

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

UWBRIEF VAN

UW REF.

ONZE REF. *FAGG/56/25124*DATUM **21. 03. 2008**

BIJLAGE(N)

CONTACT Apr. S. Goethals

TEL. 02/524.83.68

FAX 02/524.80.01

E-MAIL sophie.goethals@fagg.be

Addendum bij omzendbrief nr. 490

- aan de houders van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor humaan gebruik
- aan de verantwoordelijken inzake geneesmiddelenbewaking (geneesmiddelen voor humaan gebruik)

Betreft: Synchroniseren van het tijdschema voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen van geneesmiddelen (humaan gebruik) die dezelfde actieve substantie bevatten (nationale, gedecentraliseerde of wederzijdse erkenningsprocedure), in het kader van het Europese "PSUR work-sharing" project

Geachte mevrouw,

Geachte heer,

In omzendbrief nr. 490 van 3 mei 2007 werd het gewijzigde tijdschema voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's), zoals vereist in de nieuwe geneesmiddelenwetgeving, reeds toegelicht: de periodiciteit van PSUR's wordt afhankelijk gemaakt van de datum van eerste commercialisering in de EU en de vroegere vijfjaarlijkse PSUR wordt vervangen door een driejaarlijkse PSUR.

Naast bovenvermelde wijzigingen, wordt het tijdschema voor de indiening van PSUR's nu mogelijk ook gewijzigd in het kader van het Europese "PSUR work-sharing" project, namelijk voor geneesmiddelen die een actieve substantie bevatten die opgenomen is in de lijst "EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated PSUR Reference Member States" (zie verder). Dit project is momenteel lopende. Vergunninghouders worden verzocht de lijst te raadplegen en het indieningschema van PSUR's van de betrokken geneesmiddelen aan te passen, indien noodzakelijk.

1. Historiek en scope

Op initiatief van de "Heads of Medicines Agencies" (HMA) werd een project opgestart met als doel de informatie, vervat in een PSUR, beter te gebruiken, onder meer door de beoordeling ervan te verdelen tussen de verschillende EU geneesmiddelenagentschappen ("PSUR work-sharing"). Om dit in praktijk te brengen, dient de indiening van PSUR's van geneesmiddelen met dezelfde actieve substantie in de verschillende EU lidstaten geharmoniseerd te worden. Het tijdschema voor de

indiening van PSUR's wordt echter voor de meeste geneesmiddelen bepaald op basis van de datum van de nationale vergunning: dit resulteert in verschillende PSUR cycli in de verschillende EU lidstaten voor éénzelfde geneesmiddel.

Een ad-hocwerkgroep ("Working Group on PSUR synchronisation") werd gecreëerd met vertegenwoordigers van de nationale geneesmiddelenagentschappen, EFPIA, AESGP en EGA. Zij hebben een lijst uitgewerkt met actieve substanties, hun "EU harmonised birth date (EU HBD)" en "data lock point (DLP)" voor de eerstvolgende PSUR¹: "EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated PSUR Reference Member States". De laatste versie van deze lijst, goedgekeurd door de HMA, kan u vinden op hun website (<http://www.hma.eu/80.html>). Het betreft actieve substanties van geneesmiddelen, vergund volgens de nationale, gedecentraliseerde of wederzijdse erkenningsprocedure. Momenteel vallen kruidengeneesmiddelen, homeopathische geneesmiddelen, vaccins en bloederivaten buiten het bestek van dit project. De publicatie van EU HBD van geneesmiddelen, vergund vóór december 1976, is voorzien voor juni 2008.

Deze EU HBD's en DLP's werden voorgesteld door de vergunninghouders van de referentiegeneesmiddelen. Het is de bedoeling dat alle geneesmiddelen met dezelfde actieve substantie², vergund volgens de nationale, gedecentraliseerde of wederzijdse erkenningsprocedure, hetzelfde tijdschema voor de indiening van PSUR's volgen in alle EU lidstaten. Van vergunninghouders van generieke geneesmiddelen, alsook geneesmiddelen vergund op basis van "bibliografie" of "informed consent", wordt dus ook verwacht dat zij de indiening van hun PSUR's afstemmen op de overeengekomen EU HBD's en DLP's. De voordelen hiervan zijn dezelfde als voor de vergunninghouders van de referentiegeneesmiddelen: er dient slechts één PSUR³ opgesteld te worden, die simultaan in alle betrokken EU lidstaten kan worden ingediend. Bovendien kan er voor PSUR's van generieke geneesmiddelen onderling samengewerkt worden (Eudralex vol. 9A, I.6.2.3). Verder blijft ook de veiligheidsinformatie in de SPC's van generieke geneesmiddelen en referentiegeneesmiddelen in overeenstemming met elkaar (zie verder).

2. Tijdschema voor de indiening van PSUR's

De nieuwe geneesmiddelenwetgeving en bovenvermeld "PSUR work-sharing" project hebben als gevolg dat het tijdschema voor de indiening van PSUR's wijzigt.

Volgende situaties zijn mogelijk:

I. Geneesmiddelen met actieve substanties, die niet opgenomen zijn in bovenvermelde lijst

Zie omzendbrief nr. 490.

II. Geneesmiddelen met actieve substanties, die opgenomen zijn in bovenvermelde lijst

a. Uitbreiding van de vergunning voor het in de handel brengen bijkomende sterktes, farmaceutische vormen, toedieningswijzen en nieuwe indicaties (“line extensions”)]

De eerste PSUR voor de line extension kan opgesteld worden overeenkomstig het in de lijst vermelde DLP. Deze PSUR is dan gemeenschappelijk³ voor alle VHB's. Het bestaande tijdschema voor de indiening van PSUR's van de vorige VHB's wordt verder gevolgd en de “standaard” PSUR periodiciteit wordt dus niet opnieuw gestart.

Een gemotiveerd verzoek hiertoe dient aan de vergunningaanvraag voor de line extension toegevoegd te worden⁴ en zal, na goedkeuring, deel uitmaken van de voorwaarden van de vergunning.

In bepaalde gevallen kan er echter een aparte PSUR gevraagd worden, of een apart tijdschema voor de indiening van PSUR's (zie Eudralex vol. 9A, I.6.2.2 en I.6.2.4.c).

b. Nieuwe vergunningaanvragen voor generieke geneesmiddelen, vergunningaanvragen op basis van “bibliografie” of op basis van “informed consent”

De eerste PSUR voor deze geneesmiddelen kan ingediend worden overeenkomstig het in de lijst vermelde DLP (binnen de 60 dagen na het DLP)

Een gemotiveerd verzoek hiertoe dient aan de vergunningaanvraag toegevoegd te worden⁴ en zal, na goedkeuring, deel uitmaken van de voorwaarden van de vergunning.

In bepaalde gevallen kan er echter een frequentere indiening van PSUR's geëist worden als voorwaarde voor de vergunning (zie Eudralex vol. 9A, I.6.2.4.c).

c. Bestaande vergunningen voor het in de handel brengen (VHB's)

De PSUR's voor deze geneesmiddelen kunnen ingediend worden overeenkomstig het in de lijst vermelde DLP.

Een variatie type II, normaliter vereist voor wijzigingen van de PSUR periodiciteit na vergunning (zie omzendbrief nr. 490), is in deze context niet nodig.

3. Periodiek veiligheidsverslag

Bovengenoemd project heeft ook een aantal praktische gevolgen voor de inhoud van de PSUR.

Zo is een overlappend van de gegevens in de eerstvolgende 'gesynchroniseerde' PSUR met vroeger ingediende PSUR's aanneemelijk. Een hiaat tussen beide PSUR periodes is echter niet aanvaardbaar.

In het begeleidend schrijven bij de PSUR dient het volgende vermeld te worden:

- een verklaring dat de PSUR ingediend wordt in het kader van het "PSUR work-sharing project"
- en dit in alle lidstaten waar een vergunning bekomen werd voor een geneesmiddel met dit actief bestanddeel.

Een tabel⁵ (word-formaat) dient toegevoegd te worden aan het begeleidend schrijven met:

- een overzicht van de lidstaten waar een vergunning bekomen werd
- de naam van het geneesmiddel, de farmaceutische vorm en de sterkte
- het vergunningsnummer en het MRP / DCP nummer indien van toepassing
- de referenties (incl. e-mail) van de contactpersoon

Op de cover van de PSUR (template: zie Eudralex vol. 9A, annex 5.2.1) dient de EU HBD en P-RMS (zie verder) te worden vermeld.

De Company Core Safety Information (CCSI) wordt meestal gebruikt als "Reference Safety Information"⁶ (RSI) bij het opstellen van de PSUR. Indien er geen CCSI beschikbaar is, dan is de "Reference Safety Information" de gemeenschappelijke veiligheidsinformatie, vermeld in de SPC's van het geneesmiddel in alle EU lidstaten op het moment van het DLP. Een overzicht van de overige veiligheidsinformatie, die niet in alle nationale SPC's is opgenomen, dient te worden toegevoegd (zie Eudralex vol. 9A, I.6.2.5).

Vergunninghouders van de referentiegeneesmiddelen dienen eveneens de Europese SPC (in geval van vergunningen bekomen via MRP / DCP) of een Engelse vertaling van de nationale SPC, die het best overeenkomt met de RSI, te bezorgen. De veiligheidsinformatie in deze SPC wordt aangeduid als het "Core Safety Profile" (CSP).

4. Procedure

De beoordeling van de PSUR's, ingediend in het kader van dit project, wordt onderling verdeeld tussen de EU lidstaten. Het land dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van de PSUR's betreffende een bepaalde actieve substantie, wordt aangeduid als "P-RMS".

De P-RMS evalueert de PSUR's van referentiegeneesmiddelen, generieke geneesmiddelen, ... die ingediend werden bij hun agentschap. PSUR's van (generieke) geneesmiddelen, waarvoor er geen vergunning is bij de P-RMS, worden door het geneesmiddelenagentschap geëvalueerd waar wél een vergunning bekomen werd.

Het beoordelingsrapport van de P-RMS zal vermelden of er wijzigingen noodzakelijk zijn aan het "Core Safety Profile" (CSP). De overige lidstaten en de vergunninghouder(s) kunnen hier commentaren op geven en op deze wijze wordt een "agreed" CSP bekomen. Vervolgens dienen vergunninghouders van alle VHB's met deze actieve substantie hun nationale SKP te vergelijken

met deze 'agreed' CSP. Indien nodig, dienen zij hun nationale SKP aan te passen via een type II variatie (zie omzendbrief nr. 490).

Meer informatie over het "PSUR work-sharing" project kan u vinden op de website van de "Heads of Medicines Agencies" [<http://www.hma.eu/80.html>]. Onder meer een "questions and answers" document en een "guidance document for marketing authorisation holders" is beschikbaar.

Met oprechte hoogachting



Xavier De Cuyper
Administrateur-generaal

Afkortingen

CCSI	Company Core Safety Information
CSP	Core Safety Profile
DLP	Data Lock Point
EU HBD	EU Harmonised Birth Date
P-RMS	PSUR-Reference Member State
PSUR	Periodic Safety Update Report (periodiek veiligheidsverslag)
RSI	Reference Safety Information
SKP	Samenvatting van de productkenmerken
SPC	Summary of Product Characteristics
VHB	Vergunning voor het in de handel brengen

Referenties

- Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use [Eudralex, volume 9A]
- website "Heads of Medicines Agencies", ad-hocwerkgroep "Working Group on PSUR synchronisation" [<http://www.hma.eu/80.html>]

¹ Het volgende DLP is het geharmoniseerde DLP in bovengenoemde lijst plus 3 jaar. Uitzonderingen hierop, worden aangegeven op de lijst.

² Definitie van "actieve substantie" in het kader van dit project: zie document "Harmonisation of Product Birthdates and Synchronisation of Periodic Safety Update Reports (PSURs) of products authorised through national or mutual recognition procedures in the EU" op de website van de HMA [<http://www.hma.eu/80.html>]

³ Er wordt aanbevolen om de veiligheidsinformatie betreffende alle indicaties, farmaceutische vormen, toedieningswijzen, ... van geneesmiddelen met een welbepaalde actieve substantie, verleend aan één vergunninghouder, in één PSUR te behandelen. In bepaalde gevallen kan het relevant zijn om de gegevens betreffende een bepaalde indicatie, farmaceutische vorm, doelgroep (bv. kinderen en volwassenen), ... in een afzonderlijk rubriek weer te geven binnen dezelfde PSUR. In uitzonderlijke gevallen kan een afzonderlijke PSUR vereist zijn (bv. systemisch gebruik versus topisch gebruik). Voor meer informatie: zie Eudralex vol. 9A, I.6.2.2

⁴ Dit gemotiveerd verzoek dient toegevoegd te worden aan de documentatie, vereist volgens art. 5, § 2, 11) van het KB van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik (module 1.8).

⁵ Indien het betreffende geneesmiddel niet vergund is in de P-RMS, dan dient deze tabel eveneens bezorgd te worden aan de P-RMS.

⁶ Op basis van deze referentiegegevens over de veiligheid wordt in de PSUR beoordeeld of een bijwerking al vermeld ("listed") of nog niet-vermeld ("unlisted") is.