



Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé

Département Enregistrement.
Unité vétérinaire

VOTRE LETTRE DU

VOS RÉF.

NOS RÉF. AFMPS/VET/

DATE 11/12/2007

ANNEXE(S) 1

CONTACT Ph. Anicet Ndayabandi

TÉL. 02.524.81.28

FAX 02.524.81.36

E-MAIL anicet.ndayabandi@afmps.be

Circulaire n°. 502

Aux titulaires d'une autorisation de mise sur le
marché de médicaments à usage vétérinaire

OBJET Nouvelles dispositions concernant le renouvellement quinquennal de l'autorisation nationale de mise sur le marché pour les médicaments à usage vétérinaire enregistrés/autorisés par procédure nationale.

Chère Madame,

Cher Monsieur,

La présente circulaire donne un aperçu des exigences relatives au renouvellement d'autorisations nationales de mise sur le marché ou d'enregistrements nationaux de médicaments à usage vétérinaire, suite à l'entrée en vigueur de la nouvelle législation pharmaceutique. Ces dispositions seront d'application à partir du 1^{er} janvier 2008.

Cette circulaire remplace la circulaire n° 387 d'août 1999 et complète la 468 de juin 2006.

Cadre légal

Selon les dispositions de l'article 6 § 1^{er} ter de la loi sur les médicaments, une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou un enregistrement est valable pendant cinq ans.

La validité de l'AMM ou de l'enregistrement peut être prolongée après ces cinq ans, à la demande du titulaire de l'autorisation ou de l'enregistrement et sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice/risque. Après cette prolongation, l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement est valable pour une période illimitée, à moins que pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, il soit décidé de prolonger encore pour cinq ans l'AMM ou l'enregistrement.

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Eurostation II
Place Victor Horta 40/40
1060 Bruxelles
www.afmps.be



L'article 172 de l'arrêté royal du 14/12/2006 stipule que la demande de renouvellement de l'AMM ou de l'enregistrement doit être introduite au moins¹ six mois avant l'expiration de sa validité. A défaut, l'AMM ou l'enregistrement est retiré(e) conformément aux dispositions de l'article 8bis de la loi sur les médicaments.

Le 2^{ème} alinéa de l'article 172 précise que lors de la soumission du dernier renouvellement quinquennal une liste consolidée de tous les documents déposés en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, en ce compris toutes les modifications introduites depuis l'octroi de l'AMM, doit être jointe à la demande.

Tant que le Ministre ne s'est pas prononcé sur le renouvellement de l'AMM ou de l'enregistrement, celui-ci reste valable, sans préjudice des articles 7, 8 et 8bis de la loi sur les médicaments. Si la demande de renouvellement quinquennal n'a pas été introduite dans le délai prévu, l'expiration de la validité de l'AMM entraîne de plein droit sa radiation.

Dans quel cas une demande de renouvellement doit-elle / ne doit-elle pas être introduite à compter du 1.1.2008 ?

<p>Cas dans lesquels une demande de renouvellement doit être introduite</p>	<p>médicaments pour lesquels</p> <ul style="list-style-type: none"> - une demande de renouvellement n'a pas encore été introduite (premier renouvellement) ; - un renouvellement est demandé pour des raisons de pharmacovigilance ; - un renouvellement a été octroyé sous conditions de fournir certaines données lors du prochain renouvellement : 'commitment' ; - un renouvellement quinquennal a été introduit avant le 30/10/2005 et clôturé avant le 01/01/2008.
--	--

¹ La demande peut aussi être introduite plus tôt, entre autres pour mieux faire concorder l'introduction du renouvellement avec le cycle normal de soumission des PSUR's, pour introduire simultanément un même renouvellement pour les différentes formes pharmaceutiques ou dosages d'une même spécialité, etc.

<p>Cas dans lesquels une demande de renouvellement ne doit plus être introduite</p>	<p>- médicaments pour lesquels un renouvellement quinquennal a été soumis <u>après le 30/10/2005</u>².</p> <p>- médicaments pour lesquels un renouvellement a été soumis <u>avant le 30/10/2005</u> mais qui au 01/01/2008 n'est pas encore clôturé. Dans ce cas, une liste consolidée des documents/variations devra être fournie.</p> <p>La validité de l'AMM / enregistrement (durée de validité illimitée) sera mentionnée à l'occasion de la clôture de la demande de renouvellement quinquennal introduite.</p>
--	--

Composition du dossier

Conformément à l'article 172 de l'arrêté royal précité, une liste consolidée de tous les documents déposés, en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, en ce compris toutes les modifications introduites depuis l'octroi de l'AMM, doit être jointe à la demande³.

Ce dossier se compose des documents mentionnés dans le formulaire de demande de renouvellement (voir annexe).

La plus récente version du formulaire de demande est disponible sur le site web de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Un formulaire doit être rempli par AMM / enregistrement.

En ce qui concerne les exigences GMP pour les substances actives, il est prévu une période de transition de cinq ans pour se conformer à ces exigences GMP (A.R. du 14/12/06, article 270) pour les médicaments qui étaient sur le marché avant le 1^{er} janvier 2007, ou pour lesquels une demande d'AMM / d'enregistrement avait été introduite avant cette date.

² La date du 30/10/2005 correspond à la date d'entrée en vigueur de la directive 2001/82/CE modifiée par la directive 2004/28/CE

³ Cette demande doit être adressée à l'AFMPS, département Enregistrement – Unité vétérinaire.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être rédigé conformément aux SPC-guidelines : « Guideline on the SPC for pharmaceutical veterinary medicinal products » et « Guideline on the SPC for immunological veterinary medicinal products » en vigueur.

Des changements du résumé des caractéristiques du produit et / ou de la notice peuvent être proposés dans le cadre du renouvellement, dans la mesure où ceux-ci ressortent du rapport périodique de sécurité, pour autant qu'ils ne portent que sur une ou plusieurs des rubriques suivantes: "Contre-indications", "Effets indésirables", "Précautions particulières", "Interactions", "Gestation et lactation", "Surdosage".

Cela ne dispense cependant pas le titulaire de l'autorisation / de l'enregistrement de son obligation de tenir continuellement à jour l'information du produit par l'introduction de variations, dès que de nouvelles données exigent un changement de l'information du produit (loi sur les médicaments, article 6 § 1quater).

Le rapport périodique de sécurité (PSUR) : les recommandations, reprises dans la circulaire 468, concernant le rapport périodique actualisé relatif à la sécurité qui accompagne la demande de renouvellement quinquennal sont toujours d'application.

Le 'clinical expert statement', incluant le safety expert statement et l'efficacy expert statement, contient une analyse bénéfice-risque du médicament, basée sur les données rassemblées durant la période concernée en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité. Il faut y référer aux nouvelles publications pertinentes, études (pré-)cliniques, etc. qui peuvent modifier l'analyse risque-bénéfice. L'expert doit formellement indiquer si l'autorisation du médicament peut être prolongée pour une durée illimitée. Les éventuelles recommandations supplémentaires doivent être décrites et justifiées.

En outre, l'expert doit également confirmer l'absence de nouvelles données cliniques disponibles qui peuvent modifier le rapport bénéfice-risque.

La personne qualifiée en matière de pharmacovigilance agréée en Belgique commente le 'clinical expert statement' et ajoute éventuellement des remarques, sur base de nouvelles données de sécurité. La nécessité d'adapter ou non le RCP/ la notice/l'étiquetage doit également être analysée.

Ces rapports d'expert doivent être signés. Le CV de l'expert doit aussi être ajouté à la demande. L'expert clinique peut éventuellement être la même personne que la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance agréée en Belgique. Si ce n'est pas le cas, la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance agréée en Belgique doit alors ajouter une déclaration signée dans laquelle elle commente le 'clinical expert statement'.

L'analyse bénéfice-risque peut être considérée comme une annexe du 'clinical expert statement'. Dans le cas d'une analyse plus détaillée, l'expert clinique peut vérifier si le rapport bénéfice- risque a été correctement analysé et approuver / commenter celui-ci dans le 'clinical expert statement'.

Le 'quality expert statement' contient une déclaration selon laquelle la qualité du produit, en ce qui concerne le mode de fabrication et les méthodes de contrôle, a été régulièrement actualisée via une procédure de variation pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques conformément à l'article 6, § 1quater de la loi sur les médicaments et que le produit est en concordance avec les lignes directrices actuelles de qualité du CVMP.

La composition qualitative et quantitative ainsi que les spécifications actuellement approuvées pour le principe actif et le produit fini doivent être mentionnées.

Veuillez agréer, chère Madame, cher Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Xavier De Cuyper
Administrateur général

Références

1. Loi du 1er mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique
2. Arrêté Royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire
3. Guideline on the processing of renewals in the mutual recognition and decentralised procedures [Eudralex, Notice to Applicants, volume 6C]
4. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use [Eudralex, volume 9B]
5. Guideline on the SPC for pharmaceutical veterinary medicinal products
6. Guideline on the SPC for immunological veterinary medicinal products