

Dominique LEYH
Tel.: +32 2 524 83 60
Fax: +32 2 524 80 01
e-mail: dominique.leyh@fagg.be

Omzendbrief nr. 603
Ter attentie van de houders van een
vergunning voor het in de handel brengen van
geneesmiddelen voor menselijk gebruik

uw bericht van	uw kenmerk	ons kenmerk	bijlagen	datum
		594215		23/09/2013

Risicobeheerplan – Goedkeuring van de nationale overheden van de "bijkomende risicobeperkende activiteiten – additional RMA"

Geachte Mevrouw,
Geachte Heer,

Het koninklijk besluit van 28 mei 2013 (B.S. van 10 juni 2013) heeft een nieuw artikel 65 quater ingevoegd in het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik. Dit artikel bepaalt de goedkeuringsprocedure door de Minister of zijn afgevaardigde van educatieve of informatieve materialen, programma's of diensten bestemd voor gezondheidszorgbeoefenaars of patiënten en waarvan de implementatie, bij het in de handel brengen van het geneesmiddel, een voorwaarde is bij zijn vergunning om in de handel te brengen (VHB), in toepassing van artikel 6, § 1 octies van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen. Deze materialen, programma's of diensten worden gewoonlijk genoemd: "bijkomende risicobeperkende activiteiten", "additional risk minimisation activities" of "RMA"¹. Ze worden beschreven in het risicobeheerprogramma van het geneesmiddel ("Risk Management Plan" of "RMP") en worden hernomen in de voorwaarden uiteengezet in de bijlage van de VHB van het geneesmiddel.

Alvorens hun implementatie, moeten de RMA's goedgekeurd worden door de Minister of zijn afgevaardigde (de administrateur-generaal van het fagg) die het advies kan vragen van de Commissie voor de geneesmiddelen voor menselijk gebruik, bedoeld in artikel 122, § 1 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, hierna genoemd "Geneesmiddelencommissie".

Deze educatieve of informatieve materialen, programma's of diensten, die goedgekeurd werden conform voornoemd artikel 6, § 1 octies van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, moeten geïmplementeerd worden ofwel op het ogenblik van het in de handel brengen van het geneesmiddel als deze materialen, programma's of diensten opgelegd worden bij het verlenen van de VHB, ofwel binnen een termijn van 90 dagen na de goedkeuring als deze werden opgelegd na het verlenen van de VHB of bij een latere wijziging van een reeds goedgekeurd RMA-dossier, tenzij de minister of zijn afgevaardigde een andere termijn vastleggen.

Deze omzendbrief, die omzendbrief 532 bis vervangt, heeft een dubbel doel: enerzijds enkele praktische aspecten van deze nieuwe goedkeuringsprocedure uitleggen en anderzijds te herinneren aan een aantal richtlijnen betreffende de presentatie en de inhoud van de RMA's.

¹ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management system

1. Goedkeuringsprocedure

Deze voorafgaandelijke goedkeuringsprocedure is van toepassing voor RMA's verbonden met de nationale VHB, maar ook voor de RMA's verbonden aan de VHB verleend door de Europese Commissie.

Het RMA-dossier moet:

- worden ingediend NA vergunning of eventueel vanaf het ogenblik dat het CHMP een positief advies ('positive opinion of the CHMP') gegeven heeft in de evaluatieprocedure;
- worden goedgekeurd VOOR de commercialisatie, behalve als het gaat om een wijziging van een reeds bestaand programma of de toevoeging van een programma, terwijl het geneesmiddel reeds gecommmercialiseerd is.

a) Inhoud en indiening van het dossier

- Het RMA-dossier moet door de houder van de VHB worden ingediend bij het fagg, Afdeling Goed Gebruik van het Geneesmiddel, op elektronische drager (cd-rom, USB-stick,...) en op papier, allebei in twee exemplaren.
Vervolgens kan, tijdens de procedure, de post per email geadresseerd worden naar de dossierbeheerder met een kopie in de bus rma@fagg-afmps.be, behalve bijzondere gevallen. Hierbij moet het aanvraagformulier, beschikbaar via de fagg-website, worden gebruikt.
- Het dossier moet de volgende documenten en/of elementen bevatten, duidelijk identificeerbaar:
 - 1) een kopie van de VHB of eventueel een positief advies van het CHMP en zijn eventuele bijlagen;
 - 2) een kopie van de laatste goedgekeurde versie van de SKP en van de bijsluiters;
 - 3) een kopie en/of een volledige beschrijving van de geplande educatieve of informatieve materialen, programma's of diensten;
 - 4) een kopie van het deel van het risicomanagementplan (RMP) dat de implementatie van RMA rechtvaardigt (inclusief bijlagen);
 - 5) de implementatieregels (verspreidingsplan);
 - 6) de regels van stopzetting of intrekking van oude materialen, programma's of diensten, in het geval van een aanvraag tot wijziging van een RMA-dossier;
 - 7) ten minste het volledige script van het videomateriaal, indien het RMA er bevat;
 - 8) elk ander, nuttig geacht document of element.
- Aangezien de evaluatie door het fagg betrekking heeft op de nationale versie van RMA's, dienen de documenten vereist in het RMA-dossier, in het Nederlands of het Frans worden ingediend.
- Wanneer RMA's divers materiaal bevatten, zoals bijvoorbeeld een medisch hulpmiddel voor demonstraties (voorzien in het RMP), dient een exemplaar van het materiaal bij het dossier te worden gevoegd.
- Indien het RMA-materiaal bestemd is voor gezondheidszorgbeoefenaars moet de volledige SKP worden ingediend (een verkorte vorm is niet aanvaardbaar).
- Deze documenten en het materiaal moeten worden ingediend in hun **definitieve** vorm, bevattend reeds eventuele logo's, afbeeldingen of foto's (niet-promotioneel).

b) Validatie van de aanvraag

Binnen de 15 dagen na ontvangst van de aanvraag tot goedkeuring, gaat het fagg na of het dossier volledig is:

- Indien het dossier volledig is: het wordt gevalideerd en het fagg bevestigt dat aan de aanvrager.

- Indien het dossier onvolledig is: de houder van VHB wordt ervan op de hoogte gebracht en beschikt over 15 dagen om het dossier te vervolledigen. Indien de houder van de VHB dit niet vervolledigt binnen deze termijn, is de aanvraag onontvankelijk en wordt de houder van de VHB op de hoogte gebracht en een nieuw dossier moet worden ingediend.

c) Beoordeling van de aanvraag

- Het dossier wordt beoordeeld binnen 45 dagen te rekenen vanaf de datum van validatie.
- Deze termijn wordt gebracht op 90 dagen indien de Commissie om advies wordt gevraagd.
- In uitzonderlijke omstandigheden, kan deze termijn met 15 dagen worden verlengd, met name als een externe deskundige wordt aangeduid.

In deze twee laatste gevallen wordt de houder van de VHB ervan op de hoogte gebracht.

- Bij de beoordeling wordt gekeken of de RMA's:
 - 1) in overeenstemming zijn met de SKP, de bijsluiter of andere in het kader van de VHB van het geneesmiddel goedgekeurde elementen.
Er mag niet worden verwezen naar nieuwe gegevens die niet voorkomen in de goedgekeurde SKP, behalve uitzonderlijk als een uitdrukkelijke RMA-voorwaarde het nodig maakt om beroep te doen op gegevens die niet in de SKP voorkomen;
 - 2) aan alle voorwaarden van de VHB voldoen. RMA's, die niet voorzien zijn in de voorwaarden van de VHB en waarvan de noodzaak niet uitdrukkelijk verantwoord is in het RMP, worden niet aanvaard;
 - 3) noodzakelijk, afdoend en geschikt zijn om een veilig en/of doeltreffend gebruik van geneesmiddelen te bevorderen overeenkomstig het risicomanagementplan.
Het RMA-materiaal mag slechts bevatten wat is vereist, om te vermijden dat belangrijke boodschappen "verloren" zouden gaan. Indien nodig kan het worden vervolledigd met enkele "key elements" van de SKP (goedgekeurde indicatie(s),...);
 - 4) geen reclame of promotie vormen voor het betrokken geneesmiddel, zoals bedoeld in de artikelen 9, 10 en 12 van de wet op de geneesmiddelen.
De RMA's mogen in geen geval boodschappen, slogans, logo's, afbeeldingen of foto's van promotionele aard bevatten.
- De houder van de VHB wordt op de hoogte gebracht over:
 - de bezwaren tegen de aanvraag tot goedkeuring;
 - de gevraagde aanpassing(en);
 - de noodzaak om het dossier te vervolledigen.

De termijnen worden opgeschort voor een periode die in elk geval niet langer mag zijn dan 60 dagen. Indien de houder van de VHB niet tijdig antwoordt, wordt de aanvraag tot goedkeuring geweigerd.

- In het kader van de goedkeuringsprocedure van RMA's, wordt het voorafgaandelijk advies van de Geneesmiddelencommissie niet gevraagd in de volgende gevallen en voorwaarden:

Eerste geval: de aanvraag tot goedkeuring betreft een aanpassing van de SKP met impact op de RMA reeds goedgekeurd in België (bijvoorbeeld: de toevoeging van een bijwerking of een contra-indicatie in de SKP).

In dit geval moet het gewijzigde RMA-materiaal (een versie met een track-changing versie en een versie zonder indienen) beantwoorden aan de volgende voorwaarden:

- Eerste voorwaarde: zonder dat er enige andere toevoeging of commentaar is, behalve deze opgelegd door de wijziging van de SKP;

- Tweede voorwaarde: zonder dat er een nieuwe RMA-voorwaarde is gekoppeld aan deze wijziging.
- Derde voorwaarde: in principe mag de wijziging niet de rubriek "Therapeutische indicaties" van de SKP betreffen.

Tweede geval: de aanvraag tot goedkeuring betreft:

- ofwel een kleine aanpassing aan een RMA-dossier, reeds goedgekeurd in België, waarvoor er geen klinische evaluatie nodig is (bijvoorbeeld: de toevoeging van een nieuwe gecommmercialiseerde verpakking, een wijziging aan de lay-out);
- ofwel RMA-materiaal voor een generisch geneesmiddel dat volkomen gelijk is aan ander reeds goedgekeurd RMA-materiaal in België.

Derde geval: de aanvraag tot goedkeuring betreft een "Direct Healthcare Professional Communication" (DHPC) betreffende het goed gebruik van een geneesmiddel, of elk ander materiaal, waarvan de Belgische versie conform is met de tekst goedgekeurd op Europees niveau. Het wordt aanbevolen om voor een (getrouwe) vertaling te verwijzen naar de goedgekeurde teksten van de SKP en van de bijsluiter. De op Europees niveau goedgekeurde versie moet worden ingediend.

N.B. : De DHCP's betreffende Pharmacovigilantie vraagstukken moeten voor een voorafgaandelijke goedkeuring worden ingediend bij de Afdeling Pharmacovigilantie van het fagg.

De opgesomde voorbeelden zijn slechts ter informatie. Elk dossier zal geval per geval worden beoordeeld. Bij de indiening van een aanvraag op basis van één van 3 bovenstaande gevallen, moet de aanvrager in het aanvraagformulier uitdrukkelijk verwijzen naar het ingeroepen geval (1, 2 of 3) en voor het geval 1 of 2 verklaren dat er geen enkele andere wijziging werd aangebracht aan het voordien goedgekeurde materiaal.

d) Beslissing

In antwoord op de beoordeling brengt de Minister of zijn afgevaardigde uit:

- ofwel een beslissing van weigering van goedkeuring;
- ofwel een intentie tot goedkeuring.

Binnen de 60 dagen na de intentiebrief, moet de houder van de VHB een exemplaar versturen van de definitieve versie van het RMA en hun vertalingen ervan in de andere landstaal.

Ook moet een Duitstalige versie worden ingediend van de documenten en materialen bestemd voor de patiënten.

Een conformiteitsverklaring van deze vertalingen, ondertekend door de verantwoordelijke van de voorlichting, moet worden bijgevoegd.

Binnen de 5 werkdagen na ontvangst van de documenten en na verificatie van de volledigheid ervan, zal het fagg een beslissing van goedkeuring versturen.

e) Implementatie

De goedgekeurde RMA's moeten geïmplementeerd worden:

- ofwel op het ogenblik van het in de handel brengen, indien deze worden opgelegd bij het verlenen van de VHB;
- ofwel binnen de 90 dagen na de goedkeuring, als deze werden opgelegd na het verlenen van de VHB of bij een latere wijziging van een reeds goedgekeurd RMA-dossier, tenzij de Minister of zijn afgevaardigde een andere termijn vastlegt.

De houder van de VHB is verantwoordelijk voor de implementatie van de RMA's en hun overeenstemming met het goedgekeurde dossier.

De lijst van de geneesmiddelen die het voorwerp uitmaken van RMA's wordt gepubliceerd op de fagg-website.

De wijzigingen in de toekomst van om het even welk goedgekeurd element, moeten voorafgaandelijk worden goedgekeurd, volgens de hierboven uiteengezette procedure.

2. Richtlijnen betreffende de presentatie en de inhoud van de RMA's

a) Standaard vermeldingen

De volgende vermeldingen zijn vereist :

- 1) RMA-standaardzin (of variant, naargelang het geval) die moet geplaatst worden op de allereerste plaats van elk materiaal (gans bovenaan de eerste pagina);
- 2) standaardzin die uitnodigt om de SKP te lezen op het materiaal voor de gezondheidszorgbeoefenaars en zin die uitnodigt om de bijsluiter te lezen op het materiaal voor patiënten;
- 3) standaardzin (+ titel) uitleggend het doel van het materiaal op de tweede bladzijde van brochures voor de gezondheidszorgbeoefenaars of voor de patiënten;
- 4) standaardzin (+ titel) betreffende het melden van bijwerkingen op het materiaal voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

b) Logo RMA

Dit logo is bedoeld om de verzending van het RMA-materiaal te markeren opdat de gezondheidszorgbeoefenaars dit duidelijk kunnen onderscheiden van andere zendingen, zoals promotioneel materiaal bijvoorbeeld.

Dit logo, dat kan gedownload worden van de fagg-website, moet aangebracht worden in de linker bovenhoek van de briefomslag en in de linker bovenhoek van de begeleidende brief of, in voorkomend geval, van de DHPC, naast de RMA-standaardzin. Het kan, als de titularis van de VHB het wenst, voorkomen in de linker bovenhoek van elk ander RMA-materiaal.

c) Omgekeerde zwarte driehoek

Voor de geneesmiddelen die onderhevig zijn aan aanvullende monitoring vanwege de Europese gezondheidsautoriteiten, moet een omgekeerde, zwarte driehoek, gevolgd door een bijhorende standaard toelichting, aanwezig zijn op het RMA-materiaal:

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

Deze zwarte, omgekeerde driehoek moet op de eerste plaats van alle RMA-materialen worden geplaatst, onder de titel die de naam van het geneesmiddel bevat.

U kan op de website van het fagg geactualiseerde aanvullende richtlijnen vinden betreffende de voorstelling en de inhoud van de aanvraagdossiers tot goedkeuring van RMA's:
www.fagg.be → Menselijk gebruik → Goed Gebruik van het Geneesmiddel → Additional RMA (non-routine Risk Minimisation Activities).

Ik hoop op een goede samenwerking.

Hoogachtend,


Xavier De Cuyper
Administrateur-generaal