1. Introducción

En la UE, los medicamentos de uso humano se someten a rigurosos ensayos y evaluaciones de calidad, eficacia y seguridad antes de ser autorizados en cada Estado miembro o a escala de la UE. Una vez comercializados, su seguridad sigue siendo objeto de seguimiento mediante un sistema de farmacovigilancia. Esto significa que todo lo que afecte al perfil de seguridad de un medicamento puede detectarse, evaluarse y comprenderse rápidamente. Pueden adoptarse medidas adecuadas para gestionar este tema y garantizar la salud pública y la de los pacientes.

El Reglamento (CE) n.º 726/2004[[1]](#footnote-1) y la Directiva 2001/83/CE[[2]](#footnote-2) establecen el marco jurídico de la UE en materia de farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano. Las disposiciones sobre farmacovigilancia se modificaron en 2010[[3]](#footnote-3) y 2012[[4]](#footnote-4). Como consecuencia de estas modificaciones, las funciones y responsabilidades de todas las partes se describieron en el marco de un sistema de gestión de riesgos proactivo y proporcionado. Se reforzó el vínculo entre las evaluaciones de seguridad y las medidas reguladoras, así como la transparencia, la comunicación y la participación de los pacientes. El presente informe se refiere a la experiencia adquirida mediante el «seguimiento adicional», un aspecto específico de las actividades de farmacovigilancia que se introdujo mediante la revisión de la legislación[[5]](#footnote-5).

Para algunos medicamentos existen limitaciones en los ensayos clínicos, por ejemplo, debido a que el número de pacientes está restringido y las pruebas disponibles son limitadas. La experiencia del uso en el entorno real puede complementar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos. El propósito del seguimiento adicional es mejorar la notificación de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) respecto de fármacos cuya base empírica está menos desarrollada. El principal objetivo es recopilar información tan pronto como sea posible para contribuir a un uso seguro y eficaz de estos medicamentos y conocer su relación beneficio-riesgo cuando se utilicen en la práctica médica habitual.

La revisión de 2010[[6]](#footnote-6) introdujo un seguimiento adicional para determinados medicamentos y un ámbito de aplicación obligatorio para nuevos medicamentos biológicos o para aquellos que contienen un nuevo principio activo. Los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional se identifican mediante la inclusión de un «símbolo negro»[[7]](#footnote-7) (un triángulo negro invertido) en la información sobre el producto.

En 2012[[8]](#footnote-8) se amplió el ámbito de aplicación obligatorio para incluir los medicamentos con determinadas obligaciones posteriores a la autorización. En aquel momento, algunos Estados miembros expresaron reservas acerca de la ampliación del ámbito de aplicación obligatorio. Por lo tanto, se pidió a la Comisión que informase al Parlamento Europeo y al Consejo sobre la utilización de la lista de seguimiento adicional[[9]](#footnote-9).

Los Estados miembros y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recabaron información sobre la experiencia adquirida con la aplicación del seguimiento adicional de medicamentos a través de:

1. una encuesta para valorar el grado de conocimiento de los pacientes y los profesionales sanitarios sobre el símbolo negro y el concepto de seguimiento adicional;
2. la experiencia de la EMA en relación con el uso de la lista de seguimiento adicional y un estudio sobre si la inclusión de productos en la lista afectó a la notificación de sus reacciones adversas; y
3. una encuesta para comprender la experiencia de los Estados miembros en relación con el seguimiento adicional.

Un informe conjunto de los directores de las agencias de medicamentos y de la EMA sobre la base de estas encuestas y análisis constituye el fundamento principal de este informe[[10]](#footnote-10).

2. Antecedentes

La seguridad de los medicamentos se supervisa a lo largo de todo su ciclo de vida, incluida la recogida de información sobre las posibles reacciones adversas (efectos secundarios). La EMA es responsable del desarrollo y mantenimiento de [EudraVigilance](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance), un sistema informático de gestión y análisis de la información sobre las presuntas reacciones adversas a los medicamentos autorizados en el Espacio Económico Europeo (EEE)[[11]](#footnote-11).

Como parte de la implementación de las nuevas disposiciones de farmacovigilancia, en 2013 se aplicó el nuevo sistema de etiquetado de medicamentos que se están sometiendo a un seguimiento particularmente riguroso, generalmente porque hay menos información disponible sobre ellos. Estos medicamentos se clasifican en la categoría de sujetos a «seguimiento adicional».

Los medicamentos sujetos a seguimiento adicional incluyen un triángulo negro invertido (denominado símbolo negro en la legislación) y una exposición de motivos en la información sobre el producto[[12]](#footnote-12). Por ejemplo, en el prospecto se incluye lo siguiente:

 Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Usted puede contribuir comunicando las reacciones adversas que pudiera tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estas reacciones adversas.

La EMA publica una lista de medicamentos sujetos a seguimiento adicional que se actualiza mensualmente para incluir nuevos medicamentos, así como cualquier cambio en el control de los medicamentos de la lista[[13]](#footnote-13).

Para apoyar la aplicación de las nuevas disposiciones en materia de farmacovigilancia por parte de los Estados miembros, la Comisión ha financiado una acción conjunta sobre el refuerzo de la colaboración en materia de farmacovigilancia en Europa (SCOPE)[[14]](#footnote-14). SCOPE ha recopilado información y conocimientos técnicos sobre cómo los reguladores de los Estados miembros gestionan sus sistemas nacionales de farmacovigilancia y ha desarrollado una serie de herramientas para apoyar las mejores prácticas[[15]](#footnote-15).

Las *directrices sobre buenas prácticas de farmacovigilancia: Módulo X — Seguimiento adicional* elaboradas por la EMA explican los principios generales para asignar un seguimiento adicional a los medicamentos, los aspectos relativos a la comunicación y la transparencia, y una descripción del funcionamiento de la red de la UE en lo que respecta a la supervisión del seguimiento adicional[[16]](#footnote-16).

2.1 ¿Qué medicamentos están sujetos a un seguimiento adicional?

El ámbito de aplicación obligatorio en relación con el seguimiento adicional incluido en la revisión de la legislación que se realizó en 2010 se refiere a los nombres y los principios activos de:

* los medicamentos autorizados en la Unión que contengan un nuevo principio activo que, a 1 de enero de 2011, no estaba incluido en ningún medicamento autorizado en la Unión;
* cualquier medicamento biológico que haya sido autorizado después del 1 de enero de 2011.

Durante la revisión de la legislación realizada en 2012, se amplió el ámbito de aplicación obligatorio de la lista de seguimiento adicional a determinados medicamentos con obligaciones específicas posteriores a la autorización, a saber:

* productos a los que se impuso un estudio de seguridad posterior a la autorización en el momento de la autorización de comercialización o tras la concesión de una autorización;
* productos a los que se concedió una autorización condicional de comercialización;
* productos autorizados en circunstancias excepcionales;
* productos autorizados con obligaciones para un registro/seguimiento más estricto de las sospechas de RAM.

La legislación también prevé la posibilidad de incluir medicamentos sujetos a otras condiciones que entran en el denominado «ámbito opcional» de seguimiento adicional[[17]](#footnote-17). Esto puede hacerse a petición de la Comisión o de una autoridad nacional competente (ANC), previa consulta al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC). Esta opción no se utilizó durante el período de experiencia notificada.

En principio, el estatus de seguimiento adicional es de duración limitada. En el caso de productos incluidos únicamente por ser un nuevo medicamento biológico o por contener un nuevo principio activo, el período es de cinco años. En otros casos, el período termina una vez se han cumplido todas las condiciones que motivaron la inclusión en la lista de seguimiento adicional. Cuando los medicamentos ya no están sujetos a un seguimiento adicional, se elimina el símbolo negro de la información sobre el producto.

Solo aquellos medicamentos mencionados específicamente en la lista están sometidos a un seguimiento adicional. Esto significa que los medicamentos no mencionados específicamente no están sujetos a este tipo de seguimiento, aunque tengan el mismo principio activo y la misma indicación que los que están incluidos en la lista.

La primera versión de la lista se publicó en abril de 2013 e incluía 105 medicamentos. En diciembre de 2016[[18]](#footnote-18), la lista incluía un total de 2 099 medicamentos (para más detalles, véase la sección 4.1).

3. Sensibilización del público acerca del concepto de seguimiento adicional

En 2017, la EMA llevó a cabo una encuesta pública para conocer la percepción respecto a la notificación de las reacciones adversas a los medicamentos, incluidos los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional[[19]](#footnote-19).

Se recibieron 2 862 respuestas de países del EEE y 56 respuestas de países no pertenecientes al EEE (2 918 en total). El 53 % de los encuestados eran profesionales sanitarios, frente al 47 % que pertenecían a otras categorías (es decir, pacientes o ciudadanos).

Dentro del grupo de los profesionales sanitarios, el 85% había observado al menos una RAM y, de estos, el 76% había notificado al menos una. Por lo que respecta al grupo de los encuestados que no eran profesionales sanitarios, el 67% había experimentado al menos una RAM, y un 73 % de estos había notificado al menos una.

En general, el 88 % de los encuestados indicó que, bien con toda seguridad, o bien probablemente, informaría de una RAM en relación con un medicamento identificado con el triángulo negro (es decir, sujeto a seguimiento adicional). En cuanto a la experiencia comunicada en relación con la notificación de RAM se observa que, de los 227 encuestados que habían notificado una RAM respecto de un producto identificado con un triángulo negro, el 37 % indicó que el triángulo negro fue un factor influyente. Entre los motivos por los que no se informó de una RAM se encuentran los siguientes: ya figuraba en la lista (28 %); no fue grave (15 %); no estaba seguro de si la RAM estaba relacionada con el medicamento (13 %); razones prácticas, técnicas o de otro tipo (18 %).

De todos los encuestados, el 51 % indicó que había visto el triángulo negro y la declaración. El mayor grado de sensibilización se produjo entre los farmacéuticos (83 %), mientras que el grado de sensibilización más bajo se produjo entre los pacientes (30 %). La mayoría (83 %) indicó que entendían el significado del triángulo negro y la declaración adjunta; sin embargo, en respuesta a una pregunta en relación con la comprensión del triángulo negro y la declaración adjunta, la EMA consideró que un 53 % tenía una comprensión aceptable y un 17 % había malinterpretado el significado[[20]](#footnote-20). Entre las respuestas consideradas como «malentendidos», las cuestiones mencionadas con más frecuencia como explicación para la inclusión del triángulo negro hacían referencia a problemas de seguridad o a la falta de datos sobre seguridad.

Entre todos los participantes en la encuesta, el 36 % mostró una comprensión aceptable. El nivel de comprensión varió entre los grupos de encuestados. El valor más alto fue entre los farmacéuticos (45 %) y el más bajo entre los enfermeros (23 %). Casi la mitad de los encuestados (48 %) que habían visto anteriormente el triángulo negro tenían una comprensión «aceptable», frente al 24 % de aquellos que no lo habían visto antes.

El informe de los directores de las agencias de medicamentos y de la EMA hacía referencia a una encuesta de 2016 realizada por la Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) sobre el significado del nuevo sistema de farmacovigilancia para los pacientes[[21]](#footnote-21). Según la encuesta de EURORDIS, el 61 % de los pacientes experimentaron una RAM, y de ellos el 84 % la notificaron. En el marco de la encuesta, el 20% de los pacientes notificó que había visto un triángulo negro.

En Irlanda se llevó a cabo un estudio[[22]](#footnote-22) sobre la sensibilización de los profesionales sanitarios en materia de farmacovigilancia de medicamentos biológicos[[23]](#footnote-23). La mayoría de los profesionales sanitarios encuestados conocía el concepto de seguimiento adicional (82 %). Entre los farmacéuticos, el 94 % lo conocía, frente al 73 % en el caso de médicos y enfermeros. Entre los que conocían el concepto de seguimiento adicional, el 88 % de los farmacéuticos conocía el triángulo negro, mientras que en el caso de los médicos y enfermeros este porcentaje se situaba en el 30 %.

4. Incidencia en el seguimiento de los efectos secundarios

4.1 La lista de seguimiento adicional

Sobre la base de la experiencia adquirida entre abril de 2013 y diciembre de 2016, la EMA analizó si la inclusión de un medicamento en la lista de seguimiento adicional afectaba a la notificación de reacciones adversas.

La primera versión de la lista de seguimiento adicional se publicó en abril de 2013 e incluía 105 medicamentos [101 medicamentos autorizados por procedimiento centralizado (APC) y 4 medicamentos no APC]. Las razones de su inclusión en la lista fueron las siguientes: nuevo principio activo[[24]](#footnote-24) (70 %); nuevo medicamento biológico (2 %); existencia de un estudio de seguridad posterior a la autorización impuesto (8 %); y autorización de comercialización concedida en circunstancias excepcionales o autorización condicional de comercialización (21 %).

En diciembre de 2016, la lista incluía un total de 2 099 medicamentos (273 APC y 1 826 no APC) repartidos en una lista principal que contenía 301 medicamentos y 13 anexos con 1 798 medicamentos. Cada anexo incluía los medicamentos con el mismo principio activo para los que se había impuesto un estudio de seguridad posterior a la autorización como resultado de un estudio de la UE sobre la seguridad de los principios activos en cuestión. Las razones de su inclusión en la lista fueron los siguientes: nuevo principio activo (9 %), nuevo medicamento biológico (2 %), existencia de un estudio de seguridad posterior a la autorización impuesto (88 %), y autorización de comercialización concedida en circunstancias excepcionales o autorización condicional de comercialización (1 %). Sin embargo, si cada uno de los anexos se considera una entrada en la lista principal (lo que supone un total de 314 productos), los motivos de la inclusión son: nuevo principio activo (63 %), nuevo medicamento biológico (15 %), existencia de un estudio de seguridad posterior a la autorización impuesto (18 %), y autorización de comercialización concedida en circunstancias excepcionales o autorización condicional de comercialización (5 %). La mayoría (87 %) de los productos de la lista de diciembre de 2016 no estaban autorizados por procedimiento centralizado debido al elevado número de productos autorizados a nivel nacional sujetos a la imposición de un estudio de seguridad posterior a la autorización.

4.2 Notificación de reacciones adversas (RAM) para medicamentos sometidos a un seguimiento adicional

El objetivo principal del seguimiento adicional es mejorar la notificación de reacciones adversas (RAM). La EMA investigó si las notificaciones de RAM a la base de datos de EudraVigilance variaron tras la inclusión de los medicamentos en la lista de seguimiento adicional.

La EMA utilizó la lista de seguimiento adicional de diciembre de 2015 con el objeto de identificar medicamentos para su análisis, ya que así se podía realizar el seguimiento, durante al menos doce meses, de las notificaciones de RAM realizadas mientras se encontraban bajo seguimiento adicional. El análisis final se limitó a los medicamentos para los que se habían recibido al menos diez notificaciones de RAM al mes procedentes de un país del EEE. La EMA analizó las notificaciones de RAM respecto de once medicamentos durante los doce meses anteriores y los doce meses posteriores a su inclusión en la lista de seguimiento adicional.

La EMA informó de que los cambios en las notificaciones de RAM tras la inclusión de los medicamentos en la lista eran heterogéneos. De los cinco medicamentos que contenían un nuevo principio activo, dos mostraron un aumento estadísticamente significativo respecto de la tendencia a notificar las RAM tras su inclusión en la lista, mientras que en los otros no hubo cambios significativos. De los seis productos incluidos debido a un estudio de seguridad posterior a la autorización, no se detectaron cambios en la notificación en tres de ellos, mientras que en los otros tres se detectó una disminución significativa respecto de la tendencia a notificar RAM.

La EMA señaló que el estudio presentaba varias limitaciones, entre ellas, el reducido tamaño de la muestra (once medicamentos) y la duración del período de observación (hasta un máximo de veinticuatro meses). Los factores de confusión relacionados con el tiempo no pudieron tenerse en cuenta en el análisis por lo que las suposiciones para los cálculos podrían afectar a los resultados. Se restringió la capacidad para detectar diferencias en las notificaciones.

En resumen, la EMA indicó que el estudio mostraba un posible aumento de las notificaciones para algunos medicamentos con un nuevo principio activo. No se demostró que el seguimiento adicional aumentara las notificaciones de reacciones adversas en relación con los productos sujetos a un estudio de seguridad posterior a la autorización. La EMA señaló que el análisis se limitaba a un pequeño subconjunto de productos y que posiblemente no contaba con datos suficientes, de modo que los resultados deben interpretarse con cautela. Además, la EMA señaló que las notificaciones de RAM pueden haber aumentado debido a factores distintos de la inclusión en la lista de seguimiento adicional.

El informe de los directores de las agencias de medicamentos y la EMA concluye que «*si los análisis hubiesen mostrado un aumento constante y consistente en las notificaciones de RAM, hubiera sido razonable concluir que el seguimiento adicional estaba aumentando las notificaciones relativas a estos productos. Sin embargo, los resultados incoherentes y marginales, junto con las influencias externas conocidas y dispares sobre la notificación de RAM sugieren que, incluso con un tamaño de muestra más amplio y un seguimiento más largo, el potencial para demostrar de forma fehaciente un nexo causal entre el seguimiento adicional y el aumento de las notificaciones es poco probable*».

4.3 Incidencia de la condición de seguimiento adicional en las señales de seguridad de los medicamentos

Una señal de seguridad es la información sobre un acontecimiento adverso, ya sea nuevo o conocido, que puede causar un medicamento y que requiere una investigación adicional[[25]](#footnote-25). La EMA analizó si la inclusión de un medicamento en la lista de seguimiento adicional afectaba a la detección y gestión de las señales de seguridad relacionadas con el medicamento. Entre abril de 2013 y diciembre de 2016, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) evaluó 269 señales, de las cuales 58 se referían solo a principios activos en medicamentos sujetos a un seguimiento adicional, mientras que 26 afectaban a varios medicamentos, algunos de los cuales figuraban en la lista de seguimiento adicional.

De las 58 señales (21 %) que se referían únicamente a principios activos en medicamentos sujetos a un seguimiento adicional, el 78 % estaba relacionado con medicamentos con un nuevo principio activo, al 19 % se le había impuesto un estudio de seguridad posterior a la autorización y el 3 % había recibido una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales o una autorización condicional de comercialización.

En cuatro casos (7 %) se inició un estudio de seguridad (procedimiento de arbitraje)[[26]](#footnote-26) de señales relacionadas con medicamentos de la lista de seguimiento adicional, frente a dos casos (1 %) de medicamentos que no estaban incluidos en la lista. Se recomendó la circulación de una comunicación directa a los profesionales sanitarios en el 7 % de las señales evaluadas en relación con los medicamentos incluidos en la lista de seguimiento adicional, frente al 5 % en el caso de los medicamentos no incluidos en la lista. No obstante, la EMA señaló que cualquier diferencia debe evaluarse con cautela. Tras una actualización de la información sobre el producto, el resultado para el 38 % de las evaluaciones de medicamentos de la lista frente al 49 % de los que no figuran en la lista. La EMA concluyó que los resultados de las señales eran similares, tanto para los productos sujetos a seguimiento adicional como para los no sujetos, y que no podía concluirse que la condición de seguimiento adicional repercutiera en los resultados de las señales.

5. Experiencia nacional con seguimiento adicional

5.1 Experiencia de los Estados miembros

La acción conjunta para el refuerzo de la colaboración en materia de farmacovigilancia en Europa (SCOPE) investigó la experiencia de los Estados miembros en materia de recogida de RAM, incluido el seguimiento adicional[[27]](#footnote-27). Según dicho informe, el 60 % de los Estados miembros no identifica específicamente las notificaciones de RAM en el caso de los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional.

En una encuesta separada realizada en 2017, la EMA preguntó a los Estados miembros sobre su experiencia con el seguimiento adicional. Veintiséis autoridades nacionales competentes respondieron a la encuesta y todas habían emprendido al menos una actividad para promover el concepto de seguimiento adicional. Veinticinco autoridades nacionales competentes presentaron estas iniciativas en 2013, aproximadamente en el momento en que el triángulo negro y la declaración adjunta se incluyeron en la información sobre el producto. Entre 2014 y 2017, por término medio, ocho autoridades nacionales competentes al año notificaron nuevas actividades de comunicación.

Veinte autoridades nacionales competentes informaron de que se había producido un aumento de la carga de trabajo asociada con la introducción del símbolo de seguimiento adicional. Cuando se facilitaron las estimaciones del tiempo adicional, el intervalo estimado se situó entre 0,02 y 1 equivalente a tiempo completo[[28]](#footnote-28), si bien no se disponía de información sobre los recursos iniciales. Las principales razones aducidas para el aumento de la carga de trabajo fueron tareas administrativas y reguladoras como: actividades de detección de señales, gestión de RAM, aumento de la notificación de RAM, actualizaciones del sitio web, gestión de consultas y otras tareas reguladoras (por ejemplo, modificaciones de la autorización de comercialización o revisión de materiales educativos).

En la encuesta, tres autoridades nacionales competentes formularon observaciones adicionales. Una señaló que había indicios de que algunos pacientes podrían abstenerse de utilizar productos sujetos a un seguimiento adicional. Una comunicó que había notado que entre los profesionales sanitarios se había tomado conciencia sobre el símbolo negro y que estos profesionales notifican de forma específica las RAM de los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional. Dos autoridades nacionales competentes expresaron reservas sobre la utilidad del sistema, especialmente en el caso de los productos a los que se les había impuesto un estudio de seguridad posterior a su autorización.

5.2 Opiniones del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia

Se consultó al PRAC sobre el proyecto de informe de los directores de las agencias de medicamentos y la EMA sobre la experiencia del seguimiento adicional. Durante esta consulta, algunos miembros plantearon dudas con respecto a que la imposición de un estudio de seguridad posterior a la autorización fuera un desencadenante obligatorio para la inclusión de un medicamento en la lista. El Comité indicó que se impondrían actividades de farmacovigilancia adicionales, como un estudio de seguridad posterior a la autorización, en el caso de que las actividades rutinarias, como la notificación espontánea, no aborden suficientemente la cuestión de la seguridad. El PRAC también señaló que podría haber casos en los que un estudio de seguridad posterior a la autorización se impusiera para un producto, mientras que para otros productos similares no ocurriera lo mismo. En tales casos, solo se incluiría en la lista de seguimiento adicional el medicamento con un estudio de seguridad posterior a la autorización. Se mencionó asimismo que, según la experiencia de algunas autoridades nacionales competentes, los pacientes pueden cuestionar la falta de coherencia, en el sentido de que entre los medicamentos que contienen las mismas sustancias algunos se perciban como «más seguros» por no tener el triángulo negro. El PRAC consideró que esta incoherencia puede socavar la confianza en el sistema de farmacovigilancia en general y, específicamente, en el seguimiento adicional.

El PRAC sugirió que aplicar la condición de un seguimiento adicional a nivel de principio activo, en lugar de a nivel de medicamento individual, evitaría situaciones en las que varios productos que contienen el mismo principio activo tienen un estado de seguimiento adicional diferente. También indicaron que, si se consideraba que el seguimiento adicional a nivel de sustancia genera otros retos, muchas de las dificultades podrían resolverse eliminando la condición de seguimiento adicional de los productos con un estudio impuesto.

5.3 Conclusiones generales presentadas en el informe de los directores de las agencias de medicamentos y la EMA

Las conclusiones generales presentadas en el informe de los directores de las agencias de medicamentos y la EMA sobre la experiencia del seguimiento adicional indican que de acuerdo con los resultados:

* *Se necesita más tiempo y una mayor comunicación para incrementar el grado de sensibilización respecto del seguimiento adicional. Se incide además en la necesidad de notificar RAM en general. Los resultados de la encuesta de la EMA sugieren que el conocimiento del seguimiento adicional es mayor en algunos grupos que en otros y que estos datos podrían utilizarse para orientar el mensaje y la intensidad de las comunicaciones.*
* *El análisis de EudraVigilance que investigó los efectos del seguimiento adicional en la notificación de RAM no fue concluyente y las diferentes influencias conocidas en cuanto a la notificación de RAM plantean dudas sobre si un período más largo y una muestra de productos más amplia permitirían la detección de un impacto del seguimiento adicional en la notificación de RAM y la detección de señales, en el caso de que existan tales efectos.*
* *La inclusión del estudio de seguridad posterior a la autorización impuesto como factor desencadenante obligatorio de un seguimiento adicional conduce a que gran número de productos establecidos se incluyan en la lista, y tiene un valor limitado.*
* *Junto con el concepto de seguimiento adicional, se destacaron como cuestiones importantes el estatus de seguimiento adicional a nivel de producto junto con la inclusión de estudios de seguridad posteriores a la autorización impuestos como factor desencadenante obligatorio para el seguimiento adicional. Esto se debe al malentendido que se observa entre los pacientes y los profesionales sanitarios debido a situaciones en las que varios productos que contienen el mismo principio activo tienen diferente estatus de seguimiento adicional. La mayoría de los ejemplos de esta incoherencia podrían resolverse mediante la supresión del estudio de seguridad posterior a la autorización impuesto como factor desencadenante obligatorio para el seguimiento adicional.*
* *El PRAC apoyaría la reconsideración del alcance del seguimiento adicional, en particular la inclusión obligatoria de los productos a los que se haya impuesto un estudio de seguridad posterior a la autorización.*

6. Conclusiones y recomendaciones

El informe de los directores de las agencias de medicamentos y de la EMA sobre la experiencia de los Estados miembros y la EMA en materia de seguimiento adicional ofrece una visión general de la experiencia en los tres años siguientes a la introducción del triángulo negro, en 2013.

En el momento de la inclusión del triángulo negro en la información sobre los medicamentos en cuestión, las autoridades nacionales competentes organizaron actividades para promover el concepto de seguimiento adicional y la importancia de notificar las RAM en general.

En cuanto a la **sensibilización** sobre el seguimiento adicional, la experiencia indica que los grupos encuestados, incluidos los pacientes y los profesionales sanitarios, conocían el concepto de seguimiento adicional, si bien el nivel de comprensión variaba entre ellos. El estudio de pacientes y profesionales sanitarios indicó que existe un malentendido sobre las razones por las que un medicamento es objeto de un seguimiento adicional. En el informe de los directores de las agencias de medicamentos y de la EMA se sugiere que se necesita más tiempo y se han de llevar a cabo más actividades de comunicación para dar a conocer el seguimiento adicional y las razones para incluir un medicamento en la lista.

La Comisión apoyó las actividades de la acción conjunta para el refuerzo de la colaboración en materia de farmacovigilancia en Europa. A través de este proyecto se han desarrollado diversos materiales que pueden apoyar la sensibilización sobre cómo comunicar los efectos adversos asociados al uso de medicamentos[[29]](#footnote-29).

*Recomendación 1*: se anima a los Estados miembros y a la EMA a que sigan fomentando la notificación de RAM y compartiendo su experiencia para seguir desarrollando las mejores prácticas.

Por lo que se refiere al **impacto** de la inclusión de un medicamento en la lista de seguimiento adicional, el análisis de EudraVigilance que investiga el efecto de esta inclusión en la lista de seguimiento adicional sobre la notificación de reacciones adversas no fue concluyente. Tampoco fue posible concluir si el seguimiento adicional tiene un impacto en el número de señales validadas y evaluadas por el PRAC o en el resultado de la señal.

En el caso del informe de los directores de las agencias de medicamentos y de la EMA, se realizó una encuesta a los Estados miembros en la que algunos de los consultados mencionaron que la inclusión de medicamentos a los que se les ha impuesto un estudio de seguridad posterior a la autorización en la lista de seguimiento adicional provoca que un gran número de medicamentos que han estado en el mercado durante muchos años pasen a estar sujetos a un seguimiento adicional. Algunos Estados miembros cuestionaron el valor añadido en estos casos y la posibilidad de que se malinterprete el motivo de la inclusión del triángulo negro en la información sobre el producto. También se mencionó que, cuando productos con el mismo principio activo no siempre están sujetos a un seguimiento adicional puede crearse confusión. La cuestión de si existe confusión respecto a los productos con el mismo principio activo no formaba parte de las encuestas mencionadas en el informe.

*Recomendación 2*: las pruebas no permiten llegar a una conclusión sobre el impacto del seguimiento adicional en la notificación o la detección de efectos adversos. Se recomienda seguir supervisando el impacto para reforzar la base empírica de cara a futuras revisiones del sistema.

Por lo que se refiere al **ámbito de aplicación** de la lista de seguimiento adicional, el PRAC declaró su apoyo a la reconsideración del ámbito de aplicación de las obligaciones de seguimiento adicional, en particular la inclusión obligatoria de los productos a los que se han impuesto estudios de seguridad posteriores a la autorización.

La Comisión observa que algunos Estados miembros han manifestado observaciones e inquietudes sobre las razones para la inclusión en la lista de seguimiento adicional, en particular respecto de los productos a los que se les ha impuesto un estudio de seguridad posterior a la autorización, y que el PRAC apoya la reconsideración del ámbito de aplicación obligatorio del seguimiento adicional.

La Comisión no considera que estas inquietudes requieran una revisión inmediata de la legislación, pero las pruebas sobre la aplicación y el impacto de un seguimiento adicional pueden considerarse adecuadas en cualquier futura revisión de la legislación.

*Recomendación 3*: se invita a las autoridades competentes a que sigan recopilando datos sobre la aplicación de un seguimiento adicional para permitir, en una fase posterior, una evaluación ulterior de la comprensión del seguimiento adicional y de su impacto en relación con los medicamentos con el mismo principio activo, así como la experiencia relativa a los medicamentos a los que se les ha impuesto un estudio de seguridad posterior a la autorización.

1. Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (DO L 136 de 30.4.2004, p. 1). [↑](#footnote-ref-1)
2. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311 de 28.11.2001, p. 67). [↑](#footnote-ref-2)
3. Reglamento (UE) n.º 1235/2010 (DO L 348 de 31.12.2010, p. 1) y Directiva 2010/84/UE (DO L 348 de 31.12.2010, p. 74). [↑](#footnote-ref-3)
4. Reglamento (UE) n.º 1027/2012 (DO L 316 de 14.11.2012, p. 38) y Directiva 2012/26/UE (DO L 299 de 27.10.2012, p. 1). [↑](#footnote-ref-4)
5. El concepto y alcance del seguimiento adicional se introdujo en el artículo 23 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 mediante el Reglamento (UE) n.º 1235/2010 y se modificó por el Reglamento (UE) n.º 1027/2012. [↑](#footnote-ref-5)
6. Artículo 1, apartado 11, del Reglamento (UE) n.º 1235/2010, que modifica el artículo 23 del Reglamento (CE) n.º 726/2004. [↑](#footnote-ref-6)
7. El «símbolo negro» se define en el artículo 23 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y en el artículo 11 de la Directiva 2001/83/CE. Se definió como un triángulo negro invertido mediante el Reglamento de Ejecución (UE) n.º 198/2013 de la Comisión, de 7 de marzo de 2013, relativo a la selección de un símbolo de identificación de los medicamentos de uso humano sujetos a un seguimiento adicional (DO L 65 de 8.3.2013, p. 17)». [↑](#footnote-ref-7)
8. Artículo 1, apartado 4, del Reglamento (UE) n.º 1027/2012, que modifica el artículo 23 del Reglamento (CE) n.º 726/2004. [↑](#footnote-ref-8)
9. Artículo 23, apartado 4 *bis*, del Reglamento (CE) n.º 726/2004. [↑](#footnote-ref-9)
10. Informe conjunto de la Agencia Europea de Medicamentos y los Estados miembros a la Comisión Europea sobre la experiencia adquirida con la lista de productos sujetos a seguimiento adicional EMA, de 8 de marzo de 2018. [↑](#footnote-ref-10)
11. Los datos de EudraVigilance se publican en la base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas a medicamentos, [http://www.adrreports.eu/](http://www.adrreports.eu/es/index.html). [↑](#footnote-ref-11)
12. Prospecto sobre el triángulo negro invertido <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_es.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, Drug Safety*, (2018) 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. Artículo 23, apartado 1 *bis*, del Reglamento (CE) n.º 726/2004. [↑](#footnote-ref-17)
18. Fecha límite para la notificación de la experiencia de la EMA. [↑](#footnote-ref-18)
19. La encuesta estuvo a disposición del público en general en la plataforma EUSurvey durante cinco semanas entre septiembre y octubre de 2017. La EMA, las autoridades nacionales competentes, los profesionales sanitarios y las organizaciones de pacientes difundieron información sobre la encuesta. [↑](#footnote-ref-19)
20. Las respuestas restantes se evaluaron como «información insuficiente», «falta de comprensión» o «sin respuesta». [↑](#footnote-ref-20)
21. Presentación a cargo de François Houÿez «What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?» Disponible en:

<https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf>. [↑](#footnote-ref-21)
22. La investigación contó con el apoyo de Health Products Regulatory Authority, Regulatory Science Ireland y University College Cork. [↑](#footnote-ref-22)
23. J. O’Callaghan *et al*, BioDrugs (2018) 32:267-280. [↑](#footnote-ref-23)
24. Las cifras relativas a la inclusión en la lista de seguimiento adicional debido a nuevos principios activos incluyen todos los productos que contenían un nuevo principio activo. [↑](#footnote-ref-24)
25. El artículo 19 del Reglamento de Ejecución (UE) n.º 520/2012 de la Comisión recoge la definición de «señal». [↑](#footnote-ref-25)
26. Los procedimientos de arbitraje se utilizan para abordar las preocupaciones sobre la seguridad o sobre el equilibrio entre el riesgo y el beneficio de un medicamento. Las evaluaciones de seguridad de las señales se basan en los artículos 31 o 107 *decies* de la Directiva 2001/83/CE y en el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004. [↑](#footnote-ref-26)
27. Módulo 4 — Identificación, gestión y sensibilización sobre las notificaciones de RAM en relación con fármacos sujetos a seguimiento adicional — <http://www.scopejointaction.eu/_assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>. [↑](#footnote-ref-27)
28. Tres autoridades nacionales competentes indicaron una carga de trabajo adicional baja, mientras que cuatro autoridades nacionales competentes mencionaron 0,5 días al mes, un equivalente a tiempo completo (ETC), 0,1 ETC, y 150 horas al año, respectivamente. [↑](#footnote-ref-28)
29. Herramienta de sensibilización de las RAM de SCOPE <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>. [↑](#footnote-ref-29)