



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en  
Gezondheidsproducten

Directoraat- generaal POST  
Afdeling Goed Gebruik van het Geneesmiddel

ONZE REF.FAGG/

DATUM 8-7-2011

CONTACT : APOTHEKER JAN MESKENS

TEL. +32 (0)2 524.81.43

FAX +32 (0)2 524.80.01

E-MAIL JAN.MESKENS@FAGG.BE

**Omzendbrief nr. 532 bis**  
aan de houders van een vergunning voor  
het in de handel brengen of registratie  
van geneesmiddelen voor menselijk en  
diergeneeskundig gebruik

**Geactualiseerde versie van  
Omzendbrief nr. 532  
van 17 december 2008**

**Betreft: Risicobeheerplan – Goedkeuring door de nationale overheden van de  
"bijkomende risicobeperkende activiteiten – additional RMA"**

Geachte Mevrouw,  
Geachte Heer,

Deze omzendbrief heeft een dubbel doel. Enerzijds lijkt het mij nuttig om u te herinneren aan een aantal verplichtingen inzake de **praktische toepassing** van risicobeheerplannen (RMP) met betrekking tot geneesmiddelen. Anderzijds vindt u hierna ook nuttige informatie aangaande de goedkeuringsprocedure gevolgd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) voor documenten, materiaal en andere maatregelen voorzien in een plan voor risicobeperking, en dit vóór de effectieve implementatie ervan.

## 1. Inleiding

Deze omzendbrief betreft specifiek de **bijkomende risicobeperkende activiteiten**<sup>1</sup> (= 'additional risk minimisation activities' of 'non-routine risk minimisation activities' of 'additional RMA'), hierna genoemd "**RMA**", beschreven in een plan voor risicobeperking. Het gaat hierbij niet om de vaste routineactiviteiten inzake geneesmiddelenbewaking, inclusief de risicobeperkende routineactiviteiten, die uiteraard steeds moeten worden uitgevoerd overeenkomstig de reglementaire voorschriften.

## 2. Reglementair kader

De nationale reglementaire bepalingen met betrekking tot risicobeheerprogramma's voor geneesmiddelen worden bepaald in artikel 6, §1bis, 9<sup>de</sup> en 10<sup>de</sup> lid van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen alsook in de artikelen 64, §2 en 190 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

<sup>1</sup> Zie VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use - **Requirements for Risk Management Systems** p 36-55  
[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf)

### 3. Algemene informatie

De vergunning voor het in de handel brengen (VHB) of de registratie van een geneesmiddel kan in bepaalde omstandigheden onderworpen zijn aan een aantal beperkingen of voorwaarden opgesomd in het kader van een RMP. Het kan gaan om beperkende voorwaarden betreffende:

- het voorschrift;
- de afleveringswijze;
- het verschaffen (bijvoorbeeld: noodzaak om voor een bepaald geneesmiddel een beperkt of gecontroleerd distributiesysteem op te zetten);
- het gebruik of de toediening van het geneesmiddel (bijvoorbeeld: noodzaak om educatief en informatief materiaal te bezorgen aan gezondheidszorgbeoefenaars, patiënten, dierenartsen of verantwoordelijken voor dieren);
- de uitvoering van specifieke klinische proeven.

Deze voorwaarden, over het algemeen gegroepeerd onder de noemer "bijkomende risicobeperkende activiteiten – additional RMA", kunnen worden opgelegd, ofwel:

- door de Europese Commissie op basis van een advies van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Concreet verschijnen deze voorwaarden in de beschikking van de Europese Commissie tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel, in de bijlage II, B, rubriek "voorwaarden of beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel." In dat geval eisen de Europese autoriteiten van de VHB-houder dat hij de details van de vereiste maatregelen of het vereiste materiaal herzielt in overeenkomst met de bevoegde autoriteit van elke Lidstaat, nl. het FAGG voor België;
- door de Minister of zijn afgevaardigde in het kader van een VHB- of registratieprocedure, een wijziging van de VHB/registratie of nog bij een hernieuwing van de VHB/registratie. De beslissing wordt uiteraard genomen rekening houdend met het type procedure (wederzijdse erkenning, gedecentraliseerde of nationale) en dus eventueel in overleg met andere Lidstaten;
- door de Minister of zijn afgevaardigde op spontaan voorstel van de VHB-/registratiehouder. In dit geval gaat het initiatief, om bepaalde maatregelen in te stellen of specifiek materiaal te ontwikkelen, uit van de VHB-/registratiehouder. Deze dient dan de maatregelen of het materiaal dat hij voorstelt om een bepaald risico weg te werken of te beperken, behoorlijk te verantwoorden.

Ongeacht de oorsprong van de beslissing om RMA in te stellen, dient elk ontwikkeld materiaal of elke getroffen maatregel vóór de effectieve toepassing ervan **noodzakelijkerwijs te worden goedgekeurd door de Minister of zijn afgevaardigde**.

De VHB- of registratiehouder is verantwoordelijk voor de toepassing van de RMA binnen de termijn vastgelegd door de bevoegde autoriteit. Ik dring er dan ook op aan dat de VHB- of registratiehouder **op tijd** de nodige stappen bij mijn diensten **onderneemt** om tijdig de vereiste toestemming te verkrijgen.

In dit opzicht is het toegelaten dat, in het geval van een plan opgelegd door de Europese Commissie op advies van het CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) of het CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) van het EMA, de nationale goedkeuringsprocedure, zoals hieronder beschreven onder punt 4, in gang gezet wordt vanaf het ogenblik dat het CHMP/CVMP een positief advies ('positive opinion of the CHMP/CVMP') gegeven heeft in de evaluatieprocedure.

RMA's worden per definitie ontwikkeld om een zo veilig en doeltreffend mogelijk gebruik van geneesmiddelen te waarborgen. De inhoud van de diverse documenten die soms in het plan worden opgelegd, moet het doelpubliek op een beknopte, objectieve en realistische manier informeren over het risico waarvan sprake is en over de maatregelen en middelen die dat risico kunnen beperken of wegwerken. Deze documenten mogen in geen geval boodschappen, slogans, logo's, afbeeldingen of foto's van promotionele aard bevatten.

#### 4. Goedkeuringsprocedure

Het materiaal of de maatregelen ontwikkeld in de context van RMA's worden goedgekeurd door de Minister of zijn afgevaardigde, op basis van een advies uitgevaardigd door één van de commissies bedoeld in artikel 122, §1 en artikel 247 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, hierna genoemd "de Commissie". In akkoord met de commissies werd de volgende procedure aangenomen:

##### a) Indiening van goed te keuren elementen

- Het RMA-dossier moet door de VHB-/registratiehouder worden ingediend bij de afdeling Goed Gebruik van het Geneesmiddel van het FAGG; dit gebeurt op elektronische drager (cd-rom, USB-stick,...) en op papier (allebei in twee exemplaren).
- Ten behoeve van de communicatie tussen het FAGG en de aanvrager gedurende het verloop van de evaluatie van het dossier, wordt u gevraagd het e-mail adres van een contactpersoon in de firma te vermelden.
- Aangezien de evaluatie door het FAGG betrekking heeft op de nationale versie van RMA's, dienen de documenten en materialen, vereist in het RMA-dossier, in het Nederlands en Frans worden ingediend. Indien de documenten en materialen in één enkele taal worden ingediend, moet na goedkeuring een exemplaar van de goedgekeurde documenten en materialen in de andere taal aan het FAGG worden bezorgd, dit naar analogie met wat vereist is voor de vertalingen van de SKP en de bijsluiters, ten laatste op de dag van het op de markt brengen van het geneesmiddel of, voor RMA's opgelegd voor een geneesmiddel dat reeds op de markt is, ten laatste op de dag van de verspreiding van het (gewijzigde) RMA-materiaal, dit wil zeggen ten laatste één maand na de goedkeuring van het materiaal tenzij een andere termijn werd opgelegd in de beslissing. Hierbij moet ook een Duitstalige versie toegevoegd worden van de documenten en materialen bestemd voor de patiënten. Het geheel van deze elementen wordt voorgelegd aan het FAGG, op papier en elektronisch, vergezeld van een conformiteitsverklaring voor de vertalingen.
- Indien RMA's met betrekking tot een geneesmiddel voor menselijk gebruik, documenten voorzien bestemd voor gezondheidszorgbeoefenaars (bijvoorbeeld: DHPC, informatiebrochure), dienen deze documenten de volgende standaardzin te bevatten: "*Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik (BCGH)*"

*van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) wil de gezondheidszorgbeoefenaars eraan herinneren dat, in het kader van het project actieve geneesmiddelenbewaking, sterk aanbevolen wordt om elke ernstige of verdachte bijwerking te melden aan het BCGH. Voor meer inlichtingen kan u een e-mail sturen naar het BCGH op volgend adres: [adversedrugreactions@fagg.be](mailto:adversedrugreactions@fagg.be)"*

- Indien RMA's videomateriaal bevatten, dient daarvan een exemplaar te worden bijgevoegd op videocassette, DVD of in de vorm van een gedetailleerd storyboard indien de video nog niet beschikbaar is.
- Wanneer RMA's divers materiaal bevatten (bijvoorbeeld: medisch hulpmiddel voor demonstraties), dient een exemplaar van het materiaal bij het dossier te worden gevoegd, met inbegrip van de etikettering.
- Wanneer RMA's voorzien dat er materiaal of documenten worden uitgedeeld of ter beschikking worden gesteld op een website, is het belangrijk om in het dossier het doelpubliek te verduidelijken, alsook de middelen die door de firma zullen worden ingezet om de documenten en het materiaal in kwestie op een doeltreffende manier uit te delen en ter beschikking te stellen van enkel en alleen het doelpubliek (bijvoorbeeld informatie op een website).

Deze documenten en het materiaal moeten worden ingediend in hun **definitieve** vorm, met inbegrip van eventuele logo's, afbeeldingen of foto's.

U kan op de website van het FAGG **geactualiseerde aanvullende richtlijnen** vinden betreffende de presentatie en de inhoud van de aanvraagdossiers tot goedkeuring van RMA's: [www.fagg.be](http://www.fagg.be) -> *menselijk gebruik (diergeneeskundig gebruik)* -> *goed gebruik van het geneesmiddel* -> *RMA*.

#### **b) Bericht van ontvangst van het dossier**

De afdeling Goed Gebruik van het Geneesmiddel van het FAGG bevestigt, per brief of per e-mail gericht aan de aanvrager, de goede ontvangst van het dossier binnen de 15 werkdagen die volgen op de ontvangst ervan.

#### **c) Verzoek om advies van de Commissie.**

De Commissie duidt daartoe een expert aan die het ingediende dossier onderzoekt en een verslag opmaakt. Dat verslag wordt vervolgens voorgelegd en besproken tijdens de plenaire zitting van de Commissie.

Het advies van de Commissie wordt aan de Minister of zijn afgevaardigde doorgegeven.

#### **d) Goedkeuring van RMA's of verzoek tot aanpassing**

- Wanneer, op basis van het advies van de Commissie, de Minister of zijn afgevaardigde RMA's goedkeurt, brengt hij de VHB-/registratiehouder daarvan per post en per e-mail op de hoogte.
- Wanneer, op basis van het advies van de Commissie, de Minister of zijn afgevaardigde RMA's voorlopig weigert goed te keuren, brengt hij de VHB-/registratiehouder daarvan per post en per e-mail op de hoogte, met vermelding van zijn opmerkingen of bezwaren.

- Als de firma positief antwoordt op de opmerkingen of bezwaren, keurt de Minister of zijn afgevaardigde het programma definitief goed en brengt hij de VHB-/registratiehouder daarvan per post en per e-mail op de hoogte.
- Gaat de firma daarentegen niet akkoord met de geformuleerde opmerkingen of bezwaren, dan brengt zij de Minister of zijn afgevaardigde daarvan op de hoogte. In dit geval worden de aangevoerde argumenten aan de Commissie voorgelegd, die op haar beurt een advies uitbrengt aan de Minister of zijn afgevaardigde. Op basis van dat advies keurt de Minister of zijn afgevaardigde het voorgestelde programma definitief goed of af en deelt hij zijn beslissing per post en per e-mail mee aan de VHB-/registratiehouder.

Ik wil er ook uw aandacht op vestigen dat in de toekomst, wijzigingen van om het even welk goedgekeurd element, voorafgaandelijk door mijn diensten moeten worden goedgekeurd volgens de hierboven uiteengezette procedure.

**e) Afwijking op het bekomen van het voorafgaand advies van de Commissie.**

In het kader van de goedkeuringsprocedure van een RMA-dossier, is het advies van de Commissie in de volgende gevallen en onder de volgende voorwaarden niet vereist:

1. Eerste geval: de aanvraag tot goedkeuring betreft een aanpassing van de SKP met impact op de RMA, goedgekeurd in België volgens Omzendbrief nr. 532 (bis) (bijvoorbeeld: toevoeging van een bijwerking of een contra-indicatie in de SKP). Om in aanmerking te komen voor deze derogatie, moet het gewijzigde RMA-materiaal (een versie met en zonder track-changes dient bezorgd te worden) aan de volgende voorwaarden voldoen:
  - Eerste voorwaarde**: er mag geen andere toevoeging of commentaar zijn dan deze opgelegd door de SKP-wijziging;
  - Tweede voorwaarde**: er mag geen nieuwe RMA-voorwaarde gekoppeld zijn aan deze SKP-wijziging;
  - Derde voorwaarde**: deze wijziging mag geen wijziging zijn van de rubriek "therapeutische indicaties " van de SKP.
2. Tweede geval: de aanvraag tot goedkeuring betreft een kleine aanpassing aan RMA's, reeds goedgekeurd in België volgens Omzendbrief nr. 532 (bis), waarvoor er geen klinische evaluatie nodig is (bijvoorbeeld: toevoeging van een nieuwe gecommercialiseerde verpakking, wijziging aan de lay-out van het materiaal zonder impact op de leesbaarheid). Als er wel een klinische evaluatie nodig blijkt, zal een expert het dossier onderzoeken en de Commissie zal een advies uitbrengen.
3. Derde geval: de aanvraag tot goedkeuring betreft een "Direct Healthcare Professional Communication " (DHPC) betreffende het goed gebruik van het geneesmiddel, waarvan de Belgische versie volledig in overeenstemming is met de tekst goedgekeurd op Europees niveau. De op Europees niveau goedgekeurde versie moet worden ingediend, samen met het bewijs dat het wel degelijk de goedgekeurde versie betreft.
 

*N.B. De DHPC betreffende geneesmiddelenbewaking moeten voor een voorafgaandelijke goedkeuring alleen bij de Afdeling Vigilantie van het FAGG worden ingediend.*

De opgesomde voorbeelden zijn slechts ter informatie. Elk dossier zal geval per geval worden beoordeeld. Bij de indiening van een aanvraag op grond van één van de drie bovengenoemde afwijkingen, moet de aanvrager uitdrukkelijk naar het aangevoerde punt verwijzen (1, 2 of 3) en, voor punten 1 of 2, op eer verklaren dat het ingediende materiaal geen andere wijziging aan het voordien goedgekeurde materiaal bevat. Dergelijk RMA-dossier kan uiteindelijk toch nog voor advies aan één van de Commissies worden voorgelegd. De VHB-/registratiehouder zal daarvan op de hoogte worden gebracht.

Deze verkorte procedure mag dus niet worden gebruikt door de aanvrager of VHB-/registratiehouder om gelijktijdig, een andere wijziging dan die vermeld bij de drie voorgaande gevallen (punt 1, 2 en 3) in te dienen. Indien er toch een andere wijziging van het reeds goedgekeurde RMA-dossier wordt ingediend, zal het RMA-dossier in elk geval aan het advies van de Commissie worden voorgelegd (gewone procedure).

De goedkeuring, in voorkomend geval, van het RMA-materiaal volgt de procedure beschreven onder punt d), echter zonder advies van de Commissie, behalve indien de aanvrager niet akkoord gaat met de opmerkingen of bezwaren die zouden geformuleerd worden

#### 5. Bijzonder geval van klinische proeven

Indien een maatregel voorzien in een RMP betrekking heeft op het uitvoeren van een klinische proef, is de nationale goedkeuringsprocedure zoals hierboven beschreven onder punt 4, niet van toepassing op deze klinische proef. De reglementering die van toepassing is op klinische proeven, moet gerespecteerd worden.

Ik reken op uw goede medewerking.

Hoogachtend,

Xavier De Cuyper  
Administrateur-generaal

p.o.  
