

Dominique LEYH
Tél. : +32 2 524 83 60
Fax : +32 2 524 80 01
e-mail : rma@fagg-afmps.be

Circulaire n° 603
A l'attention des titulaires d'autorisation de
mise sur le marché de médicaments à usage
humain

Votre lettre du	Vos références	Nos références	Annexe(s)	Date
		594115		23/09/2013

Plan de gestion de risques – Approbation par les autorités nationales des « activités additionnelles de minimisation des risques »

Madame, Monsieur,

L'arrêté royal du 28 mai 2013 (MB du 10 juin 2013) a inséré dans l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire un nouvel article 65 quater. Cet article fixe la procédure d'approbation par le Ministre ou son délégué des matériels, programmes ou services éducationnels ou informatifs destinés aux professionnels de la santé ou aux patients et dont la mise en œuvre lors de la mise sur le marché d'un médicament est une condition liée à son autorisation de mise sur le marché (AMM), en application de l'article 6, §1er octies de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.

Ces matériels, programmes ou services sont communément appelés « activités additionnelles de minimisation des risques », « additional risk minimisation activities » ou « RMA »¹. Elles sont décrites dans le plan de gestion des risques du médicament (« Risk Management Plan » ou « RMP ») et sont reprises dans les conditions énoncées en annexe de l'AMM du médicament.

Avant leur mise en œuvre, les RMA doivent avoir été approuvées par le Ministre ou son délégué (administrateur général de l'afmps) qui peut solliciter l'avis de la Commission pour les médicaments à usage humain visée à l'article 122, §1 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, ci-après dénommée « la Commission des Médicaments ».

Ces matériels, programmes ou services éducationnels ou informatifs, approuvés conformément à l'article 6, §1er octies de la loi du 25 mars 1964, doivent être mis en œuvre soit au moment de la commercialisation du médicament lorsqu'ils sont imposés lors de l'octroi de l'AMM, soit dans les 90 jours suivant l'approbation lorsqu'ils sont imposés après l'octroi de l'AMM ou en cas de modification ultérieure d'un dossier RMA déjà approuvé, à moins que le Ministre ou son délégué ne fixe un autre délai.

Cette circulaire, qui remplace la circulaire 532 bis, a un double objectif : d'une part, expliciter quelques aspects pratiques de cette nouvelle procédure d'approbation et, d'autre part, rappeler certaines lignes directrices relatives à la présentation et au contenu des RMA.

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

1. Procédure d'approbation

Cette procédure d'approbation préalable s'applique aux RMA liées aux AMM nationales mais également aux RMA liées aux AMM octroyées par la Commission Européenne.

Le dossier RMA doit :

- être introduit APRES l'autorisation ou, éventuellement, à partir du moment où le CHMP a rendu un avis positif (« positive opinion of the CHMP ») dans la procédure d'évaluation ;
- être approuvé AVANT la commercialisation sauf s'il s'agit d'une modification d'un programme déjà existant ou de l'ajout d'un programme alors que le médicament est déjà commercialisé.

a) Contenu et introduction du dossier

- Le dossier RMA doit être introduit par le détenteur de l'AMM auprès de l'afmps, Division Bon usage du médicament, sous format électronique (CD-ROM, clé USB,...) et sous format papier, chacun en deux exemplaires.
Ensuite, en cours de procédure, le courrier peut être adressé par mail au gestionnaire de dossier avec copie à l'adresse rma@fagg-afmps.be, sauf cas particulier.
La demande doit être faite à l'aide du formulaire disponible sur le site internet de l'afmps.
- Le dossier doit contenir les documents et/ou éléments suivants, clairement identifiés :
 - 1) une copie de l'AMM ou éventuellement de l'avis positif du CHMP et de ses annexes éventuelles ;
 - 2) une copie de la dernière version approuvée du RCP et de la notice ;
 - 3) une copie et/ou une description complète des matériels, programmes ou services éducationnels ou informatifs envisagés ;
 - 4) une copie de la partie du plan de gestion des risques (RMP) qui justifie la mise en œuvre des RMA (annexes comprises) ;
 - 5) les modalités de mise en œuvre (plan de diffusion) ;
 - 6) les modalités de cessation ou de retrait des anciens matériels, programmes ou services dans le cas d'une demande d'approbation de modifications d'un dossier RMA ;
 - 7) au minimum le script complet du matériel vidéo si les RMA en contiennent ;
 - 8) tout autre document ou élément utile.
- L'évaluation par l'afmps portant sur la version nationale des RMA, les documents exigés dans le dossier seront introduits en français ou en néerlandais.
- Lorsque les RMA contiennent du matériel divers tel qu'un dispositif médical de démonstration (prévu par le RMP), un exemplaire de ce matériel sera joint au dossier.
- Lorsqu'il s'agit de matériel RMA à l'attention des professionnels de la santé, le RCP complet doit leur être fourni (une version simplifiée n'est pas acceptable).
- Ces documents et matériels doivent être introduits sous leur forme **définitive**, comprenant déjà les éventuels logos, images ou photos (non promotionnels).

b) Validation de la demande

Dans les 15 jours suivant la réception de la demande d'approbation, l'afmps vérifie si le dossier est complet :

- Si le dossier est complet : il est validé et l'afmps le confirme au demandeur.

- Si le dossier n'est pas complet : le titulaire de l'AMM en est informé et dispose de 15 jours pour compléter le dossier. Si le titulaire de l'AMM ne complète pas le dossier dans ce délai, la demande d'approbation est irrecevable et le titulaire de l'AMM en est informé. Le dossier devra alors être réintroduit.

c) Evaluation de la demande

- Le dossier est évalué dans les 45 jours à compter de la date de validation.
- Ce délai est porté à 90 jours si l'avis de la Commission des Médicaments est demandé.
- Dans des circonstances exceptionnelles, ce délai peut être prolongé de 15 jours, notamment lorsqu'un expert externe est désigné.

Dans ces deux derniers cas, le titulaire de l'AMM en est informé.

- Lors de l'évaluation, il est vérifié si les RMA :
 - 1) sont conformes au RCP, à la notice et aux autres éléments approuvés dans le cadre de l'AMM du médicament.
Il ne peut pas être fait état de nouvelles données qui ne figurent pas dans le RCP approuvé, sauf exceptionnellement si une condition RMA explicite nécessite de faire appel à des données qui ne sont pas dans le RCP ;
 - 2) remplissent toutes les conditions de l'AMM. Des RMA qui ne sont pas prévues dans les conditions de l'AMM et dont la nécessité n'est pas explicitement justifiée dans le RMP ne sont pas acceptables ;
 - 3) sont nécessaires, suffisantes et appropriées pour favoriser une utilisation sûre et/ou efficace du médicament conformément au plan de gestion des risques.
Le matériel RMA ne doit contenir que ce qui est imposé afin d'éviter que les messages importants ne soient « perdus ». Il peut si nécessaire être complété par quelques éléments clés du RCP (indication(s) approuvée(s),...) ;
 - 4) ne constituent pas de la publicité ou de la promotion pour le médicament concerné, telles que visées aux articles 9, 10 et 12 de la loi sur les médicaments.
Les RMA ne peuvent véhiculer de messages, slogans, logos, images ou photos à caractère promotionnel.
- Le titulaire de l'AMM est informé:
 - des objections sur la demande d'approbation;
 - des modifications demandées ;
 - de la nécessité de compléter le dossier.

Les délais sont suspendus pour une période qui ne peut en aucun cas dépasser 60 jours. Si le titulaire de l'AMM ne répond pas dans ce délai, la demande d'approbation est refusée et un nouveau dossier devra être introduit.

- Dans le cadre de la procédure d'approbation des RMA, l'avis préalable de la Commission n'est pas requis dans les cas et conditions suivants :

Premier cas : la demande d'approbation concerne une modification du RCP, avec impact sur les RMA déjà approuvées en Belgique (exemple : ajout d'un effet secondaire ou d'une contre-indication dans le RCP).

Dans ce cas, le matériel RMA modifié (fournir une version avec suivi des modifications et une version sans marque) doit répondre aux conditions suivantes :

- Première condition : il ne peut y avoir aucun autre ajout ou commentaire que ceux imposés par la modification du RCP;

- Deuxième condition : aucune nouvelle exigence en matière de RMA ne peut être couplée à cette modification du RCP ;
- Troisième condition : en principe, la modification ne peut pas concerner la rubrique « Indications thérapeutiques » du RCP.

Deuxième cas : la demande d'approbation concerne :

- soit une petite modification des RMA déjà approuvées en Belgique pour laquelle une évaluation clinique n'est pas nécessaire (exemple: ajout d'un nouveau conditionnement commercialisé, modification du lay-out) ;
- soit un matériel RMA pour un médicament générique qui est strictement identique à un autre matériel RMA déjà approuvé en Belgique.

Troisième cas : la demande d'approbation concerne une « Direct Healthcare Professional Communication » (DHPC) relative au bon usage du médicament ou tout autre matériel dont la version belge est strictement conforme au texte approuvé au niveau européen. Il est recommandé de se référer aux textes approuvés du RCP et de la notice pour effectuer la traduction. La version approuvée au niveau européen doit être jointe à la demande.

N.B. : Les DHPC relatives à des problèmes de pharmacovigilance doivent être uniquement soumises à l'approbation préalable de la Division Pharmacovigilance de l'afmps.

Les exemples mentionnés sont indicatifs. Chaque dossier sera examiné au cas par cas. Lors de l'introduction d'une demande en vertu d'un des 3 cas précités, le demandeur doit explicitement se référer dans le formulaire au cas invoqué (1, 2 ou 3) et pour les cas 1 ou 2, déclarer qu'aucune autre modification n'a été apportée au matériel approuvé préalablement.

d) Décision

Suite à l'évaluation, le Ministre ou son délégué émet :

- soit une décision de refus d'approbation ;
- soit une intention d'approbation.

Dans les 60 jours à compter de la lettre d'intention, le titulaire d'AMM doit envoyer un exemplaire des RMA dans leur version définitive et leur traduction dans l'autre langue nationale.

Une version en allemand des documents et matériels destinés aux patients devra également être fournie. Une déclaration de conformité de ces traductions signée par le responsable de l'information devra être jointe.

Dans les 5 jours ouvrables après avoir reçu ces documents et vérifié qu'ils sont complets, l'afmps émet une décision d'approbation.

e) Mise en œuvre

Les RMA approuvées doivent être mises en œuvre :

- soit au moment de la mise sur le marché du médicament lorsqu'elles sont imposées lors de l'octroi de l'AMM ;
- soit dans un délai de 90 jours suivant l'approbation lorsqu'elles sont imposées après l'octroi de l'AMM ou en cas de modification ultérieure d'un dossier RMA déjà approuvé, à moins que le Ministre ou son délégué ne fixe un autre délai.

Le titulaire d'AMM est responsable de la mise en œuvre des RMA et de leur concordance avec le dossier approuvé.

La liste des médicaments qui font l'objet de RMA approuvées est publiée sur le site de l'afmps.

Les modifications ultérieures de tout élément approuvé devront faire l'objet d'une approbation préalable, conformément à la procédure explicitée ci-dessus.

2. Lignes directrices concernant la présentation et le contenu des RMA

a) Mentions standard

Les mentions suivantes sont requises :

- 1) phrase standard RMA (ou variante, suivant le cas) qui doit être apposée en première position de chaque matériel (tout en haut de la première page) ;
- 2) phrase standard invitant à lire le RCP sur le matériel pour les professionnels de la santé et phrase invitant à lire la notice sur le matériel pour les patients ;
- 3) phrase standard (+titre) expliquant le but du matériel à la deuxième page des brochures pour les professionnels de la santé ou les patients ;
- 4) phrase standard (+titre) relative à la notification d'effets indésirables sur les documents pour les professionnels de la santé.

b) Logo RMA

Ce logo est destiné à identifier le matériel RMA afin que les professionnels de la santé le distinguent clairement d'autres envois, comme celui de matériel promotionnel par exemple.

Ce logo, qui peut être téléchargé sur le site de l'afmps, doit être apposé dans le coin supérieur gauche de l'enveloppe et dans le coin supérieur gauche de la lettre d'accompagnement ou, le cas échéant, de la DHPC, à côté de la phrase standard RMA. Il peut également, si le titulaire d'AMM le souhaite, figurer dans le coin supérieur gauche de tout autre matériel RMA.

c) Triangle noir inversé

Pour les médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire de la part des autorités de santé européennes, un triangle noir inversé suivi d'une courte phrase explicative doit être présent sur le matériel RMA :

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Ce triangle noir inversé devra être placé sur la première page de tous les matériels RMA, en-dessous du titre mentionnant le nom du médicament.

Vous trouverez sur le site de l'afmps des directives complémentaires actualisées concernant la présentation et le contenu des dossiers de demande d'approbation des RMA :

www.afmps.be → Usage humain → Bon usage du médicament → Additional RMA (non-routine Risk Minimisation Activities).

Comptant sur votre bonne collaboration, je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'expression de mes salutations très distinguées.



Xavier De Cuyper
Administrateur général