

Brussel, 15.11.2019
COM(2019) 591 final

**VERSLAG VAN DE COMMISSIE AAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE
RAAD**

**betreffende de nationale en de door het Europees Geneesmiddelenbureau opgedane
ervaringen met de lijst van geneesmiddelen voor menselijk gebruik die onderworpen
zijn aan aanvullende monitoring**

1. INLEIDING

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de EU worden onderworpen aan strenge tests en een strenge beoordeling van de kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid voordat zij op nationaal of EU-niveau worden toegelaten. Ook nadat geneesmiddelen in de handel zijn gebracht, wordt middels een geneesmiddelenbewakingssysteem toezicht gehouden op de veiligheid ervan. Dit houdt in dat alles wat het veiligheidsprofiel van een geneesmiddel kan beïnvloeden snel kan worden gedetecteerd, geëvalueerd en begrepen. Er kunnen passende maatregelen worden genomen om het probleem aan te pakken en de volksgezondheid en de gezondheid van patiënten te waarborgen.

Verordening (EG) nr. 726/2004¹ en Richtlijn 2001/83/EG² vormen het wettelijk kader van de EU voor de geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. De bepalingen inzake geneesmiddelenbewaking zijn in 2010³ en 2012⁴ gewijzigd. Als gevolg van de wijzigingen zijn de taken en verantwoordelijkheden voor alle partijen vastgesteld in een proactief en proportioneel risicomanagementsysteem. Het verband tussen veiligheidsbeoordelingen en regelgeving is versterkt, evenals de transparantie, communicatie en de betrokkenheid van patiënten. Dit verslag betreft de opgedane ervaring met “aanvullende monitoring”, een specifiek aspect van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden dat is geïntroduceerd met de herziening van de wetgeving⁵.

Voor sommige geneesmiddelen gelden beperkingen ten aanzien van klinische proeven, bijvoorbeeld omdat het aantal patiënten beperkt is en het beschikbare bewijs beperkt bruikbaar is. De gebruikservaring in de praktijk kan een aanvulling vormen op het bewijs verkregen uit klinische proeven. Aanvullende monitoring heeft tot doel de melding van bijwerkingen voor geneesmiddelen waarvoor minder klinisch bewijsmateriaal beschikbaar is te verbeteren. De hoofddoelstelling is om in een zo vroeg mogelijk stadium gegevens te verzamelen als basis voor een veilig en doeltreffend gebruik van deze geneesmiddelen en hun baten-risicoprofiel bij gebruik in de dagelijkse medische praktijk.

Met de herziening van 2010⁶ werden aanvullende monitoring voor bepaalde geneesmiddelen en een verplichte werkingssfeer voor nieuwe biologische geneesmiddelen of geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten ingevoerd. De geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd, worden in de productinformatie gemarkeerd met een “zwart symbool”⁷ (een omgekeerde

¹ Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van procedures van de Unie voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau (PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1).

² Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67).

³ Verordening (EU) nr. 1235/2010 (PB L 348 van 31.12.2010, blz. 1), Richtlijn 2010/84/EU (PB L 348 van 31.12.2010, blz. 74).

⁴ Verordening (EU) nr. 1027/2012 (PB L 316 van 14.11.2012, blz. 38), Richtlijn 2012/26/EU (PB L 299 van 27.10.2012, blz. 1).

⁵ Het begrip en de werkingssfeer van aanvullende monitoring zijn geïntroduceerd in artikel 23 van Verordening (EG) nr. 726/2004 bij Verordening (EU) nr. 1235/2010 en gewijzigd bij Verordening (EU) nr. 1027/2012.

⁶ Artikel 1, lid 11, van Verordening (EU) nr. 1235/2010, wijziging van artikel 23 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

⁷ Het “zwarte symbool” wordt omschreven in artikel 23 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en artikel 11 van Richtlijn 2001/83/EG. In Uitvoeringsverordening (EU) nr. 198/2013 van de Commissie van 7 maart 2013 inzake de keuze van een symbool ter markering van geneesmiddelen voor menselijk

zwarte driehoek).

In 2012⁸ werd aanvullende monitoring ook verplicht gesteld voor geneesmiddelen met bepaalde verplichtingen na toelating. Een aantal lidstaten maakte destijds bezwaar tegen de uitbreiding van de verplichte werkingssfeer. De Commissie werd daarom verzocht verslag uit te brengen aan het Europees Parlement en de Raad over het gebruik van de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd⁹.

De lidstaten en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) hebben informatie verzameld over de ervaringen met de uitvoering van de aanvullende monitoring van geneesmiddelen aan de hand van:

- a. een enquête om in te kunnen schatten in hoeverre patiënten en beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg bekend zijn met het zwarte symbool en het begrip “aanvullende monitoring”;
- b. de ervaring van het EMA met het gebruik van de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd en een onderzoek naar de vraag of de opname van producten in de lijst effect had op de melding van bijwerkingen van deze geneesmiddelen;
- c. een enquête om te achterhalen wat de ervaringen van de lidstaten met aanvullende monitoring zijn.

Dit verslag is hoofdzakelijk gebaseerd op een gezamenlijk verslag van de hoofden van de geneesmiddelenautoriteiten (HMA) en het EMA op basis van bovengenoemde enquêtes en analyse¹⁰.

2. ACHTERGROND

De veiligheid van geneesmiddelen wordt gedurende hun gehele levenscyclus bewaakt; dit houdt ook in dat informatie over vermoedelijke bijwerkingen wordt verzameld. Het EMA is verantwoordelijk voor het ontwikkelen en onderhouden van EudraVigilance, een IT-systeem voor het beheren en analyseren van informatie over vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen die zijn toegelaten in de Europese Economische Ruimte (EER)¹¹.

Als onderdeel van de uitvoering van de nieuwe geneesmiddelenbewakingsbepalingen werd in 2013 het nieuwe systeem voor de etikettering van geneesmiddelen die extra nauwlettend worden gemonitord, doorgevoerd omdat hierover minder informatie beschikbaar is, toegepast. Deze geneesmiddelen worden “geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring geldt” genoemd.

Geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd, worden gemarkeerd met een omgekeerde zwarte driehoek (in de wetgeving het “zwarte symbool” genoemd) en bevatten een toelichting in de productinformatie¹². De bijsluiter bevat onder meer:

gebruik die onderworpen zijn aan aanvullende monitoring (PB L 65 van 8.3.2013, blz. 17) werd een omgekeerde zwarte driehoek als symbool aangewezen.

⁸ Artikel 1, lid 4, van Verordening (EU) nr. 1027/2012, wijziging van artikel 23 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

⁹ Artikel 23, lid 4 bis, van Verordening (EG) nr. 726/2004.

¹⁰ Gezamenlijk verslag van het Europees Geneesmiddelenbureau en de lidstaten aan de Europese Commissie over de ervaring met de lijst van producten waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd, EMA/153015/2018, 8 maart 2018.

¹¹ Gegevens uit EudraVigilance worden gepubliceerd in de Europese database van rapporten over vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen <http://www.adrreports.eu/>

¹² Brochure over de zwarte driehoek https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_nl.pdf

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Hierdoor kan nieuwe veiligheidsinformatie snel worden geïdentificeerd. U kunt helpen door eventuele bijwerkingen die bij u optreden te melden. Aan het einde van punt 4 vindt u informatie over het melden van

Het EMA publiceert een lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd en werkt deze maandelijks bij met nieuwe geneesmiddelen en eventuele wijzigingen in de monitoringstatus van de geneesmiddelen uit de lijst¹³.

Ter ondersteuning van de uitvoering van de nieuwe geneesmiddelenbewakingsbepalingen door de lidstaten heeft de Commissie een Joint Action on Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE) gefinancierd¹⁴. Binnen SCOPE is informatie en kennis verzameld over de manier waarop regelgevende instanties in de lidstaten hun nationale geneesmiddelenbewakingssystemen toepassen en zijn diverse instrumenten ontwikkeld ter ondersteuning van beste praktijken¹⁵.

De door het EMA opgestelde *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring* bevat uitleg over de algemene beginselen voor de toewijzing van de status “aanvullende monitoring” aan geneesmiddelen en de aspecten communicatie en transparantie, alsmede een beschrijving van de werking van het EU-netwerk op het gebied van toezicht op aanvullende monitoring¹⁶.

2.1 Welke geneesmiddelen zijn onderworpen aan aanvullende monitoring?

Bij de herziening van de wetgeving in 2010 werd de lijst met geneesmiddelen waarvoor een verplichte aanvullende monitoring wordt uitgevoerd uitgebreid met de namen en werkzame stoffen van:

- in de Europese Unie toegelaten geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten die, op 1 januari 2011, niet aanwezig was in een in de Unie toegelaten geneesmiddel;
- elk biologisch geneesmiddel dat is toegelaten na 1 januari 2011.

Bij de herziening van de wetgeving in 2012 werden bepaalde geneesmiddelen met specifieke verplichtingen na toelating toegevoegd aan de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd, te weten:

- geneesmiddelen waarvoor samen met de vergunning voor het in de handel brengen of na de verlening van deze vergunning een veiligheidsonderzoek na toelating is aangevraagd;
- geneesmiddelen waaraan een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen is verleend;
- geneesmiddelen die onder uitzonderlijke omstandigheden zijn toegelaten;
- geneesmiddelen die met verplichtingen voor strengere registratie/monitoring van vermoedelijke bijwerkingen zijn toegelaten.

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

De wetgeving biedt tevens de mogelijkheid geneesmiddelen toe te voegen waarvoor andere voorwaarden gelden en die onder de zogenaamde “optionele werkingssfeer” van aanvullende monitoring vallen¹⁷. De Commissie of een bevoegde nationale instantie kunnen hiertoe een verzoek indienen na raadpleging van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC). Van deze optie is geen gebruik gemaakt in de periode dat ervaringen zijn gedocumenteerd.

In principe geldt de status “aanvullende monitoring” slechts gedurende een bepaalde periode. Dit is vijf jaar voor geneesmiddelen die deze status uitsluitend hebben gekregen omdat het een nieuw biologisch geneesmiddel betreft of omdat ze een nieuwe werkzame stof bevatten. In andere gevallen krijgen geneesmiddelen deze status pas als aan alle voorwaarden voor opname in de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd is voldaan. Als geneesmiddelen niet langer onderworpen zijn aan aanvullende monitoring, wordt het zwarte symbool verwijderd uit de productinformatie.

Alleen voor die geneesmiddelen die specifiek in de lijst staan vermeld, wordt aanvullende monitoring uitgevoerd. Dit houdt in dat voor geneesmiddelen die niet specifiek worden genoemd, geen aanvullende monitoring wordt uitgevoerd, ook niet als hun werkzame stof en indicatie identiek zijn aan die van geneesmiddelen in de lijst.

De eerste versie van de lijst werd in april 2013 gepubliceerd en omvatte 105 geneesmiddelen. In december 2016¹⁸ stonden er in totaal 2099 geneesmiddelen in de lijst (zie punt 4.1 voor details).

3. BEKENDHEID VAN HET PUBLIEK MET HET BEGRIIP “AANVULLENDE MONITORING”

In 2017 voerde het EMA een publieksenquête uit om na te gaan in hoeverre het publiek bekend is met de mogelijkheid om melding te doen van bijwerkingen, ook voor geneesmiddelen die onderworpen zijn aan aanvullende monitoring¹⁹.

In totaal vulden 2862 respondenten uit EER-landen en 56 respondenten uit niet-EER-landen de enquête in (in totaal 2918 respondenten). Onder de respondenten was 53 % beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en 47 % niet (d.w.z. patiënten of andere burgers).

Binnen de groep van beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg had 85 % ten minste één bijwerking vastgesteld, en 76 % had ten minste één bijwerking gemeld. In de groep niet-beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg ondervond 67 % ten minste één bijwerking; 73 % van hen had ten minste één bijwerking gemeld.

In totaal gaf 88 % van de respondenten aan dat zij een bijwerking van een geneesmiddel gemarkeerd met een zwarte driehoek (d.w.z. onderworpen aan aanvullende monitoring) zeker of waarschijnlijk zouden melden. Van de gemelde ervaringen met de melding van bijwerkingen gaf 37 % van de 227 respondenten die een bijwerking van een geneesmiddel gemarkeerd met een zwarte driehoek hadden gemeld aan dat de zwarte driehoek een beïnvloedende factor was geweest. Als redenen voor het niet melden van een bijwerking werden genoemd: deze kwam al voor in de lijst (28 %); de bijwerking was niet ernstig (15 %); onzekerheid of de bijwerking te maken had met het geneesmiddel (13 %); praktische/technische/overige redenen (18 %).

¹⁷ Artikel 23, lid 1 bis, van Verordening (EG) nr. 726/2004.

¹⁸ De afsluitdatum voor het melden van de EMA-ervaring.

¹⁹ De enquête was in september en oktober 2017 gedurende vijf weken beschikbaar voor het grote publiek op het EUSurvey-platform. Informatie over de enquête werd verspreid door het EMA, de bevoegde nationale instanties, beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en patiëntenorganisaties.

Van alle respondenten gaf 51 % aan dat zij de zwarte driehoek en bijbehorende toelichting hadden gezien. Onder de apothekers was 83 % hiervan op de hoogte, terwijl patiënten er het minst bekend mee waren (30 %). Een meerderheid (83 %) gaf aan te weten wat de zwarte driehoek/bijbehorende toelichting betekenen. Zij gaven hiermee antwoord op de vraag of zij wisten waar de zwarte driehoek en de bijbehorende toelichting voor stonden; het EMA concludeerde op basis hiervan dat 53 % het begrip in voldoende mate begreep en 17 % het verkeerd had opgevat²⁰. Onder de respondenten die het volgens het EMA “verkeerd hadden opgevat”, werden veiligheidsproblemen of het ontbreken van veiligheidsinformatie het meest genoemd als redenen voor de markering met de zwarte driehoek.

Van alle respondenten van de enquête was 36 % voldoende bekend met het begrip. De mate van bekendheid met het begrip verschilde tussen verschillende groepen respondenten. Apothekers scoorden het hoogst (45 %), verpleegkundigen het laagst (23 %). Bijna de helft van de respondenten (48 %) die de zwarte driehoek eerder hadden gezien, was hier “voldoende” bekend mee, tegen 24 % van de respondenten die deze nog nooit hadden gezien.

Het HMA/EMA-verslag verwees naar een enquête van de Europese organisatie voor zeldzame ziekten (EURORDIS) van 2016 naar de betekenis van het nieuwe geneesmiddelenbewakingssysteem voor patiënten²¹. Uit de EURORDIS-enquête kwam naar voren dat 61 % van de patiënten een bijwerking had ondervonden, waarvan 84 % de bijwerking had gemeld. 20 % van de patiënten in de enquête gaf aan dat zij een zwarte driehoek hadden gezien.

In Ierland²² werd een enquête²³ gehouden naar de bekendheid van beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg met geneesmiddelenbewaking voor biologische geneesmiddelen. De meeste ondervraagde beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg waren bekend met het begrip “aanvullende monitoring” (82 %). Van de apothekers was 94 % hier bekend mee, tegen 73 % van de artsen en verpleegkundigen. Onder de respondenten die bekend waren met het begrip “aanvullende monitoring” was 88 % van de apothekers bekend met de zwarte driehoek, tegen 30 % van de artsen en verpleegkundigen.

4. EFFECT OP MONITORING VAN BIJWERKINGEN

4.1 De lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd

Op basis van de ervaring analyseerde het EMA tussen april 2013 en december 2016 of de toevoeging van een geneesmiddel aan de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd effect had op de melding van bijwerkingen.

De eerste versie van de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd werd in april 2013 gepubliceerd en omvatte 105 geneesmiddelen (101 centraal toegelaten geneesmiddelen (CAP's) en 4 niet centraal toegelaten geneesmiddelen (non-CAP's). De redenen voor

²⁰ De overige antwoorden werden geclassificeerd als “onvoldoende informatie”, “weet niet” of “geen antwoord”.

²¹ Presentatie van François Houyez “What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?” Beschikbaar op:
https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf

²² Het onderzoek werd ondersteund door de Health Products Regulatory Authority, Regulatory Science Ireland en University College Cork.

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

opname in de lijst waren: nieuwe werkzame stof²⁴ 70 %; nieuw biologisch geneesmiddel 2 %; een opgelegd veiligheidsonderzoek na toelating 8 %; vergunning voor het in de handel brengen verleend onder uitzonderlijke omstandigheden of voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen 21 %.

In december 2016 omvatte de lijst in totaal 2099 geneesmiddelen (273 CAP's en 1826 non-CAP's), onderverdeeld in een hoofdlijst van 301 geneesmiddelen en 13 bijlagen met 1798 geneesmiddelen. Elke bijlage omvatte geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof waarvoor verplicht een veiligheidsonderzoek na toelating moet worden uitgevoerd naar aanleiding van een EU-veiligheidsbeoordeling van de betreffende werkzame stoffen. De redenen voor opname in de lijst waren: nieuwe werkzame stof 9 %; nieuw biologisch geneesmiddel 2 %; opgelegd veiligheidsonderzoek na toelating 88 %; vergunning voor het in de handel brengen verleend onder uitzonderlijke omstandigheden of voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen 1 %. Als elke bijlage echter als één vermelding in de hoofdlijst wordt beschouwd (waardoor deze in totaal 314 producten bevat), zouden de redenen voor opname er als volgt uitzien: nieuwe werkzame stof 63 %; nieuw biologisch geneesmiddel 15 %; opgelegd veiligheidsonderzoek na toelating 18 %; vergunning voor het in de handel brengen verleend onder uitzonderlijke omstandigheden of voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen 5 %. Bij de geneesmiddelen in de lijst van december 2016 gaat het voornamelijk (87 %) om non-CAP's vanwege het grote aantal nationaal toegelaten geneesmiddelen waarvoor een veiligheidsonderzoek na toelating moet worden uitgevoerd.

4.2 Melding van bijwerkingen van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring moet worden uitgevoerd

Het hoofddoel van aanvullende monitoring is de melding van bijwerkingen te verbeteren. Het EMA heeft onderzocht of er veranderingen hebben plaatsgevonden in de melding van bijwerkingen in de EudraVigilance-gegevensbank sinds de opname van het geneesmiddel in de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd.

Het EMA maakte daarbij gebruik van de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd van december 2015 om te bepalen welke geneesmiddelen geanalyseerd zouden worden, omdat dan gegevens over de melding van bijwerkingen van minimaal twaalf daaropvolgende maanden beschikbaar waren en in deze periode aanvullende monitoring werd uitgevoerd. De uiteindelijke analyse werd beperkt tot geneesmiddelen waarvoor uit de EER ten minste tien rapporten van bijwerkingen per maand waren ontvangen. Het EMA analyseerde de melding van bijwerkingen voor elf geneesmiddelen gedurende de twaalf maanden vóór en de twaalf maanden na hun opname in de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd.

Hieruit kwam naar voren dat de melding van bijwerkingen op verschillende vlakken veranderde nadat geneesmiddelen aan de lijst waren toegevoegd. Van de vijf geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, lieten er twee een statistisch significante steilere toename in het aantal meldingen van bijwerkingen zien na opname in de lijst; bij de overige geneesmiddelen vonden geen significante wijzigingen plaats. Van de zes geneesmiddelen die na een veiligheidsonderzoek na toelating in de lijst waren opgenomen, werden bij drie geneesmiddelen geen wijzigingen in het aantal meldingen waargenomen, en lieten drie geneesmiddelen een significant steilere afname in de melding van bijwerkingen zien.

²⁴ De cijfers waarbij een nieuwe werkzame stof de reden is voor opname in de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd, omvatten alle geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten.

Het EMA merkte op dat het onderzoek verschillende beperkingen had, bijvoorbeeld vanwege de beperkte gegevensset (elf geneesmiddelen) en de lengte van de observatieperiode (tot 24 maanden). In de analyse konden versturende tijdsafhankelijke factoren niet in aanmerking worden genomen, en de aannames die voor de berekeningen waren gebruikt, zouden de resultaten kunnen beïnvloeden. Hierdoor kon slechts in beperkte mate een verschil in het aantal meldingen worden vastgesteld.

Samenvattend gaf het EMA aan dat er enkele aanwijzingen waren dat het aantal meldingen voor een aantal geneesmiddelen met een nieuwe werkzame stof was toegenomen. Uit het onderzoek was niet gebleken dat aanvullende monitoring tot meer meldingen van bijwerkingen leidde voor geneesmiddelen waarvoor een veiligheidsonderzoek na toelating was uitgevoerd. Het EMA merkte op dat de analyse slechts een klein deel van de geneesmiddelen besloeg, mogelijk te weinig om hieruit zinvolle conclusies te trekken; de resultaten dienden dan ook voorzichtig te worden geïnterpreteerd. Daarnaast merkte het EMA op dat het aantal meldingen van bijwerkingen mogelijk ook was gestegen door andere factoren dan opname in de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd.

In het EMA/HMA-verslag wordt geconcludeerd: *“Als uit de analyses een duidelijke en aanhoudende toename van het aantal meldingen van bijwerkingen naar voren was gekomen, had redelijkerwijs kunnen worden aangenomen dat AM [aanvullende monitoring] verantwoordelijk was voor deze toename voor de betreffende geneesmiddelen. De inconsistente en marginale resultaten in combinatie met de verschillende bekende externe invloeden op de melding van bijwerkingen wijzen er echter op dat zelfs met een grotere steekproefomvang en een langere follow-up waarschijnlijk niet onomstotelijk kan worden aangetoond dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen AM en een toename van het aantal meldingen.”*

4.3 Effect van de status “aanvullende monitoring” op veiligheidssignalen voor geneesmiddelen

Een veiligheidssignaal is informatie over een nieuwe of bekende bijwerking die mogelijk wordt veroorzaakt door een geneesmiddel, die verder onderzocht moet worden²⁵. Het EMA heeft onderzocht of de opname van een geneesmiddel in de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd de detectie en het beheer van de bijbehorende veiligheidssignalen beïnvloedt. Tussen april 2013 en december 2016 beoordeelde het PRAC 269 signalen; 58 hiervan betroffen alleen werkzame stoffen in geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd, en 26 signalen betroffen verschillende geneesmiddelen, waarvan sommige in de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd voorkwamen.

Van de 58 signalen (21 %) die werkzame stoffen betroffen die alleen voorkomen in geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd, had 78 % betrekking op geneesmiddelen met een nieuwe werkzame stof, was aan 19 % een veiligheidsonderzoek na toelating opgelegd en was aan 3 % een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden of voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen verleend.

Een veiligheidsbeoordeling (verwijzing)²⁶ werd in vier gevallen (7 %) ingesteld bij signalen die geneesmiddelen op de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd

²⁵ “Signaal” wordt gedefinieerd in artikel 19 van Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 van de Commissie.

²⁶ Verwijzingsprocedures worden toegepast als er zorgen bestaan ten aanzien van de veiligheid of de baten-risicobalans van een geneesmiddel. Veiligheidsbeoordelingen van signalen worden uitgevoerd op basis van artikel 31 of artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

betroffen, tegen twee gevallen (1 %) bij geneesmiddelen die niet op deze lijst staan. Bij 7 % van de beoordeelde signalen met betrekking tot geneesmiddelen op de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd werd aanbevolen een formele mededeling aan medici (direct healthcare professional communication) te sturen, tegen 5 % voor geneesmiddelen die niet op de lijst staan. Het EMA merkte echter op dat eventuele verschillen zorgvuldig moeten worden beoordeeld. Wanneer de productinformatie was bijgewerkt, was het resultaat 38 % van de beoordelingen voor geneesmiddelen op de lijst, tegen 49 % bij de geneesmiddelen die niet op de lijst staan. Het EMA concludeerde dat de resultaten van signalen vergelijkbaar waren voor de geneesmiddelen waarvoor wel of geen aanvullende monitoring wordt uitgevoerd en dat niet kon worden vastgesteld dat de status “aanvullende monitoring” een effect op de resultaten van signalen heeft.

5. NATIONALE ERVARINGEN MET AANVULLENDE MONITORING

5.1 Ervaringen van de lidstaten

In het kader van het gemeenschappelijk optreden voor betere samenwerking op het vlak van geneesmiddelenbewaking in Europa (SCOPE) is onderzoek gedaan naar de ervaringen van de lidstaten met het verzamelen van bijwerkingen en met aanvullende monitoring²⁷. Hieruit komt naar voren dat 60 % van de lidstaten niet specifiek rapporten van bijwerkingen bijhoudt van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd.

In een afzonderlijke enquête in 2017 vroeg het EMA de lidstaten naar hun ervaringen met aanvullende monitoring. Zesentwintig bevoegde nationale instanties vulden de enquête in; zij hadden allemaal ten minste één activiteit ondernomen om het begrip “aanvullende monitoring” meer bekendheid te geven. In 2013 namen 25 bevoegde nationale instanties dergelijke initiatieven, rond de tijd dat de zwarte driehoek en de bijbehorende toelichting in de productinformatie werden opgenomen. Tussen 2014 en 2017 gaven jaarlijks gemiddeld acht bevoegde nationale instanties aan nieuwe communicatieactiviteiten te hebben opgezet.

Twintig bevoegde nationale instanties meldden dat de invoering van het symbool voor aanvullende monitoring hun werklast had verzwaaard. Waar schattingen werden gegeven van de extra bestede tijd, liepen deze uiteen van circa 0,02 tot 1 voltijdsequivalent²⁸, al was er geen informatie beschikbaar over de inzet van personeel in de uitgangssituatie. De respondenten gaven aan dat de toegenomen werklast met name te wijten was aan administratieve en regelgevende taken zoals: signaaldetectiewerkzaamheden; beheer van bijwerkingen; toename van de melding van bijwerkingen; actualisering van websites; beantwoorden van vragen; overige regelgevende taken (bv. wijzigingen in de vergunning voor het in de handel brengen, herziening van voorlichtingsmateriaal).

Drie bevoegde nationale instanties maakten aanvullende opmerkingen in de enquête. Eén instantie merkte op dat er aanwijzingen waren dat sommige patiënten mogelijk geen geneesmiddelen gebruikten waarvoor aanvullende monitoring werd uitgevoerd. Eén instantie had vastgesteld dat beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg bekend waren met het zwarte symbool en bijwerkingen van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring werd uitgevoerd specifiek meldden. Twee

²⁷ Werkpakket 4 - Identification, management and raising awareness of ADR reports for drugs subject to additional monitoring - <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>

²⁸ Drie bevoegde nationale instanties gaven aan dat hun werklast nauwelijks was toegenomen; bij vier bevoegde nationale instanties bedroeg de toegenomen werklast respectievelijk 0,5 dag per maand, 1 voltijdsequivalent (VTE), 0,1 VTE en 150 uur per jaar.

bevoegde nationale instanties uitten twijfel over het nut van het systeem, met name voor geneesmiddelen met een opgelegd veiligheidsonderzoek na toelating.

5.2 Standpunten van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking

Het PRAC werd geraadpleegd over het ontwerpverslag van het EMA/de HMA over de ervaringen met aanvullende monitoring. Bij deze raadpleging toonde een aantal leden zich bezorgd dat een opgelegd veiligheidsonderzoek na toelating automatisch zou leiden tot opname van een geneesmiddel in de lijst. Het comité merkte op dat extra geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, zoals een veiligheidsonderzoek na toelating, zouden worden opgelegd als bij routinewerkzaamheden (zoals spontane meldingen) onvoldoende aandacht zou worden besteed aan het veiligheidsaspect. Het PRAC merkte tevens op dat er soms een veiligheidsonderzoek na toelating wordt opgelegd aan een bepaald geneesmiddel terwijl dat niet gebeurt bij soortgelijke geneesmiddelen. In dergelijke gevallen wordt alleen het geneesmiddel met een veiligheidsonderzoek na toelating opgenomen in de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd. Sommige bevoegde nationale instanties gaven aan dat sommige patiënten zich afvragen waarom er een gebrek aan consistentie is, waardoor sommige geneesmiddelen die dezelfde stoffen bevatten als “veiliger” worden gezien omdat ze geen zwarte driehoek hebben. Het PRAC was van mening dat deze inconsistentie het vertrouwen in het geneesmiddelenbewakingssysteem in het algemeen en in aanvullende monitoring in het bijzonder kan ondermijnen.

Het PRAC stelde voor om de status “aanvullende monitoring” toe te kennen op het niveau van de werkzame stof en niet op het niveau van het individuele geneesmiddel; hiermee zou worden voorkomen dat verschillende geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof een verschillende “aanvullende monitoring”-status zouden hebben. Daarnaast gaf het comité aan dat als men van mening was dat aanvullende monitoring op stofniveau weer nieuwe problemen zou opwerpen, veel van deze problemen verholpen zouden kunnen worden door de status “aanvullende monitoring” te verwijderen bij geneesmiddelen waaraan een onderzoek was opgelegd.

5.3 Algemene conclusies uit het HMA/EMA-verslag

In het HMA/EMA-verslag van de ervaringen met aanvullende monitoring worden op basis van de resultaten de volgende conclusies getrokken:

- *er is meer tijd en meer communicatie nodig om AM [aanvullende monitoring] en de noodzaak van de melding van bijwerkingen in het algemeen beter onder de aandacht te brengen. De uitkomsten van de EMA-enquête wijzen erop dat sommige groepen beter bekend zijn met AM dan andere en dat deze gegevens kunnen worden gebruikt om de boodschap en intensiteit van de informatievoorziening beter af te stemmen op de betreffende doelgroepen;*
- *de EudraVigilance-analyse waarbij werd onderzocht welk effect de status “aanvullende monitoring” op de melding van bijwerkingen heeft, geeft geen uitsluitsel, en bij de verschillende bekende invloeden op de melding van bijwerkingen is niet zeker of bij een langere periode en grotere steekproef van geneesmiddelen wel een effect van AM op de melding van bijwerkingen en signaaldetectie zou kunnen worden gedetecteerd, als een dergelijk effect al bestaat;*
- *dat de opname van een opgelegd veiligheidsonderzoek na toelating automatisch tot aanvullende monitoring leidt, zorgt ervoor dat er veel geneesmiddelen op de lijst staan die al jaren worden gebruikt, waardoor deze lijst slechts beperkt nut heeft;*
- *de toekenning van de status “aanvullende monitoring” op geneesmiddelniveau, plus het feit dat de opname van een opgelegd veiligheidsonderzoek na toelating automatisch tot*

aanvullende monitoring leidt, werden aangewezen als de belangrijkste problemen rond aanvullende monitoring. Hierdoor bestaat er bij patiënten en beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg veel onduidelijkheid in gevallen waarin verschillende geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof bevatten niet dezelfde AM-status hebben. Deze inconsistentie zou grotendeels verholpen kunnen worden als geneesmiddelen bij oplegging van een veiligheidsonderzoek na toelating niet automatisch meer de status “aanvullende monitoring” zouden krijgen;

- *het PRAC is voorstander van aanpassing van de werkingssfeer van aanvullende monitoring, met name de verplichte opname van geneesmiddelen waaraan een veiligheidsonderzoek na toelating is opgelegd.*

6. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

In het door de HMA/het EMA gepresenteerde verslag over de ervaringen van de lidstaten en het EMA met aanvullende monitoring wordt een overzicht gegeven van de ervaringen gedurende de drie jaar na de invoering van de zwarte driehoek in 2013.

Naar aanleiding van de toevoeging van de zwarte driehoek aan de informatie over de betreffende geneesmiddelen organiseerden de bevoegde nationale instanties activiteiten om het begrip “aanvullende monitoring” en het belang van de melding van bijwerking in het algemeen onder de aandacht te brengen.

Wat betreft de **bekendheid** met aanvullende monitoring blijkt uit de gemelde ervaringen met aanvullende monitoring dat de ondervraagde groepen, met inbegrip van patiënten en beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg, op de hoogte waren van het begrip “aanvullende monitoring”, al wisten niet alle respondenten even goed wat dit inhoudt. Uit de enquête onder patiënten en beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg kwam naar voren dat niet duidelijk is waarom een geneesmiddel onderworpen is aan aanvullende monitoring. Volgens het HMA/EMA-verslag zijn meer tijd en meer voorlichting nodig om de bekendheid van aanvullende monitoring te vergroten en de redenen voor opname van een geneesmiddel in de lijst toe te lichten.

De Commissie ondersteunde de activiteiten in het kader van het gemeenschappelijk optreden voor betere samenwerking op het vlak van geneesmiddelenbewaking in Europa (SCOPE). Bij dit project zijn diverse voorlichtingsmaterialen ontwikkeld die meer bekendheid moeten geven aan de manieren waarop bijwerkingen als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen kunnen worden gemeld²⁹.

Aanbeveling 1 – De lidstaten en het EMA worden aangemoedigd om de melding van bijwerkingen onder de aandacht te blijven brengen en hun ervaringen te delen met het oog op de verdere ontwikkeling van beste praktijken.

Wat betreft het **effect** van de opname van een geneesmiddel in de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd, geeft de EudraVigilance-analyse van het effect van opname in deze lijst op de melding van bijwerkingen geen uitsluitsel. Ook kon niet worden vastgesteld dat de status “aanvullende monitoring” een effect heeft op het aantal door het PRAC gevalideerde en beoordeelde signalen of op het resultaat van de signalen.

Voor het HMA/EMA-verslag werd een enquête gehouden onder de lidstaten, waarin sommige respondenten aangaven dat de opname van geneesmiddelen met een opgelegd veiligheidsonderzoek na

²⁹ SCOPE ADR Awareness toolkit - <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>

toelating in de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd ertoe leidt dat veel geneesmiddelen die al jaren in de handel zijn worden onderworpen aan aanvullende monitoring. Sommige lidstaten zetten vraagtekens bij de toegevoegde waarde in dit soort gevallen en wezen erop dat er onduidelijkheid bestaat over de reden waarom de zwarte driehoek in de productinformatie wordt opgenomen. Ook werd erop gewezen dat er verwarring kan ontstaan als geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof niet altijd worden onderworpen aan aanvullende monitoring. De vraag of er verwarring is over geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof maakte geen deel uit van de enquêtes die in het verslag aan bod komen.

Aanbeveling 2 – Op basis van de resultaten kunnen geen conclusies worden getrokken over het effect van aanvullende monitoring op de melding of detectie van bijwerkingen. Aanbevolen wordt om het effect te blijven monitoren om meer gegevens te verzamelen voor een toekomstige beoordeling van het systeem.

Wat betreft de **werkingssfeer** van de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd gaf het PRAC aan voorstander te zijn van aanpassing van de werkingssfeer van verplichte aanvullende monitoring, met name de verplichte opname van geneesmiddelen waaraan een veiligheidsonderzoek na toelating is opgelegd.

De Commissie merkt op dat sommige lidstaten opmerkingen en zorgen hebben geuit over de redenen voor opname in de lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring wordt uitgevoerd, met name die geneesmiddelen waaraan een veiligheidsonderzoek na toelating is opgelegd, en dat het PRAC voorstander is van aanpassing van de verplichte werkingssfeer van aanvullende monitoring.

De Commissie acht een onmiddellijke herziening van de wetgeving op basis van deze zorgen niet noodzakelijk, maar is wel van mening dat gegevens over de uitvoering en het effect van aanvullende monitoring van pas kunnen komen bij een toekomstige herziening van de wetgeving.

Aanbeveling 3 – Bevoegde instanties worden uitgenodigd om gegevens te blijven verzamelen over de uitvoering van aanvullende monitoring om in een later stadium het begrip van aanvullende monitoring en het effect hiervan bij geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof, alsmede de ervaringen met geneesmiddelen waaraan een veiligheidsonderzoek na toelating is opgelegd, te kunnen beoordelen.