



Bruselj, 15.11.2019  
COM(2019) 591 final

**POROČILO KOMISIJE EVROPSKEMU PARLAMENTU IN SVETU**

**o nacionalnih izkušnjah in izkušnjah Evropske agencije za zdravila v zvezi s seznamom zdravil za uporabo v humani medicini, ki so vključena v dodatno spremljanje**

## 1. UVOD

V EU so zdravila za humano uporabo pred odobritvijo bodisi na ravni držav članic bodisi na ravni EU predmet strogega preskušanja in ocenjevanja njihove kakovosti, učinkovitosti in varnosti. Potem ko so zdravila dana v promet, se njihova varnost še naprej spremlja prek sistema farmakovigilance. To pomeni, da je mogoče vse, kar vpliva na varnostni profil zdravila, hitro odkriti, oceniti in razumeti. Sprejmejo se lahko ustrezni ukrepi za odpravljanje težav ter zagotovitev javnega zdravja in zdravja pacientov.

Uredba (ES) št. 726/2004<sup>1</sup> in Direktiva 2001/83/ES<sup>2</sup> zagotavljata pravni okvir EU za farmakovigilanco za zdravila za uporabo v humani medicini. Določbe o farmakovigilanci so bile spremenjene v letih 2010<sup>3</sup> in 2012<sup>4</sup>. Na podlagi teh sprememb so bile naloge in pristojnosti vseh strani določene v okviru proaktivnega in sorazmernega sistema obvladovanja tveganj. Okrepila se je povezava med ocenami varnosti in regulativnimi ukrepi, izboljšali pa so se tudi preglednost, obveščanje in vključevanje pacientov. To poročilo se nanaša na izkušnje, pridobljene v zvezi z „dodatnim spremljanjem“, tj. posebnim vidikom dejavnosti farmakovigilance, ki je bil uveden z revizijo zakonodaje<sup>5</sup>.

Klinično preskušanje nekaterih zdravil je omejeno, na primer zaradi majhnega števila pacientov in omejenih dokazov, ki so na voljo. Izkušnje pri uporabi v resničnem življenju lahko dopolnijo dokaze, pridobljene s kliničnimi preskušanji. Namen dodatnega spremljanja je okrepiti poročanje o neželenih učinkih zdravil za zdravila z manj razvito klinično dokazno podlago. Glavni cilj je čim prej zbrati informacije za izboljšanje znanja o varni in učinkoviti uporabi teh zdravil ter njihovem razmerju med koristjo in tveganjem pri uporabi v vsakdanji medicinski praksi.

Revizija leta 2010<sup>6</sup> je uvedla dodatno spremljanje za nekatera zdravila ter obvezno področje uporabe za nova biološka zdravila ali zdravila, ki vsebujejo nove zdravilne učinkovine. Zdravila, za katera se izvaja dodatno spremljanje, so označena z vključitvijo „črnega simbola“<sup>7</sup> (navzdol obrnjenega črnega trikotnika) v informacije o zdravilu.

---

<sup>1</sup> Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Unije za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila (UL L 136, 30.4.2004, str. 1).

<sup>2</sup> Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (UL L 311, 28.11.2001, str. 67).

<sup>3</sup> Uredba (EU) št. 1235/2010 (UL L 348, 31.12.2010, str. 1), Direktiva 2010/84/EU (UL L 348, 31.12.2010, str. 74).

<sup>4</sup> Uredba (EU) št. 1027/2012 (UL L 316, 14.11.2012, str. 38), Direktiva 2012/26/EU (UL L 299, 27.10.2012, str. 1).

<sup>5</sup> Koncept in področje uporabe dodatnega spremljanja sta bila uvedena s členom 23 Uredbe (ES) št. 726/2004 na podlagi Uredbe (EU) št. 1235/2010 in spremenjena z Uredbo (EU) št. 1027/2012.

<sup>6</sup> Sprememba člena 23 Uredbe (ES) št. 726/2004 v skladu s členom 1(11) Uredbe (EU) št. 1235/2010.

<sup>7</sup> „Črni simbol“ je opredeljen v členu 23 Uredbe (ES) št. 726/2004 in členu 11 Direktive 2001/83/ES. Zasnovan je bil kot navzdol obrnjen črn trikotnik na podlagi Izvedbene uredbe Komisije (EU) št. 198/2013 z dne 7. marca 2013 o izbiri simbola za označevanje zdravil za uporabo v humani medicini, ki jih je treba dodatno spremljati (UL L 65, 8.3.2013, str. 17).

Leta 2012<sup>8</sup> je bilo obvezno področje uporabe razširjeno na zdravila, za katera veljajo nekatere obveznosti po pridobitvi dovoljenja za promet. Hkrati so nekatere države članice izrazile pomisleke glede razširitve obveznega področja uporabe. Zato je bila Komisija pozvana, naj poroča Evropskemu parlamentu in Svetu o uporabi seznama zdravil, ki se dodatno spremljajo<sup>9</sup>.

Države članice in Evropska agencija za zdravila (EMA) so zbrale informacije o izkušnjah z izvajanjem dodatnega spremljanja zdravil na podlagi:

- a. raziskave za oceno ozaveščenosti pacientov in zdravstvenih delavcev o črnem simbolu in konceptu dodatnega spremljanja;
- b. izkušnje agencije EMA z uporabo seznama zdravil, ki se dodatno spremljajo, ter študije o tem, ali je uvrstitev zdravil na seznam vplivala na poročanje o njihovih neželenih učinkih;
- c. raziskave za seznanitev z izkušnjami držav članic z dodatnim spremljanjem.

Glavna podlaga za to poročilo je skupno poročilo vodij agencij za zdravila in agencije EMA, ki temelji na zgoraj navedenih raziskavah in analizah<sup>10</sup>.

## 2. OZADJE

Varnost zdravil se spremlja v njihovem celotnem življenjskem ciklu, vključno z zbiranjem informacij o domnevnih neželenih učinkih zdravil (stranskih učinkih). Agencija EMA je pristojna za razvoj in vzdrževanje EudraVigilance, informacijskega sistema za upravljanje in analizo informacij o domnevnih neželenih učinkih zdravil, odobrenih v Evropskem gospodarskem prostoru (EGP)<sup>11</sup>.

V okviru izvajanja novih določb o farmakovigilanci se je leta 2013 začel uporabljati novi sistem označevanja zdravil, ki se spremljajo posebno natančno, praviloma zato, ker je o njih na voljo manj informacij. Ta zdravila so opredeljena kot zdravila, „ki se dodatno spremljajo“.

Zdravila, za katera se izvaja dodatno spremljanje, imajo v informacije o zdravilu vključen navzdol obrnjen črn trikotnik (imenovan „črni simbol“ v zakonodaji) in izjavo s pojasnilom<sup>12</sup>. Navodila za uporabo na primer vključujejo naslednje:

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako so bodo hitreje pridobile nove informacije o njegovi varnosti. Pomagajte lahko tako, da sporočite vse morebitne stranske učinke, ki se morda pojavijo pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

<sup>8</sup> Sprememba člena 23 Uredbe (ES) št. 726/2004 v skladu s členom 1(4) Uredbe (EU) št. 1027/2012.

<sup>9</sup> Člen 23(4a) Uredbe (ES) št. 726/2004.

<sup>10</sup> Skupno poročilo Evropske agencije za zdravila in držav članic Evropski komisiji o izkušnjah s seznamom zdravil, za katera se izvaja dodatno spremljanje, EMA/153015/2018, 8. marec 2018.

<sup>11</sup> Podatki iz EudraVigilance so objavljeni v evropski podatkovni zbirki poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil, ki je na voljo na naslovu: <http://www.adrreports.eu/>.

<sup>12</sup> Zloženka o črnem trikotniku: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10\\_blacksymbol/bs2013\\_10\\_sl.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_sl.pdf).

Agencija EMA objavlja seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo, in ga mesečno posodablja, da se dodajo nova zdravila in upoštevajo vse spremembe v statusu spremljanja zdravil na seznamu<sup>13</sup>.

Da bi Komisija podprla države članice pri izvajanju novih določb o farmakovigilanci, je financirala skupni ukrep krepitev sodelovanja za izvajanje farmakovigilance v Evropi (SCOPE)<sup>14</sup>. V okviru skupnega ukrepa SCOPE so se zbirale informacije in strokovno znanje o tem, kako regulativni organi v državah članicah vodijo svoje nacionalne sisteme farmakovigilance, ter razvijala različna orodja za podpiranje dobrih praks<sup>15</sup>.

Agencija EMA je pripravila smernice z naslovom „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring“ (Smernice o dobrih praksah na področju farmakovigilance: modul X – dodatno spremljanje), v katerih je pojasnila splošna načela za dodelitev statusa zdravila, ki se dodatno spremlja, ter vidike obveščanja in preglednosti, vanje pa vključila tudi opis delovanja omrežja EU v zvezi z nadzorom nad dodatnim spremljanjem<sup>16</sup>.

## **2.1 Za katera zdravila se izvaja dodatno spremljanje?**

Obveznost glede obveznega področja uporabe dodatnega spremljanja, vključena z revizijo zakonodaje leta 2010, se nanaša na imena in zdravilne učinkovine:

- zdravil, odobrenih v Uniji, ki vsebujejo novo zdravilno učinkovino, ki je do 1. januarja 2011 ni vsebovalo nobeno zdravilo, odobreno v Uniji;
- vsakega biološkega zdravila, ki je bilo odobreno po 1. januarju 2011.

Pri reviziji zakonodaje leta 2012 je bil seznam zdravil, vključenih v obvezno področje uporabe dodatnega spremljanja, razširjen na nekatera zdravila, za katera veljajo posebne obveznosti po pridobitvi dovoljenja za promet, in sicer:

- zdravila, v zvezi s katerimi je bila v trenutku izdaje dovoljenja za promet ali po njegovi izdaji zahtevana študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet;
- zdravila, za katera je bilo izdano pogojno dovoljenje za promet;
- zdravila, odobrena v izjemnih okoliščinah;
- zdravila, odobrena z obveznostmi za strožje evidentiranje/spremljanje domnevnih neželenih učinkov zdravil.

---

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

<sup>14</sup> <http://www.scopejointaction.eu/>.

<sup>15</sup> Radecka A. Loughlin, L., Foy, M. in drugi., Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action (Krepitev zmogljivosti za farmakovigilanco v regulativnem omrežju EU: skupni ukrep SCOPE), Drug Safety, (2018) 41: 1285: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0708-5>.

<sup>16</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf).

Poleg tega zakonodaja določa možnost, da se vključijo zdravila tudi pod drugimi pogoji, ki spadajo pod tako imenovano neobvezno področje uporabe dodatnega spremljanja<sup>17</sup>. To je mogoče storiti na zahtevo Komisije ali pristojnega nacionalnega organa po posvetovanju z Odborom za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance. V obdobju poročanja o izkušnjah ta možnost ni bila uporabljena.

Praviloma je status zdravila, ki se dodatno spremlja, časovno omejen. Za zdravila, ki so bila vključena zgolj kot nova biološka zdravila, ali zdravila, ki vsebujejo novo zdravilno učinkovino, traja pet let. V drugih primerih traja, dokler so izpolnjeni vsi pogoji za vključitev na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo. Ko se dodatno spremljanje zdravila ne izvaja več, se črni simbol odstrani iz informacij o zdravilu.

Dodatno spremljanje se izvaja samo za zdravila, ki so izrecno navedena na seznamu. To pomeni, da se v zvezi z zdravili, ki niso izrecno navedena, dodatno spremljanje ne izvaja, tudi če vsebujejo isto zdravilno učinkovino in indikacijo kot zdravila na seznamu.

Prva različica seznama je bila objavljena aprila 2013 in je vsebovala 105 zdravil. Decembra 2016<sup>18</sup> je seznam vseboval skupno 2 099 zdravil (za podrobnosti glej oddelek 4.1).

### **3. OZAVEŠČENOST JAVNOSTI O KONCEPTU DODATNEGA SPREMLJANJA**

Agencija EMA je leta 2017 izvedla javno raziskavo za razumevanje ozaveščenosti o poročanju o neželenih učinkih zdravil, vključno z zdravili, ki se dodatno spremljajo<sup>19</sup>.

Skupno je bilo prejetih 2 862 odgovorov iz držav EGP in 56 odgovorov iz držav zunaj EGP (skupaj 2 918). Zdravstveni delavci so zajemali 53 % anketirancev, 47 % pa osebe, ki niso bile zdravstveni delavci (tj. pacienti ali člani javnosti).

V skupini zdravstvenih delavcev je vsaj en neželeni učinek zdravila opazilo 85 % anketirancev, od tega je vsaj en neželeni učinek zdravila sporočilo 76 % oseb. V skupini oseb, ki niso zdravstveni delavci, se je vsaj en neželeni učinek zdravila pojavil pri 67 %, vsaj en neželeni učinek zdravila pa je sporočilo 73 % od teh oseb.

Na splošno je 88 % anketirancev navedlo, da bi zagotovo ali verjetno sporočili neželeni učinek za zdravilo, označeno s črnim trikotnikom (tj. zdravilo, za katero se izvaja dodatno spremljanje). V zvezi s sporočeno izkušnjo s poročanjem o neželenih učinkih zdravil je od 227 anketirancev, ki so sporočili neželeni učinek zdravila, označenega s črnim trikotnikom, 37 % navedlo, da je črni trikotnik vplival na njihovo odločitev. Razlogi za opustitev poročanja o neželenem učinku zdravila so bili: neželeni učinek je bil že uvrščen na seznam (28 %); neželeni učinek ni bil resen (15 %); negotovost glede tega, ali je bil neželeni učinek povezan z zdravilom (13 %); praktični/tehnični/drugi razlogi (18 %).

---

<sup>17</sup> Člen 23(1a) Uredbe (ES) št. 726/2004.

<sup>18</sup> Presečni datum za poročanje o izkušnjah agencije EMA.

<sup>19</sup> Raziskava je bila javno objavljena na platformi EUSurvey 5 tednov med septembrom in oktobrom 2017. Informacije o raziskavi so razširjali agencija EMA, pristojni nacionalni organi, zdravstveni delavci in organizacije pacientov.

Od vseh anketirancev jih je 51 % navedlo, da so videli črni trikotnik in priloženo izjavo. Najvišja stopnja ozaveščenosti je bila ugotovljena pri farmacevtskih (83 %), najnižja pa pri pacientih (30 %). Večina (83 %) jih je navedla, da so razumeli pomen črnega trikotnika/priložene izjave. Vendar je agencija EMA pri preučitvi odgovorov na vprašanje o pomenu črnega trikotnika in priložene izjave ocenila, da je 53 % anketirancev zadovoljivo razumelo koncept, 17 % pa ga je napačno razumelo<sup>20</sup>. Pri odgovorih, ki so bili opredeljeni kot „napačno razumevanje“, je bilo najpogosteje navedeno, da je črni trikotnik vključen zaradi varnostnih pomislekov ali pomanjkanja podatkov o varnosti.

36 % vseh anketirancev je pokazalo sprejemljivo razumevanje. Stopnja razumevanja je bila različna med različnimi skupinami anketirancev. Najvišja stopnja razumevanja je bila ugotovljena pri farmacevtskih (45 %), najnižja pa pri medicinskih sestrah (23 %). Razumevanje je bilo „sprejemljivo“ pri skoraj polovici anketirancev (48 %), ki so v preteklosti videli črni trikotnik, v primerjavi s 24 % anketirancev, ki ga pred tem še niso videli.

V poročilu vodij agencij za zdravila/agencije EMA je bila omenjena raziskava, ki jo je leta 2016 opravila Evropska organizacija za redke bolezni (EURORDIS) v zvezi s pomenom novega sistema farmakovigilance za paciente<sup>21</sup>. Po podatkih raziskave EURORDIS se je pri 61 % pacientov pojavil neželeni učinek, od tega jih je 84 % poročalo o njem. V raziskavi je 20 % pacientov navedlo, da so že videli črni trikotnik.

Na Irskem<sup>22</sup> je bila opravljena raziskava<sup>23</sup> o ozaveščenosti zdravstvenih delavcev o farmakovigilanci za biološka zdravila. Večina anketiranih zdravstvenih delavcev je bila seznanjena s konceptom dodatnega spremljanja (82 %). Pri farmacevtskih je ta delež znašal 94 %, pri zdravnikih in medicinskih sestrah pa 73 %. V skupini tistih, ki so bili seznanjeni s konceptom dodatnega spremljanja, je bilo s črnim trikotnikom seznanjenih 88 % farmacevtov ter 30 % zdravnikov in medicinskih sester.

#### **4. UČINEK NA SPREMLJANJE STRANSKIH UČINKOV**

##### **4.1 Seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo**

Agencija EMA je na podlagi izkušenj, pridobljenih v obdobju od aprila 2013 do decembra 2016, analizirala, ali je uvrstitev zdravil na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo, vplivala na poročanje o neželenih učinkih zdravil.

Prva različica seznama zdravil, ki se dodatno spremljajo, je bila objavljena aprila 2013 in je vključevala 105 zdravil (101 centralno odobreno zdravilo in štiri zdravila, ki niso bila

<sup>20</sup> Preostali odgovori so bili ocenjeni kot pomanjkljivi, odgovori, ki kažejo nerazumevanje, ali pa odgovora ni bilo.

<sup>21</sup> Predstavitel Françoisa Houyèza z naslovom „What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?“ (Kaj pomeni novi sistem farmakovigilance za paciente v resničnem življenju?). Na voljo na naslovu: [https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis\\_patients\\_and\\_pharmacovigilance.pdf](https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf).

<sup>22</sup> J. O'Callaghan in drugi, *BioDrugs* (2018) 32:267-280.

<sup>23</sup> Raziskavo so podprli regulativni organ za zdravstvene proizvode, organizacija Regulatory Science Ireland in univerza University College Cork.

centralno odobrena). Razlogi za uvrstitev na seznam so bili: nova zdravilna učinkovina<sup>24</sup> (70 %); novo biološko zdravilo (2 %); zahteva po študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (8 %); izdaja dovoljenja za promet v izjemnih okoliščinah ali pogojnega dovoljenja za promet (21 %).

Decembra 2016 je seznam obsegal skupno 2 099 zdravil (273 centralno odobrenih zdravil in 1 826 zdravil, ki niso bila centralno odobrena), razdeljenih na glavni seznam s 301 zdravilom in 13 prilog s 1 798 zdravili. Vsaka priloga je vključevala zdravila z isto zdravilno učinkovino, za katero je bila na podlagi pregleda EU v zvezi z varnostjo zadevnih zdravilnih učinkovin uvedena študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Razlogi za uvrstitev na seznam so bili: nova zdravilna učinkovina (9 %); novo biološko zdravilo (2 %); zahteva po študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (88 %); izdaja dovoljenja za promet v izjemnih okoliščinah ali pogojnega dovoljenja za promet (1 %). Če pa bi se vsaka priloga štela za eno uvrstitev na glavni seznam (ki obsega skupno 314 zdravil), bi bili glavni razlogi za uvrstitev: nova zdravilna učinkovina (63 %); novo biološko zdravilo (15 %); zahteva po študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (18 %); izdaja dovoljenja za promet v izjemnih okoliščinah ali pogojnega dovoljenja za promet (5 %). Na seznamu iz decembra 2016 so bila večinoma (87 %) zdravila, ki niso bila centralno odobrena, zaradi velikega števila nacionalno odobrenih zdravil, v zvezi s katerimi je bila uvedena študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

#### **4.2 Poročanje o stranskih učinkih (neželenih učinkih zdravil) za zdravila, ki se dodatno spremljajo**

Glavni namen dodatnega spremljanja je okrepiti poročanje o stranskih učinkih (neželenih učinkih zdravil). Agencija EMA je preučila, ali so se poročila o neželenih učinkih zdravil, ki se vnašajo v podatkovno zbirko EudraVigilance, spremenila po uvrstitvi zdravila na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo.

Agencija EMA je za opredelitev zdravil za analizo uporabila seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo, iz decembra 2015, kar ji je omogočilo vsaj 12-mesečno spremljanje poročanja o neželenih učinkih zdravil med izvajanjem dodatnega spremljanja. Končna analiza je bila omejena na zdravila, za katera je bilo mesečno prejetih vsaj 10 poročil o neželenih učinkih z območja EGP. Agencija EMA je analizirala poročanje o neželenih učinkih za 11 zdravil, pri čemer je upoštevala obdobje 12 mesecev pred njihovo uvrstitvijo na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo, in 12 mesecev po njej.

Agencija EMA je ugotovila, da se je poročanje o neželenih učinkih zdravil po uvrstitvi na seznam spremenilo na različne načine. Med petimi zdravili, ki so vsebovala novo zdravilno učinkovino, je po uvrstitvi na seznam pri dveh ugotovila statistično pomembno povečanje poročanja o neželenih učinkih, pri ostalih treh pa ni bilo opaznih sprememb. Pri treh zdravilih od šestih, ki so bila vključena zaradi študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, niso bile ugotovljene spremembe pri poročanju o neželenih učinkih, medtem ko se je pri treh poročanje znatno zmanjšalo.

---

<sup>24</sup> Podatek o novih zdravilnih učinkovinah kot razlogu za uvrstitev na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo, vključuje vsa zdravila, ki so vsebovala novo zdravilno učinkovino.

Agencija EMA je navedla, da je imela študija več omejitev, na primer zaradi omejenega nabora podatkov (11 zdravil) ali trajanja obdobja opazovanja (največ 24 mesecev). Pri analizi ni bilo mogoče upoštevati časovno odvisnih motečih dejavnikov, na rezultate pa bi lahko vplivale predpostavke za izračune. Možnost odkrivanja razlik v poročanju je bila omejena.

Če povzamemo, agencija EMA je navedla, da nekateri dokazi kažejo, da se lahko poročanje v zvezi z nekaterimi zdravili, ki vsebujejo novo zdravilno učinkovino, poveča. Dokazov, da se zaradi dodatnega spremljanja poveča poročanje o neželenih učinkih za zdravila, v zvezi s katerimi je bila uvedena študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, ni odkrila. Agencija EMA je opozorila, da je bila analiza omejena na majhno podskupino zdravil in morda ni zajemala dovolj podatkov, zato je treba rezultate razlagati previdno. Poleg tega je opozorila, da se je poročanje o neželenih učinkih lahko povečalo tudi zaradi drugih dejavnikov poleg uvrstitve na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo.

Poročilo vodij agencij za zdravila/agencije EMA se zaključuje z naslednjim: „Če bi analiza pokazala izrazita in dosledna povečanja poročanja o neželenih učinkih, bi bilo smiselno sklepati, da se zaradi dodatnega spremljanja poveča poročanje v zvezi s temi zdravili. Vendar nedosledni in majhni rezultati skupaj z znanimi, različnimi zunanjimi vplivi na poročanje o neželenih učinkih zdravil nakazujejo, da bi bila tudi z uporabo večjega vzorca in daljšim obdobjem spremljanja možnost, da se dokončno dokaže vzročna zveza med dodatnim spremljanjem in večjim poročanjem, majhna.“

#### **4.3 Vpliv statusa zdravila, ki se dodatno spremlja, na varnostne signale za zdravila**

Varnostni signal je informacija o novem ali znanem neželenem dogodku, ki ga morda povzroča zdravilo in zaradi katerega so potrebne dodatne preiskave<sup>25</sup>. Agencija EMA je preučila, ali uvrstitev zdravila na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo, vpliva na odkrivanje in upravljanje varnostnih signalov, povezanih z zdravilom. Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance je med aprilom 2013 in decembrom 2016 ocenil 269 signalov, od katerih se jih je 58 nanašalo samo na zdravilne učinkovine v zdravilih, za katera se izvaja dodatno spremljanje, 26 signalov pa se je nanašalo na več zdravil, od katerih so bila nekatera na seznamu zdravil, ki se dodatno spremljajo.

Od 58 signalov (21 %), ki so se nanašali samo na zdravilne učinkovine v zdravilih, za katera se izvaja dodatno spremljanje, se jih je 78 % nanašalo na zdravila z novo zdravilno učinkovino, pri 19 % je bila uvedena študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, pri 3 % pa je bilo dovoljenje za promet izdano v izjemnih okoliščinah ali pa je bilo izdano pogojno dovoljenje za promet.

Varnostni pregled (napotitev)<sup>26</sup> se je začel v štirih primerih (7 %) signalov v zvezi z zdravili na seznamu zdravil, ki se dodatno spremljajo, in v dveh primerih (1 %) signalov v zvezi z zdravili, ki niso na seznamu. Pošiljanje neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem se je priporočilo za 7 % ocenjenih signalov v zvezi z zdravili na seznamu zdravil, ki se dodatno

<sup>25</sup> „Signal“ je opredeljen v členu 19 Izvedbene uredbe Komisije (EU) št. 520/2012.

<sup>26</sup> Postopki napotitve se uporabljajo za obravnavanje pomislekov glede varnosti zdravila ali njegovega razmerja med tveganjem in koristjo. Varnostni pregledi signalov temeljijo na členu 31 ali 107i Direktive 2001/83/ES ter členu 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.



spremljajo, in 5 % signalov v zvezi z zdravili, ki niso na seznamu. Vendar je agencija EMA opozorila, da je treba morebitne razlike obravnavati previdno. Po posodobitvi informacij o zdravilu je delež ocen za zdravila na seznamu znašal 38 %, za zdravila, ki niso na seznamu, pa 49 %. Agencija EMA je sklenila, da so rezultati v zvezi s signali pri zdravilih, za katera se izvaja dodatno spremljanje, in zdravilih, za katera se ne izvaja dodatno spremljanje, podobni ter da ni mogoče sklepati, da status zdravila, ki se dodatno spremlja, vpliva na rezultate v zvezi s signali.

## **5. NACIONALNE IZKUŠNJE Z DODATNIM SPREMLJANJEM**

### **5.1 Izkušnje držav članic**

V okviru skupnega ukrepa SCOPE se bile preučene izkušnje držav članic z zbiranjem poročil o neželenih učinkih zdravil, vključno z dodatnim spremljanjem<sup>27</sup>. Po podatkih v okviru skupnega ukrepa SCOPE 60 % držav članic ne obravnava posebej poročil o neželenih učinkih za zdravila, za katera se izvaja dodatno spremljanje.

Agencija je v ločeni raziskavi leta 2017 preučila izkušnje držav članic z dodatnim spremljanjem. Na raziskavo se je odzvalo 26 pristojnih nacionalnih organov, ki so izvedli vsaj eno dejavnost za spodbujanje koncepta dodatnega spremljanja. Od teh jih je 25 izvajalo take pobude leta 2013, ko sta bila v informacije o zdravilu vključena črni trikotnik in priložena izjava. V obdobju 2014–2017 je v povprečju osem pristojnih nacionalnih organov na leto sporočilo, da izvajajo nove dejavnosti obveščanja.

Dvajset pristojnih nacionalnih organov je poročalo o povečanju delovne obremenitve, povezanem z uvedbo simbola za dodatno spremljanje. V primerih, ko so bile sporočene ocene dodatnega časa, je bila ocena med približno 0,02 in 1 ekvivalentom polnega delovnega časa<sup>28</sup>, čeprav podatki o izhodiščnem stanju virov niso bili na voljo. Glavni razlogi za povečanje delovne obremenitve so bile upravne in regulativne naloge, kot so dejavnosti odkrivanja signalov, upravljanje neželenih učinkov, povečanje poročanja o neželenih učinkih, posodobitve spletnih mest, obravnavanje poizvedb in druge regulativne naloge (npr. spremembe dovoljenj za promet z zdravilom, pregled izobraževalnega gradiva).

Trije pristojni nacionalni organi so predložili dodatne pripombe. En pristojni nacionalni organ je navedel, da obstajajo znaki, da se lahko nekateri pacienti vzdržijo uporabe zdravil, za katera se izvaja dodatno spremljanje. En pristojni nacionalni organ je navedel, da je ugotovil, da so zdravstveni delavci seznanjeni s črnim simbolom in da posebej poročajo o neželenih učinkih za zdravila, za katera se izvaja dodatno spremljanje. Dva pristojna nacionalna organa sta izrazila pomisleke glede koristnosti sistema, zlasti za zdravila, v zvezi s katerimi je bila uvedena študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

---

<sup>27</sup> Delovni sveženj 4 – Identifikacija in upravljanje poročil o neželenih učinkih za zdravila, za katera se izvaja dodatno spremljanje, ter ozaveščanje o teh poročilih: <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>.

<sup>28</sup> Trije pristojni nacionalni organi so poročali o majhni dodatni delovni obremenitvi, štirje pa so navedli, da se je delovna obremenitev povečala za 0,5 dneva na mesec, 1 ekvivalent polnega delovnega časa (EPDČ), 0,1 EPDČ oziroma 150 ur na leto.

## **5.2 Mnenja Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance**

V zvezi z osnutkom poročila vodij agencij za zdravila/agencije EMA o izkušnjah z dodatnim spremljanjem je bilo opravljeno posvetovanje z Odborom za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance. Pri tem posvetovanju so nekateri člani izrazili pomisleke glede obvezne uvrstitve zdravila na seznam v primeru uvedbe študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Odbor je opozoril, da se dodatne dejavnosti farmakovigilance, kot je študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, naložijo, če se vprašanje varnosti ne obravnava ustrezno z rutinskimi dejavnostmi, kot je redno poročanje. Poleg tega je navedel, da se lahko v nekaterih primerih študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet uvede za eno zdravilo, za druga podobna zdravila pa ne. V takih primerih bi se na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo, uvrstilo samo tisto zdravilo, za katero je bila uvedena študija o varnosti. Omenjeno je bilo, da lahko po mnenju nekaterih pristojnih nacionalnih organov pomanjkanje doslednosti povzroča dvome pri pacientih, ki med zdravili s podobnimi učinkovinami nekatera štejejo za „varnejša“, ker nimajo črnega trikotnika. Odbor je menil, da lahko taka nedoslednost ogroža zaupanje v sistem farmakovigilance na splošno in zlasti v dodatno spremljanje.

Odbor je menil, da bi se z uvedbo statusa zdravila, ki se dodatno spremlja, na ravni zdravilne učinkovine, namesto na ravni posameznega zdravila, preprečili primeri, v katerih imajo številna zdravila, ki vsebujejo isto zdravilno učinkovino, različne statuse. Poleg tega je navedel, da bi lahko v primeru novih izzivov zaradi dodatnega spremljanja na ravni učinkovine številne težave rešili z odpravo statusa zdravila, ki se dodatno spremlja, za zdravila, v zvezi s katerimi je bila uvedena študija.

## **5.3 Splošni sklepi, predstavljeni v poročilu vodij agencij za zdravila/agencije EMA**

V skladu s splošnimi sklepi, predstavljenimi v poročilu vodij agencij za zdravila/agencije EMA o izkušnjah z dodatnim spremljanjem, rezultati kažejo naslednje:

- *za ozaveščanje o dodatnem spremljanju in potrebi po poročanju o neželenih učinkih zdravil na splošno je potrebnega več časa in več obveščanja. Rezultati raziskave agencije EMA kažejo, da so nekatere skupine boljše seznanjene z dodatnim spremljanjem kot druge in da bi bilo mogoče te podatke uporabiti za ciljno usmerjanje sporočil in intenzivnosti obveščanja;*
- *analiza informacijskega sistema EudraVigilance za preučitev učinka statusa zdravila, ki se dodatno spremlja, na poročanje o neželenih učinkih ni prinesla dokončnih sklepov, različni znani vplivi na poročanje o neželenih učinkih pa vzbujajo pomisleke v zvezi s tem, ali bi bilo mogoče v daljšem obdobju in na podlagi večjega vzorca zdravil opaziti učinek dodatnega spremljanja na poročanje o neželenih učinkih in odkrivanje signalov, če taki učinki obstajajo;*
- *vključitev obveznosti dodatnega spremljanja zaradi uvedbe študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet je razlog za uvrstitev velikega števila uveljavljenih zdravil na seznam in ima omejeno vrednost;*
- *kot pomembna težava v zvezi s konceptom dodatnega spremljanja je bilo izpostavljeno združevanje statusa zdravila, ki se dodatno spremlja, na ravni zdravila in obveznosti*

*dodatnega spremljanja zaradi uvedbe študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Razlog za to je napačno razumevanje med pacienti in zdravstvenimi delavci, ki se pojavi zaradi primerov, v katerih imajo številna zdravila z isto zdravilno učinkovino različne statuse. Večino teh nedoslednosti bi bilo mogoče odpraviti z ukinitvijo obveznosti dodatnega spremljanja zaradi uvedbe študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet;*

- *Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance bi podprl ponovno preučitev področja uporabe dodatnega spremljanja, zlasti obvezno vključitev zdravil, za katera je bila uvedena študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.*

## **6. SKLEPNE UGOTOVITVE IN PRIPOROČILA**

Poročilo vodij agencij za zdravila/agencije EMA o izkušnjah držav članic in agencije EMA o dodatnem spremljanju vsebuje pregled izkušenj, pridobljenih v treh letih po uvedbi črnega trikotnika leta 2013.

Ko je bil črni trikotnik vključen v informacije o zadevnih zdravilih, so pristojni nacionalni organi organizirali dejavnosti za spodbujanje koncepta dodatnega spremljanja in pomena poročanja o neželenih učinkih zdravil na splošno.

Kar zadeva **ozaveščenost** o dodatnem spremljanju, sporočene izkušnje z dodatnim spremljanjem kažejo, da so skupine, zajete v raziskavi, vključno s pacienti in zdravstvenimi delavci, seznanjene s konceptom dodatnega spremljanja, vendar so stopnje razumevanja pri njih različne. Raziskava med pacienti in zdravstvenimi delavci je pokazala, da obstaja napačno razumevanje razlogov za to, da se za posamezno zdravilo izvaja dodatno spremljanje. V poročilu vodij agencij za zdravila/agencije EMA je navedeno, da je za ozaveščanje o dodatnem spremljanju in razlogih za uvrstitev zdravila na seznam potrebnega več časa in več dejavnosti obveščanja.

Komisija je podprla dejavnosti v okviru skupnega ukrepa SCOPE. Pri tem projektu je bilo izdelano različno gradivo za pomoč pri ozaveščanju o tem, kako poročati o neželenih dogodkih, povezanih z uporabo zdravil<sup>29</sup>.

*Priporočilo 1* – države članice in agencija EMA so pozvane, naj še naprej spodbujajo poročanje o neželenih učinkih zdravil in si izmenjujejo izkušnje za nadaljnji razvoj dobrih praks.

Kar zadeva **vpliv** uvrstitve zdravila na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo, analiza informacijskega sistema EudraVigilance za preučitev učinka uvrstitve na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo, na poročanje o neželenih učinkih zdravil ni prinesla dokončnih sklepov. Poleg tega ni bilo mogoče dokončno sklepati o tem, ali status zdravila, ki se dodatno spremlja, vpliva na število signalov, ki jih validira in oceni Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, ali na rezultat v zvezi s signali.

---

<sup>29</sup> Zbirka orodij SCOPE – <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>.

Za poročilo vodij agencij za zdravila/agencije EMA je bila opravljena raziskava držav članic, v kateri so nekateri anketiranci navedli, da se zaradi uvrstitve zdravil, v zvezi s katerimi je bila uvedena študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo, dodatno spremljanje izvaja za veliko število zdravil, ki so na trgu že vrsto let. Nekatero državo članico so izrazile pomisleke o dodani vrednosti teh primerov in izpostavile možnost napačnega razumevanja razlogov za vključitev črnega trikotnika v informacije o zdravilu. Poleg tega je bilo navedeno, da lahko pride do nejasnosti, kadar se dodatno spremljanje ne izvaja za vsa zdravila z isto zdravilno učinkovino. Vprašanje obstoja nejasnosti glede zdravil z isto zdravilno učinkovino ni bilo vključeno v raziskave, navedene v poročilu.

*Priporočilo 2* – na podlagi dokazov ni mogoče oblikovati sklepa o vplivu dodatnega spremljanja na poročanje o neželenih dogodkih ali njihovo odkrivanje. Priporoča se nadaljnje spremljanje vpliva za izboljšanje dokazne podlage za prihodnji pregled sistema.

Kar zadeva **področje uporabe** seznama zdravil, ki se dodatno spremljajo, je Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance podprl ponovno preučitev področja uporabe obveznosti dodatnega spremljanja, zlasti glede obvezne vključitve zdravil, v zvezi s katerimi je bila uvedena študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

Komisija ugotavlja, da so nekatere države članice izrazile pripombe in pomisleke glede razlogov za uvrstitve na seznam zdravil, ki se dodatno spremljajo, zlasti tistih, v zvezi s katerimi je bila uvedena študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, ter da Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance podpira ponovno preučitev obveznega področja uporabe dodatnega spremljanja.

Komisija meni, da ti pomisleki ne zahtevajo takojšnjega pregleda zakonodaje, vendar se lahko dokazi o izvajanju in vplivu dodatnega spremljanja upoštevajo pri morebitnem prihodnjem pregledu zakonodaje.

*Priporočilo 3* – pristojni organi so pozvani k nadaljnjemu zbiranju podatkov v zvezi z izvajanjem dodatnega spremljanja, da bi se lahko v poznejši fazi opravila dodatna ocena razumevanja dodatnega spremljanja in njegovega vpliva v zvezi z zdravili z isto zdravilno učinkovino ter izkušenj z zdravili, v zvezi s katerimi je bila uvedena študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.