EUROOPA
KOMISJON

Brüssel, 15.11.2019
COM(2019) 591 final

KOMISJONI ARUANNE EUROOPA PARLAMENDILE JA NÕUKOGULE

riikide ja Euroopa Ravimiameti kogemuste kohta seoses täiendava järelevalve alla kuuluvate inimtervishoius kasutatavate ravimite nimekirjaga

1. SISSEJUHATUS

ELis läbivad inimtervishoius kasutatavad ravimid range kontrolli ja nende kvaliteeti, tõhusust ja ohutust hinnatakse enne riigi või ELi tasandil lubamist väga põhjalikult. Pärast turule laskmist jälgitakse ravimite ohutust jätkuvalt ravimiohutuse järelevalvesüsteemi kaudu. See tähendab, et tegureid, mis mõjutavad ravimi ohutusprofiili, on võimalik kiiresti tuvastada, hinnata ja mõista. Probleemide lahendamiseks ning rahvatervise ja patsiendi tervise tagamiseks saab võtta nõuetekohaseid meetmeid.

Määrusega (EÜ) nr 726/2004[1] ja direktiiviga 2001/83/EÜ[2] on sätestatud inimtervishoius kasutatavate ravimite ravimiohutuse järelevalvet käsitlev ELi õigusraamistik. Ravimiohutuse järelevalve sätteid muudeti aastatel 2010[3] ja 2012[4]. Muudatuste tulemusel määratleti ennetava ja proportsionaalse riskijuhtimissüsteemi raames kõigi poolte ülesanded ja vastutus. Tugevdati ohutuse hindamise ja reguleeriva tegevuse vahelist seost, aga ka läbipaistvust, teabevahetust ja patsiendi kaasatust. Käesolev aruanne puudutab täiendava järelevalvega seoses saadud kogemusi. See on ravimiohutuse järelevalve toimingute konkreetne aspekt, mis võeti kasutusele õigusaktide läbivaatamise tulemusena[5].

Mõne ravimi puhul kehtivad kliiniliste uuringute suhtes piirangud, näiteks seetõttu, et patsientide arv või olemasolevad tõendid on piiratud. Reaalsetes tingimustes kasutamise kogemus võib täiendada kliinilistes uuringutes saadud tõendeid. Täiendava järelevalve eesmärk on tõhustada ravimi kõrvaltoimest teatamist selliste ravimite puhul, mille kliiniliste tõendite baas on väike. Põhieesmärk on koguda võimalikult vara teavet, mis loob paremad tingimused kõnealuste ravimite ohutuks ja tõhusaks kasutamiseks ning aitab hinnata nende riski ja kasulikkuse suhet, kui neid igapäevases meditsiinipraktikas kasutatakse.

2010. aasta läbivaatamise[6] tulemusena kehtestati teatavate ravimite puhul täiendav järelevalve ning uute bioloogiliste ravimite või uut toimeainet sisaldavate ravimite puhul tehtava järelevalve kohustuslik ulatus. Ravimid, mille suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, on märgistatud ravimiteabele lisatud musta sümboliga[7] (must ümberpööratud kolmnurk).

---

1 Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. Aasta määrus (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse liidu kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa ravimiamet (ELT L 136, 30.4.2004, lk 1).

2 Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67).

3 Määrus (EL) nr 1235/2010 (ELT L 348, 31.12.2010, lk 1), direktiiv 2010/84/EL (ELT L 348, 31.12.2010, lk 74).

4 Määrus (EL) nr 1027/2012 (ELT L 316, 14.11.2012, lk 38), direktiiv 2012/26/EL (ELT L 299, 27.10.2012, lk 1).

5 Täiendava järelevalve mõiste ja ulatus kehtestati määruse (EÜ) nr 726/2004 artikliga 23 ja määrusega (EL) nr 1235/2010 ning seda muudeti määrusega (EL) nr 1027/2012.

6 Määruse (EÜ) nr 1235/2010 artikli 1 lõige 11, millega muudetakse määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklit 23.

7 Kõnealune must sümbol on määratletud määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 23 ja direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 11. Sümboliks määrati must ümberpööratud kolmnurk komisjoni 7. märtsi 2013. aasta rakendusmäärusega (EL) nr 198/2013 täiendava järelevalve alla kuuluvate inimtervishoius kasutatavate meditsiinitoodete tuvastamiseks valitava sümboli kohta (ELT L 65, 8.3.2013, lk 17).

Järelevalve kohustuslikku ulatust laiendati 2012. aastal[8] nii, et hõlmatud oleks ravimid, mille suhtes kehtivad teatavad müügiloa saamise järgsed kohustused. Sel ajal väljendasid mõned liikmesriigid kahtlusi kohustusliku ulatuse laiendamise osas. Seetõttu paluti komisjonil anda Euroopa Parlamendile ja nõukogule aru täiendava järelevalve nimekirja kasutamise kohta[9].

Liikmesriigid ja Euroopa Ravimiamet kogusid teavet ravimite täiendava järelevalve rakendamise kogemuste kohta järgmiste vahenditega.

a. Uuring, mille kaudu hinnati patsiendi ja tervishoiutöötaja teadlikkust musta sümboli ja täiendava järelevalve mõiste kohta.
b. Euroopa Ravimiameti kogemused seoses täiendava järelevalve nimekirja kasutamisega ja uuring selle kohta, kas toodete nimekirja lisamine on mõjutanud nende kõrvaltoimetest teatamist.
c. Uuring liikmesriikide kogemuste kohta seoses täiendava järelevalvega.

Käesoleva aruande[10] põhialuse moodustab ravimiametite direktorite ja Euroopa Ravimiameti ühisaruanne, mis põhineb eespool nimetatud uuringutel ning analüüsil.

2. TAUSTTEAVE

Ravimite ohutust jälgitakse kogu nende olelusringi jooksul, sealhulgas kogutakse teavet ravimite võimalike kõrvaltoimete (kõrvalnähtude) kohta. Euroopa Ravimiamet vastutab EudraVigilance'i (IT-süsteem Euroopa Majanduspiirkonnas heakskiidetud ravimite võimalike kõrvaltoimetega seotud teabe haldamiseks ja analüüsimiseks[11]) väljaarendamise ja hooldamise eest.

Uute ravimiohutuse järelevalve sätete rakendamise osana võeti 2013. aastal kasutusele uus süsteem selliste ravimite märgistamiseks, mida jälgitakse eriti hoolikalt, üldiselt seetõttu, et nende kohta on saadaval vähem teavet. Neid ravimeid kirjeldatakse täiendava järelevalve all olevatena.

Täiendava järelevalve alla kuuluvate ravimite ravimiteave hõlmab ümberpööratud musta kolmnurka (õigusaktides on sellele viidatud kui mustale sümbolile) ja seletuskirja[12]. Näiteks on pakendi infolehele lisatud järgmine teave.

> ▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet. See võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Vt lõike 4 lõpposa kõrvaltoimetest teatamise kohta.

8 Määruse (EÜ) nr 1027/2012 artikli 1 lõige 4, millega muudetakse määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklit 23.
9 Määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 23 lõige 4a.
10 Euroopa Ravimiameti ja liikmesriikide ühisaruanne Euroopa Komisjonile, mis käsitleb kogemusi seoses täiendava järelevalve alla kuuluvate toodete nimekirjaga, EMA/153015/2018, 8. märts 2018.
11 EudraVigilance'i andmed avaldatakse ravimite võimalike kõrvaltoimete teatiste Euroopa andmebaasis aadressil http://www.adrreports.eu/.
12 Infoleht musta kolmnurga kohta: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_et.pdf.

Euroopa Ravimiamet avaldab nimekirja täiendava järelevalve alla kuuluvatest ravimitest ja ajakohastab seda igakuiselt, lisades uusi ravimeid ja tehes muudatusi nimekirjas olevate ravimite järelevalvestaatuses[13].

Selleks, et toetada liikmesriike uute ravimiohutuse järelevalve sätete rakendamisel, rahastas komisjon ühismeedet ravimiohutuse järelevalve alase koostöö tugevdamiseks Euroopas (SCOPE)[14]. SCOPE raames koguti teavet ja eksperditeadmisi selle kohta, kuidas liikmesriikide reguleerivad asutused juhivad oma riiklikke ravimiohutuse järelevalve süsteeme, ning arendati mitmesuguseid vahendeid parimate tavade toetamiseks[15].

Euroopa Ravimiameti koostatud dokumendis „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring“ (Ravimiohutuse järelevalve hea tava juhis: moodul X – täiendav järelevalve) selgitatakse ravimitele täiendava järelevalve staatuse määramise üldpõhimõtteid, teabevahetuse ja läbipaistvuse aspekte ning täiendava järelevalve seirega seotud ELi võrgustiku toimimise kirjeldust[16].

2.1. Millised ravimid kuuluvad täiendava järelevalve alla?

Täiendava järelevalve kohustuslik ulatus hõlmas õigusakti 2010. aasta läbivaatuses järgmisi nimetusi ja toimeaineid:

- ravimid, mis on loa saanud liidus ning mis sisaldavad uut toimeainet, mis 1. jaanuaril 2011 ei sisaldunud üheski liidus loa saanud ravimis;
- mis tahes bioloogiline ravim, millele anti müügiluba pärast 1. jaanuari 2011.

Õigusakti läbivaatamisel 2012. aastal laiendati täiendava järelevalve nimekirja kohustuslikku ulatust teatavatele ravimitele, mille puhul kehtivad konkreetsed müügiloa saamise järgsed kohustused, nimelt:

- tooted, mille puhul nõuti müügiloa andmise ajal või müügiloa andmise järel müügiloa saamise järgset ohutusuuringut;
- tooted, millele anti tingimuslik müügiluba;
- tooted, millele anti müügiluba erandlikel asjaoludel;
- tooted, millele anti müügiluba koos ravimi võimalike kõrvaltoimete rangema registreerimise/järelevalve kohustustega.

Õigusaktis nähakse ette ka võimalus lisada ravimeid, mille suhtes kohaldatakse muid tingimusi, mis kuuluvad täiendava järelevalve nn vabatahtliku ulatuse alla[17]. Seda on võimalik teha komisjoni või riigi pädeva asutuse taotlusel pärast konsulteerimist ravimiohutuse riskihindamise komiteega. Seda võimalust ei ole teatatud kogemuste perioodil kasutatud.

---

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

14 http://www.scopejointaction.eu/

15 Radecka A. Loughlin, L., Foy, M. jt, „Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action“ (ELi regulatiivses võrgustikus ravimiohutuse järelevalve suutlikkuse suurendamine: SCOPE ühismeede). Drug Safety (2018) 41, lk 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 Määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 23 lõige 1a.

Põhimõtteliselt on täiendava järelevalve staatus ajaliselt piiratud. Selleks on viis aastat selliste ravimite puhul, mis on lisatud vaid sellest tulenevalt, et tegu on uute bioloogiliste ravimitega või uut toimeainet sisaldavate ravimitega. Muudel juhtudel on järelevalve piiratud ajaga, kui kõik täiendava järelevalve nimekirja lisamise tingimused on täidetud. Kui ravimid ei kuulu enam täiendava järelevalve alla, eemaldatakse ravimiteabest must sümbol.

Vaid nimekirjas konkreetselt nimetatud ravimid kuuluvad täiendava järelevalve alla. See tähendab, et ravimid, mida konkreetselt ei nimetata, ei kuulu täiendava järelevalve alla isegi siis, kui neil on sama toimeaine ja näidustus kui nimekirjas olevatel ravimitel.

Nimekirja esimene versioon avaldati 2013. aasta aprillis ja see sisaldas 105 ravimit. 2016. aasta detsembris[18] hõlmas nimekiri kokku 2099 ravimit (üksikasju vt punktist 4.1).

3. ÜLDSUSE TEADLIKKUS TÄIENDAVA JÄRELEVALVE MÕISTEST

Euroopa Ravimiamet korraldas 2017. aastal avaliku uuringu, et saada ülevaade teadlikkusest seoses ravimite kõrvaltoimetest teatamisega, sealhulgas ravimite puhul, mis kuuluvad täiendava järelevalve alla[19].

Euroopa Majanduspiirkonna riikidest saadi kokku 2862 vastust ja Euroopa Majanduspiirkonda mittekuuluvatest riikidest saadi 56 vastust (kokku 2918). Tervishoiutöötajad moodustasid vastanutest 53 % ning 47 % vastanutest ei olnud tervishoiutöötajad (st tegemist oli patsientide või tavainimestega).

Tervishoiutöötajate rühmas oli 85 % täheldanud vähemalt ühte ravimi kõrvaltoimet; 76 % nendest vastanutest oli teatanud vähemalt ühest ravimi kõrvaltoimest. Mittetervishoiutöötajate rühmas oli 67 % kogenud vähemalt ühte ravimi kõrvaltoimet ning 73 % kõrvaltoimet kogenutest olid teatanud vähemalt ühest kõrvaltoimest.

Kokku märkis 88 % vastanutest, et nad teataksid kindlasti või arvatavasti musta kolmnurgaga tähistatud (st täiendava järelevalve alla kuuluva) ravimi kõrvaltoimest. Ravimi kõrvaltoimest teatamisega seotud teatatud kogemuste puhul märkis 37 % nendest 227 vastanust, kes teatasid musta kolmnurgaga tähistatud toote kõrvaltoimest, et must kolmnurk oli mõjutav tegur. Ravimi kõrvaltoimest teatamata jätmise põhjused olid järgmised: see oli juba loetletud (28 %); see ei olnud tõsine (15 %); ei oldud kindel, kas kõrvaltoime oli seotud ravimiga (13 %); praktilised/tehnilised/muud põhjused (18 %).

Kõigist vastanutest 51 % märkis, et nad olid näinud musta kolmnurka ja lisatud seletuskirja. Kõige rohkem olid teadlikud apteekrid (83 %), kõige vähem teadlikud olid patsiendid (30 %). Enamik (83 %) märkis, et nad mõistsid musta kolmnurga / lisatud seletuskirja tähendust. Samas leidis Euroopa Ravimiamet, et musta kolmnurga ja sellele lisatud seletuskirja tähendusest sai piisavalt aru 53 % vastanutest ja 17 % oli sellest mõistest valesti aru saanud[20].

---

18 Lõpptähtaeg Euroopa Ravimiameti kogemustest teatamiseks.

19 Uuring oli üldsusele kättesaadav EUSurvey platvormil viis nädalat 2017. aasta septembrist oktoobrini. Teavet uuringu kohta levitasid Euroopa Ravimiamet, riikide pädevad asutused, tervishoiutöötajad ja patsiendiorganisatsioonid.

20 Ülejäänud vastuste puhul leiti, et tegemist on ebapiisava teabe, mittemõistmise või mittevastamisega.

Valesti aru saamiseks peetud vastuste seas oli kõige sagedamini mainitud musta kolmnurga lisamise põhjusena ohutusega seotud küsimusi või ohutusandmete puudumist.

Leiti, et 36 % kõigist uuringule vastanutest said tähendusest piisavalt aru. Mõistmise tase oli vastanute rühmade seas erinev. Parim oli see apteekrite seas (45 %) ja madalaim õdede seas (23 %). Peaaegu pooled vastanud (48 %), kes olid varem musta kolmnurka näinud, said sellest piisavalt aru, kuid kolmnurka varem mitte näinud inimeste hulgas oli see näitaja vaid 24 %.

Ravimiametite direktorite ja Euroopa Ravimiameti ühisaruandes viidati 2016. aasta uuringule, mille korraldas Euroopa haruldaste haiguste organisatsioon (EURORDIS) seoses uue ravimiohutuse järelevalve süsteemi tähendusega patsientidele[21]. EURORDISe uuringu kohaselt koges 61 % patsientidest ravimi kõrvaltoimet ning 84 % sellesse rühma kuulunutest teatas ravimi kõrvaltoimest. Uuringus teatas 20 % patsientidest, et nad olid näinud musta kolmnurka.

Iirimaal toimus uuring[22] tervishoiutöötajate teadlikkuse kohta bioloogiliste ravimite ohutuse järelevalve teemal[23]. Enamik küsitletud tervishoiutöötajatest oli täiendava järelevalve mõistest teadlik (82 %). Apteekrite seas oli teadlikkuse tase 94 %, võrreldes 73 %-ga arstide ja õdede seas. Nende seas, kes olid teadlikud täiendava järelevalve mõistest, oli mustast kolmnurgast teadlik 88 % apteekreid ning 30 % arste ja õdesid.

4. KÕRVALTOIMETE JÄRELEVALVELE AVALDUV MÕJU

4.1. Täiendava järelevalve nimekiri

Ajavahemikul 2013. aasta aprillist kuni 2016. aasta detsembrini saadud kogemuste põhjal analüüsis Euroopa Ravimiamet seda, kas ravimi lisamine täiendava järelevalve nimekirja avaldas mõju ravimi kõrvaltoimetest teatamisele.

Täiendava järelevalve nimekirja esimene versioon avaldati 2013. aasta aprillis ja see sisaldas 105 ravimit (101 tsentraliseeritud müügiloaga ravimit ja 4 ilma tsentraliseeritud müügiloata ravimit). Nimekirja lisamise põhjused olid järgmised: uus toimeaine[24] – 70 %; uus bioloogiline ravim – 2 %; müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus – 8 %; erandkorras antud müügiluba või tingimuslik müügiluba – 21 %.

2016. aasta detsembris sisaldas nimekiri kokku 2099 ravimit (273 tsentraliseeritud müügiloaga ravimit ja 1826 ilma tsentraliseeritud müügiloata ravimit), mis olid jagatud 301 ravimist koosnevaks põhinimekirjaks ja 13 lisaks, kuhu kuulus 1798 ravimit. Iga lisa hõlmas sama toimeainega ravimeid, mille suhtes kehtestati asjaomase toimeaine ohutuse ELi poolse läbivaatamise tulemusel müügiloa saamise järgne ohutusuuringu tegemise kohustus.

---

21 François Houÿez' ettekanne teemal „What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?" (Mida uus ravimiohutuse järelevalve süsteem tähendab patsientide jaoks tegelikus elus?). Saadaval aadressil: https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

Teadusuuringuid toetasid tervishoiutooteid reguleeriv asutus, võrgustik Regulatory Science Ireland ja University College Cork.

23 J. O'Callaghan jt, „BioDrugs" (2018) 32:267-280.

24 Näitajad, mille puhul uus toimeaine on täiendava järelevalve nimekirja lisamise põhjus, hõlmavad kõiki tooteid, mis sisaldasid uut toimeainet.

Nimekirja lisamise põhjused olid järgmised: uus toimeaine – 9 %; uus bioloogiline ravim – 2 %; müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus – 88 %; erandkorras antud müügiluba või tingimuslik müügiluba – 1%. Kui aga iga lisa loetaks üheks põhinimekirja sissekandeks (kokku 314 toodet), oleksid lisamise põhjused järgmised: uus toimeaine – 63%; uus bioloogiline ravim – 15%; müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus – 18 %; erandkorras antud müügiluba või tingimuslik müügiluba – 5%. Enamik (87 %) 2016. aasta detsembri nimekirjas olnud toodetest kuulus ilma tsentraliseeritud müügiloata ravimite hulka, kuna palju oli riigisisese müügiloa saanud tooteid, mille suhtes kohaldati müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustust.

4.2. Täiendava järelevalve alla kuuluvate ravimite kõrvaltoimetest teatamine

Täiendava järelevalve esmane eesmärk on tõhustada kõrvaltoimetest teatamist. Euroopa Ravimiamet uuris, kas kõrvaltoimetest andmebaasi EudraVigilance teatamine muutus pärast ravimi täiendava järelevalve nimekirja lisamist.

Euroopa Ravimiamet kasutas 2015. aasta detsembri täiendava järelevalve nimekirja analüüsitavate ravimite kindlaksmääramiseks, sest see muutis ravimi kõrvaltoimetest teatamise puhul võimalikuks täiendava järelevalve raames vähemalt 12 kuu pikkuse järelmeetmete võtmise. Lõppanalüüsi puhul piirduti ravimitega, mille kohta saadi Euroopa Majanduspiirkonnas iga kuu vähemalt 10 ravimi kõrvaltoime teadet. Euroopa Ravimiamet analüüsis ravimi kõrvaltoimetest teatamist 11 ravimi puhul 12 kuud enne ja 12 kuud pärast nende lisamist täiendava järelevalve nimekirja.

Euroopa Ravimiamet teatas, et ravimi kõrvaltoimetest teatamise viisid muutusid pärast nimekirja lisamist mitmel moel. Uut toimeainet sisaldavast viiest ravimist kahe puhul suurenes ravimi kõrvaltoimetest teatamine pärast nimekirja lisamist statistiliselt märkimisväärsel määral, kuid teiste puhul ei täheldatud märkimisväärseid muutusi. Müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tõttu lisatud kuue toote seas ei tuvastatud kolme toote puhul kõrvaltoimetest teatamises mingeid muutusi, samas kui ülejäänud kolme toote puhul täheldati ravimi kõrvaltoimetest teatamise märkimisväärset vähenemist.

Euroopa Ravimiamet märkis, et uuringul oli mitu piirangut, näiteks piiratud andmekogumi (11 ravimit) ja vaatlusperioodi pikkuse (kuni 24 kuud) tõttu. Analüüsis ei kajastunud ajast sõltuvad segavad asjaolud ja arvutustega seotud oletused võisid tulemusi mõjutada. Teatamises erinevuste tuvastamise võime oli piiratud.

Kokkuvõttes märkis Euroopa Ravimiamet, et oli mõningaid tõendeid sellest, et teatamine võib mõnede uut toimeainet sisaldavate ravimite puhul suureneda. Ei leitud tõendeid selle kohta, et täiendav järelevalve oleks suurendanud ravimite kõrvaltoimetest teatamist selliste toodete puhul, mille suhtes kohaldati müügiloa saamise järgset ohutusuuringut. Euroopa Ravimiamet märkis, et analüüs piirdus väikese osaga toodetest ega olnud arvatavasti piisavalt mahukas, nii et tulemuste tõlgendamisel tuleks olla ettevaatlik. Lisaks sellele märkis Euroopa Ravimiamet, et ravimi kõrvaltoimest teatamist võisid mõjutada muud tegurid kui täiendava järelevalve nimekirja lisamine.

Ravimiametite direktorite ja Euroopa Ravimiameti ühisaruandes tehti järgmine järeldus: „Kui analüüs oleks näidanud ravimite kõrvaltoimetest teatamise märgatavat ja järjepidevat tõusu, siis oleks mõistlik järeldada, et täiendav järelevalve suurendas nendest toodetest teatamist. Kuid ebajärjekindlad ja marginaalsed tulemused koos ravimite kõrvaltoimetest teatamisele teadaolevalt avalduva mitmetahulise välismõjuga viitavad sellele, et isegi suurema valimiga ja pikemate järelmeetmetega on täiendava järelevalve ja suurenenud teatamise vahelise põhjusliku seose kindel tõendamine ebatõenäoline.“

4.3. Täiendava järelevalve staatuse mõju ravimite ohusignaalidele

Ohusignaal kujutab endast teavet uue või teadaoleva kahjuliku toime kohta, mis võib olla põhjustatud ravimist ja mis nõuab täiendavat uurimist[25]. Euroopa Ravimiamet uuris, kas ravimi lisamine täiendava järelevalve nimekirja mõjutas sellega seotud ohusignaalide tuvastamist ja haldamist. Ajavahemikul 2013. aasta aprillist kuni 2016. aasta detsembrini hindas ravimiohutuse riskihindamise komitee 269 ohusignaali, millest 58 puudutasid ainult täiendava järelevalve alla kuuluvate ravimite toimeaineid, samas kui 26 ohusignaali hõlmasid mitut ravimit, millest mõned olid lisatud täiendava järelevalve nimekirja.

Täiendava järelevalve alla kuuluvates ravimites leiduvaid toimeaineid puudutavast 58 ohusignaalist (21 % kõigist signaalidest) oli 78 % seotud uue toimeainega ravimitega, 19 % puhul kehtis müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus ja 3 %-le oli antud müügiluba erandkorras või tingimuslik müügiluba.

Ohutuse läbivaatamine (esildismenetlus)[26] algatati neljal korral (7 %) ohusignaalide puhul, mis puudutasid täiendava järelevalve nimekirja lisatud ravimeid, võrreldes kahe juhtumiga (1 %) nende puhul, mida ei olnud nimekirja lisatud. Täiendava järelevalve nimekirja kuuluvate ravimitega seotud ohusignaalidest, millele anti hinnang, soovitati 7 % puhul edastada meditsiinitöötajatele ametlik teadaanne, võrreldes 5 %-ga nende ravimite puhul, mis ei kuulu kõnealusesse nimekirja. Euroopa Ravimiamet märkis siiski, et erinevuste hindamisel tuleb jääda ettevaatlikuks. Pärast ravimiteabe ajakohastamist olid 38 %-l ravimitest hindamistulemused võrdväärsed 49 %-ga nendest ravimitest, mida ei ole nimekirja kantud. Euroopa Ravimiamet jõudis järeldusele, et ohusignaali tulemused olid täiendava järelevalve alla kuuluvate ja sellega mitte hõlmatud toodete puhul sarnased ning ei olnud võimalik järeldada, et täiendava järelevalve staatus mõjutab signaali tulemusi.

5. RIIKIDE KOGEMUSED SEOSES TÄIENDAVA JÄRELEVALVEGA

5.1. Liikmesriikide kogemus

Ühismeetmega SCOPE uuriti liikmesriikide kogemusi ravimi kõrvaltoimete kogumisel, sealhulgas täiendava järelevalve osas[27]. Ühismeetme raames kogutud andmete kohaselt ei

---

25 Ohusignaal on määratletud komisjoni rakendusmääruse (EL) nr 520/2012 artiklis 19.

26 Ravimi ohutuse või kasu ja riski suhtega seotud probleemide lahendamiseks kasutatakse esildismenetlusi. Ohusignaalidest tulenev ohutuse läbivaatamine põhineb direktiivi 2001/83/EÜ artiklitel 31 või 107i ja määruse 726/2004 artiklil 20.

27 „Work package 4 – Identification, management and raising awareness of ADR reports for drugs subject to additional monitoring“ (4. tööpakett – täiendava järelevalve alla kuuluvate ravimite kõrvaltoimeid

erista 60 % liikmesriikidest konkreetselt täiendava järelevalve alla kuuluvate ravimite kõrvaltoimete aruandeid.

2017. aastal tehtud eraldi uuringus küsis Euroopa Ravimiamet liikmesriikidelt nende täiendava järelevalvega seotud kogemuste kohta. Uuringuga saadi vastused 26 riigi pädevalt asutuselt, mis kõik olid hakanud viima ellu vähemalt üht tegevust täiendava järelevalve mõiste edendamiseks. 25 riigi pädeval asutusel oli selline algatus olemas 2013. aastal, ligikaudu sel ajal, kui must kolmnurk ja seda täiendav seletuskiri ravimiteabele lisati. Aastatel 2014–2017 teatasid keskmiselt kaheksa riigi pädevat asutust aastas, et tegelevad uute teabevahetustegevustega.

20 riigi pädevat asutust teatasid, et täiendava järelevalve sümboli kasutuselevõtust tulenevalt on nende töökoormus suurenenud. Kui anti lisaaja hinnanguid, siis oli hinnanguline vahemik umbes 0,02 kuni 1 täistööaja ekvivalenti[28], ehkki puudus teave ressursside esialgse lähtetaseme kohta. Töökoormuse suurenemise peamiste põhjustena mainiti selliseid haldus- ja regulatiivseid ülesandeid nagu: ohusignaali tuvastamise tegevused; ravimi kõrvaltoimete juhtimine; ravimi kõrvaltoimeid käsitlevate teadete arvu kasv; veebisaidi uuendused; päringutega tegelemine; muud regulatiivsed ülesanded (nt müügiloa variatsioonid, õppematerjalide läbivaatamine).

Uuringus esitasid täiendavaid märkusi kolm riigi pädevat asutust. Üks märkis, et on märke sellest, et mõned patsiendid võivad hoiduda täiendava järelevalve alla kuuluvate toodete kasutamisest. Üks teatas, et nad on märganud tervishoiutöötajate teadlikkust mustast sümbolist ja et tervishoiutöötajad teatavad eriti täiendava järelevalve alla kuuluvate ravimite kõrvaltoimetest. Kaks riigi pädevat asutust väljendas kahtlust seoses süsteemi kasulikkusega, eriti toodete puhul, mille jaoks on kehtestatud müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus.

5.2. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamused

Ravimiametite direktorite ja Euroopa Ravimiameti aruande eelnõu juures konsulteeriti täiendava järelevalvega seotud kogemuste osas ravimiohutuse riskihindamise komiteega. Selle konsultatsiooni käigus väljendasid mõned liikmed muret seoses sellega, et müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus põhjustab paratamatult ravimi nimekirja lisamise. Komitee märkis, et kohustus teha täiendavaid ravimiohutuse järelevalve toiminguid, näiteks müügiloa saamise järgset ohutusuuringut, kehtestatakse juhul, kui tavapärased toimingud, näiteks spontaanne teatamine, ei lahenda piisaval määral ohutusega seotud probleeme. Samuti märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et võib esineda juhtumeid, kus ühe toote puhul võidakse kehtestada müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus, samas kui teiste sarnaste toodete puhul seda ei kehtestata. Sellistel juhtudel lisatakse täiendava järelevalve nimekirja ainult ravim, mille puhul tuleb teha müügiloa saamise järgne ohutusuuring. Tõsteti esile mõnede riigi pädevate asutuste kogemusi, mille kohaselt

---

käsitlevate teadete tuvastamine, haldamine ja nendega seotud teadlikkuse suurendamine), http://www.scopejointaction.eu/_assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf.

[28] Kolm riigi pädevat asutust teatasid väikesest täiendavast töökoormusest, samas kui neli teatas lisakoormusena vastavalt 0,5 päevast kuus, 1 täistööaja ekvivalendist, 0,1 täistööaja ekvivalendist ja 150 tunnist aastas.

patsiendid võivad tõstatada küsimusi seoses järjepidevuse puudumisega, näiteks sellega, et sama toimega ravimite hulgas peetakse mõnda ohutumaks, kuna need ei ole märgistatud musta kolmnurgaga. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et selline ebakõla võib õõnestada usaldust ravimiohutuse järelevalvesüsteemi vastu üldiselt ja eriti täiendava järelevalve vastu.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas, et täiendava järelevalve staatuse kehtestamine toimeaine, mitte üksikute ravimite tasandil, hoiab ära olukorrad, kus mitmel sama toimeainet sisaldaval tootel on erinev täiendava järelevalve staatus. Samuti viitas komitee sellele, et kui täiendavat järelevalvet aine tasandil peetakse muude probleemide allikaks, saab paljud probleemid lahendada, kui täiendava järelevalve staatust ei rakendata toodete puhul, mille puhul kehtib uuringu tegemise kohustus.

5.3. Ravimiametite direktorite ja Euroopa Ravimiameti aruandes esitatud üldised järeldused

Ravimiametite direktorite ja Euroopa Ravimiameti täiendava järelevalvega seotud kogemusi käsitleva aruande tulemuste põhjal tehti järgmised üldised järeldused.

- *Täiendavat järelevalvet käsitleva teadlikkuse parandamiseks on vaja rohkem aega ja rohkem teabevahetust, samuti on vaja edendada ravimi kõrvaltoimetest teatamist üldiselt. Euroopa Ravimiameti uuringu tulemused näitavad, et mõnes rühmas on teadmised täiendavast järelevalvest paremad kui teistes ning neid andmeid saaks kasutada teabevahetuse sõnastuse ja intensiivsuse sihtotstarbeliseks määramiseks.*
- *EudraVigilance'i analüüsi põhjal, milles uuriti täiendava järelevalve staatuse mõju ravimi kõrvaltoimetest teatamisele, ei saanud teha kindlaid järeldusi ja võttes arvesse teadaolevat erisuunalist mõju ravimi kõrvaltoimetest teatamisele, ei ole kindel, kas pikem periood ja suurem tootevalim võimaldaksid tuvastada täiendava järelevalve mõju ravimi kõrvaltoimetest teatamisele ja signaali tuvastamisele, kui see üldse avaldub.*
- *Müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustuse toimimine täiendava järelevalve kohustusliku käivitajana toob kaasa selle, et nimekirja lisatakse suur hulk tuntud tooteid ja selle väärtus on piiratud.*
- *Täiendava järelevalve mõiste peamiste probleemidena toodi välja täiendava järelevalve staatuse rakendamine toote tasemel ning müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustuse toimimine täiendava järelevalve kohustusliku käivitajana. Probleemid on seotud patsientide ja tervishoiutöötajate seas tekkivate arusaamatustega olukordades, kus mitmel sama toimeainet sisaldaval tootel on erinev täiendava järelevalve staatus. Enamiku selle vastuoluga seotud probleeme saab lahendada, kui kõrvaldada olukord, kus müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustusest tuleneb täiendava järelevalve staatus.*
- *Ravimiohutuse riskihindamise komitee toetaks täiendava järelevalve ulatuse uuesti läbivaatamist, eriti seoses selliste toodete kohustusliku lisamisega, mille suhtes kehtib müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus.*

6. JÄRELDUSED JA SOOVITUSED

Ravimiametite direktorite ja Euroopa Ravimiameti esitatud aruanne liikmesriikide ja Euroopa Ravimiameti täiendava järelevalvega seotud kogemuste kohta annab ülevaate kogemustest, mis on saadud kolme aasta jooksul pärast musta kolmnurga kasutuselevõttu 2013. aastal.

Asjaomaste ravimite teabele musta kolmnurga lisamise ajal korraldasid riikide pädevad asutused toiminguid, et edendada täiendava järelevalve mõistet ja tähtsustada üldiselt kõrvaltoimetest teatamist.

Seoses **teadlikkusega** täiendavast järelevalvest osutavad teatatud kogemused täiendavast järelevalvest sellele, et küsitletud rühmadel, sealhulgas patsientidel ja tervishoiutöötajatel, olid teadmised täiendava järelevalve mõistest, ehkki sellest aru saamise tase oli erinev. Patsientide ja tervishoiutöötajate uuring näitas, et ravimi täiendava järelevalve põhjuste osas on valearusaamasid. Ravimiametite direktorite ja Euroopa Ravimiameti aruandes soovitatakse, et täiendava järelevalve ja ravimi nimekirja lisamise põhjuste teadvustamiseks on vaja rohkem aega ja rohkem teabevahetustoiminguid.

Komisjon toetas toiminguid SCOPE ühismeetme raames. Selle projekti kaudu on välja töötatud mitmesugused materjalid, mis toetavad ravimite kasutamisega seotud kõrvalnähtudest teatamise osas teadlikkuse parandamist[29].

1. soovitus – liikmesriike ja Euroopa Ravimiametit julgustatakse jätkama ravimite kõrvaltoimetest teatamise edendamist ja oma kogemuste jagamist parimate tavade edasiarendamiseks.

Mis puudutab ravimi täiendava järelevalve nimekirja lisamise **mõju**, siis andmebaasi EudraVigilance analüüsis, milles uuriti täiendava järelevalve nimekirja lisamise mõju kõrvaltoimete teatamisele, ei tehtud lõplikke järeldusi. Samuti ei olnud võimalik järeldada, kas täiendava järelevalve staatus mõjutab ravimiohutuse riskihindamise komitee kinnitatud ja hinnatud signaalide arvu või signaali tulemusi.

Ravimiametite direktorite ja Euroopa Ravimiameti aruande jaoks viidi lõpule liikmesriikide uuring, kus mõned vastajad teatasid, et kui ravimid, mille puhul kehtib müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus, lisatakse täiendava järelevalve nimekirja, toob see kaasa täiendava järelevalve suure hulga ravimite puhul, mis on turul olnud juba aastaid. Mõni liikmesriik seadis kahtluse alla lisaväärtuse nendel juhtudel ja musta kolmnurga ravimiteabesse lisamise põhjusest valesti aru saamise võimaluse. Samuti mainiti, et segadus võib tekkida juhul, kui sama toimeainega tooted ei kuulu alati täiendava järelevalve alla. Aruandes nimetatud uuringutes ei käsitletud küsimust, kas sama toimeainega toodete puhul esineb segadust.

2. soovitus – tõendid ei võimalda teha järeldust täiendava järelevalve mõju kohta kõrvaltoimetest teatamisele või nende tuvastamisele. Kava edaspidise läbivaatamise tõendusbaasi tugevdamiseks on soovitatav jätkata mõju jälgimist.

---

[29] SCOPE ravimi kõrvaltoimetest teadlikkuse parandamise vahendid – http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/.

Täiendava järelevalve nimekirja **ulatuse** osas teatas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et pooldab täiendava järelevalve kohustuste ulatuse uuesti läbivaatamist, eriti seoses selliste toodete kohustusliku lisamisega, mille suhtes kehtib müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus.

Komisjon märgib, et mõned liikmesriigid, eriti need, kellel on müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus, on teatanud tähelepanekutest ja murest seoses täiendava järelevalve nimekirja lisamise põhjustega, ning et ravimiohutuse riskihindamise komitee toetab täiendava järelevalve kohustusliku ulatuse uuesti läbivaatamist.

Komisjon ei arva, et need probleemid nõuavad õigusaktide viivitamatut läbivaatamist, kuid tõendeid täiendava järelevalve rakendamise ja mõju kohta võib pidada asjakohaseks õigusaktide edaspidisel läbivaatamisel.

3. soovitus – pädevaid asutusi kutsutakse üles jätkama andmete kogumist täiendava järelevalve rakendamise kohta, et võimaldada hilisemas etapis uuesti hinnata arusaamist täiendavast järelevalvest ja selle mõju sama toimeainega ravimitele, samuti kogemusi, mis käsitlevad ravimeid, mille puhul kehtib müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tegemise kohustus.