1. Ievads

Eiropas Savienībā, iekams cilvēkiem paredzētas zāles tiek reģistrētas valsts vai ES līmenī, tām tiek veiktas stingras pārbaudes un tiek novērtēta to kvalitāte, iedarbīgums un drošums. Pēc laišanas tirgū zāļu drošumu turpina uzraudzīt farmakoviglances sistēmas ietvaros. Tas nozīmē, ka tiek ātri atklāts, novērtēts un izprasts jebkas, kas ietekmē zāļu drošuma profilu. Var tikt īstenoti piemēroti pasākumi, lai risinātu problēmas un nodrošinātu sabiedrības un pacientu veselību.

Regula (EK) Nr. 726/2004[[1]](#footnote-1) un Direktīva 2001/83/EK[[2]](#footnote-2) paredz ES tiesisko regulējumu attiecībā uz cilvēkiem paredzētu zāļu farmakovigilanci. Noteikumi par farmakovigilanci tika grozīti 2010.[[3]](#footnote-3) un 2012. gadā[[4]](#footnote-4). Izmaiņu rezultātā visu pušu uzdevumi un pienākumi tika izklāstīti proaktīvā un samērīgā riska pārvaldības sistēmā. Tika stiprināta saikne starp drošuma novērtējumiem un regulatīvu darbību, kā arī pārredzamība, saziņa un pacientu iesaiste. Šis ziņojums apraksta pieredzi, kas gūta saistībā ar papildu uzraudzību: farmakovigilances darbību konkrētu aspektu, kuru ieviesa tiesību aktu pārskatīšanas laikā[[5]](#footnote-5).

Dažu zāļu gadījumā ir ierobežota klīniskā izpēte, jo, piemēram, ir ierobežots pacientu skaits un pieejamie pierādījumi. Pieredze, kas gūta lietošanā reālos apstākļos, var papildināt klīniskajā izpētē gūtos pierādījumus. Papildu uzraudzības mērķis ir uzlabot zāļu blakusparādību (*ADR*) paziņošanu par zālēm, kurām ir mazāk attīstīta klīnisko pierādījumu bāze. Galvenie mērķi ir ievākt informāciju pēc iespējas agrīnākā posmā, lai iegūtu papildu informāciju par šo zāļu drošu un efektīvu lietošanu un to ieguvumu un riska profilu ikdienas medicīniskajā praksē.

Ar 2010. gada pārskatīšanu[[6]](#footnote-6) tika ieviesta papildu uzraudzība attiecībā uz konkrētām zālēm un obligātajā piemērošanas jomā tika iekļautas jaunas bioloģiskas izcelsmes zāles un zāles, kas satur jaunu aktīvo vielu. Zāles, uz kurām attiecina papildu uzraudzību, zāļu aprakstā apzīmē ar melnu simbolu (melns apgriezts trijstūris)[[7]](#footnote-7).

Savukārt 2012. gadā[[8]](#footnote-8) tika paplašināta obligātā piemērošanas joma, lai aptvertu zāles, uz kurām attiecas konkrēti pēcreģistrācijas pienākumi. Tolaik dažas dalībvalstis izteica iebildumus pret obligātās piemērošanas jomas paplašināšanu. Tādēļ Komisija tika lūgta iesniegt Eiropas Parlamentam un Padomei ziņojumu par papildu uzraudzības saraksta izmantošanu[[9]](#footnote-9).

Dalībvalstis un Eiropas Zāļu aģentūra (*EMA*) informāciju par zāļu papildu uzraudzības īstenošanas gaitā gūto pieredzi savāca, izmantojot:

1. apsekojumu, kurā novērtēja pacientu un veselības aprūpes speciālistu informētību par melno simbolu un papildu uzraudzības jēdzienu;
2. *EMA* pieredzi saistībā ar papildu uzraudzības saraksta izmantošanu un pētījumu par to, vai zāļu iekļaušana sarakstā ietekmēja ziņošanu par to *ADR*;
3. apsekojumu, kura mērķis bija izprast dalībvalstu pieredzi saistībā ar papildu uzraudzību.

Šā ziņojuma pamatā galvenokārt izmantots zāļu aģentūru vadītāju un *EMA* kopīgs ziņojums, kurš izstrādāts, pamatojoties uz minētajiem apsekojumiem un analīzi[[10]](#footnote-10).

2. Vispārīga informācija

Zāļu drošumu uzrauga visā to aprites ciklā, un uzraudzība ietver informācijas ievākšanu par varbūtējām *ADR* (blakusparādībām). *EMA* atbild par [*EudraVigilance*](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance) izstrādi un uzturēšanu; tā ir IT sistēma, kurā tiek pārvaldīta un analizēta informāciju par Eiropas Ekonomikas zonā (EEZ) atļautu zāļu varbūtējām *ADR*[[11]](#footnote-11).

Jauno farmakovigilances noteikumu īstenošanas ietvaros 2013. gadā ieviesa jaunu sistēmu tādu zāļu marķēšanai, kuras uzrauga īpaši rūpīgi, kas parasti ir tādēļ, ka par tām ir pieejams mazāk informācijas. Šīs zāles apraksta kā zāles, kurām piemēro “papildu uzraudzību”.

Zāles, kurām piemēro papildu uzraudzību, marķē ar apgrieztu melnu trijstūri (ko tiesību aktos sauc par melno simbolu), un šādu zāļu aprakstā iekļauj skaidrojumu[[12]](#footnote-12). Piemēram, lietošanas instrukcijā iekļauj šādu tekstu:

 Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi var ātri pamanīt jaunu informāciju par drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām blakusparādībām, ar ko saskaraties. Sk. 4. iedaļas beigas, lai uzzinātu, kā ziņot par blakusparādībām.

*EMA* publicē to zāļu sarakstu, kurām piemēro papildu uzraudzību, un sarakstu reizi mēnesī atjaunina, lai iekļautu jaunas zāles un jebkādas sarakstā iekļauto zāļu uzraudzības statusa izmaiņas[[13]](#footnote-13).

Lai palīdzētu dalībvalstīm īstenot jaunos farmakovigilances noteikumus, Komisija finansēja kopīgu rīcību sadarbības stiprināšanai attiecībā uz farmakovigilances nodrošināšanu Eiropā (*SCOPE*)[[14]](#footnote-14). *SCOPE* ietvaros apkopoja informāciju un zinātību par to, kā dalībvalstu regulējošās iestādes īsteno savas valsts farmakovigilances sistēmas, un izstrādāja dažādus instrumentus labākās prakses veicināšanai[[15]](#footnote-15).

*EMA* izstrādātajās “*Pamatnostādnēs par labu farmakoloģiskās uzraudzības praksi (GVP): X modulis — papildu uzraudzība*” ir skaidroti vispārīgie principi, kas attiecas uz papildu uzraudzības statusa piešķiršanu zālēm, saziņas un pārredzamības aspekti, kā arī aprakstīta ES tīkla darbība saistībā ar papildu uzraudzības pārraudzību[[16]](#footnote-16).

2.1. Kurām zālēm piemēro papildu uzraudzību?

Papildu uzraudzības pienākuma obligātā piemērošanas joma, ko noteica tiesību aktu 2010. gada pārskatīšanā, attiecas uz nosaukumiem un aktīvajām vielām:

* zālēm, kuras reģistrētas Savienībā un kuras satur jaunu aktīvo vielu, kas līdz 2011. gada 1. janvārim nebija nevienu Savienībā reģistrētu zāļu sastāvā;
* jebkurām bioloģiskas izcelsmes zālēm, kuras reģistrētas pēc 2011. gada 1. janvāra.

Tiesību aktu 2012. gada pārskatīšanas laikā papildu uzraudzības saraksta obligātās piemērošanas jomu paplašināja, iekļaujot konkrētas zāles, uz kurām attiecas īpaši pēcreģistrācijas pienākumi, proti:

* zāles, par kurām tirdzniecības atļaujas piešķiršanas laikā vai pēc reģistrācijas tika prasīts pēcreģistrācijas uzraudzības pētījums (*PASS*);
* zāles, kurām piešķirta tirdzniecības atļauja ar nosacījumiem (*CMA*);
* zāles, kuras reģistrētas izņēmuma kārtā;
* zāles, kuras reģistrētas ar pienākumu stingrāk reģistrēt/uzraudzīt varbūtējās *ADR*.

Tiesību aktos ir arī paredzēta iespēja sarakstā iekļaut zāles, kurām tiek piemēroti citi nosacījumi un uz kurām attiecas tā sauktā papildu uzraudzības “neobligātā piemērošanas joma”[[17]](#footnote-17). To var darīt pēc Komisijas vai valsts kompetentās iestādes pieprasījuma pēc apspriešanās ar Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju (*PRAC*). Pieredzes pārskata laikposmā, uz ko attiecas šis ziņojums, šī iespēja nav izmantota.

Principā papildu uzraudzības statuss ir ierobežots laikā. Termiņš ir 5 gadi zālēm, kuras iekļautas, pamatojoties tikai uz to, ka tās ir jaunas bioloģiskas izcelsmes zāles vai satur jaunu aktīvo vielu. Citos gadījumos šis laiks beidzas, kad ir izpildīti visi nosacījumi iekļaušanai papildu uzraudzības sarakstā. Kad uz zālēm papildu uzraudzība vairs neattiecas, melno simbolu izņem no zāļu apraksta.

Papildu uzraudzība attiecas tikai uz tām zālēm, kas ir konkrēti minētas sarakstā. Tas nozīmē, ka zālēm, kuras nav konkrēti minētas, nepiemēro papildu uzraudzību, pat ja tām ir tāda pati aktīvā viela un indikācijas kā sarakstā iekļautām zālēm.

Saraksta pirmo redakciju publicēja 2013. gada aprīlī, un tajā bija 105 zāles. Savukārt 2016. gada decembrī[[18]](#footnote-18) sarakstā kopā bija 2099 zāles (plašāku informāciju skatīt 4.1. iedaļā).

3. Sabiedrības informētība par papildu uzraudzības jēdzienu

*EMA* 2017. gadā veica sabiedriskās domas apsekojumu, lai izprastu, kāda ir informētība par zāļu blakusparādību paziņošanu, tostarp arī par zālēm, kurām piemēro papildu uzraudzību[[19]](#footnote-19).

Kopā no EEZ valstīm saņēma 2862 atbildes un no valstīm, kas nav EEZ valstis, saņēma 56 atbildes (kopā 2918). Veselības aprūpes speciālisti veidoja 53 % no respondentiem, bet 47 % respondentu nebija veselības aprūpes speciālisti (t. i., tie bija pacienti vai sabiedrības pārstāvji).

Veselības aprūpes speciālistu grupā 85 % bija pamanījuši vismaz vienu *ADR*, un 76 % no tiem bija paziņojuši vismaz vienu *ADR*. To respondentu grupā, kas nav veselības aprūpes speciālisti, 67 % bija pamanījuši vismaz vienu *ADR*, un 73 % no tiem bija paziņojuši vismaz vienu *ADR*.

Kopumā 88 % no respondentiem norādīja, ka noteikti vai visticamāk ziņotu par tādu zāļu *ADR*, kas apzīmētas ar melno trijstūri (t. i., kam tiek piemērota papildu uzraudzība). Ņemot vērā sniegto informāciju par pieredzi saistībā ar ziņošanu par *ADR*, no 227 respondentiem, kuri bija ziņojuši par tādu zāļu *ADR*, kas apzīmētas ar melno trijstūri, 37 % norādīja, ka melnais trijstūris bija ietekmējošs faktors. Neziņošanai par *ADR* tika norādīti šādi iemesli: šāda *ADR* bija jau norādīta (28 %); tā nebija smaga *ADR* (15 %); nepārliecinātība par to, vai *ADR* bija saistīta ar zālēm (13 %); praktiski/tehniski/citi iemesli (18 %).

No visiem respondentiem 51 % norādīja, ka bija redzējuši melno trijstūri un pievienoto paziņojumu. Lielāko informētību apliecināja farmaceiti (83 %), savukārt mazāko — pacienti (30 %). Lielākā daļa (83 %) norādīja, ka izprot melnā trijstūra/pievienotā paziņojuma nozīmi. Tomēr saistībā ar atbildi uz jautājumu par to, ko nozīmē melnais trijstūris un pievienotais paziņojums, *EMA* novērtēja, ka 53 % respondentu ir pieņemama izpratne, savukārt 17 % nav šo jēdzienu sapratuši pareizi[[20]](#footnote-20). Atbildēs, kuras novērtēja kā “nepareizu izpratni”, visbiežāk minētie melnā trijstūra norādīšanas iemesli bija bažas par drošumu vai nepietiekami drošuma dati.

No visiem apsekojuma respondentiem 36 % apliecināja pieņemamu izpratni. Dažādās respondentu grupās bija vērojams atšķirīgs izpratnes līmenis. Augstākais tas bija farmaceitu vidū (45 %), zemākais — medmāsu vidū (23 %). Gandrīz pusei respondentu (48 %), kuri bija iepriekš redzējuši melno trijstūri, bija “pieņemama” izpratne; salīdzinājumam — no tiem, kas to nebija iepriekš redzējuši, pieņemama izpratne bija 24 %.

Zāļu aģentūru vadītāju un *EMA* ziņojumā tika minēts 2016. gada apsekojums, ko veica Eiropas Reto slimību organizācija (*EURORDIS*) un kas attiecās uz jaunās farmakovigilances sistēmas nozīmi pacientiem[[21]](#footnote-21). *EURORDIS* apsekojums liecina, ka 61 % pacientu ir saskārušies ar *ADR* un ka 84 % no tiem ir ziņojuši par *ADR*. Apsekojuma ietvaros 20 % pacientu norādīja, ka ir redzējuši melnu trijstūri.

Īrijā tika apsekota[[22]](#footnote-22) veselības aprūpes speciālistu informētība par bioloģiskas izcelsmes zāļu farmakoloģisko uzraudzību[[23]](#footnote-23). Lielākā daļa aptaujāto veselības aprūpes speciālistu bija informēti par papildu uzraudzības jēdzienu (82 %). Farmaceitu vidū informēti bija 94 %, savukārt ārstu un medmāsu vidū — 73 %. To vidū, kuri bija informēti par papildu uzraudzības jēdzienu, informētību par melno trijstūri apliecināja 88 % farmaceitu un 30 % ārstu un medmāsu.

4. Ietekme uz blakusparādību uzraudzību

4.1. Papildu uzraudzības saraksts

Balstoties kas gūta pieredzi laikā no 2013. gada aprīļa līdz 2016. gada decembrim, *EMA* izskatīja, vai zāļu iekļaušana papildu uzraudzības sarakstā ietekmē ziņošanu par *ADR*.

Papildu uzraudzības saraksta pirmo redakciju publicēja 2013. gada aprīlī, un tajā bija 105 zāles (centralizēti reģistrēto zāļu (CRZ) skaits sarakstā bija 101, un tajā bija iekļautas arī 4 zāles, kas nav CRZ). Sarakstā iekļāva šādu iemeslu dēļ: jauna aktīvā viela (JAV)[[24]](#footnote-24) — 70 %; jaunas bioloģiskas izcelsmes zāles — 2 %; uzlikts *PASS* — 8 %; tirdzniecības atļauja piešķirta izņēmuma kārtā vai ar nosacījumiem — 21 %.

Savukārt 2016. gada decembrī sarakstā kopā bija 2099 zāles (273 CRZ un 1826 zāles, kas nav CRZ), kuras bija sadalītas galvenajā sarakstā, kurā norādīts 301 medikaments, un 13 pielikumos, kuros norādītas 1798 zāles. Katrā pielikumā bija norādītas zāles ar vienādu aktīvo vielu, kam pēc ES pārbaudes par attiecīgo aktīvo vielu drošumu ticis uzlikts *PASS*. Sarakstā iekļāva šādu iemeslu dēļ: JAV — 9 %; jaunas bioloģiskas izcelsmes zāles — 2 %; uzlikts *PASS* — 88 %; tirdzniecības atļauja piešķirta izņēmuma kārtā vai ar nosacījumiem — 1 %. Tomēr, ja katru no pielikumiem uzskata par vienu galvenā saraksta ierakstu (kopā 314 zāles), iekļaušanas iemesli būtu šādi: JAV — 63 %; jaunas bioloģiskas izcelsmes zāles — 15 %; uzlikts *PASS* — 18 %; tirdzniecības atļauja piešķirta izņēmuma kārtā vai ar nosacījumiem — 5 %. 2016. gada decembra sarakstā lielākā daļa (87 %) zāļu bija zāles, kas nav CRZ, un iemesls bija tas, ka uz lielu skaitu valsts līmenī reģistrēto zāļu, kurām attiecina uzliktu *PASS*.

4.2. Ziņošana par tādu zāļu blakusparādībām (*ADR*), kam tiek piemērota papildu uzraudzība

Papildu uzraudzības galvenais mērķis ir uzlabot ziņošanu par blakusparādībām (*ADR*). *EMA* izskatīja, vai *ADR* ziņojumi datubāzei *EudraVigilance* (*EV*) mainījās pēc zāļu iekļaušanas papildu uzraudzības sarakstā.

*EMA* veica analīzi par 2015. gada decembra papildu uzraudzības sarakstā iekļautajām zālēm, jo tādējādi vismaz 12 mēnešu garumā varēja veikt izpēti attiecībā uz *ADR* ziņošanu papildu uzraudzības piemērošanas laikā. Galīgajā analīzē ietvēra tikai tās zāles, par kurām EEZ teritorijā mēnesī bija saņemti vismaz 10 *ADR* ziņojumi. *EMA* izskatīja *ADR* ziņojumus par 11 zālēm 12 mēnešu laikposmā pirms un 12 mēnešu laikposmā pēc to iekļaušanas papildu uzraudzības sarakstā.

*EMA* informēja, ka tajā, kā pēc iekļaušanas sarakstā mainījās *ADR* ziņojumi, nevarēja novērot vienveidību. No piecām zālēm, kas satur JAV, attiecībā uz divām atklājās statistiski būtisks *ADR* ziņojumu skaita pieaugums pēc iekļaušanas sarakstā, savukārt pārējās neuzrādīja būtiskas izmaiņas. No sešām zālēm, kas sarakstā tika iekļautas *PASS* dēļ, nekādas ziņošanas izmaiņas neatklājās attiecībā uz trim zālēm, savukārt trīs zāļu gadījumā *ADR* ziņojumu skaits būtiski samazinājās.

*EMA* norādīja, ka pētījumam bija vairāki ierobežojumi, piemēram, ierobežotās datu kopas (11 zāles) un novērošanas laikposma ilguma (līdz 24 mēnešiem) dēļ. Analīzē nevarēja ņemt vērā no laika atkarīgus jaucējfaktorus, un aprēķinos izmantotie pieņēmumi varēja ietekmēt rezultātus. Iespējas atklāt ziņošanas prakses izmaiņas bija ierobežotas.

Rezumējot *EMA* norādīja, ka ir pierādījumi, kas liecina, ka varētu būtu palielinājies ziņojumu skaits attiecībā uz dažām zālēm, kuras satur JAV. Nebija nekādu pierādījumu, kas liecinātu, ka papildu uzraudzība palielina ziņojumu skaitu par tādu zāļu *ADR*, uz kurām attiecina uzliktu *PASS*. *EMA* atzīmēja, ka analīze ietvēra nelielu zāļu apakškopu un, iespējams, bija nepilnīga, tādēļ rezultāti ir jāinterpretē piesardzīgi. Turklāt *EMA* norādīja, ka *ADR* ziņojumu skaits var būt palielinājies citu, ar iekļaušanu papildu uzraudzības sarakstā nesaistītu faktoru dēļ.

*EMA* un zāļu aģentūru vadītāju ziņojumā ir secināts: “*Ja analīze būtu atklājusi ievērojamu un pastāvīgu ADR ziņojumu skaita pieaugumu, būtu pamatoti secināt, ka papildu uzraudzība vairo ziņošanu par šīm zālēm. Tomēr nepastāvīgie un neizteiktie rezultāti kombinācijā ar zināmajiem un būtiski atšķirīgajiem ārējiem faktoriem, kas ietekmē ziņošanu par ADR, liek domāt, ka pat ar lielāku paraugkopu un ilgāku izpētes laiku iespējamība galīgi pierādīt cēloņsakarību starp papildu uzraudzību un ziņojumu skaita pieaugumu ir maz ticama.*”

4.3. Papildu uzraudzības statusa ietekme uz zāļu drošuma signāliem

Drošuma signāls ir informācija par jaunu vai zināmu nevēlamu notikumu, ko var būt izraisījušas zāles un par ko vajadzīga papildu izpēte[[25]](#footnote-25). *EMA* izskatīja, vai zāļu iekļaušana papildu uzraudzības sarakstā ietekmēja ar tām saistīto drošuma signālu atklāšanu un pārvaldību. Laikā no 2013. gada aprīļa līdz 2016. gada decembrim PRAC novērtēja 269 signālus, no kuriem 58 attiecās tikai uz aktīvajām vielām zālēs, kam tiek piemērota papildu uzraudzība, savukārt 26 signāli attiecās uz vairākām zālēm, no kurām dažas bija iekļautas papildu uzraudzības sarakstā.

No 58 signāliem (21 %), kas attiecās uz aktīvajām vielām tikai tādās zālēs, kurām tiek piemērota papildu uzraudzība, 78 % bija saistīti ar zālēm, kas satur JAV, 19 % bija par zālēm, kam ir uzlikts *PASS*, un 3 % attiecās uz zālēm, kuru tirdzniecības atļauja bija piešķirta izņēmuma kārtā vai ar nosacījumiem.

Četros gadījumos (7 %) bija uzsākta drošuma pārbaude (pārvērtēšana)[[26]](#footnote-26) attiecībā uz signāliem, kas saistīti ar zālēm, kuras ir iekļautas papildu uzraudzības sarakstā, savukārt saistībā ar zālēm, kas nav šajā sarakstā, drošuma pārbaude bija sākta 2 gadījumos (1 %). Tiešu paziņojumu, kas paredzēts veselības aprūpes speciālistiem (DHPC), ieteica attiecībā uz 7 % novērtēto signālu saistībā ar zālēm, kuras ir iekļautas papildu uzraudzības sarakstā, un attiecībā uz 5 % signālu par zālēm, kas nav šajā sarakstā. Tomēr *EMA* norādīja, ka jebkādas atšķirības ir jāvērtē piesardzīgi. Runājot par zāļu apraksta atjaunināšanu — to attiecināja uz 38 % novērtēto zāļu, kuras ir iekļautas papildu uzraudzības sarakstā, un uz 49 % zāļu, kas nav šajā sarakstā. *EMA* secināja, ka zāļu, kurām tiek piemērota papildu uzraudzība, un zāļu, kurām papildu uzraudzība netiek piemērota, signālu rezultāti bija līdzīgi un ka nav iespējams konstatēt, vai papildu uzraudzības statuss ietekmē signālu rezultātus.

5. Valstu pieredze saistībā ar papildu uzraudzību

5.1. Dalībvalstu pieredze

Kopīgās rīcības *SCOPE* ietvaros tika izskatīta dalībvalstu pieredze saistībā ar *ADR* apkopošanu, tostarp arī papildu uzraudzību[[27]](#footnote-27). Atklājās, ka 60 % dalībvalstu nekā īpaši neidentificē *ADR* ziņojumus par zālēm, kam tiek piemērota papildu uzraudzība.

Atsevišķā 2017. gada apsekojumā *EMA* lūdza dalībvalstīm aprakstīt to pieredzi saistībā ar papildu uzraudzību. Divdesmit sešas valstu kompetentās iestādes sniedza atbildes uz apsekojuma jautājumiem, un visas bija īstenojušas vismaz vienu papildu uzraudzības jēdzienu popularizējošu pasākumu. Divdesmit piecām valstu kompetentajām iestādēm šādas iniciatīvas bija 2013. gadā, proti, laikā, kad melno trijstūri un pievienoto paziņojumu iekļāva zāļu aprakstā. No 2014. līdz 2017. gadam vidēji astoņas valstu kompetentās iestādes gadā ziņoja par jauniem komunikācijas pasākumiem.

Divdesmit valsts kompetentās iestādes ziņoja, ka saistībā ar papildu uzraudzības simbola ieviešanu ir pieaugusi darba slodze. Gadījumos, kad tika aplēsts šis papildu laiks, tika minēts aptuveni 0,02–1 pilnslodzes ekvivalents[[28]](#footnote-28), kaut arī nebija pieejama informācija par resursu sākotnējo bāzi. Galvenie minētie darba slodzes pieauguma iemesli bija administratīvie un regulatīvie uzdevumi, piemēram, signālu apzināšanas darbības; *ADR* pārvaldība; no *ADR* ziņojumu skaita pieauguma izrietošie pienākumi; tīmekļa vietņu atjaunināšana; atbildēšana uz jautājumiem; citi regulatīvie uzdevumi (piemēram, tirdzniecības atļaujas variācijas, izglītojošu materiālu pārskatīšana).

Apsekojuma ietvaros papildu piezīmes iesniedza trīs valsts kompetentās iestādes. Viena no tām norādīja, ka ir pazīmes, kas liecina, ka daži pacienti, iespējams, atturas no tādu zāļu lietošanas, kurām tiek piemērota papildu uzraudzība. Kāda cita norādīja, ka veselības aprūpes speciālistu vidū ir novērota informētība par melno simbolu un ka veselības aprūpes speciālisti ziņo tieši par tādu zāļu *ADR*, kam tiek piemērota papildu uzraudzība. Divas valstu kompetentās iestādes pauda šaubas par šīs shēmas lietderīgumu, it sevišķi attiecībā uz zālēm, kam ir uzlikts *PASS*.

5.2. Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas viedokļi

Ar PRAC apspriedās saistībā ar *EMA* un zāļu aģentūru vadītāju ziņojuma projektu par pieredzi, kas gūta papildu uzraudzības gaitā. Apspriešanās laikā daži no locekļiem pauda bažas par uzliktu *PASS* kā obligātu faktoru attiecībā uz zāļu iekļaušanu sarakstā. Komiteja norādīja, ka farmakovigilances papildu darbības, piemēram, *PASS*, tiktu uzliktas, ja drošuma problēmjautājumu risināšanai nepietiktu ar parastiem pasākumiem, piemēram, spontānu ziņošanu. *PRAC* arī atzīmēja, ka ir iespējami gadījumi, kuros *PASS* var uzlikt vienām zālēm, lai gan citām līdzīgām zālēm *PASS* nav uzlikts. Šādos gadījumos papildu uzraudzības sarakstā tiktu iekļautas tikai tās zāles, kurām ir *PASS*. Tika minēts, ka dažas valstu kompetentās iestādes ir saskārušās ar gadījumiem, kuros pacienti pauž bažas par konsekvences trūkumu, piemēram, ka no vienādu vielu saturošām zālēm dažas tiek uzskatītas par “drošākām”, jo nav apzīmētas ar melno trijstūri. *PRAC* pauda viedokli, ka šāda nekonsekvence var iedragāt uzticēšanos farmakovigilances sistēmai kopumā un it sevišķi papildu uzraudzībai.

PRAC pauda, ka situācijas, kurās vairākām vienu un to pašu aktīvo vielu saturošām zālēm ir atšķirīgs papildu uzraudzības statuss, drīzāk novērstu papildu uzraudzības statusa piemērošana aktīvās vielas, nevis atsevišķu zāļu līmenī. Tāpat tika norādīts, ka, ja tiek uzskatīts, ka vielas līmenī notiekoša papildu uzraudzība radītu citas problēmas, daudzus no sarežģījumiem varētu atrisināt, atceļot papildu uzraudzības statusu zālēm, par kurām pieprasīts pētījums.

5.3. Vispārējie secinājumi, kas izklāstīti zāļu aģentūru vadītāju un *EMA* ziņojumā

Zāļu aģentūru vadītāju un *EMA* ziņojumā par pieredzi saistībā ar papildu uzraudzību tika izklāstīti šādi vispārējie secinājumi par rezultātiem:

* *ir vajadzīgs gan vairāk laika, gan vairāk komunikācijas, lai vairotu informētību par papildu uzraudzību, kā arī par nepieciešamību pēc ADR ziņojumiem; EMA apsekojuma rezultāti liecina, ka dažās grupās zināšanas par papildu uzraudzību ir labākas nekā citās un ka šos datus varētu izmantot, lai pielāgotu informāciju un komunikācijas intensitāti;*
* *EudraVigilance analīze, kuras ietvaros izskatīja papildu uzraudzības statusa ietekmi uz ziņošanu par ADR, nav devusi pārliecinošus secinājumus, un zināmie atšķirīgie faktori, kas ietekmē ziņošanu par ADR, liek apšaubīt to, vai ilgāks laikposms un lielāka zāļu paraugkopa ļautu konstatēt papildu uzraudzības ietekmi uz ziņošanu par ADR un signālu apzināšanu, ja šāda ietekme pastāv;*
* *uzlikta PASS kā obligāta faktora ieviešana attiecībā uz papildu uzraudzību nozīmē, ka sarakstā tiek iekļautas daudzas jau plaši lietotas zāles, un tam nav sevišķi liela vērtība;*
* *tika uzsvērts, ka galvenie problēmjautājumi, kas saistīti ar papildu uzraudzības jēdzienu, ir papildu uzraudzības statuss zāļu līmenī un uzlikta PASS kā obligāta faktora ieviešana attiecībā uz papildu uzraudzību; tas tā ir tādēļ, ka pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem ir izveidojusies nepareiza izpratne, jo ir situācijas, kurās vairākām vienu un to pašu aktīvo vielu saturošām zālēm ir dažādi papildu uzraudzības statusi; lielāko daļu šādas nekonsekvences gadījumu varētu atrisināt, atceļot uzliktu PASS, kas ir obligāts papildu uzraudzības statusa faktors;*
* *PRAC atbalstītu papildu uzraudzības piemērošanas jomas pārskatīšanu, it sevišķi tādu zāļu obligātas iekļaušanas pārvērtēšanu, uz kurām attiecina uzliktu PASS.*

6. Secinājumi un ieteikumi

Zāļu aģentūru vadītāju un *EMA* ziņojumā par dalībvalstu un *EMA* pieredzi, kas gūta saistībā ar papildu uzraudzību, ir sniegts pārskats par pieredzi, kas trīs gadu garumā gūta pēc melnā trijstūra ieviešanas 2013. gadā.

Laikā, kad attiecīgo zāļu aprakstos tika ieviests melnais trijstūris, valstu kompetentās iestādes organizēja pasākumus, kuru mērķis bija popularizēt papildu uzraudzības jēdzienu un kopumā veicināt ziņošanu par *ADR*.

Kas attiecas uz **informētību** par papildu uzraudzību, saņemtā informācija par pieredzi, kas gūta saistībā ar papildu uzraudzību, liecina, ka apsekojumā aptaujātajām grupām, tostarp pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem, ir zināšanas par papildu uzraudzības jēdzienu, kaut arī izpratnes līmenis ir dažāds. Pacientu un veselības aprūpes speciālistu apsekojums parādīja, ka pastāv nepareiza izpratne attiecībā uz iemesliem, kuru dēļ zālēm piemēro papildu uzraudzību. Zāļu aģentūru vadītāju un *EMA* ziņojumā ir ierosināts, ka būtu vajadzīgs vairāk laika un vairāk komunikācijas pasākumu, lai vairotu informētību par papildu uzraudzību un iemesliem, kuru dēļ zāles tiek iekļautas šajā sarakstā.

Komisija atbalstīja kopīgās rīcības *SCOPE* pasākumus. Šajā projektā ir izstrādāti dažādi materiāli, kas var palīdzēt vairot informētību par to, kā ziņot par nevēlamiem notikumiem, kuri saistīti ar zāļu lietošanu[[29]](#footnote-29).

*1. ieteikums.* Dalībvalstis un *EMA* tiek mudinātas arī turpmāk veicināt ziņošanu par *ADR* un dalīties ar pieredzi, lai turpinātu pilnveidot labāko praksi.

Runājot par **ietekmi**, ko rada zāļu iekļaušana papildu uzraudzības sarakstā, jānorāda, ka *EV* analīze par to, kā iekļaušana papildu uzraudzības sarakstā ietekmē ziņošanu par *ADR*, nav devusi pārliecinošus secinājumus. Tāpat nebija iespējams secināt, ko papildu uzraudzības statuss ietekmē: to signālu skaitu, kurus validē un novērtē PRAC, vai signālu rezultātus.

Zāļu aģentūru vadītāju un *EMA* ziņojuma vajadzībām tika veikts dalībvalstu apsekojums, kura ietvaros daži respondenti minēja, ka zāļu, kam ir uzliktais *PASS*, iekļaušana papildu uzraudzības sarakstā noved pie tā, ka papildu uzraudzība tiek piemērota lielam skaitam zāļu, kuras ir bijušas tirgū jau daudzus gadus. Dažas dalībvalstis apšaubīja sistēmas pievienoto vērtību šādos gadījumos un minēja, ka var rasties nepareiza izpratne par to, kādēļ zāļu aprakstā tiek iekļauts melnais trijstūris. Tāpat tika minēts, ka var rasties neskaidrības gadījumos, kuros ne visām vienu un to pašu aktīvo vielu saturošām zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Ziņojumā minētie apsekojumi neietvēra jautājumu par to, vai pastāv kādas neskaidrības saistībā ar vienu un to pašu aktīvo vielu saturošām zālēm.

*2. ieteikums.* Pierādījumi neļauj izdarīt secinājumus par papildu uzraudzības ietekmi uz nevēlamu notikumu paziņošanu vai atklāšanu. Tiek ieteikts turpināt uzraudzīt šo ietekmi, lai nostiprinātu pierādījumu bāzi shēmas pārskatīšanai nākotnē.

Attiecībā uz papildu uzraudzības saraksta **piemērošanas jomu** *PRAC* pauda savu atbalstu papildu uzraudzības pienākumu tvēruma pārskatīšanai, it sevišķi attiecībā uz tādu zāļu obligātu iekļaušanu, uz kurām attiecina uzliktu *PASS*.

Komisija norāda, ka dažas dalībvalstis ir minējušas novērojumus un paudušas bažas par iemesliem, kuru dēļ zāles iekļauj papildu uzraudzības sarakstā, it sevišķi attiecībā uz zālēm, kurām ir uzliktais *PASS*, un ka *PRAC* atbalsta papildu uzraudzības obligātās piemērošanas jomas pārskatīšanu.

Komisija neuzskata, ka šo bažu dēļ būtu nekavējoties jāpārskata tiesību akti, taču nākotnē notiekošā tiesību aktu pārskatīšanā pierādījumus par papildu uzraudzības īstenošanu un ietekmi var uzskatīt par piemērotiem.

*3. ieteikums.* Kompetentās iestādes tiek aicinātas turpināt vākt datus par papildu uzraudzības īstenošanu, lai vēlākā posmā būtu iespējams detalizētāk novērtēt izpratni par papildu uzraudzību un tās ietekmi uz vienu un to pašu aktīvo vielu saturošām zālēm, kā arī pieredzi saistībā ar zālēm, kurām ir uzliktais *PASS*.

1. Eiropas Parlamenta un Padomes 2004. gada 31. marta Regula (EK) Nr. 726/2004, ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrēšanas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru (OV L 136, 30.4.2004., 1. lpp.). [↑](#footnote-ref-1)
2. Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīva 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm (OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.). [↑](#footnote-ref-2)
3. Regula (ES) Nr. 1235/2010 (OV L 348, 31.12.2010., 1. lpp.), Direktīva 2010/84/ES (OV L 348, 31.12.2010., 74. lpp.). [↑](#footnote-ref-3)
4. Regula (ES) Nr. 1027/2012 (OV L 316, 14.11.2012., 38. lpp.), Direktīva 2012/26/ES (OV L 299, 27.10.2012., 1. lpp.). [↑](#footnote-ref-4)
5. Jēdzienu “papildu uzraudzība” un tā piemērošanas jomu Regulas (EK) Nr. 726/2004 23. pantā ieviesa ar Regulu (ES) Nr. 1235/2010 un grozīja ar Regulu (ES) Nr. 1027/2012. [↑](#footnote-ref-5)
6. Regulas (ES) Nr. 1235/2010 1. panta 11. punktā ietvertais Regulas (EK) Nr. 726/2004 23. panta grozījums. [↑](#footnote-ref-6)
7. Melnais simbols” ir definēts Regulas (EK) Nr. 726/2004 23. pantā un Direktīvas 2001/83/EK 11. pantā. Ar Komisijas 2013. gada 7. marta Īstenošanas regulu (ES) Nr. 198/2013 par simbola izvēli tādu cilvēkiem paredzētu zāļu identificēšanai, kurām piemēro papildu uzraudzību (OV L 65, 8.3.2013., 17. lpp.), tika noteikts, ka tas ir apgriezts melns trijstūris. [↑](#footnote-ref-7)
8. Regulas (ES) Nr. 1027/2012 1. panta 4. punktā ietvertais Regulas (EK) Nr. 726/2004 23. panta grozījums. [↑](#footnote-ref-8)
9. Regulas (EK) Nr. 726/2004 23. panta 4.a punkts. [↑](#footnote-ref-9)
10. Eiropas Zāļu aģentūras un dalībvalstu kopīgs ziņojums Eiropas Komisijai par pieredzi saistībā ar to zāļu sarakstu, kurām piemēro papildu uzraudzību, EMA/153015/2018, 2018. gada 8. marts. [↑](#footnote-ref-10)
11. Datus no *EudraVigilance* publicē Eiropas datubāzē, kas veltīta ziņojumiem par varbūtējām zāļu blakusparādībām <http://www.adrreports.eu/>. [↑](#footnote-ref-11)
12. Brošūra par melno trijstūri: <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_lt.pdf>. [↑](#footnote-ref-12)
13. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring. [↑](#footnote-ref-13)
14. <http://www.scopejointaction.eu/>. [↑](#footnote-ref-14)
15. *Radecka, A., Loughlin, L., Foy, M. et al.*, *Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network:* *The SCOPE Joint Action* (Farmakovigilances spēju uzlabošana ES tiesiskajā regulējumā — kopīgā rīcība *SCOPE*), “*Drug Safety*” (2018. gads), 41: 1285. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0708-5>. [↑](#footnote-ref-15)
16. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf>. [↑](#footnote-ref-16)
17. Regulas (EK) Nr. 726/2004 23. panta 1.a punkts. [↑](#footnote-ref-17)
18. *EMA* pieredzes paziņošanas termiņš. [↑](#footnote-ref-18)
19. Plašai sabiedrībai šis apsekojums bija pieejams ES apsekojumu platformā *EUSurvey* 5 nedēļas laikā no 2017. gada septembra līdz oktobrim. Informāciju par apsekojumu izplatīja *EMA*, valstu kompetentās iestādes, veselības aprūpes speciālisti un pacientu organizācijas. [↑](#footnote-ref-19)
20. Pārējās atbildes novērtēja kā nepietiekamu informāciju, izpratnes trūkumu vai atbildes nesniegšanu. [↑](#footnote-ref-20)
21. *François Houÿez* prezentācija “*What does the new PhV* [*pharmacovigilance*] *system mean for patients in real life*?” (“Ko jaunā farmakovigilances sistēma nozīmē pacientiem?”) pieejama šeit:

<https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf>. [↑](#footnote-ref-21)
22. Pētījumu atbalstīja Veselības produktu regulatīvā iestāde, *Regulatory Science Ireland* un Korkas Universitātes koledža. [↑](#footnote-ref-22)
23. *J. O’Callaghan et al*, “*BioDrugs*” (2018. gads), 32:267-280. [↑](#footnote-ref-23)
24. Īpatsvarā, kurš apraksta iekļaušanu papildu uzraudzības sarakstā JAV dēļ, ietilpst visas zāles, kas satur jaunu aktīvo vielu. [↑](#footnote-ref-24)
25. “Signāls” ir definēts Komisijas Īstenošanas regulas (ES) Nr. 520/2012 19. pantā. [↑](#footnote-ref-25)
26. Pārvērtēšanas procedūras izmanto, lai reaģētu uz bažām par zāļu drošumu vai ieguvumu un riska līdzsvaru. Drošuma pārskatīšana pēc signālu saņemšanas balstās uz Direktīvas 2001/83/EK 31. vai 107.i pantu un Regulas Nr. 726/2004 20. pantu. [↑](#footnote-ref-26)
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>. [↑](#footnote-ref-27)
28. Trīs valsts kompetentās iestādes minēja mazu papildu darba slodzi, savukārt četras valstu kompetentās iestādes attiecīgi norādīja uz 0,5 dienām mēnesī, 1 pilnslodzes ekvivalentu (*FTE*), 0,1 *FTE* un 150 stundām gadā. [↑](#footnote-ref-28)
29. *SCOPE ADR* informētības materiālu kopums — <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>. [↑](#footnote-ref-29)