

Katrien Bernaert

Tel.: +32 2 524 80 00

e-mail: vig@fagg-afmps.be

Omzendbrief nr. 599

Ter attentie van de houders van een vergunning voor het in de handel brengen of registratie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik

uw bericht van	uw kenmerk	ons kenmerk 567052	bijlagen	datum 15 JUL. 2013
-----------------------	-------------------	------------------------------	-----------------	-------------------------------------

Nieuwe Europese regelgeving betreffende geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (nationale VHB's en registraties) - nationale toepassing

Geachte mevrouw,
Geachte heer,

De nieuwe Europese regelgeving betreffende geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, richtlijn 2010/84/EU¹ en verordening 1235/2010², is van kracht sinds respectievelijk 21 juli 2012 en 2 juli 2012. Deze nieuwe wettelijke bepalingen wijzigen de bestaande regelgeving in de Europese Unie (EU), opgenomen in richtlijn 2001/83/EG³ en verordening (EG) nr. 726/2004⁴.

Richtlijn 2010/84/EU wordt in Belgische wetgeving⁵ omgezet door:

- de wet van 3 augustus 2012 tot wijziging van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, gepubliceerd op 11 september 2012 in het Belgisch Staatsblad.
- het Koninklijk Besluit van 28 mei 2013 tot wijziging van het Koninklijk Besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, gepubliceerd op 10 juni 2013 in het Belgisch Staatsblad.

Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012⁶ van 19 juni 2012 vervolledigt dit wettelijk kader en geeft technische details betreffende in de richtlijn en verordening opgenomen geneesmiddelenbewakingsactiviteiten.

De good pharmacovigilance practices (GVP)⁷, gepubliceerd door het EMA, zijn richtsnoeren bestaande uit 16 modules die toegepast dienen te worden door vergunninghouders, EMA en de nationale bevoegde instanties. Deze richtsnoeren vervangen na goedkeuring en publicatie de overeenkomstige delen van Volume 9A van "the Rules Governing Medicinal Products in the EU".

Deze omzendbrief heeft als doel de nieuwe wettelijke bepalingen voor geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (nationale VHB's en registraties) toe te lichten, meer specifiek de praktische toepassing ervan door het fagg.

Deze omzendbrief vervangt de omzendbrieven nr. 460, 490, 490 addendum, 476.

De vereisten voor de lokale contactpersoon inzake geneesmiddelenbewaking en het systeem voor geneesmiddelenbewaking worden toegelicht in omzendbrief nr. 600.

Wij danken u voor de aandacht die u aan deze omzendbrief zal besteden,

Hoogachtend,



Xavier De Cuyper,
Administrateur-generaal

1. Rapporteringsvereisten voor individuele meldingen van bijwerkingen (ICSR's) van toepassing op VHB- en registratiehouders

Regelgeving

De wettelijke vereisten voor de rapportering van ICSR's (= Individual Case Safety Reports – individuele meldingen van bijwerkingen) zijn beschreven in:

- het KB van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik (gewijzigd door het KB van 28 mei 2013), art. 67 en de overgangsmaatregelen in art. 22 § 3;
- de uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 betreffende de uitvoering van geneesmiddelenbewakingsactiviteiten, artikelen 27 t.e.m. 29 en overgangsmaatregelen in artikel 40;
- de "guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)" - Module VI - Management and reporting of adverse reactions.

Vermoedelijke bijwerkingen, waargenomen in het kader van een klinische proef, worden in overeenstemming met de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon geregistreerd en gemeld, zoals beschreven in omzendbrief 586.

Overgangsperiode

Er is een overgangsperiode voor het elektronisch melden van vermoedelijke bijwerkingen naar de EudraVigilance-databank, tot het EMA ervoor kan zorgen dat EudraVigilance voldoet aan de overeengekomen functiespecificaties.

Tijdens de overgangsperiode zijn volgende bepalingen van toepassing:

a) Bijwerkingen opgetreden op Belgisch grondgebied:

- **Niet-ernstige vermoedelijke bijwerkingen** dienen niet te worden gerapporteerd;
- Alle **ernstige vermoedelijke bijwerkingen**, van zowel gezondheidszorgbeoefenaars^a als van patiënten, dienen te worden gerapporteerd.

Dit betreft de:

- spontane meldingen, literatuur rapporten en andere "unsolicited reports", zoals vermeld in rubriek VI.B.1.1 van GVP Module VI;
- meldingen uit niet-interventionele studies en andere "solicited reports" zoals vermeld in rubrieken VI.B.1.2 en VI.C.1 van GVP Module VI.

b) Bijwerkingen opgetreden buiten Belgisch grondgebied: zie Appendix 3.1.1 van Module VI - Tabellen VI.4 en VI.5.

Rapporteringsmodaliteiten

De ernstige vermoedelijke bijwerkingen dienen, binnen de 15 dagen na de dag waarop de VHB- of registratiehouder kennis neemt van het voorval, elektronisch (E2B-formaat) te worden gerapporteerd naar de EVPM-module (Post Marketing) met als Receiver-ID "EVHUMAN" binnen de productieomgeving van de Europese EudraVigilance databank.

^a « beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg » : de personen bedoeld in het koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen

Na de overgangperiode, als Eudravigilance voldoet aan de overeengekomen functiespecificaties, dienen ook alle niet-ernstige vermoedelijke bijwerkingen die in de Unie optreden, elektronisch te worden gemeld naar de Eudravigilance-databank, binnen de negentig dagen na de dag waarop de VHB- of registratiehouder kennis neemt van het voorval. Zie Appendix 3.2.1 van GVP Module VI.

Meer informatie over EudraVigilance vindt u via: <http://eudravigilance.ema.europa.eu>.

2. Periodieke geactualiseerde veiligheidsverslagen (PSUR's)

Regelgeving

De wettelijke vereisten voor het formaat en de inhoud van PSUR's (periodic safety update reports), de elektronische indiening, de indieningsfrequentie alsook de beoordeling ervan, worden beschreven in:

- het KB van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik (gewijzigd door het KB van 28 mei 2013), artikelen 68 t.e.m. 68 quater en overgangsmaatregelen in artikel 22 § 4;
- de uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 betreffende de uitvoering van geneesmiddelenbewakingsactiviteiten, artikelen 34 en 35;
- de "guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)" - Module VII – Periodic safety update reports.

De in omzendbrief nr. 490 vermelde vereiste voor een wetenschappelijke evaluatie door de 'verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking in België', vervalt bijgevolg.

Overgangperiode

De nieuwe regelgeving bepaalt dat de vergunninghouders PSUR's bij het EMA moeten indienen. Echter, er is een overgangperiode: tot 12 maanden nadat het EMA PSUR register functioneel is, dienen PSUR's elektronisch te worden ingediend bij het fagg, in overeenstemming met de "National Competent Authorities (NCAs) and European Medicines Agency (EMA) requirements for submission of PSUR during the transitional period"⁸, gepubliceerd door het EMA. Dezelfde indieningsvereisten zijn van toepassing voor updates van het risicomangementplan (RMP), indien samen met een PSUR een update van het RMP dient te worden bezorgd.

PSUR inhoud en formaat

De nieuwe regelgeving wijzigt de inhoud en het formaat van PSUR's en de nadruk komt te liggen op de beoordeling van de baten-risicoverhouding van het betreffende geneesmiddel. PSUR's dienen opgesteld te worden volgens de nieuwe wettelijke vereisten, vastgesteld in hoger genoemde uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 en GVP Module VII.

PSUR's moeten worden ingediend binnen de 70 of 90 dagen na het DLP (Data Lock Point), zoals vastgelegd in de GVP module VII – PSUR's.

Indieningsfrequentie

De indieningsfrequentie van PSUR's wordt bepaald door de "List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)" ("EURD lijst")⁹. Deze lijst wordt op het EMA webportaal gepubliceerd en is van toepassing vanaf 1 april 2013. Elke wijziging van de EURD lijst treedt 6

maanden na datum van publicatie in werking. Vergunninghouders moeten de PSUR-cyclus, zoals gedefinieerd in de EURD lijst, volgen.

De unieke beoordeling ('single assessment') van PSUR's betreffende substanties, waarvoor énkelt nationaal vergunde geneesmiddelen bestaan (met inbegrip van MRP / DCP), zal niet starten in 2013. Bijgevolg werden deze actieve substanties tijdelijk verwijderd uit de EURD lijst. Voor deze actieve substanties is de "List of substances under PSUR Work Sharing scheme and other substances contained in Nationally Authorised Products with DLP synchronized"¹⁰, gepubliceerd op de Heads of Medicines Agencies website, van toepassing.

Geneesmiddelen waarvan het actief bestanddeel niet in één van deze lijsten is opgenomen en waarvoor de indieningsfrequentie en -data van PSUR's niet als voorwaarde aan de VHB zijn verbonden, blijven de "routine" indieningsfrequenties (6-maandelijkse, jaarlijkse, 3-jaarlijkse PSUR's) volgen (zie ook GVP VII). De vergunninghouder bezorgt eveneens PSUR's aan de minister of zijn afgevaardigde onmiddellijk op diens verzoek.

Derogatie

Vanaf 21 juli 2012 is er voor bepaalde categorieën van geneesmiddelen een derogatie voor de verplichting om hoger vermelde "routine" (d.w.z. 6-maandelijkse / jaarlijkse / 3-jaarlijkse) PSUR's in te dienen, namelijk voor:

- generieken die vergund zijn in overeenstemming met artikel 6 bis, § 1, alinea 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen^b;
- "well-established use" geneesmiddelen die vergund zijn in overeenstemming met artikel 6 bis, § 2 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen^b;
- homeopathische geneesmiddelen en kruidengeneesmiddelen die geregistreerd zijn in overeenstemming met respectievelijk artikel 38 en 43 van het KB van 14 december 2006.

Voor deze geneesmiddelen dienen PSUR's enkel te worden ingediend in de volgende situaties (zie ook GVP VII):

- wanneer er een voorwaarde m.b.t. de PSUR cyclus aan de VHB is verbonden;
- wanneer de minister of zijn afgevaardigde hierom verzoekt op basis van bezorgdheid in verband met geneesmiddelenbewakingsgegevens of door het ontbreken van PSUR's voor een actief bestanddeel na de vergunning (artikel 68 van het KB van 14 december 2006);
- wanneer de "EURD lijst" aangeeft dat PSUR's vereist zijn voor generieken, well-established use geneesmiddelen, homeopathische geneesmiddelen en kruidengeneesmiddelen.

3. Vijfjaarlijkse hernieuwing

Regelgeving:

De wettelijke vereisten voor de vijfjaarlijkse hernieuwing zijn beschreven in:

^b Deze PSUR derogatie is eveneens van toepassing op geneesmiddelen, vergund op basis van een gelijkwaardige legale basis, vóór de re-codificatie van de richtlijn 2001/83/EG, namelijk geneesmiddelen geregistreerd overeenkomstig de bepalingen van artikel 2.8 a), tweede streep en derde streep van het koninklijk besluit van 3 juli 1969.

- de Wet op de geneesmiddelen van 25 maart 1964 (gewijzigd door de Wet van 3 augustus 2012), art. 6 § 1 ter;
- het KB van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik (gewijzigd door het KB van 28 mei 2013), art. 37;
- de "CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in mutual recognition and decentralised procedures"¹¹.

De aanvraag voor de vijfjaarlijkse hernieuwing dient 9 maanden voor het verstrijken van de geldigheid (voorheen 6 maanden) te worden ingediend .

Indieningsvereisten

De vereisten voor wat de inhoud betreft van het dossier voor de aanvraag van de vijfjaarlijkse hernieuwing zijn van toepassing vanaf de publicatie van het KB. Voor meer info wordt verwezen naar de "CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in mutual recognition and decentralised procedures". Het Europese aanvraagformulier¹² kan hiertoe gebruikt worden.

Een aanvraag tot hernieuwing van de VHB voor een geneesmiddel voor menselijk gebruik wordt ingediend bij de Afdeling Marketing Authorisation - Variaties & Hernieuwingen.

De aanvragen kunnen via e-mail worden ingediend op volgend e-mail adres: dispatching@fagg-afmps.be

Dossiers op CD-rom of DVD mogen verstuurd worden naar :

Fagg - Afdeling Marketing Authorisation - Variaties & Hernieuwingen
 Dispatching unit
 Eurostation II
 Victor Hortaplein 40/40
 1060 Brussel

Vanaf 1 juli 2013 wordt dit bij voorkeur ingediend via het Common European Submission Platform (CESP).

De aanvrager krijgt per e-mail een bevestiging van ontvangst.

4. Veiligheids-/werkzaamheidsstudies na vergunning (PASS/PAES)

Regelgeving

De wettelijke vereisten voor een veiligheidsstudie na vergunning (PASS = post-authorisation safety study) en voor een werkzaamheidsstudie na vergunning (PAES = post-authorisation efficacy study) zijn beschreven in:

- het KB van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik (gewijzigd door het KB van 28 mei 2013), art. 65 ter §1-3, art. 72 t.e.m. art 72. quinques, en art. 73 – 73bis;
- de uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 betreffende de uitvoering van geneesmiddelenbewakingsactiviteiten, art. 36, 37 en 38 en overgangsmaatregelen in artikel 40;

- de "Guideline on good pharmacovigilance practices GVP – Module VIII – Post-authorisation safety studies";
- de "Annex to GVP module VIII – Post-authorisation safety studies – Member States' requirements for transmission of information on non-interventional post-authorisation safety studies (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129147.pdf).

Deze omzendbrief laat andere nationale eisen ter waarborging van het welzijn en de rechten van deelnemers aan PASS/PAES na vergunning onverlet.

Voor interventionele proeven zijn de bepalingen van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon (omzetting van Richtlijn 2001/20/EG) en van Volume 10 van "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union" van toepassing.

Toepassingsdatum

Het formaat en de inhoud van het onderzoeksprotocol, het eindverslag en de samenvatting van het eindverslag zijn beschreven in bijlage III van de Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012.

Indieningsvereisten

a) PASS opgelegd door België als bevoegde autoriteit met toezicht op PASS door het fagg

Indien de minister of zijn afgevaardigde na het verlenen van een VHB, een PASS oplegt en deze studie enkel wordt uitgevoerd in België, moet de studie enkel bij de Belgische bevoegde autoriteit, m.a.w. bij het fagg, worden ingediend.

Voor deze studies dient het studieprotocol, samen met de cover letter, op CD-rom te worden gestuurd naar:

fagg – Afdeling R&D
 T.a.v. Kristof Bonnarens
 Eurostation II
 Victor Hortaplein 40/40
 1060 Brussel

De aanvrager krijgt per e-mail een bevestiging van ontvangst.

De voortgangsrapporten en het eindverslag (met de samenvatting van de studieresultaten) dienen eveneens aan het fagg te worden bezorgd.

b) PASS opgelegd door een bevoegde autoriteit met toezicht door het PRAC

Indien een PASS opgelegd wordt door een bevoegde autoriteit, en het PRAC toezicht houdt, moeten het protocol en het eindverslag worden ingediend bij het PRAC alsook bij de lidstaten waar de studie wordt uitgevoerd.

De lidstaten die rapporteur of RMS zijn voor het betrokken geneesmiddel of waar het geneesmiddel vergund is, maar die geen rapporteur of RMS zijn, ontvangen de studieprotocollen via het PRAC.

Indien een PASS in België wordt uitgevoerd dient het studieprotocol per e-mail of via Eudralink aan het fagg, Afdeling Vigilantie – Humane geneesmiddelenbewaking, te worden bezorgd via het e-mailadres: psurh@fagg.be. Vanaf 1 juli 2013 wordt dit bij voorkeur ingediend via het Common European Submission Platform (CESP).

Overzicht van de te volgen procedures:

Tabel 1. Studies opgelegd door een bevoegde autoriteit met toezicht door het PRAC

	Studieprotocollen, bijgewerkte studieprotocollen volgens op substantiële amendementen en eindverslagen ¹		Voortgangsrapporten indien gevraagd ¹
	Directe indiening door de VHB-houder in België ²	Indiening door de VHB-houder in België via PRAC ³	Directe indiening door de VHB-houder in België ²
Studie wordt uitgevoerd in België	X		X
België is rapporteur of RMS voor het geneesmiddel*		X	X
Geneesmiddel is vergund in België, maar België is geen rapporteur of RMS voor dit geneesmiddel*		X	

¹ De studie-informatie moet ingevoerd en bijgehouden worden in het EU PASS Register. Zolang het EU PASS Register niet operationeel is, moet dit ingevoerd worden in het ENCePP Register (<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>).

² Finale studieprotocollen, substantiële wijzigingen aan het studieprotocol, voortgangsrapporten, abstracts van finale studierapporten en finale studierapporten worden door de vergunninghouder doorgegeven aan de Lidstaten volgens de nationale procedures

³ Informatie wordt doorgegeven door de vergunninghouder aan het EMA en alle PRAC-leden in de context van het toezicht van PASS door het PRAC zoals beschreven in Richtlijn 2001/83/EC Art 107 n-p

*ook als de studie niet wordt uitgevoerd in België

c) PASS vrijwillig gestart, beheerd of gefinancierd door een VHB-houder

Tabel 2. Studies vrijwillig gestart, beheerd of gefinancierd door een VHB-houder

	Studieprotocollen, bijgewerkte studieprotocollen volgens op substantiële amendementen, voortgangsrapporten indien gevraagd en eindverslagen
	Transmissie door de VHB-houder via notificatie vanuit het EU PASS Register ⁴
Studie wordt uitgevoerd in België	X
België is rapporteur of RMS voor het geneesmiddel*	X
Geneesmiddel is vergund in België, maar België is geen rapporteur of RMS voor dit geneesmiddel*	X

⁴ Notificatiebericht gezonden naar alle EU Lidstaten met een link naar het studierecord

*ook al wordt de studie niet uitgevoerd in België

d) PAES

Voor werkzaamheidsstudies na vergunning moeten de gedelegeerde handelingen van de Europese Commissie en de wetenschappelijke richtsnoeren nog opgesteld worden.

5. Updates van het risicomanagementplan

Wanneer een update van het risicomanagementplan (RMP) moet worden ingediend, die geen onderdeel is van een vergunning- of variatieaanvraag, zijn dezelfde indieningsvereisten van toepassing als voor PSUR's: zie "NCA requirements for PSUR submission during the transitional period"⁹, gepubliceerd door het EMA.

6. Aanvullende monitoring

Vanaf het najaar van 2013 zal de bijsluiters en de SKP van geneesmiddelen die onder aanvullende monitoring onderworpen zijn, een zwarte omgekeerde gelijkzijdige driehoek moeten bevatten, samen met de zin waarin wordt aangegeven wat het symbool betekent: "Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring."

De actuele lijst van de geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring geldt, is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en zal ook worden gepubliceerd op de website van het fagg. De lijst wordt elke maand geactualiseerd.

Bij elk nieuw geneesmiddel dat na 1 september 2013 wordt toegelaten en onderworpen is aan aanvullende monitoring, moet het zwarte symbool in de bijsluiters en de SKP worden opgenomen wanneer het geneesmiddel in de EU in de handel wordt gebracht.

De wetgeving geldt voor geneesmiddelen die in de EU zijn toegelaten na 1 januari 2011. Er is daarom een overgangperiode ingesteld voor geneesmiddelen die tussen januari 2011 en augustus 2013 zijn toegelaten, waarin geactualiseerde bijsluiters geleidelijk de oude voorraad op de Europese markt vervangen.

Voor meer info, zie:

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp&mid=WC0b01ac058067bfff

¹ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_nl.pdf

² http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_nl.pdf

³ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110120:EN:PDF> (geconsolideerde versie)

⁴ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20120702:EN:PDF> (geconsolideerde versie)

⁵ <http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/welcome.pl>

⁶ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>

⁷ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c

⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127656.pdf

⁹ EMA website:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910#section2

¹⁰ PSUR Work Sharing webpage, CMDh website: <http://www.hma.eu/348.html>

¹¹ <http://www.hma.eu/95.html>

¹² http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm#vol2c