

RMA ou (additionnal) Risk Minimisation Activities

Lignes directrices (version 09/2021)

Table des matières

1. Introduction	2
2. Soumission de la demande d'approbation.....	2
3. Présentation et contenu des RMA.....	4
3.1. Exigences en matière de contenu.....	4
3.2. Mentions standards	5
3.2.1. Mention standard RMA.....	5
3.2.2. Mention standard invitant à lire le RCP ou la notice.....	6
3.2.3. Mention standard relative à la notification d'effets indésirables	6
3.3. Logos	6
3.3.1. Logo RMA	6
3.3.2. Triangle noir inversé.....	7
3.3.3. Logo d'avertissement	7
3.3.4. Logo d'interdiction d'utilisation chez la femme enceinte	7
3.3.5. Logo de mise en garde en cas d'utilisation chez la femme enceinte	7
4. Lisibilité.....	7
5. Types de matériel et recommandations	8
5.1. Matériel à destination des professionnels de la santé.....	8
5.1.1. Exemples	8
5.1.2. Structure.....	8
5.1.3. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).....	10
5.2. Matériel à destination des patients.....	10
5.2.1. Exemples	10
5.2.2. Structure.....	10
5.2.3. Notice	11
6. Diffusion du matériel.....	11
7. Références	12

1. Introduction

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de certains médicaments, des activités additionnelles de minimisation des risques (RMA ou Risk Minimisation Activities) décrites dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (Risk Management Plan ou RMP) exigé dans tout dossier d'AMM, peuvent conditionner la commercialisation de ces médicaments.

Ces différents matériels « RMA » doivent être approuvés par le Ministre ou son délégué (administrateur de l'afmps) préalablement à leur diffusion par l'industrie pharmaceutique aux publics cibles (professionnels de santé, patients...).

Ces lignes directrices ont été élaborées afin d'aider les demandeurs pour la soumission de leur dossier et les informer des recommandations nationales en matière de matériel RMA. Ces recommandations permettent d'harmoniser les matériels RMA et de les distinguer clairement des matériels promotionnels permettant ainsi l'identification et la reconnaissance par les professionnels de la santé.

2. Soumission de la demande d'approbation

- Le dossier doit être soumis à l'aide du [formulaire](#) disponible sur le site de l'afmps. Il doit être envoyé **par la poste** à l'adresse suivante :

*AFMPS
Division Bon Usage
Avenue Galilée 5/03
1210 Bruxelles*

- Une seule demande par envoi.
- Pour être recevable, le dossier soumis doit contenir tous les éléments mentionnés dans la circulaire 635 du jj/mm/2017 :
 - 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, avec indication de leurs dates d'approbations ;
 - 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 éventuelles comprises) ;
 - 5) la preuve de paiement de la redevance
 - 6) les modalités de mise en œuvre (plan de diffusion) ;
 - 7) 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 ;
 - 8) au minimum le script complet du matériel vidéo si les RMA en contiennent ;

9) tout autre document ou élément utile.

- Tous les éléments du dossier introduit doivent être fournis sur un support électronique. Une version imprimée du matériel RMA proposé doit également être fournie.
- Le formulaire de demande et le matériel RMA complet doivent être fournis au moins en format word.
- En cas de modification de RMA déjà approuvés, il y a lieu de signaler clairement les changements à l'aide d'une version supplémentaire avec track change.

Ces changements doivent aussi être décrits et justifiés dans le formulaire :

Matériel RMA + page	Modification	Commentaire + référence
• ... (texte de base: texte approuvé)	• ... (texte modifié)	• ... (justification de la modification + référence à une procédure/décision)

- Les documents exigés dans le dossier doivent être introduits en français et/ou en néerlandais.
Dans le cas d'une traduction d'un document approuvé au niveau européen, il est recommandé de se référer aux textes approuvés du RCP et de la notice pour effectuer la traduction.
Dans le cas d'un matériel pour le patient, une traduction en allemand sera également exigée en fin de procédure pour pouvoir obtenir l'approbation définitive.
- En cours de procédure, le courrier peut être adressé par mail au gestionnaire de dossier avec copie à l'adresse rma@fagg-afmps.be.
- Les documents et matériels devraient être introduits dans un format comprenant déjà les éventuels logos, images, photos et couleurs, afin de permettre l'évaluation du matériel tel qu'il sera présenté dans sa forme définitive.

3. Présentation et contenu des RMA

3.1.Exigences en matière de contenu

- Conformité des RMA au RCP, à la notice et aux autres éléments approuvés dans le cadre de l'AMM.

Il ne peut être fait état de nouvelles données ou de nouvelles études 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 (dans ce cas, une copie des données doit être fournie).

NB : Pour les médicaments dont on sait qu'ils font l'objet de nombreuses variations, notamment en matière d'indications thérapeutiques ou de mises en garde, précautions d'usage et effets indésirables qui exigent une minimisation du risque, il est recommandé d'attirer l'attention du professionnel de la santé que cette rubrique peut ne plus être à jour par rapport à la dernière version du RCP et de l'inviter à consulter la rubrique à jour dans la dernière version approuvée du RCP.

- Respect des conditions de l'AMM.

Des mesures additionnelles de minimisation de risques qui ne figurent pas dans les conditions de l'AMM ou dont la nécessité n'est pas justifiée dans le RMP ne sont pas acceptables.

Si le titulaire de l'AMM (MAH : Marketing Authorisation Holder) estime ces mesures nécessaires, il devra demander préalablement une variation du RMP pour y inclure ces mesures additionnelles.

- Les matériels doivent être nécessaires, suffisants et appropriés .

Le matériel ne doit contenir que ce qui est imposé afin d'éviter que les messages importants ne soient perdus. Il peut être complété par quelques éléments clés du RCP (indication(s),...).

- Absence de caractère promotionnel.

Les messages, photos, slogans, images et logos à caractère promotionnel ne sont pas acceptables.

Les photos, dessins et illustrations qui ne sont pas nécessaires à la clarté et à la compréhension du message ne sont pas non plus acceptables.

Le matériel RMA ne peut pas être associé à du matériel promotionnel.

3.2. Mentions standards

3.2.1. Mention standard RMA

- La mention suivante doit être apposée tout en haut en 1^{ère} position de la 1^{ère} page de tous les matériels RMA à l'attention des professionnels de la santé.
 - o Pour les médicaments approuvés via la procédure centralisée:

Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament XXX de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament XXX. (RMA version mm/aaaa)

Pour les médicaments approuvés via la procédure nationale, décentralisée (DCP) ou de reconnaissance mutuelle (MRP) :

Les autorités belges de santé publique ont assorti la mise sur le marché du médicament XXX de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament XXX (RMA version mm/aaaa)

- La mention suivante doit être apposée tout en haut en 1^{ère} position de la 1^{ère} page de tous les matériels RMA à l'attention des patients

Pour tirer un bénéfice maximal des effets du médicament XXX sur votre santé, en assurer son bon usage et en limiter ses effets indésirables il existe certaines mesures/précautions à prendre qui sont expliquées dans ce matériel (RMA version mm/aaaa)

- La date de référence sera la date d'approbation du dossier. Celle-ci n'étant pas encore connue au moment de la soumission du dossier, elle devra être complétée ultérieurement lors de la soumission de la version définitive des matériels.
- Dans certains cas où la place serait insuffisante (par exemple carte pour le patient), la mention standard peut être abrégée en « RMA version mm/aaaa ».

3.2.2. Mention standard invitant à lire le RCP ou la notice

- La mention suivante doit être apposée en bas de la page de couverture du matériel d'information pour les professionnels de la santé :

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP [(en annexe)] avant de prescrire [et/ou d'utiliser et/ou de délivrer] XXX.

Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament »

- Dans le cas d'un matériel d'information pour le patient, la phrase suivante peut être ajoutée en bas de la page de couverture du matériel :

Lisez attentivement la notice avant d'utiliser le médicament XXX. Le texte complet et actualisé de cette notice est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament »

3.2.3. Mention standard relative à la notification d'effets indésirables

- La mention suivante (+ titre) doit être apposée sur les documents pour les professionnels de la santé (lettre et matériel), de préférence, en fin de document :

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de xxx à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS www.afmps.be. La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be. Les effets indésirables liés à l'utilisation de xxx peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de xxx par tél. au xxx ou par e-mail à xxx.

3.3. Logos

Les différents logos sont téléchargeables sur le site de l'afmps.

3.3.1. Logo RMA

- Ce logo 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.

3.3.2. 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.

3.3.3. Logo d'avertissement

- Ce logo (triangle « Attention ») est destiné à mettre en évidence certains points très importants dans le matériel RMA.

3.3.4. Logo d'interdiction d'utilisation chez la femme enceinte

- Sauf avis contraire, l'usage de ce logo est réservé aux médicaments formellement contre-indiqués en cas de grossesse.
- Ce logo doit être apposé sur la 1^{ère} page des matériels RMA, accompagné d'un cadre explicatif résumant le risque et les précautions à prendre.

3.3.5. Logo de mise en garde en cas d'utilisation chez la femme enceinte

- Ce logo est réservé aux médicaments pour lesquels un avertissement en cas de grossesse est mentionné dans les conditions, mais qui ne sont pas formellement contre-indiqués en cas de grossesse
- Ce logo doit être apposé sur la 1^{ère} page des matériels RMA, accompagné d'un cadre explicatif résumant le risque et les précautions à prendre.

4. Lisibilité

Une lisibilité suffisante est nécessaire pour les matériels RMA. Celle-ci est évaluée au cas par cas suivant les dossiers.

Quelques facteurs à prendre en compte : la taille doit être adaptée selon le format, selon le destinataire (plus grand pour le matériel patient) et selon certains types de médicaments (caractères plus grands en cas de médicaments destinés à traiter un problème ophtalmologique).

5. Types de matériel et recommandations

Les matériels peuvent être destinés aux professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, infirmiers,...) ou aux patients (ou leur entourage, aides-soignants, infirmiers,...)

5.1. Matériel à destination des professionnels de la santé

5.1.1. Exemples

Le matériel peut consister entre autre en :

- Brochure
- Carte
- Lettre (DHPC : Dear Healthcare Professional Communication)
- Poster
- Matériel de démonstration
- Présentation (formation)
- Vidéo
- Site internet (si prévu dans les conditions, avec accès réservé aux professionnels de la santé)
- CD-Rom, clé USB
- RCP

Lorsque plusieurs matériels RMA sont nécessaires, il est recommandé de les regrouper en un paquet (par exemple, une farde) dont la page de couverture doit aussi être approuvée en tant que matériel RMA.

Cas particulier : Les DHPC (lettres) envoyées aux professionnels de la santé peuvent être approuvées soit par :

- la division Pharmacovigilance (le plus souvent) : information sur un risque d'effet indésirable
- la division Bon usage (parfois) : dans ce cas, la DHPC est mentionnée dans le RMP comme additionnal RMA et/ou comme condition à l'AMM. Il peut s'agir d'une information sur un risque de mauvais usage, comme par exemple un changement de graduation d'une seringue.

5.1.2. Structure

Le matériel destiné aux professionnels de la santé (HCP) est habituellement composé comme suit :

- Lettre d'accompagnement du matériel
- Facultatif : Farde/paquet renfermant le matériel (si plusieurs éléments)
- Brochure HCP
- RCP
- (autres matériels tels que carte, poster, DVD...)

La lettre d'accompagnement doit avoir la structure suivante :

- Logo RMA + Mention standard RMA
- Titre : Concerné : « Nom du matériel » (RMA ou Risk Minimisation Activities) pour « Nom du médicament » (« principe actif »)

- Texte : doit comprendre l'indication du médicament, une description brève du matériel, un résumé du but du matériel (conditions)
- S'il y a du matériel patient, préciser que ce matériel doit être remis au patient par le médecin et indiquer les modalités pour (re)commander des exemplaires auprès du MAH.
- Signature obligatoire de la lettre par le responsable Pharmacovigilance et/ou le responsable de l'information du MAH en Belgique.
- Mention standard de notification d'effets indésirables
- Dans le cas où le matériel RMA n'est pas envoyé conjointement à la lettre (cf. 8. Diffusion du matériel), il y a lieu de mentionner que le matériel RMA peut être consulté sur le site de l'afmps et d'indiquer les modalités pour commander une version imprimée auprès du MAH.
- Dans le cas de l'envoi d'un matériel mis à jour, il faut également mentionner que ce nouveau matériel remplace l'ancien qui ne doit plus être utilisé ainsi qu'une courte explication sur les modifications qui ont été apportées.
Le titre doit également mentionner qu'il s'agit d'une mise à jour.

La page de couverture de la farde/paquet (si d'application) doit avoir la structure suivante :

- Mention standard RMA
- Nom du médicament (et principe actif)
- Titre du paquet (par exemple kit de formation)
- Si d'application le logo de mise en garde/interdiction chez la femme enceinte + cadre explicatif
- Énumération du contenu du paquet

Les brochures à l'intention des professionnels de la santé doivent avoir la structure suivante :

- Page de couverture :
 - Mention standard RMA
 - Nom du médicament (et principe actif)
 - Titre du matériel
 - Si d'application le logo de mise en garde/interdiction chez la femme enceinte + cadre explicatif
 - Mention standard invitant à lire le RCP
- Deuxième page et suivantes :
 - Indication(s) – Dans certains cas particuliers, elles peuvent néanmoins ne pas être mentionnées dans la brochure ou être résumées, si elles sont très longues.
 - Informations imposées par les conditions
 - Si nécessaire, quelques éléments clés du RCP
- En fin de document
 - Mention standard de notification d'effets indésirables
 - S'il existe du matériel patient, les modalités pour recommander celui-ci auprès du MAH

Remarque: Le nom et les coordonnées du MAH doivent également être mentionnées sur ces documents mais toujours de manière sobre (taille plus petite que le titre du matériel) et sans logo ni slogan à connotation promotionnelle.

5.1.3. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Le RCP ne doit pas obligatoirement être joint au matériel. La présence de la phrase standard invitant à lire le RCP et mentionnant que la version actualisée de celui-ci est disponible sur le site de l'AFMPS est suffisante.

S'il est néanmoins fourni avec le matériel, celui-ci devrait de préférence être un document séparé. Il devra être complet et bien lisible, une version abrégée n'étant pas acceptable.

5.2. Matériel à destination des patients

5.2.1. Exemples

Le matériel peut consister entre autre en :

- Brochure
- Carte
- Audio CD
- DVD
- Vidéo
- Site internet (si prévu dans les conditions ; accès réservé aux patients à qui le médicament a été prescrit)
- Notice

Lorsque plusieurs matériels RMA sont nécessaires, il est recommandé de les regrouper en un paquet (par exemple, une farde) dont la page de couverture doit aussi être approuvée en tant que matériel RMA.

Généralement, ce matériel RMA sera remis au patient par le médecin prescripteur ou par le pharmacien lors de la délivrance du médicament.

5.2.2. Structure

Si une farde de couverture est prévue en raison de la présence de plusieurs matériels, sa page de garde doit avoir la structure suivante :

- Mention standard RMA
- Nom du médicament (et principe actif)
- Titre du paquet (par exemple kit d'information pour le patient)
- Si d'application le logo de mise en garde/interdiction chez la femme enceinte + cadre explicatif
- Énumération du contenu du paquet

Les brochures à l'intention des patients doivent avoir la structure suivante :

- Page de couverture :
 - Mention standard RMA
 - Nom du médicament (et principe actif)
 - Titre du matériel
 - Si d'application le logo de mise en garde/interdiction chez la femme enceinte + cadre explicatif
 - Eventuellement, phrase invitant à lire la notice
- Deuxième page et suivantes :

- Indication(s) – Selon le cas, elles peuvent néanmoins ne pas être mentionnées dans la brochure ou être résumées, si elles sont très longues.
 - Informations imposées par les conditions
 - Si nécessaire, quelques éléments clés de la notice
- Il est recommandé d'utiliser des termes compréhensibles par les patients

Remarque: Le nom et les coordonnées du MAH doivent également être mentionnés sur ces documents mais toujours de manière sobre (taille plus petite que le titre du matériel) et sans logo ni slogan à connotation promotionnelle.

Les cartes à l'intention des patients doivent avoir la structure suivante :

- Mention standard RMA abrégée « RMA version mm/aaaa »
- Nom du médicament (et principe actif)
- Titre
- Recommandation au patient de toujours conserver cette carte sur lui et de la présenter à tous les professionnels de la santé qu'il consulte
- Si la carte doit être complétée par le médecin, cela doit être mentionné dans le matériel pour le médecin.

5.2.3. Notice

Si la notice est comprise dans le matériel, elle le sera de préférence sous forme d'un document séparé. Celle-ci devra être complète et bien lisible.

6. Diffusion du matériel

Un plan de diffusion doit être proposé dans le formulaire de demande.

Cette proposition doit mentionner :

- Vers qui sera envoyé le matériel ? Les cibles doivent correspondre avec ce qui est exigé dans les conditions (tous les prescripteurs potentiels, personnes habilitées à prescrire/utiliser/manipuler le médicament) ou par la Commission des médicaments. Il y a lieu de mentionner les spécialités des professionnels de la santé qui recevront le matériel :
 - Médecins (généralistes, pédiatres, neurologues, gastro-entérologues,...)
 - Services hospitaliers (service pédiatrie, urgences,...)
 - Pharmaciens (d'officine ou hospitaliers).
 - ...
- Comment ? La distribution du matériel doit se faire obligatoirement par voie postale ou par e-mail pour les professionnels de la santé qui ont donné leur accord pour recevoir l'information par ce canal.
La remise de matériel par des délégués de la firme lors de leur visite aux professionnels de la santé n'est pas acceptable comme mode de diffusion initial du matériel. Elle n'est permise qu'en complément de l'envoi postal ou par e-mail.
L'envoi de matériels RMA associés à du matériel publicitaire n'est pas acceptable.

- Quel matériel ? Tous les professionnels de la santé visés doivent au minimum recevoir une lettre par courrier ou par e-mail les informant de l'existence (ou de la mise à jour) d'un matériel RMA approuvé pour le médicament concerné. Soit le matériel complet est envoyé simultanément avec cette lettre, soit il sera indiqué dans la lettre que le matériel approuvé peut être consulté sur le site internet de l'afmps. Les professionnels de la santé qui souhaitent obtenir une version imprimée du matériel devront s'adresser au titulaire de l'AMM mentionné dans la lettre pour l'obtenir.

Le lien direct vers le matériel RMA sera indiqué dans l'e-mail.

Pour la lettre envoyée par courrier postal, il est préférable de décrire le chemin d'accès vers la liste des RMA approuvés, à savoir :

www.afmps.be → Onglet « Informations pour les professionnels » → Matériels RMA approuvés

- Quelles quantités ? Dans le cas où du matériel pour le patient est envoyé, il faut indiquer le nombre d'exemplaires fournis.
- Quand ? Le matériel doit être envoyé au plus tard au moment de la commercialisation du médicament ou, en cas de RMA imposées après l'octroi de l'AMM ou en cas de mise à jour d'un matériel déjà approuvé, dans un délai de 90 jours suivant l'approbation (à moins qu'un autre délai n'ait été fixé).
- Moyens mis en œuvre pour contrôler la bonne distribution du matériel ? Les données relatives à la distribution du matériel doivent être correctement enregistrées pour pouvoir être contrôlées a posteriori.

7. Références

- Article 6, §1er octies de la loi du 25/03/1964 sur les médicaments
- Article 65 quater de l'AR du 14/12/2006
- Circulaire 603 du 23/09/2013
- Voir site EMA: <http://www.ema.europa.eu> :
Home -> Regulatory -> Human medicines -> Pharmacovigilance -> Good pharmacovigilance practices
Module V: Risk management systems – part V
Module XVI: : Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators

Home ->Regulatory->Human medicines->Pharmacovigilance->Risk-management plans
Guidance on format of the risk management plan in the European Union
Part V : risk minimisation measures
Part VI.2.5: Summary of risk minimisation measures by safety concern