



IL-KUMMISSJONI
EWROPEA

Brussell, 15.11.2019
COM(2019) 591 final

**RAPPORT TAL-KUMMISSJONI LILL-PARLAMENT EWROPEW U LILL-
KUNSILL**

**dwar l-esperjenza nazzjonali u tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini fir-rigward tal-lista
ta' mediċini għall-użu mill-bniedem soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali**

1. INTRODUZZJONI

Fl-UE l-prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem huma soġġetti għal ittestjar strett u għal valutazzjoni tal-kwalità, tal-effikaċja u tas-sikurezza tagħhom qabel jiġu awtorizzati fil-livell nazzjonali jew tal-UE. Ladarba jitqiegħdu fis-suq, is-sikurezza tal-mediċini tibqa' tiġi mmonitorjata permezz ta' sistema ta' farmakoviġilanza. Dan ifisser li dak kollu li jaffettwa l-profil tas-sigurtà ta' mediċina jista' jiġi identifikat, ivvalutat u mifhum malajr. Jistgħu jittiehdu miżuri xierqa għall-ġestjoni tal-kwistjoni u għall-iżgurar tas-saħħa pubblika u tal-pazjenti.

Ir-Regolament (KE) Nru 726/2004¹ u d-Direttiva 2001/83/KE² jipprovdu l-qafas legali tal-UE għall-farmakoviġilanza għall-prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem. Id-dispożizzjonijiet dwar il-farmakoviġilanza ġew emendati fl-2010³ u fl-2012⁴. Bħala riżultat tal-bidliet, il-kompiti u r-responsabbiltajiet għall-partijiet kollha ġew deskritti fi hdan sistema proattiva u proporzjonata ta' ġestjoni tar-riskju. Ir-rabta bejn il-valutazzjonijiet tas-sikurezza u l-azzjoni regolatorja, flimkien mat-trasparenza, il-komunikazzjoni u l-involviment tal-pazjenti raw tishih. Dan ir-rapport jikkonċerna l-esperjenza miksuba fir-rigward tal-“monitoraġġ addizzjonali”, aspekk speċifiku tal-attivitajiet ta' farmakoviġilanza li ġie introdott permezz tar-revizjoni tal-legiżlazzjoni⁵.

Għal xi mediċini hemm limitazzjonijiet fil-provi kliniċi, pereżempju minhabba li l-għadd ta' pazjenti huwa ristrett u l-evidenza disponibbli għandha limitazzjonijiet. L-esperjenza tal-użu fl-ambjent tal-hajja reali tista' tikkomplementa l-evidenza mill-provi kliniċi. Il-monitoraġġ addizzjonali għandu l-għan li jtejjeb ir-rappurtar ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADR) għall-mediċini li l-bażi tal-evidenza klinika tagħhom hija inqas żviluppata sew. Il-miri ewlenin huma li tingabar l-informazzjoni kmieni kemm jista' jkun biex jingħataw indikazzjonijiet ulterjuri dwar l-użu sikur u effettiv ta' dawn il-mediċini u dwar il-profil tal-benefiċċju u r-riskju tagħhom meta jintużaw fil-prattika medika ta' kuljum.

Ir-revizjoni tal-2010⁶ introduċiet monitoraġġ addizzjonali għal ċerti mediċini u kamp ta' applikazzjoni obligatorju ta' mediċini bijoloġiċi ġodda jew dawk li fihom sustanza attiva ġdida. Il-mediċini li huma soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali huma identifikati bl-inklużjoni ta' “simbolu iswed”⁷ (triangolu

¹ Ir-Regolament (KE) Nru 726/2004 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-31 ta' Marzu 2004 li jistabbilixxi proċeduri Komunitarji għall-awtorizzazzjoni u s-sorveljanza ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem u veterinarju u li jistabbilixxi l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (ĠU L 136, 30.4.2004, p. 1).

² Id-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqsam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem (ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67).

³ Ir-Regolament (UE) Nru 1235/2010 (ĠU L 348, 31.12.2010. p 1), id-Direttiva 2010/84/UE (ĠU L 348, 31.12.2010. p 74).

⁴ Ir-Regolament (UE) Nru 1027/2012 (ĠU L 316, 14.11.2012. p 38), id-Direttiva 2012/26/UE (ĠU L 299, 27.10.2012. p 1).

⁵ Il-kunċett u l-kamp ta' applikazzjoni tal-monitoraġġ addizzjonali ġie introdott fl-Artikolu 23 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 permezz tar-Regolament (UE) Nru 1235/2010 u emendat mir-Regolament (UE) Nru 1027/2012.

⁶ L-Artikolu 1(11) tar-Regolament (UE) Nru 1235/2010 emenda tal-Artikolu 23 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

⁷ Is-“simbolu iswed” huwa definit mill-Artikolu 23 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 u l-Artikolu 11 tad-Direttiva 2001/83/KE. Dan tfassal bħala triangolu iswed bil-maqlub permezz tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 198/2013 tas-7 ta' Marzu 2013 dwar l-għażla ta' simbolu bil-għan li jiġi identifikati prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem li huma suġġetti għal monitoraġġ addizzjonali (ĠU L 65, 8.3.2013, p. 17).

iswed bil-maqlub) fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Fl-2012⁸ il-kamp ta' applikazzjoni obligatorju gie estiż biex jinkludi mediċini b'ċerti obbligi ta' wara l-awtorizzazzjoni. F'dak iż-żmien, xi Stati Membri esprimew riżervi dwar l-estensjoni tal-kamp ta' applikazzjoni obligatorju. Għalhekk, il-Kummissjoni ntalbet tirrapporta lill-Parlament Ewropew u lill-Kunsill dwar l-użu tal-lista ta' monitoraġġ addizzjonali⁹.

L-Istati Membri u l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) ġabru informazzjoni dwar l-esperjenza tal-implimentazzjoni tal-monitoraġġ addizzjonali tal-mediċini permezz ta':

- a. Stharriġ biex issir stima tal-għarfien tal-pazjent u tal-professjonisti fil-kura medika (HCP) dwar is-simbolu iswed u l-kuncett ta' monitoraġġ addizzjonali.
- b. L-esperjenza tal-EMA bl-użu tal-lista ta' monitoraġġ addizzjonali u studju dwar jekk l-inklużjoni tal-prodotti fil-lista kellhiex effett fuq ir-rappurtar tal-ADRs tagħhom.
- c. Stharriġ biex wiehed jifhem l-esperjenza tal-Istati Membri bil-monitoraġġ addizzjonali.

Rapport kongunt tal-Kapijiet tal-Aġenziji tal-Mediċini (HMA) u tal-EMA bbażat fuq l-istharrig u l-analiżi ta' hawn fuq jifforma l-bażi ewlenija ta' dan ir-rapport¹⁰.

2. SFOND

Is-sikurezza tal-mediċini tiġi mmonitorjata tul iċ-ċiklu tal-hajja tagħhom, inkluż il-ġbir ta' informazzjoni dwar ADRs suspettati (effetti sekondarji). L-EMA hija responsabbli għall-iżvilupp u ż-żamma tal-EudraVigilance, sistema tal-IT għall-ġestjoni u l-analiżi tal-informazzjoni dwar ADRs suspettati għal mediċini awtorizzati fiż-Żona Ekonomika Ewropea (ŻEE)¹¹.

Bħala parti mill-implimentazzjoni tad-dispożizzjonijiet il-godda dwar il-farmakovigilanza, fl-2013 ġiet applikata s-sistema l-ġdida għat-tikkettar tal-mediċini li qed jiġu mmonitorjati b'mod partikolari mill-qrib, ġeneralment minhabba li hemm inqas informazzjoni disponibbli dwarhom. Dawn il-mediċini huma deskritti bħala li jaqgħu taht "monitoraġġ addizzjonali".

Il-mediċini soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali jinkludu triangolu iswed bil-maqlub (imsejjah is-simbolu iswed fil-legiżlazzjoni) u nota spjegattiva fl-informazzjoni dwar il-prodott¹². Perezempju, dan li ġej huwa inkluż fil-fuljett ta' tagħrif:

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa soġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sikurezza. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara tmiem it-taqsim 4 biex tara kif

⁸ L-Artikolu 1(4) tar-Regolament (UE) Nru 1027/2012 emenda tal-Artikolu 23 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

⁹ L-Artikolu 23(4a) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

¹⁰ Rapport kongunt tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini u tal-Istati Membri lill-Kummissjoni Ewropea dwar l-esperjenza bil-lista ta' prodotti soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali, EMA/153015/2018, it-8 ta' Marzu 2018.

¹¹ Id-data minn EudraVigilance tiġi ppubblikata fil-bażi ta' data Ewropea tar-rapporti dwar reazzjonijiet avversi għal mediċina suspettati <http://www.adrreports.eu/>.

¹² Fuljett dwar it-triangolu iswed https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_mt.pdf.

Lista ta' mediċini soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali tiġi ppubblikata mill-EMA u tiġi aġġornata kull xahar biex jiżiedu mediċini ġodda u kull tibdil fl-istatus tal-monitoraġġ ta' dawk il-mediċini fil-lista¹³.

Sabiex tappoġġja l-implimentazzjoni mill-Istati Membri tad-dispożizzjonijiet il-ġodda dwar il-farmakoviġilanza, il-Kummissjoni ffinanzjat Azzjoni Kongunta dwar it-Tishih tal-Kollaborazzjoni għall-Operat tal-Farmakoviġilanza fl-Ewropa (SCOPE)¹⁴. Permezz ta' SCOPE ingabru informazzjoni u għarfien espert dwar kif ir-regolaturi fl-Istati Membri jmessu s-sistemi nazzjonali tagħhom tal-farmakoviġilanza u giet żviluppata varjetà ta' għodod biex jappoġġjaw l-aħjar prattika¹⁵.

Il-*Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring* abbozzata mill-EMA tispjega l-prinċipji ġenerali għall-assenjazzjoni ta' status ta' monitoraġġ addizzjonali lill-mediċini, l-aspetti ta' komunikazzjoni u trasparenza, u deskrizzjoni tal-operat tan-netwerk tal-UE rigward is-supervizjoni ta' monitoraġġ addizzjonali¹⁶.

2.1 Liema mediċini huma soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali?

Il-kamp ta' applikazzjoni obligatorju ta' monitoraġġ addizzjonali inkluż fir-reviżjoni tal-2010 tal-leġiżlazzjoni kien l-ismijiet u s-sustanzi attivi ta':

- prodotti mediċinali awtorizzati fl-Unjoni li jkun fihom sustanza attiva ġdida li, fl-1 ta' Jannar 2011, ma kinitx tinsab f'xi prodott mediċinali awtorizzat fl-Unjoni;
- kwalunkwe prodott mediċinali bijoloġiku li ġie awtorizzat wara l-1 ta' Jannar 2011.

Matul ir-reviżjoni tal-2012 tal-leġiżlazzjoni, il-kamp ta' applikazzjoni obligatorju tal-lista ta' monitoraġġ addizzjonali ġie estiż għal ċerti mediċini b'obbligi speċifiċi ta' wara l-awtorizzazzjoni, jiġifieri:

- prodotti li għalihom intalab studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS) fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni jew wara l-ġhoti ta' awtorizzazzjoni;
- prodotti li ngħataw awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni kondizzjonali (CMA);
- prodotti awtorizzati f'ċirkostanzi eċċezzjonali;
- prodotti awtorizzati b'obbligi għal reġistrazzjoni/monitoraġġ aktar strett tal-ADRs suspettati.

Il-leġiżlazzjoni tipprovdi wkoll il-possibiltà li jiġu inklużi mediċini soġġetti għal kundizzjonijiet ohra li jaqgħu taht l-hekk imsejjah "kamp ta' applikazzjoni mhux obligatorju" tal-monitoraġġ addizzjonali¹⁷. Dan jista' jsir fuq talba tal-Kummissjoni jew ta' awtorità kompetenti nazzjonali (NCA) wara konsultazzjoni mal-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC). Din l-għażla ma kinitx intużat matul il-perjodu tal-esperjenza rrapportata.

Fil-prinċipju, l-istatus ta' monitoraġġ addizzjonali huwa limitat biż-żmien. Dan huwa 5 snin għal dawk li huma inklużi biss abbażi tal-fatt li huma mediċina bijoloġika ġdida jew li fihom sustanza attiva ġdida. F'każijiet ohra dan huwa wara li jkunu ġew issodisfati l-kundizzjonijiet kollha għall-inklużjoni

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

¹⁴ <http://www.scopejointaction.eu/>

¹⁵ Radecka A. Loughlin, L., Foy, M. et al., Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action, Drug Safety, (2018) 41: 1285.

¹⁶ <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0708-5>

¹⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf

¹⁷ L-Artikolu 23(1a) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali. Meta l-mediċini ma jibqgħux soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali, is-simbolu iswed jitneħħa mill-informazzjoni dwar il-prodott.

Dawk il-mediċini speċifikament imsemmija fil-lista biss huma soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ifisser li mediċini mhux imsemmija speċifikament mhumiex soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali, anki jekk għandhom l-istess sustanza attiva u indikazzjoni bħall-mediċini fil-lista.

L-ewwel verżjoni tal-lista giet ippubblikata f'April 2013 u kienet tinkludi 105 mediċini. F'Diċembru 2016¹⁸, b'kollox il-lista inkludiet 2099 mediċina (ara t-taqsim 4.1 għad-dettalji).

3. GħARFIEN PUBBLIKU TAL-KUNĊETT TA' MONITORAĠĠ ADDIZZJONALI

Fl-2017, l-EMA wettqet sħarriġ pubbliku biex tifhem l-għarfien tar-rappurtar ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina, inkluz għall-mediċini soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali¹⁹.

B'kollox waslu 2 862 twegiba minn pajjiżi taż-ŻEE u 56 twegiba minn pajjiżi mhux fiż-ŻEE (b'kollox 2 918). Il-professjonisti fil-kura medika kienu 53 % tar-rispondenti u 47 % ma kinux HCP (jiġifieri pazjenti jew membri tal-pubbliku).

Fi hdan il-grupp tal-HCP 85 % kienu osservaw mill-inqas ADR waħda, li 76 % minnhom kienu rrappurtaw mill-inqas ADR waħda. Fil-grupp mhux tal-HCP, 67 % kienu esperjenzaw tal-inqas ADR waħda, li 73 % minnhom kienu rrappurtaw tal-inqas ADR waħda.

B'mod ġenerali, 88 % tar-rispondenti indikaw li ċertament jew probabbilment jirrapportaw ADR għal mediċina identifikata bi triangolu iswed (jiġifieri soġġetta għal monitoraġġ addizzjonali). Mill-esperjenza rrappurtata tar-rappurtar tal-ADRs, mill-227 risponent li kienu rrapportaw ADR għal prodott identifikat bi triangolu iswed, 37 % indikaw li t-triangolu iswed kien fattur ta' influwenza. Ir-raġunijiet mogħtija għan-nuqqas ta' rappurtar ta' ADR kienu: kienet diġà elenkata (28 %); ma kinitx serja (15 %); ma hemmx ċertezza jekk ADR kinitx relatata mal-mediċina (13 %); raġunijiet prattiċi/tekniki/oħrajn (18 %).

Mir-rispondenti kollha, 51 % indikaw li kienu raw it-triangolu iswed u d-dikjarazzjoni li takkumpanjah. L-akbar għarfien kien fost l-ispizjara (83 %), bl-inqas għarfien fost il-pazjenti (30 %). Il-maġġoranza (83 %) indikaw li huma fehmu t-tifsira tat-triangolu iswed/dikjarazzjoni ta' akkumpanjament. Għalkemm b'reazzjoni għal mistoqsija li tesplora x'kienu jfissru t-triangolu iswed u d-dikjarazzjoni ta' akkumpanjament, ġie deċiż mill-EMA li 53 % kellhom fehim aċċettabbli u 17 % kienu fehmu l-kunċett hażin²⁰. Fost ir-risposti vvalutati bħala "fehim żbaljat", it-temi msemmija l-aktar ta' spiss għall-inkluzjoni tat-triangolu iswed kienu tħassib dwar is-sikurezza jew in-nuqqas ta' data tas-sikurezza.

Fost ir-rispondenti kollha għall-istħarriġ, 36 % urew fehim aċċettabbli. Il-livell ta' fehim kien differenti fost gruppi differenti ta' rispondenti. L-aħjar li kien hemm fost l-ispizjara (45 %) u l-inqas fost l-infermiera (23 %). Kwazi nofs ir-rispondenti (48 %) li kienu raw qabel it-triangolu iswed kellhom fehim "aċċettabbli", meta mqabbla ma' 24 % ta' dawk li ma kinux rawh qabel.

¹⁸ Id-data limitu għar-rappurtar tal-esperjenza tal-EMA.

¹⁹ L-istħarriġ kien disponibbli għall-pubbliku ġenerali fuq il-pjattaforma tal-EUSurvey għal hames ġimgħat bejn Settembru u Ottubru 2017. L-informazzjoni dwar l-istħarriġ kienet imxerrda mill-EMA, mill-NCAs, mill-HCPs u mill-organizzazzjonijiet tal-pazjenti.

²⁰ Ir-risposti li kien għad fadal ġew ivvalutati bħala informazzjoni insuffiċjenti, l-ebda fehim jew nuqqas ta' rispons.

Ir-rapport tal-HMA/EMA semma stharrig tal-2016 imwettaq minn Organizzazzjoni Ewropea ghal Mard Rari (EURORDIS) dwar it-tifsira tas-sistema ta' farmakovigilanza għida għall-pazjenti²¹. Skont l-istharrig ta' EURORDIS, 61 % tal-pazjenti esperjenzaw ADR, li 84 % minnhom irrappurtaw l-ADR. Fl-istharrig 20 % tal-pazjenti rrappurtaw li kienu raw triangolu iswed.

Fl-Irlanda sar stharrig²² dwar l-għarfien tal-HCP tal-farmakovigilanza għall-mediċini bijoloġiċi²³. Il-maġġoranza tal-HCP mistharrġa kienu konxji dwar il-kunċett ta' monitoraġġ addizzjonali (82 %). Fost l-ispizjara, 94 % kienu konxji meta mqabbla ma' 73 % tat-tobba u l-infermiera. Fost dawk li kienu konxji dwar il-kunċett ta' monitoraġġ addizzjonali, l-għarfien tat-triangolu iswed kien ta' 88 % tal-ispizjara u 30 % tat-tobba u l-infermiera.

4. IMPATT FUQ IL-MONITORAĠĠ TAL-EFFETTI SEKONDARJI

4.1 Lista ta' monitoraġġ addizzjonali

Abbażi tal-esperjenza bejn April 2013 u Diċembru 2016, l-EMA analizzat jekk l-inkluzjoni ta' medicina fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali kellhiex effett fuq ir-rappurtar tal-ADRs.

L-ewwel verżjoni tal-lista ta' monitoraġġ addizzjonali giet ippubblikata f'April 2013 u kienet tinkludi 105 mediċini (101 mediċini awtorizzati ċentralment (CAPs) u 4 mhux CAPs). Ir-raġunijiet għall-inkluzjoni fil-lista kienu: sustanza attiva għida (NAS)²⁴ 70 %; medicina bijoloġika għida 2 %; PASS impost 8 %; awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni mogħtija taht ċirkostanzi eċċezzjonali jew CMA 21 %.

F'Diċembru 2016, il-lista kienet tinkludi total ta' 2 099 mediċina (273 CAPs u 1 826 mhux CAPs) isseparati f'lista ewlenija ta' 301 mediċina u 13-il anness b'1 798 mediċina. Kull anness inkluda mediċini bl-istess sustanza attiva li għalihom gie impost PASS bhala rizzultat ta' riezami tal-UE tas-sikurezza tas-sustanzi attivi kkonċernati. Ir-raġunijiet għall-inkluzjoni fil-lista kienu: NAS 9 %; medicina bijoloġika għida 2 %; PASS impost 88 %; awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni mogħtija taht ċirkostanzi eċċezzjonali jew CMA 1 %. Madankollu, jekk kull wiehed mill-annessi jitqies bhala annotazzjoni wahda fil-lista ewlenija (b'total ta' 314-il prodott) ir-raġunijiet għall-inkluzjoni jkun: NAS 63 %; medicina bijoloġika għida 15 %; PASS impost 18 %; awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni mogħtija taht ċirkostanzi eċċezzjonali jew CMA 5 %. Il-maġġoranza (87 %) tal-prodotti fil-lista ta' Diċembru 2016 ma kinux CAPs minhabba l-għadd kbir ta' prodotti awtorizzati fil-livell nazzjonali soġġetti għal PASS impost.

4.2 Rappurtar tal-effetti sekondarji (ADRs) għall-mediċini soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali

L-għan ewlieni tal-monitoraġġ addizzjonali huwa li jtejjeb ir-rappurtar tal-effetti sekondarji (ADR). L-EMA investigat jekk ir-rapporti dwar l-ADRs fil-bażi tad-*data* EudraVigilance (EV) inbidlux wara l-inkluzjoni tal-mediċina fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali.

²¹ Prezentazzjoni minn François Houyez "What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?" Disponibbli fuq:

https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

²² Ir-riċerka giet appoġġjata mill-Health Products Regulatory Authority, mir-Regulatory Science Ireland u mill-University College ta' Cork.

²³ J. O'Callaghan *et al*, *BioDrugs* (2018) 32:267-280.

²⁴ L-ċifri fejn in-NAS hija r-raġuni għall-inkluzjoni fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali, jinkludu l-prodotti kollha li fihom sustanza attiva għida.

L-EMA użat il-lista ta' monitoraġġ addizzjonali ta' Diċembru 2015 biex tidentifika l-medicini għall-analizi billi din ippermettiet mill-inqas 12-il xahar ta' segwitu għar-rappurtar tal-ADRs filwaqt li għamlet monitoraġġ addizzjonali. L-analizi finali kienet ristretta għall-medicini li għalihom ġew riċevuti mill-inqas 10 rapporti dwar l-ADRs fiż-ŻEE fix-xahar. L-EMA analizzat ir-rappurtar tal-ADRs għal 11-il medicina għal 12-il xahar qabel u 12-il xahar wara l-inkluzjoni tagħhom fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali.

L-EMA rrappurtat li l-modi kif ir-rappurtar tal-ADRs inbidel wara żieda mal-lista kienu eteroġeni. Mill-hames medicini li fihom NAS, tnejn urew żieda statistikament sinifikanti fit-tnaqqis tar-rappurtar tal-ADRs wara l-inkluzjoni fil-lista, l-oħrajn ma wrewx bidliet sinifikanti. Fost is-sitt prodotti inklużi minhabba PASS, ma ġie identifikat l-ebda tibdil fir-rappurtar għal tliet prodotti, filwaqt li tliet prodotti wrew tnaqqis sinifikanti fit-tendenza tar-rappurtar tal-ADRs.

L-EMA nnutat li l-istudju kellu diversi limitazzjonijiet, pereżempju minhabba s-sett ta' data limitat (11-il medicina), it-tul tal-perjodu ta' osservazzjoni (sa 24 xahar). Fl-analizi ma setgħux jitiqesu fatturi ta' konfużjoni dipendenti fuq iż-żmien u s-suppożizzjonijiet għall-kalkoli setgħu jinfluwenzaw ir-riżultati. Il-qawwa biex tiġi identifikata d-differenza fir-rappurtar kienet ristretta.

Fil-qosor, l-EMA indikat li kien hemm xi evidenza li r-rappurtar jista' jżied għal xi medicini li fihom NAS. Ma kienx hemm evidenza li l-monitoraġġ addizzjonali jżid ir-rappurtar tal-ADRs għall-prodotti soġġetti għal PASS. L-EMA nnutat li l-analizi kienet ristretta għal subsett żgħir ta' prodotti u possibbilment ma kinitx b'saħħitha biżżejjed, u għalhekk ir-riżultati jehtieġ li jiġu interpretati b'kawtela. Barra minn hekk, l-EMA nnutat li r-rappurtar tal-ADRs seta' żdied ukoll minhabba fatturi oħra għajr l-inkluzjoni fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali.

Ir-rapport tal-EMA/HMA jikkonkludi *“Li kieku l-analizzijiet urew żidiet sinifikanti u konsistenti fir-rappurtar tal-ADRs, kien ikun raġonevoli li jiġi konkluz li AM [monitoraġġ addizzjonali] kien qed iżid ir-rappurtar għal dawn il-prodotti. Madankollu, ir-riżultati inkonsistenti u marginali, flimkien mal-influwenzi esterni magħrufa u differenti fuq ir-rappurtar tal-ADRs, jissuġġerixxu li anki b'daq akbar tal-kampjun u b'segwitu aktar fit-tul, il-potenzjal li tintwera b'mod definittiv r-rabta kawżali bejn l-AM u ż-żieda fir-rappurtar, mhux probabbli.”*

4.3 Impatt tal-istatus ta' monitoraġġ addizzjonali fuq is-sinjali ta' sikurezza għall-medicini

Is-sinjal ta' sikurezza huwa informazzjoni dwar avveniment avvers ġdid jew magħruf li jista' jiġi kkawżat minn medicina u jirrikjedi aktar investigazzjoni²⁵. L-EMA eżaminat jekk l-inkluzjoni ta' medicina fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali affettwax id-detezzjoni u l-ġestjoni ta' sinjali ta' sikurezza relatati magħha. Bejn April 2013 u Diċembru 2016, il-PRAC ivvaluta 269 sinjal, li minnhom 58 kienu jikkonċernaw biss sustanzi attivi f'medicini soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali filwaqt li 26 sinjal kienu jinvolvu diversi medicini li whud minnhom kienu fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali.

Mit-58 sinjal (21 %) li kienu jikkonċernaw sustanzi attivi biss f'medicini soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali, 78 % kienu relatati ma' medicini b'NAS, 19 % kellhom PASS impost u 3 % kellhom awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni mogħtija taht ċirkostanzi eċċezzjonali jew CMA.

²⁵ “Sinjal” kif iddefinit fl-Artikolu 19 tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 520/2012.

Inbeda riezami tas-sikurezza (referenza)²⁶ f'erba' każijiet (7 %) tas-sinjali li jikkonċernaw il-mediċini fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali meta mqabbla ma' żewġ każijiet (1 %) ta' dawk li mhumiex fil-lista. Iċ-ċirkolazzjoni ta' komunikazzjoni diretta għall-professjonisti fil-kura medika (DHPC) kienet irrakkomandata f'7 % tas-sinjali vvalutati relatati ma' mediċini fuq il-lista ta' monitoraġġ addizzjonali, meta mqabbla ma' 5 % għal mediċini li mhumiex fil-lista. Madankollu, l-EMA nnutat li kwalunkwe differenza trid tiġi evalwata b'attenzjoni. B'aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott, l-eżitu ta' 38 % tal-valutazzjonijiet għall-mediċini fil-lista mqabbel ma' 49 % ta' dawk li mhumiex fil-lista. L-EMA ikkonkludiet li l-eżiti tas-sinjali kienu simili għall-prodotti soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali jew le u li ma setax jiġi konkluż li l-istatus ta' monitoraġġ addizzjonali għandu impatt fuq l-eżiti tas-sinjali.

5. ESPERJENZA NAZZJONALI MIKSUBA PERMEZZ TAL-MONITORAĠĠ ADDIZZJONALI

5.1 Esperjenza tal-Istati Membri

L-Azzjoni Kongunta SCOPE investigat l-esperjenza tal-Istati Membri fil-gbir tal-ADRs, inkluż il-monitoraġġ addizzjonali²⁷. Din tirrapporta li 60 % tal-Istati Membri ma jidentifikawx speċifikament ir-rapporti dwar l-ADRs għall-mediċini soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali.

Fi stharrig separat fl-2017, l-EMA staqsiet lill-Istati Membri dwar l-esperjenza tagħhom bil-monitoraġġ addizzjonali. Sitta u għoxrin NCAs irrispondew għall-istharrig u kollha kienu wettqu mill-inqas attività wahda biex jipromwovu l-kuncett ta' monitoraġġ addizzjonali. Hamsa u għoxrin NCAs kellhom tali inizjattivi fl-2013, bejn wiehed u iehor fiż-żmien meta t-triangolu iswed u d-dikjarazzjoni ta' akkumpanjament kienu inkluzi fl-informazzjoni dwar il-prodott. Bejn l-2014 u l-2017, bhala medja, tmien NCAs kull sena rrapportaw li jwettqu attivitajiet ta' komunikazzjoni godda.

Għoxrin NCAs irrapportaw li kien hemm żieda fl-ammont ta' xogħol assoċjat mal-introduzzjoni ta' simbolu tal-monitoraġġ addizzjonali. Fejn ingħataw stimi tal-hin addizzjonali, il-medda stmata kienet minn madwar 0,02 sa 1 ekwivalenti full-time²⁸, għalkemm ma kien hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar il-linja bazi inizjali tar-riżorsi. Ir-raġunijiet ewlenin imsemmija għaž-żieda fl-ammont ta' xogħol kienu kompiti amministrattivi u regolatorji bħal: attivitajiet ta' identifikazzjoni ta' sinjali; ġestjoni tal-ADRs; żieda fir-rapportar tal-ADRs; aġġornamenti tas-siti web; trattament ta' mistoqsijiet; kompiti regolatorji oħra (eż. varjazzjonijiet tal-awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni, revizjoni ta' materjal edukattiv).

Fl-istharrig saru kummenti addizzjonali minn tliet NCAs. Wahda tinnota li kien hemm indikazzjonijiet li xi pazjenti jistgħu joqogħdu lurra milli jużaw prodotti soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali. Wahda rrapportat li kienet innutat għarfien fost l-HCPs dwar is-simbolu iswed u li l-HCPs jirrapportaw speċifikament l-ADRs għall-mediċini soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali. Żewġ NCAs esprimew riżervi dwar l-utilità tal-iskema, speċjalment għal prodotti b'PASS impost.

²⁶ Il-proċeduri ta' referenza jintużaw biex jindirizzaw tħassib dwar is-sikurezza jew il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' mediċina. Ir-rieżamijiet tas-sikurezza tas-sinjali huma abbażi tal-Artikoli 31 jew 107i tad-Direttiva 2001/83/KE u l-Artikolu 20 tar-Regolament 726/2004.

²⁷ Pakkett tax-xogħol 4 - Identifikazzjoni, ġestjoni u sensibilizzazzjoni tar-rapporti dwar l-ADRs għal mediċini soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali - <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>.

²⁸ Tliet NCAs semmew ammont ta' xogħol addizzjonali baxx, filwaqt li erba' NCAs semmew 0,5 jum fix-xahar, 1 ekwivalenti full time (FTE), 0,1 FTE, u 150 siegħa fis-sena rispettivament.

5.2 Fehmiet tal-Kumitat għall-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza

Il-PRAC ġie kkonsultat dwar l-abbozz ta' rapport tal-EMA/HMA dwar l-esperjenza ta' monitoraġġ addizzjonali. Matul din il-konsultazzjoni xi membri qajmu tħassib dwar li l-PASS impost huwa skattatur obligatorju għall-inklużjoni ta' medicina fil-lista. Il-kumitat innota li attivitajiet addizzjonali ta' farmakoviġilanza, bħall-PASS, jiġu imposti jekk attivitajiet ta' rutina, bħar-rappurtar spontanju, ma jindirizzawx biżżejjed il-kwistjoni tas-sikurezza. Il-PRAC innota wkoll li jista' jkun hemm każijiet fejn PASS jista' jiġi impost għal prodott wiehed filwaqt li prodotti simili oħra ma għandhomx PASS impost. F'każijiet bħal dawn, fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali tiġi inkluża biss il-medicina b'PASS. Intqal li skont l-esperjenza ta' xi NCAs, il-pazjenti jistgħu jiddubitaw min-nuqqas ta' konsistenza, b'mod li fost il-medicini bl-istess sustanza, uħud jitqiesu bħala "aktar sikuri" minhabba li ma għandhomx it-triangolu iswed. Il-PRAC ikkunsidra li tali inkonsistenza tista' ddgħajjef il-fiduċja b'mod ġenerali fis-sistema tal-farmakoviġilanza u b'mod speċifiku fil-monitoraġġ addizzjonali.

Il-PRAC issuggerixxa li f'livell ta' sustanza attiva, status ta' monitoraġġ addizzjonali impost, aktar milli wiehed fil-livell ta' prodott medicinali individwali, jipprevjeni sitwazzjonijiet fejn diversi prodotti li fihom l-istess sustanza attiva jkollhom status ta' monitoraġġ addizzjonali differenti. Huma indikaw ukoll li jekk il-monitoraġġ addizzjonali fil-livell tas-sustanza jitqies li jwassal għal sfidi oħra, f'dak il-każ hafna mid-diffikultajiet jistgħu jiġu solvuti bit-tnehhija tal-istatus ta' monitoraġġ addizzjonali tal-prodotti bi studju impost.

5.3 Konkluzjonijiet ġenerali pprezentati fir-rapport tal-HMA/EMA

Il-konkluzjonijiet ġenerali pprezentati fir-rapport tal-HMA/EMA tal-esperjenza tal-monitoraġġ addizzjonali kienu li, ir-riżultati jissuggerixxu:

- *Huma meħtieġa kemm aktar hin kif ukoll aktar komunikazzjoni biex jiżdied l-għarfien dwar l-AM [monitoraġġ addizzjonali], kif ukoll il-ħtieġa għal rappurtar tal-ADRs b'mod ġenerali. Ir-riżultati tal-istħarriġ tal-EMA jissuggerixxu li l-għarfien tal-AM huwa akbar f'xi gruppi milli f'oħrajn u li din id-data tista' tintuża biex jiġu mmirati l-messaġġerija u l-intensità tal-komunikazzjonijiet;*
- *L-analiżi EudraVigilance li tinvestiga l-effett ta' status ta' monitoraġġ addizzjonali fuq ir-rappurtar tal-ADRs ma kinitx konkluziva u l-influwenzi kontrastanti magħrufa fuq ir-rappurtar tal-ADRs iqajmu dubji dwar jekk perjodu itwal u kampjun akbar tal-prodott jippermettux li jiġi identifikat impatt tal-AM fuq ir-rappurtar tal-ADRs u l-identifikazzjoni ta' sinjali, jekk jeżistu effetti bħal dawn;*
- *L-inklużjoni tal-PASS impost bħala skattatur obligatorju għall-monitoraġġ addizzjonali twassal għall-inklużjoni ta' għadd kbir ta' prodotti stabbiliti fil-lista u hija ta' valur limitat.*
- *L-istatus ta' monitoraġġ addizzjonali fil-livell tal-prodott ikkombinat mal-inklużjoni ta' PASS impost bħala skattatur obligatorju għall-monitoraġġ addizzjonali ġew enfasizzati bħala kwistjonijiet ewlenin bil-kunċett ta' monitoraġġ addizzjonali. Dan huwa minhabba n-nuqqas ta' fehim li jirriżulta fost il-pazjenti u l-HCPs, minhabba sitwazzjonijiet fejn diversi prodotti li fihom l-istess sustanza attiva għandhom status AM differenti. Il-biċċa l-kbira tal-eżempji ta' din l-inkonsistenza jistgħu jiġu riżolti billi l-PASS impost jitneħħa bħala skattatur obligatorju tal-istatus ta' monitoraġġ addizzjonali;*
- *Il-PRAC jappoġġja kunsiderazzjoni mill-ġdid tal-kamp ta' applikazzjoni ta' monitoraġġ addizzjonali, b'mod partikolari l-inklużjoni obligatorja ta' prodotti soġġetti għal PASS impost.*

6. KONKLUŻJONIJIET U RAKKOMANDEZZJONIJIET

Ir-rapport ipprezentat mill-HMA/EMA dwar l-esperjenza tal-Istati Membri u l-EMA dwar il-monitoraġġ addizzjonali jagħti ħarsa ġenerali lejn l-esperjenza fit-tliet snin wara l-introduzzjoni tat-triangolu iswed fl-2013.

Fiz-żmien meta ġie inkluz it-triangolu iswed fl-informazzjoni dwar il-mediċini kkonċernati, kien hemm attivitajiet organizzati mill-awtoritajiet kompetenti nazzjonali biex jippromwovu l-kunċett ta' monitoraġġ addizzjonali u l-importanza tar-rappurtar tal-ADRs b'mod ġenerali.

Rigward l-**għarfien** dwar il-monitoraġġ addizzjonali, ir-rappurar tal-esperjenza bil-monitoraġġ addizzjonali jindika li l-gruppi mistharrġa, inkluzi l-pazjenti u l-professjonisti fil-kura medika, kellhom għarfien tal-kunċett ta' monitoraġġ addizzjonali, għalkemm il-livell ta' fehim varja. L-istharrġ tal-pazjenti u tal-professjonisti fil-kura medika indika li hemm nuqqas ta' fehim dwar ir-raġunijiet li għalihom mediċina tkun soġġetta għal monitoraġġ addizzjonali. Fir-rapport tal-HMA/EMA huwa ssuġġerit li jinhtieġu aktar attivitajiet ta' ħin u ta' aktar komunikazzjoni biex titqajjem kuxjenza dwar il-monitoraġġ addizzjonali u r-raġunijiet għall-inkluzjoni ta' mediċina fil-lista.

Il-Kummissjoni appoġġjat l-attivitajiet tal-Azzjoni Kongunta SCOPE. Permezz ta' dan il-proġett ġew żviluppjati diversi materjali li jistgħu jappoġġjaw is-sensibilizzazzjoni dwar kif għandhom jiġu rrapportati avvenimenti avversi assoċjati mal-użu tal-mediċini²⁹.

Rakkomandazzjoni 1 – L-Istati Membri u l-EMA huma mheġġa jkomplu jippromwovu r-rappurtar tal-ADRs u jikkondividu l-esperjenza tagħhom biex jiżviluppaw aktar l-aħjar Prattiki.

Rigward l-**impatt** tal-inkluzjoni ta' mediċina fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali, l-analiżi EV li tinvestiga l-effett tal-inkluzjoni fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali fuq ir-rappurtar ta' ADRs ma kinitx konklużiva. Lanqas ma kien possibbli li jiġi konkluż jekk status ta' monitoraġġ addizzjonali għandux impatt fuq in-numru ta' sinjali vvalidati u vvalutati mill-PRAC jew fuq l-eżitu tas-sinjali.

Għar-rapport tal-HMA/EMA tlesta stharrġ tal-Istati Membri fejn intqal minn xi risponenti li l-inkluzjoni tal-mediċini b'PASS impost fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali twassal għal għadd kbir ta' mediċini li ilhom fis-suq għal hafna snin soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali. Xi Stati Membri esprimew dubji dwar il-valur miżjud f'dawn il-każijiet u dwar il-possibbiltà ta' nuqqas ta' fehim tar-raġuni għall-inkluzjoni tat-triangolu iswed fl-informazzjoni dwar il-prodott. Issemma wkoll li jista' jkun hemm konfużjoni meta prodotti bl-istess sustanza attiva mhux dejjem ikunu soġġetti għal monitoraġġ addizzjonali. Il-kwistjoni dwar jekk hemmx konfużjoni fir-rigward ta' prodotti li għandhom l-istess sustanza attiva ma kinitx parti mill-istharrġ imsemmi fir-rapport.

Rakkomandazzjoni 2 – l-evidenza ma tippermettix konklużjoni dwar l-impatt tal-monitoraġġ addizzjonali fuq ir-rappurtar jew id-detezzjoni ta' avvenimenti avversi. Huwa rakkomandat li jitkompla l-monitoraġġ tal-impatt biex tissaħħaħ il-bażi tal-evidenza għal rieżami futur tal-iskema.

Rigward il-**kamp ta' applikazzjoni** tal-lista ta' monitoraġġ addizzjonali, il-PRAC indika l-appoġġ tiegħu biex jerga' jiġi kkunsidrat il-kamp ta' applikazzjoni tal-obbligi ta' monitoraġġ addizzjonali, b'mod partikolari l-inkluzjoni obligatorja ta' prodotti soġġetti għal PASS impost.

Il-Kummissjoni tinnotta li kien hemm osservazzjonijiet u tħassib minn xi Stati Membri dwar ir-raġunijiet għall-inkluzjoni fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali, b'mod partikolari dawk li għandhom

²⁹ Sett ta' għodod ta' SCOPE dwar is-sensibilizzazzjoni fir-rigward tal-ADRs - <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>.

PASS impost, u li l-PRAC jappoġġja l-kunsiderazzjoni mill-gdid tal-kamp ta' applikazzjoni obbligatorju għall-monitoraġġ addizzjonali.

Il-Kummissjoni ma tikkunsidrax li dan it-tfassib jirrikjedi rieżami immedjat tal-leġislazzjoni iżda evidenza dwar l-implimentazzjoni u l-impatt tal-monitoraġġ addizzjonali jistgħu jitqiesu xierqa fi kwalunkwe rieżami futura tal-leġislazzjoni.

Rakkomandazzjoni 3 – l-awtoritajiet kompetenti huma mistiedna jkomplu jiġbru d-*data* dwar l-implimentazzjoni ta' monitoraġġ addizzjonali biex fi stadju aktar tard issir valutazzjoni ulterjuri tal-fehim ta' monitoraġġ addizzjonali u l-impatt tiegħu fir-rigward ta' mediċini bl-istess sustanza attiva, kif ukoll l-esperjenza li tikkonċerna mediċini b'PASS impost.