



Consiglio
dell'Unione europea

Bruxelles, 21 novembre 2019
(OR. en)

14425/19

PHARM 49
SAN 479
MI 807
COMPET 763

NOTA DI TRASMISSIONE

Origine:	Jordi AYET PUIGARNAU, Direttore, per conto del Segretario Generale della Commissione europea
Data:	15 novembre 2019
Destinatario:	Jeppe TRANHOLM-MIKKELSEN, Segretario Generale del Consiglio dell'Unione europea
n. doc. Comm.:	COM(2019) 591 final
Oggetto:	RELAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO E AL CONSIGLIO sull'esperienza acquisita dagli Stati membri e dall'agenzia europea per i medicinali riguardo all'elenco dei medicinali per uso umano soggetti a monitoraggio addizionale

Si trasmette in allegato, per le delegazioni, il documento COM(2019) 591 final.

All.: COM(2019) 591 final



Bruxelles, 15.11.2019
COM(2019) 591 final

**RELAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO E AL
CONSIGLIO**

**sull'esperienza acquisita dagli Stati membri e dall'agenzia europea per i medicinali
riguardo all'elenco dei medicinali per uso umano soggetti a monitoraggio aggiuntivo**

1. INTRODUZIONE

Nell'UE i medicinali per uso umano sono sottoposti a verifiche e valutazioni rigorose in termini di qualità, efficacia e sicurezza prima di essere autorizzati a livello nazionale o dell'UE. Una volta che tali prodotti sono immessi in commercio, la loro sicurezza continua ad essere monitorata attraverso un sistema di farmacovigilanza. Ciò significa che è possibile individuare, valutare e comprendere rapidamente qualunque aspetto che incida sul profilo di sicurezza di un medicinale e adottare misure adeguate per gestire il problema e assicurare la salute pubblica e dei pazienti.

Il regolamento (CE) n. 726/2004¹ e la direttiva 2001/83/CE² compongono il quadro giuridico dell'UE che disciplina la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano. Le disposizioni in materia di farmacovigilanza sono state modificate nel 2010³ e nel 2012⁴. A seguito delle modifiche, i compiti e le responsabilità di tutte le parti sono stati delineati nell'ambito di un sistema di gestione dei rischi proattivo e proporzionato. Si è provveduto a rafforzare il legame tra le valutazioni della sicurezza e l'azione normativa, la trasparenza, la comunicazione e la partecipazione dei pazienti. La presente relazione illustra l'esperienza acquisita per quanto riguarda il "monitoraggio addizionale", un aspetto specifico delle attività di farmacovigilanza che è stato introdotto grazie alla revisione della normativa⁵.

Per alcuni medicinali le sperimentazioni cliniche hanno dei limiti, ad esempio perché il numero di pazienti è ridotto e gli elementi fattuali disponibili sono limitati. L'esperienza d'uso in condizioni di vita reale può integrare i dati provenienti dalla sperimentazione clinica. Il monitoraggio addizionale è finalizzato a migliorare la segnalazione delle reazioni avverse (adverse drug reaction, ADR) ai medicinali per i quali la base di evidenze cliniche deve essere ulteriormente sviluppata. L'obiettivo principale è raccogliere informazioni il più precocemente possibile per fornire ulteriori indicazioni sull'uso sicuro ed efficace di tali medicinali e sul relativo profilo rischi-benefici quando tali prodotti sono utilizzati nella pratica medica quotidiana.

La revisione del 2010⁶ ha introdotto per taluni medicinali il monitoraggio addizionale e l'applicazione obbligatoria dello stesso per i nuovi medicinali biologici e per i medicinali che contengono una nuova sostanza attiva. I medicinali soggetti a monitoraggio addizionale sono contrassegnati da un "simbolo nero"⁷ (un triangolo nero capovolto) che figura nelle informazioni relative al prodotto.

¹ Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1).

² Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).

³ Regolamento (UE) n. 1235/2010 (GU L 348 del 31.12.2010, pag. 1), direttiva 2010/84/UE (GU L 348 del 31.12.2010, pag. 74).

⁴ Regolamento (UE) n. 1027/2012 (GU L 316 del 14.11.2012, pag. 38), direttiva 2012/26/UE (GU L 299 del 27.10.2012, pag. 1).

⁵ Il concetto di monitoraggio addizionale e il suo ambito di applicazione sono stati introdotti nell'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 tramite il regolamento (UE) n. 1235/2010 e sono stati modificati dal regolamento (UE) n. 1027/2012.

⁶ Articolo 1, paragrafo 11, del regolamento (UE) n. 1235/2010, modifica dell'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004.

⁷ Il "simbolo nero" è definito all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 e all'articolo 11 della direttiva 2001/83/CE ed è rappresentato da un triangolo nero capovolto, introdotto dal regolamento di esecuzione (UE) n. 198/2013 della Commissione, del 7 marzo 2013, relativo alla selezione di un simbolo che identifichi i medicinali per uso umano sottoposti a monitoraggio supplementare (GU L 65 dell'8.3.2013, pag. 17).

Nel 2012⁸ l'ambito di applicazione obbligatorio è stato esteso ai medicinali che sono soggetti a taluni obblighi post-autorizzazione. All'epoca alcuni Stati membri avevano formulato riserve riguardo a tale estensione. La Commissione è stata pertanto invitata a presentare al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione sull'utilizzo dell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale⁹.

Gli Stati membri e l'agenzia europea per i medicinali (European Medicines Agency - EMA) hanno raccolto informazioni sull'esperienza acquisita nell'attuazione del monitoraggio addizionale dei medicinali attraverso:

- a. un'indagine finalizzata ad appurare in che misura i pazienti e gli operatori sanitari siano consapevoli del simbolo nero e conoscano il concetto di monitoraggio addizionale;
- b. l'esperienza acquisita dall'EMA nell'utilizzo dell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale e uno studio volto a stabilire se l'inclusione dei prodotti dell'elenco abbia avuto un effetto sulla segnalazione delle ADR;
- c. un'indagine sull'esperienza acquisita dagli Stati membri nel monitoraggio addizionale.

La presente relazione si fonda principalmente su una relazione congiunta dei direttori delle Agenzie per i medicinali (Heads of Medicines Agencies - HMA) e dell'EMA basata sulle consultazioni ed analisi di cui sopra¹⁰.

2. CONTESTO

La sicurezza dei medicinali è monitorata per tutto il loro ciclo di vita, anche attraverso la raccolta di informazioni su sospette reazioni avverse (effetti collaterali). L'EMA ha il compito di sviluppare e gestire EudraVigilance, un sistema informativo per la gestione e l'analisi di informazioni su sospette reazioni avverse ai medicinali autorizzati nello Spazio economico europeo (SEE)¹¹.

Nell'ambito dell'attuazione delle nuove disposizioni in materia di farmacovigilanza, nel 2013 è stato introdotto il nuovo sistema di etichettatura dei medicinali che sono sottoposti ad un attento monitoraggio, in genere perché le informazioni disponibili sul medicinale sono più scarse, è stato applicato nel 2013. Tali prodotti sono definiti "medicinali soggetti a monitoraggio addizionale".

Nel caso dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale le informazioni sul prodotto recano un triangolo nero capovolto (quello che nella normativa viene chiamato "un simbolo nero") e una nota esplicativa¹². Ad esempio il foglio illustrativo reca il seguente testo:

⁸ Articolo 1, paragrafo 4, del regolamento (UE) n. 1027/2012, modifica dell'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004.

⁹ Articolo 23, paragrafo 4 bis, del regolamento (CE) n. 726/2004.

¹⁰ *European Medicines Agency and Member States joint report to the European Commission on the experience with the list of products subject to additional monitoring* [Relazione congiunta dell'agenzia europea per i farmaci e degli Stati membri alla Commissione europea relativa all'esperienza maturata nell'utilizzo dell'elenco dei prodotti soggetti a monitoraggio addizionale], EMA/153015/2018, 8 marzo 2018.

¹¹ I dati provenienti da EudraVigilance sono pubblicati nella banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci <http://www.adrreports.eu/>.

¹² Foglio informativo sul triangolo nero https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_it.pdf.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. La invitiamo a contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere alla fine del paragrafo 4 come segnalare gli effetti indesiderati.

L'EMA pubblica un elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale, che è aggiornato mensilmente con l'inserimento di nuovi medicinali e l'indicazione di eventuali cambiamenti intervenuti nel monitoraggio dei prodotti già presenti nell'elenco¹³.

Al fine di sostenere l'attuazione, da parte degli Stati membri, delle nuove disposizioni in materia di farmacovigilanza la Commissione ha finanziato l'azione comune "Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe" (rafforzare la collaborazione per esercitare la farmacovigilanza in Europa; SCOPE)¹⁴. SCOPE ha riunito informazioni e competenze al fine di comprendere in che modo le autorità di regolamentazione degli Stati membri gestiscono i propri sistemi nazionali di farmacovigilanza e ha sviluppato una gamma di strumenti volti a favorire l'adozione delle migliori pratiche¹⁵.

Le linee guida sulle buone pratiche di farmacovigilanza [*Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring*] redatte dall'EMA illustrano i principi generali per l'inserimento di un prodotto tra i medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale, nonché gli aspetti concernenti la comunicazione e la trasparenza e contengono una descrizione del funzionamento della rete UE per quanto riguarda il controllo del monitoraggio addizionale¹⁶.

2.1 Quali sono i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale?

L'obbligo di monitoraggio addizionale introdotto nel 2010 con la revisione della normativa riguardava il nome e le sostanze attive di:

- medicinali autorizzati nell'Unione contenenti una nuova sostanza attiva che, al 1° gennaio 2011, non era contenuta in alcun medicinale autorizzato nell'Unione;
- medicinali biologici autorizzati dopo il 1° gennaio 2011.

Nel corso della revisione 2012 della normativa l'obbligo di inserimento nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale è stato esteso a determinati medicinali soggetti a taluni obblighi post-autorizzazione, vale a dire:

- prodotti per i quali, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio o dopo il rilascio di un'autorizzazione, è stato richiesto uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione (post-authorisation safety study - PASS);
- prodotti per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (conditional marketing authorisation - CMA);
- prodotti autorizzati in circostanze eccezionali;

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.
<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

- prodotti autorizzati soggetti ad obblighi più rigorosi relativi alla registrazione/al monitoraggio delle sospette ADR.

La legislazione prevede inoltre la possibilità di includere medicinali soggetti ad altre condizioni che rientrano nel cosiddetto "ambito di applicazione facoltativo" del monitoraggio addizionale¹⁷. L'inserimento di tali medicinali nell'elenco può essere effettuato su richiesta della Commissione o di un'autorità nazionale competente previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC). Nel corso del periodo di riferimento non si è fatto ricorso a tale possibilità.

In linea di massima un medicinale cessa di essere soggetto a monitoraggio addizionale dopo 5 anni, nel caso dei medicinali che figurano nell'elenco solo perché sono nuovi medicinali biologici o perché contengono una nuova sostanza attiva oppure, negli altri casi, quando sono state soddisfatte tutte le condizioni per l'inserimento nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale. Quando un medicinale non è più sottoposto a monitoraggio addizionale, il simbolo nero è rimosso dalle informazioni sul prodotto.

Sono soggetti a monitoraggio addizionale soltanto i medicinali specificamente menzionati nell'elenco. Ciò significa che i medicinali il cui nome non è specificamente riportato non sono soggetti a monitoraggio addizionale, anche qualora contengano la stessa sostanza attiva e abbiano le stesse indicazioni dei medicinali figuranti nell'elenco.

La prima versione dell'elenco è stata pubblicata ad aprile del 2013 e comprendeva 105 medicinali. A dicembre del 2016¹⁸ l'elenco conteneva complessivamente 2 099 medicinali (per maggiori dettagli, cfr. la sezione 4.1).

3. CONSAPEVOLEZZA DEL PUBBLICO RIGUARDO AL CONCETTO DI MONITORAGGIO ADDIZIONALE

Nel 2017 l'EMA ha svolto una indagine pubblica per capire il grado di consapevolezza riguardo alla segnalazione delle reazioni avverse al farmaco, anche in relazione ai medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale¹⁹.

Sono pervenute complessivamente 2 862 risposte da paesi del SEE e 56 risposte da paesi non SEE (per un totale di 2 918 risposte). Il 53% dei rispondenti era costituito da operatori sanitari, mentre il 47% era composto da altri soggetti (ossia pazienti o membri del pubblico).

All'interno del gruppo degli operatori sanitari l'85% aveva osservato almeno una ADR; il 76% di questi aveva segnalato almeno una ADR. Nel gruppo composto da soggetti diversi dagli operatori sanitari il 67% aveva osservato almeno una ADR; il 73% di questi aveva segnalato almeno una ADR.

Nel complesso l'88% dei rispondenti ha indicato che sicuramente o probabilmente segnalerebbe una ADR in relazione a un medicinale contrassegnato dal triangolo nero (ossia soggetto a monitoraggio addizionale). In base all'esperienza comunicata riguardo alle segnalazioni di ADR, dei 227 rispondenti che avevano segnalato una ADR in relazione a un prodotto contrassegnato dal triangolo nero, il 37% ha indicato che il triangolo nero è stato un fattore influente. I motivi addotti per giustificare la mancata

¹⁷ Articolo 23, paragrafo 1 bis, del regolamento (CE) n. 726/2004.

¹⁸ La data limite per la comunicazione delle esperienze dell'EMA.

¹⁹ L'indagine, aperta al pubblico in generale, è rimasta disponibile sulla piattaforma EUSurvey per 5 settimane tra settembre e ottobre 2017. Le informazioni relative all'indagine sono state diffuse dall'EMA, dalle autorità nazionali competenti (ANC), dagli operatori sanitari e dalle associazioni di pazienti.

segnalazione delle ADR sono stati i seguenti: era già compresa nell'elenco (28%); non era grave (15%); il rispondente non era certo che l'ADR fosse correlata al medicinale (13%); motivi pratici/tecnici/di altro tipo (18%).

Il 51% di tutti i rispondenti ha indicato di avere visto il triangolo nero e la dicitura che lo accompagna. Il maggiore livello di consapevolezza è stato registrato tra i farmacisti (83%), il minore tra i pazienti (30%). La maggioranza dei rispondenti (83%) ha indicato di avere compreso il significato del triangolo nero/della dicitura che lo accompagna. Tuttavia, sulla base delle risposte a una domanda in cui si chiedeva di spiegare il significato del triangolo nero e della dicitura correlata, l'EMA ha concluso che il 53% dei rispondenti aveva un livello di comprensione accettabile mentre il 17% aveva frainteso il concetto²⁰. Nelle risposte valutate come "fraintendimento" la presenza del triangolo nero veniva ricollegata, nella maggioranza dei casi, all'esistenza di problemi per la sicurezza e alla mancanza di dati sulla sicurezza.

Il 36% di tutti i partecipanti all'indagine ha dimostrato di possedere un grado di comprensione accettabile. Il grado di comprensione variava tra i vari gruppi di rispondenti ed è risultato più alto tra i farmacisti (45%) e più basso tra il personale infermieristico (23%). Quasi la metà dei rispondenti (48%) che avevano già visto il triangolo nero possedeva un grado di comprensione "accettabile", mentre il 24% non aveva mai notato prima questo simbolo.

La relazione HMA/EMA citava un'indagine del 2016 svolta dall'Organizzazione europea per le malattie rare (European Organisation for Rare Diseases - EURORDIS) sul significato del nuovo sistema di farmacovigilanza per i pazienti²¹. Secondo l'indagine di EURORDIS il 61% dei pazienti ha osservato un'ADR; l'84% di questi ha segnalato l'ADR. Nell'ambito dell'indagine, il 20% dei pazienti ha riferito di avere notato il triangolo nero.

In Irlanda è stata condotta un'indagine²² sulla consapevolezza degli operatori sanitari riguardo alla farmacovigilanza dei medicinali biologici²³. La maggioranza (82%) degli operatori sanitari che hanno partecipato all'indagine conosceva il concetto di monitoraggio addizionale. Il concetto era noto al 94% dei farmacisti e al 73% dei medici e del personale infermieristico. Tra gli operatori sanitari cui il concetto di monitoraggio aggiuntivo era noto, l'88% dei farmacisti e il 30% dei medici e del personale infermieristico erano a conoscenza del triangolo nero.

4. IMPATTO SUL MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI COLLATERALI

4.1 Elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale

Sulla base dell'esperienza raccolta tra aprile del 2013 e dicembre del 2016 l'EMA ha esaminato se l'inserimento di un medicinale nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale avesse avuto un effetto sulla segnalazione delle ADR.

La prima versione dell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale è stata pubblicata ad aprile del 2013 e comprendeva 105 medicinali [101 medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata (centrally authorised product - CAP) e 4 medicinali diversi dai CAP]. I motivi che

²⁰ Le rimanenti risposte sono state valutate come scarsa informazione, mancata comprensione o mancata risposta.

²¹ Presentazione di François Houÿez "What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?" consultabile all'indirizzo:
https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

²² La ricerca è stata sostenuta dalla Health Products Regulatory Authority, da Regulatory Science Ireland e dallo University College di Cork.

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

avevano determinato l'inserimento nell'elenco erano i seguenti: nuova sostanza attiva (new active substance - NAS)²⁴ 70%; nuovo medicinale biologico 2%; richiesta di un PASS 8%; autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali o CMA 21%.

A dicembre del 2016 l'elenco conteneva complessivamente 2 099 medicinali (273 CAP e 1 826 non CAP), suddivisi tra un elenco principale di 301 medicinali e 13 allegati in cui figuravano 1 798 medicinali. Ogni allegato comprendeva medicinali contenenti la stessa sostanza attiva per la quale era stato prescritto un PASS in esito a un riesame, a livello dell'UE, della sicurezza delle sostanze attive in questione. I motivi che avevano determinato l'inserimento nell'elenco erano i seguenti: NAS 9%; nuovo medicinale biologico 2%; richiesta di un PASS 88 %; autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali o CMA 1 %. Tuttavia se ciascuno degli allegati fosse considerato come una sola voce dell'elenco principale (per un totale di 314 prodotti) i motivi dell'inserimento nell'elenco sarebbero: NAS 63 %; nuovo medicinale biologico 15 %; richiesta di un PASS 18 %; autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali o CMA 5 %. I prodotti figuranti nell'elenco di dicembre 2016 erano, per la maggior parte (87%), prodotti diversi dai CAP, dato il numero elevato di prodotti autorizzati a livello nazionale per i quali era stato richiesto un PASS.

4.2 Segnalazione di effetti collaterali (ADR) relativi a medicinali soggetti a monitoraggio addizionale

Il monitoraggio addizionale ha principalmente lo scopo di migliorare la segnalazione degli effetti collaterali (ADR). L'EMA ha verificato se le segnalazioni di ADR nella banca dati EudraVigilance (EV) fossero cambiate dopo l'inserimento nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale.

Per individuare i medicinali da sottoporre all'analisi l'EMA ha utilizzato l'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale di dicembre 2015, in quanto ciò consentiva un follow-up di almeno 12 mesi per monitorare le segnalazioni di ADR effettuate mentre il farmaco era sottoposto a monitoraggio addizionale. L'analisi finale è stata limitata ai medicinali per i quali erano state ricevute almeno 10 segnalazioni di ADR al mese provenienti da paesi SEE. L'EMA ha esaminato le segnalazioni di ADR in relazione a 11 medicinali per i 12 mesi precedenti e per i 12 mesi successivi al loro inserimento nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale.

L'EMA ha riferito che le segnalazioni di ADR sono cambiate in modo eterogeneo dopo l'inserimento nell'elenco. Dei cinque medicinali contenenti una NAS, due hanno mostrato un aumento statisticamente significativo della pendenza della curva delle segnalazioni di ADR dopo l'inserimento nell'elenco, mentre gli altri non hanno mostrato variazioni significative. Per quanto riguarda i sei prodotti inclusi nell'elenco per via di un PASS, per tre prodotti non si sono riscontrate variazioni nelle segnalazioni, mentre per gli altri tre si è osservata una notevole riduzione della pendenza della curva delle segnalazioni di ADR.

L'EMA ha rilevato che lo studio aveva diversi limiti, ad esempio a causa del ristretto insieme di dati (11 medicinali) e della lunghezza del periodo di osservazione (fino a 24 mesi). Nell'analisi non è stato possibile tenere conto di fattori di confondimento tempo-dipendenti e le ipotesi per i calcoli potevano influenzare i risultati. La potenza per il rilevamento di una differenza nelle segnalazioni era limitata.

In sintesi, secondo quanto riferito dall'EMA, vi sono elementi indicanti che le segnalazioni potrebbero essere aumentate per alcuni medicinali contenenti una NAS. Nessun elemento indica che il

²⁴ I dati relativi ai casi in cui l'inserimento del medicinale nell'elenco era motivato dalla presenza di una NAS comprendono tutti i prodotti che contenevano una nuova sostanza attiva.

monitoraggio addizionale determini un aumento delle segnalazioni di ADR relative a prodotti che sono oggetto di un PASS. L'EMA ha rilevato che l'analisi era limitata a un piccolo sottoinsieme di prodotti ed era probabilmente sottodimensionata; pertanto i risultati devono essere interpretati con cautela. Ha inoltre rilevato che le segnalazioni di ADR potrebbero essere aumentate anche per via di fattori diversi dall'inserimento nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale.

La relazione HMA/EMA conclude che *se le analisi avessero mostrato aumenti netti e costanti delle segnalazioni di ADR, allora sarebbe ragionevole concludere che il monitoraggio addizionale stia determinando un aumento delle segnalazioni in relazione a tali prodotti. Tuttavia i risultati divergenti e marginali, sommati ai diversi fattori esterni che notoriamente influenzano le segnalazioni di ADR, indicano che persino in presenza di un campione di maggiori dimensioni e con un follow-up più esteso nel tempo è improbabile che si possa dimostrare in maniera certa un nesso causale tra il monitoraggio addizionale e l'aumento delle segnalazioni.*

4.3 Impatto dell'inserimento nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale sui segnali di sicurezza dei medicinali

Un segnale di sicurezza è un'informazione relativa a un evento avverso, nuovo o già noto, che potrebbe essere causato da un medicinale e che richiede ulteriori indagini²⁵. L'EMA ha esaminato se l'inserimento di un medicinale nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale abbia influenzato l'identificazione e la gestione dei segnali di sicurezza ad esso correlati. Tra aprile 2013 e dicembre 2016 il PRAC ha valutato 269 segnali, 58 dei quali riguardavano soltanto sostanze attive contenute in medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale, mentre 26 segnali erano relativi a vari medicinali, alcuni dei quali figuravano nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale.

Dei 58 segnali (21%) relativi alle sole sostanze attive presenti in medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale, il 78% riguardava medicinali contenenti una NAS, il 19% era riferito a medicinali per i quali era stato prescritto un PASS e il 3% si riferiva a medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali o di una CMA.

Un riesame di sicurezza (procedura di deferimento)²⁶ è stato avviato in quattro casi (7%) di segnali riguardanti prodotti che figurano nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale, mentre è stato avviato soltanto in 2 casi (1%) di segnali riferiti a medicinali non compresi nell'elenco. La diffusione di una comunicazione diretta agli operatori sanitari (direct healthcare professional communication - DHPC) è stata raccomandata nel 7% dei casi di segnali valutati in relazione a medicinali compresi nell'elenco e nel 5% dei casi di segnali inerenti a medicinali fuori elenco. Tuttavia l'EMA ha rilevato che eventuali differenze devono essere valutate con cautela. Il 38% delle valutazioni di segnali riferiti a medicinali inclusi nell'elenco ha condotto a un aggiornamento delle informazioni sul prodotto, contro il 49% delle valutazioni relative ai medicinali fuori elenco. L'EMA è giunta alla conclusione che gli esiti delle valutazioni dei segnali sono stati simili per i prodotti in elenco e per quelli fuori elenco e che non è possibile concludere che l'inserimento nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale abbia un impatto sugli esiti delle valutazioni dei segnali.

²⁵ La definizione di "segnale" è fornita all'articolo 19 del regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione.

²⁶ Le procedure di deferimento sono utilizzate per rispondere a preoccupazioni relative alla sicurezza o al rapporto rischio/beneficio di un medicinale. L'esame dei segnali per la valutazione della sicurezza è effettuato sulla base dell'articolo 31 o dell'articolo 107 decies della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 20 del regolamento (UE) n. 726/2004.

5. ESPERIENZA NAZIONALE ACQUISITA NEL MONITORAGGIO ADDIZIONALE

5.1 Esperienza degli Stati membri

L'azione comune SCOPE ha analizzato l'esperienza acquisita dagli Stati membri nella raccolta delle ADR, anche per quanto riguarda il monitoraggio addizionale²⁷. È emerso che il 60% degli Stati membri non identifica in modo specifico le segnalazioni di ADR per i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale.

In un'indagine a sé stante del 2017 l'EMA ha invitato gli Stati membri ad illustrare l'esperienza acquisita nel monitoraggio addizionale. Hanno partecipato all'indagine ventisei ANC che avevano svolto almeno una attività finalizzata a promuovere il concetto di monitoraggio addizionale. Venticinque ANC avevano varato iniziative di questo tipo nel 2013, ossia nel periodo in cui il triangolo nero e la dicitura che lo accompagna erano stati inclusi nelle informazioni relative al prodotto. Tra il 2014 e il 2017 sono state mediamente otto all'anno le ANC che hanno segnalato di svolgere nuove attività di comunicazione.

Venti ANC hanno riferito un aumento del carico di lavoro legato all'introduzione del simbolo del monitoraggio addizionale. Laddove è stata fornita una stima del tempo supplementare, l'intervallo stimato andava da circa 0,02 a 1 equivalente a tempo pieno²⁸, anche se non erano disponibili informazioni sulle risorse di partenza. L'aumento del carico di lavoro è stato attribuito dai rispondenti soprattutto allo svolgimento di compiti amministrativi e di regolamentazione quali: attività di identificazione dei segnali; gestione delle ADR; aumento delle segnalazioni di ADR; aggiornamenti di siti Internet; gestione delle richieste di informazioni; altri compiti di regolamentazione (ad esempio variazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esame dei materiali didattici).

Nell'indagine tre ANC hanno formulato ulteriori osservazioni. Un'autorità ha osservato che vi erano indizi secondo cui alcuni pazienti potrebbero astenersi dall'utilizzare prodotti soggetti a monitoraggio addizionale. Un'autorità ha segnalato di aver constatato che gli operatori sanitari sono a conoscenza del simbolo nero e segnalano specificamente le ADR relative a medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale. Due ANC hanno formulato riserve riguardo all'utilità del sistema, soprattutto per i prodotti per i quali è stato prescritto un PASS.

5.2 Pareri del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza

Il PRAC è stato consultato in merito al progetto di relazione HMA/EMA relativa all'esperienza acquisita nel monitoraggio addizionale. Nel corso di tale consultazione alcuni membri hanno sollevato perplessità riguardo al fatto che la richiesta di un PASS sia tra i fattori che determinano l'inserimento obbligatorio di un medicinale nell'elenco. Il comitato ha osservato che le attività di farmacovigilanza supplementari, ad esempio il PASS, sono prescritte qualora le attività ordinarie, ad esempio la segnalazione spontanea, non siano sufficienti ad affrontare la questione della sicurezza. Il PRAC ha inoltre osservato che potrebbero presentarsi casi in cui il PASS sia richiesto per un solo prodotto e non per altri prodotti analoghi. In queste situazioni soltanto il medicinale oggetto di un PASS sarebbe inserito nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale. È stato riferito che alcune ANC hanno constatato che i pazienti potrebbero contestare la mancanza di coerenza, al punto che, tra i

²⁷ Pacchetto di lavoro 4 - *Identification, management and raising awareness of ADR reports for drugs subject to additional monitoring* (Identificazione, gestione e attività volte a promuovere la consapevolezza delle segnalazioni di ADR relative ai farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale) - <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>.

²⁸ Tre ANC hanno riferito un basso carico di lavoro aggiuntivo, mentre quattro ANC hanno indicato rispettivamente 0,5 giorni al mese, 1 equivalente a tempo pieno (ETP), 0,1 ETP e 150 ore l'anno.

medicinali contenenti la stessa sostanza, alcuni sarebbero percepiti come "più sicuri" perché privi del triangolo nero. Il PRAC ha ritenuto che tale incoerenza possa minare la fiducia nel sistema di farmacovigilanza in generale e, nello specifico, nei confronti del monitoraggio addizionale.

Il PRAC ha indicato che se il monitoraggio addizionale fosse prescritto a livello di sostanza attiva anziché a livello di singolo medicinale si eviterebbero situazioni in cui diversi prodotti contenenti la stessa sostanza attiva sono gestiti in maniera diversa ai fini del monitoraggio addizionale. Ha inoltre indicato che qualora si ritenesse che il monitoraggio addizionale a livello di sostanza crei altri problemi, sarebbe possibile superare molte delle difficoltà rimuovendo dall'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale i prodotti per i quali è stato richiesto uno studio.

5.3 Conclusioni generali presentate nella relazione HMA/EMA

In base alle conclusioni generali presentate nella relazione HMA/EMA relativa all'esperienza acquisita nel monitoraggio addizionale, i risultati indicano quanto segue:

- *occorre dedicare più tempo e intensificare la comunicazione per diffondere la consapevolezza del monitoraggio addizionale e per richiamare l'attenzione sulla necessità di segnalare le ADR in generale. I risultati della consultazione dell'EMA indicano che il grado di conoscenza del monitoraggio addizionale è maggiore in alcuni gruppi rispetto ad altri e che questi dati potrebbero essere utilizzati per definire in maniera mirata il contenuto e la frequenza delle comunicazioni;*
- *l'analisi EudraVigilance volta a stabilire l'effetto prodotto dall'inserimento nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale sulla segnalazione delle ADR non è conclusiva e l'eterogeneità dei fattori che notoriamente influenzano la segnalazione delle ADR solleva dubbi quanto alla possibilità che un periodo più esteso e un campione di prodotti di maggiore dimensione consentano di rilevare l'effetto del monitoraggio addizionale sulle segnalazioni di ADR e sull'identificazione dei segnali, qualora tale effetto esista;*
- *l'inclusione del PASS tra i fattori che determinano l'obbligo del monitoraggio addizionale fa sì che numerosi prodotti consolidati siano inseriti nell'elenco e risulta di scarsa utilità;*
- *il fatto che il monitoraggio addizionale sia prescritto a livello di prodotto e l'inclusione del PASS tra i fattori che determinano l'obbligo del monitoraggio addizionale sono stati evidenziati come problemi rilevanti legati al concetto di monitoraggio addizionale. Ciò conduce infatti a un fraintendimento da parte dei pazienti e degli operatori sanitari, dato che in alcuni casi vari prodotti contenenti la stessa sostanza attiva sono gestiti diversamente ai fini del monitoraggio addizionale. Nella maggioranza dei casi questa incongruenza potrebbe essere risolta eliminando la richiesta di PASS dall'elenco dei fattori che determinano l'obbligo del monitoraggio addizionale;*
- *il PRAC sosterrebbe una decisione volta a riconsiderare l'ambito di applicazione del monitoraggio addizionale, con particolare riferimento all'inclusione obbligatoria di prodotti per i quali è richiesto un PASS.*

6. CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

La relazione HMA/EMA relativa all'esperienza acquisita dagli Stati membri e dall'EMA nel monitoraggio addizionale offre una panoramica dell'esperienza maturata nei tre anni successivi all'introduzione del triangolo nero nel 2013.

All'epoca dell'inserimento del triangolo nero nelle informazioni relative ai medicinali in questione le autorità nazionali competenti hanno organizzato attività volte a promuovere il concetto di monitoraggio addizionale e l'importanza della segnalazione delle ADR in generale.

Per quanto concerne la **consapevolezza** del monitoraggio addizionale, da quanto riferito in merito all'esperienza acquisita nel monitoraggio addizionale emerge che i gruppi che hanno partecipato all'indagine, ossia pazienti e operatori sanitari, conoscevano il concetto di monitoraggio addizionale, sebbene il livello di comprensione fosse variabile. L'indagine condotta su pazienti e operatori sanitari ha rivelato un fraintendimento riguardo ai motivi per cui un medicinale è sottoposto a monitoraggio addizionale. La relazione HMA/EMA evidenzia la necessità di dedicare più tempo e di intensificare le attività di comunicazione volte a diffondere la consapevolezza del monitoraggio addizionale e dei motivi che determinano l'inserimento di un medicinale nell'elenco.

La Commissione ha sostenuto le attività dell'azione congiunta SCOPE. Attraverso tale progetto sono stati elaborati vari materiali che possono contribuire ad aumentare la consapevolezza riguardo alla modalità di segnalazione delle reazioni avverse associate all'uso di medicinali²⁹.

Raccomandazione 1 – Si incoraggiano gli Stati membri e l'EMA a continuare a promuovere la segnalazione delle ADR e a condividere la propria esperienza al fine di sviluppare ulteriormente le migliori pratiche.

Per quanto riguarda l'**impatto** dell'inserimento di un medicinale nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale, l'analisi svolta da EV per appurare che effetto abbia l'inserimento nell'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale sulla segnalazione delle ADR non è stata conclusiva. Non è stato possibile nemmeno stabilire in maniera conclusiva se l'inserimento nell'elenco abbia un'incidenza sul numero di segnali convalidati e valutati dal PRAC o sull'esito delle valutazioni dei segnali.

Nell'indagine condotta tra gli Stati membri ai fini della relazione HMA/EMA alcuni rispondenti hanno segnalato che l'inserimento di prodotti oggetto di un PASS nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale fa sì che siano sottoposti a monitoraggio addizionale molti medicinali presenti sul mercato da tanti anni. Alcuni Stati membri si sono interrogati sul valore aggiunto in questi casi e sulla possibilità che venga frainteso il motivo per cui il triangolo nero compare nelle informazioni relative al prodotto. È stato inoltre sottolineato che esiste un rischio di confusione perché non sempre i prodotti contenenti la stessa sostanza attiva sono sottoposti a monitoraggio addizionale. Stabilire se vi sia confusione riguardo ai prodotti contenenti la stessa sostanza attiva non rientrava nell'ambito delle indagini citate nella relazione.

Raccomandazione 2 – Gli elementi raccolti non consentono di trarre conclusioni riguardo all'impatto del monitoraggio addizionale sulla segnalazione o sul rilevamento di eventi avversi. Si raccomanda di continuare a monitorare l'impatto al fine di rafforzare la base di dati in vista del futuro riesame del sistema.

Per quanto riguarda l'**ambito di applicazione** dell'elenco dei farmaci soggetti a monitoraggio addizionale, il PRAC ha indicato di essere favorevole a una decisione volta a riconsiderare l'ambito di applicazione degli obblighi di monitoraggio addizionale, in particolare l'inserimento obbligatorio dei prodotti per i quali è stato richiesto un PASS.

²⁹ Kit di strumenti dell'azione congiunta SCOPE sulla consapevolezza in materia di ADR - <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>.

La Commissione prende atto che alcuni Stati membri hanno formulato osservazioni e perplessità riguardo ai motivi dell'inclusione nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale, in particolare di quelli per i quali è stato richiesto un PASS; prende inoltre atto che il PRAC è a favore di una decisione volta a riconsiderare l'ambito di applicazione obbligatorio del monitoraggio addizionale.

La Commissione non ritiene che le perplessità sollevate richiedano un riesame immediato della legislazione; tuttavia gli elementi raccolti riguardo all'attuazione e all'impatto del monitoraggio addizionale potranno essere opportunamente considerati nell'ambito di un eventuale riesame futuro della normativa.

Raccomandazione 3 – Si invitano le autorità competenti a proseguire la raccolta di dati sull'attuazione del monitoraggio addizionale affinché sia possibile, in una fase successiva, valutare ulteriormente il grado di comprensione di tale concetto e il suo impatto per quanto riguarda i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva, e a raccogliere dati sull'esperienza acquisita in relazione ai medicinali che sono oggetto di un PASS.