporten från EMA/HMA

De allmänna slutsatser som presenteras i rapporten om erfarenheten av utökad övervakning var att följande framgår av resultaten:

- *Det krävs både mer tid och mer information för att öka medvetenheten om utökad övervakning samt behovet av rapportering av biverkningar i allmänhet. Resultaten av EMA:s undersökning visar att vissa grupper har större kunskap om utökad övervakning än andra och att dessa uppgifter skulle kunna användas för att anpassa informationens innehåll och intensitet.*
- *EudraVigilance-analysen, där man undersökte i vilken mån statusen föremål för utökad övervakning hade någon inverkan på rapporteringen av biverkningar, var inte slutgiltig, och de kända, olikartade faktorer som påverkar rapporteringen av biverkningar ger upphov till tvivel om huruvida en längre period och ett större produkturval skulle möjliggöra upptäckt av att utökad övervakning påverkar rapporteringen av biverkningar och signaldetektion, om sådana effekter finns.*
- *Att göra villkoret om säkerhetsstudie efter godkännandet till ett automatiskt kriterium för utökad övervakning innebär att många etablerade produkter tas med i förteckningen och detta är av begränsad nytta.*
- *Statusen föremål för ytterligare övervakning på produktnivå och villkoret om säkerhetsstudie efter godkännandet som automatiskt kriterium för utökad övervakning framhölls som de största problemen med utökad övervakning. Skälet till detta är de missförstånd som uppstår bland patienter samt hälso- och sjukvårdspersonal, till följd av situationer där flera produkter som innehåller samma aktiva substans har olika status i fråga om utökad övervakning. Denna inkonsekvens kan i de flesta fall åtgärdas genom att man tar bort villkoret om säkerhetsstudie efter godkännandet som automatiskt kriterium för utökad övervakning.*

- *Prac skulle gärna se en omprövning av tillämpningsområdet för utökad övervakning, särskilt när det gäller kravet att produkter som omfattas av villkoret om säkerhetsstudie efter godkännandet ska ingå.*

6. SLUTSATSER OCH REKOMMENDATIONER

I rapporten från HMA/EMA om medlemsstaternas och EMA:s erfarenhet av utökad övervakning ges en översikt över den erfarenhet som erhållits under de tre år som gått sedan den svarta triangeln infördes 2013.

När den svarta triangeln togs med i informationen om läkemedlen i fråga hade de nationella behöriga myndigheterna anordnat aktiviteter för att främja utökad övervakning och om vikten av att rapportera biverkningar i allmänhet.

När det gäller **medvetenheten** om utökad övervakning visar den rapporterade erfarenheten att de grupper som ingick i undersökningen, däribland patienter samt hälso- och sjukvårdspersonal, kände till det men i olika utsträckning. Den undersökning som gjordes bland patienter samt hälso- och sjukvårdspersonal visade att det finns missförstånd kring skälen till att ett läkemedel blir föremål för utökad övervakning. Enligt rapporten från HMA/EMA behövs mer tid och mer informationsverksamhet för att öka medvetenheten om utökad övervakning och skälen till att ett läkemedel tas med i förteckningen.

Kommissionen välkomnade verksamheterna i den gemensamma Scope-åtgärden. Genom detta projekt har det tagits fram en mängd material som kan bidra till en ökad medvetenhet om hur man rapporterar biverkningar förknippade med användningen av ett läkemedel.²⁹

Rekommendation 1 – Medlemsstaterna och EMA uppmanas att fortsätta främja rapportering av biverkningar och utbyte av erfarenheter för att vidareutveckla bästa praxis.

När det gäller **effekten** av att ett läkemedel tas med på förteckningen för utökad övervakning var EudraVigilance-analysen, där man undersökte vilken effekt medtagandet av läkemedel på förteckningen för utökad övervakning fick för rapporteringen av biverkningar, inte slutgiltig. Dessutom kunde det inte fastställas huruvida statusen föremål för utökad övervakning har någon effekt på antalet signaler som utvärderats och bedömts av Prac eller på signalutfallet.

Som underlag för rapporten från HMA/EMA gjordes en undersökning bland medlemsstaterna, och där påpekar vissa att en följd av att sådana läkemedel som omfattas av en säkerhetsstudie efter godkännande tas med i förteckningen för utökad övervakning är att ett stort antal läkemedel som har funnits på marknaden i årtal blir föremål för utökad övervakning. Vissa medlemsstater ifrågasatte mervärdet i dessa fall och huruvida missförstånd kan finnas kring skälen till att den svarta triangeln finns med i produktinformationen. Vidare nämndes att det kan uppstå förvirring när produkter med samma aktiva substans inte alltid blir föremål för utökad övervakning. Frågan om huruvida förvirring har uppstått när det gäller produkter med samma aktiva substans ingick inte i de undersökningar som anges i rapporten.

Rekommendation 2 – Resultatet gör det inte möjligt att dra någon slutsats om hur utökad övervakning inverkar på rapporteringen eller upptäckten av biverkningar. Det rekommenderas att effekten ska fortsätta övervakas så att man kan förbättra faktaunderlaget inför en framtida översyn av systemet.

²⁹

Scope, verktygslåda för medvetenhet om biverkningar ("Awareness Levels Toolkit") – <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>.

När det gäller **tillämpningsområdet** för förteckningen för utökad övervakning angav Prac att man stöder en omprövning av skyldigheterna att tillämpa utökad övervakning, särskilt kravet att produkter som omfattas av villkoret om en säkerhetsstudie efter godkännandet ska ingå.

Kommissionen noterar att vissa medlemsstater har framfört iakttagelser och problem kring skälen till att läkemedel tas med i förteckningen för utökad övervakning, särskilt sådana som omfattas av villkoret om säkerhetsstudie efter godkännandet, och att Prac stöder en omprövning av i vilka fall utökad övervakning ska tillämpas.

Kommissionen anser inte att dessa problem kräver någon omedelbar översyn av lagstiftningen, men att det inför framtida översyner kan vara lämpligt med faktaunderlag om genomförandet och effekten av utökad övervakning.

Rekommendation 3 – Behöriga myndigheter uppmanas att fortsätta inhämta uppgifter om genomförandet av utökad övervakning så att en ytterligare bedömning kan göras i ett senare skede av vilka kunskaper som finns om utökad övervakning och vilken effekt detta får för läkemedel med samma aktiva substans, samt erfarenheten av läkemedel som blivit föremål för säkerhetsbedömning efter granskning.