

NOS RÉF. AFMPS/

DATE **8-7-2011**

CONTACT : PHARMACIEN JAN MESKENS

TÉL. 00 32 (0)2 524.81.43

FAX 00 32 (0)2 524.80.01

E-MAIL JAN.MESKENS@FAGG.BE

Circulaire n° 532 bis
aux titulaires d'autorisation de mise sur le
marché ou d'enregistrement de
médicaments à usage humain et vétérinaire

Version actualisée de la
circulaire 532 du 17 décembre 2008

**Objet : Plan de gestion de risques – Approbation par les autorités nationales des
« activités additionnelles de minimisation des risques – additional RMA »**

Madame, Monsieur,

La présente circulaire poursuit un double objectif. D'une part, il me semble utile de vous rappeler certaines obligations liées à la mise en **application pratique** des plans de gestion de risques (RMP) associés aux médicaments. D'autre part, vous trouverez ci-après des informations utiles concernant la procédure suivie par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) pour l'approbation des documents, matériels et autres mesures prévus dans un plan de minimisation des risques, et ce préalablement à leur mise en œuvre effective.

1. Préambule

La présente circulaire concerne spécifiquement les **activités additionnelles de minimisation des risques**¹ (= 'additional risk minimisation activities' ou 'non-routine risk minimisation activities' ou 'additional RMA'), dénommées ci-après « **RMA** », décrites dans un plan de minimisation des risques. Les activités de routine de pharmacovigilance, y compris les activités de routine de minimisation des risques ne sont pas concernées par cette circulaire et doivent bien entendu être réalisées de manière habituelle, conformément aux exigences réglementaires.

2. Cadre réglementaire

Les dispositions réglementaires nationales se rapportant aux programmes de gestion des risques liés aux médicaments sont reprises à l'article 6, §1bis, alinéas 9 et 10 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments ainsi qu'aux articles 64, §2 et 190 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

¹ Voir VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
- Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use - **Requirements for Risk Management Systems** p 36-55
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf

3. Informations générales

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou l'enregistrement d'un médicament peut, dans certaines circonstances, être soumis(e) à certaines restrictions ou conditions énoncées dans le cadre d'un RMP. Il peut s'agir de conditions restrictives qui concernent :

- la prescription;
- le mode de délivrance;
- la fourniture (exemple: nécessité de mettre en place un système de distribution restreinte ou contrôlée pour un médicament donné);
- l'usage ou l'administration du médicament (exemple: nécessité de distribuer du matériel éducationnel et informatif aux professionnels de la santé, aux patients, aux vétérinaires ou aux responsables d'animaux);
- la réalisation d'essais cliniques particuliers.

Ces conditions, généralement regroupées sous le vocable de « activités additionnelles de minimisation des risques – additional RMA » peuvent être imposées soit :

- par la Commission européenne sur base d'un avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Concrètement, ces conditions apparaissent dans la décision de la Commission européenne portant autorisation de mise sur le marché du médicament, à l'annexe II, B, rubrique « Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament ». Dans ce cas, les autorités européennes exigent du titulaire d'AMM qu'il revoie les détails des mesures ou du matériel requis en accord avec l'autorité compétente de chaque Etat membre, à savoir l'AFMPS en Belgique;
- par le Ministre ou son délégué dans le cadre d'une procédure d'AMM / enregistrement, d'une modification d'AMM / enregistrement ou encore d'un renouvellement d'AMM / enregistrement. La décision est bien entendu prise en tenant compte du type de procédure concernée (reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale) et donc, éventuellement, en concertation avec d'autres Etats membres;
- par le Ministre ou son délégué sur proposition spontanée du titulaire d'AMM / enregistrement. Dans ce cas, l'initiative de mettre en place certaines mesures ou de développer du matériel particulier émane du titulaire d'AMM / enregistrement. Ce dernier doit alors dûment justifier les mesures ou le matériel qu'il propose pour supprimer ou réduire un risque donné.

Quelle que soit l'origine de la décision de mettre en place des RMA, tout matériel développé ou toute autre mesure prise doit **impérativement être approuvé(e) par le Ministre ou son délégué avant sa mise en application effective.**

Le titulaire de l'AMM ou de l'enregistrement est responsable de la mise en application des RMA dans les délais imposés par les autorités compétentes. J'insiste donc tout particulièrement sur le fait qu'il doit veiller à entreprendre **en temps voulu** les démarches nécessaires auprès de mes services afin d'obtenir l'approbation requise en temps utile. A cet égard, s'il s'agit d'un plan imposé par la Commission européenne sur avis du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) ou du CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) de l'EMA, la procédure d'approbation nationale décrite ci-dessous au point 4 peut être entamée dès le moment où le CHMP/CVMP a donné une opinion positive ('positive opinion of the CHMP/CVMP') dans le processus d'évaluation.

J'attire votre attention sur le fait que les RMA sont, par essence, développées dans le but d'assurer le mieux possible une utilisation sûre et efficace du médicament. Le contenu des documents divers qui sont parfois exigés dans le plan doit, de façon concise, objective et réaliste, informer le public cible sur le risque dont il est question et sur les mesures et moyens permettant de le réduire ou de le supprimer. Ces documents ne peuvent en aucun cas véhiculer de messages, slogans, logos, images ou photos à caractère promotionnel.

4. Procédure d'approbation

Le Ministre ou son délégué approuve les matériels ou mesures divers(es) développé(es) dans le contexte des RMA, sur base d'un avis émis par une des commissions des médicaments visées à l'article 122 §1 et à l'article 247 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, ci-après dénommée « la Commission ». En accord avec les commissions, la procédure suivante a été adoptée :

a) **Soumission des éléments à approuver**

- Le dossier RMA doit être introduit par le détenteur de l'AMM/enregistrement auprès de l'AFMPS, Division Bon usage du médicament, sous format électronique (CD-ROM, clé USB, ...) et sous format papier (chacun en deux exemplaires).
- Pour faciliter les échanges au cours du processus d'évaluation du dossier, il vous est demandé de mentionner l'adresse e-mail d'une personne de contact au sein de la firme.
- L'évaluation par l'AFMPS portant sur la version nationale des RMA, les documents et matériels exigés dans le dossier RMA seront introduits en français et en néerlandais. Si les documents et le matériel sont introduits dans une seule de ces langues, à l'instar de ce qui est exigé pour les traductions du RCP et de la notice, après approbation, une version dans l'autre langue des documents et matériels approuvés doit être transmise à l'AFMPS au plus tard à la date de mise sur le marché du médicament ou, pour des RMA qui ont été imposées pour un médicament déjà sur le marché, au plus tard le jour de la diffusion du matériel RMA (modifié), ce qui veut dire au plus tard un mois après l'approbation du matériel sauf si un autre délai est fixé dans la décision. Une version en allemand des documents et matériels destinés aux patients sera également jointe. L'ensemble de ces éléments sera transmis à l'AFMPS, sous format papier et sous format électronique, accompagné d'une déclaration de conformité des traductions.
- Lorsque les RMA relatives à un médicament à usage humain prévoient que des documents sont destinés aux professionnels de la santé (exemple: DHPC, brochure informative), ces documents contiendront la phrase standard suivante : « *Le Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH) de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) rappelle aux professionnels de la santé qu'il encourage fortement, dans le cadre de son projet de pharmacovigilance active, la notification de chaque effet indésirable grave ou suspect auprès du CBPH. Pour plus d'informations, vous pouvez envoyer un e-mail au CBPH à l'adresse suivante : adversedrugreactions@afmps.be ».*

- Lorsque les RMA contiennent du matériel vidéo, un exemplaire de celui-ci sera joint au dossier sur cassette vidéo, DVD ou sous forme d'un story board détaillé lorsque le film vidéo n'est pas encore disponible.
- Lorsque les RMA contiennent du matériel divers (exemple : dispositif médical de démonstration), un exemplaire du matériel sera joint au dossier, y compris son étiquetage.
- Lorsque les RMA prévoient que du matériel ou des documents soient distribués ou mis à disposition sur un site web, il est important de préciser dans le dossier quel est le public cible ainsi que les moyens qui seront mis en œuvre par la firme pour assurer la distribution et la mise à disposition efficaces des documents et du matériel auprès du public cible et de lui seul (exemple : information sur un site web).

Ces documents et matériel doivent être introduits sous leur forme **définitive**, comprenant déjà les éventuels logos, images ou photos.

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 (usage vétérinaire)* -> *bon usage du médicament* -> *RMA*

b) Accusé de réception du dossier.

Dans les quinze jours ouvrables qui suivent la réception du dossier, la division Bon Usage du Médicament de l'AFMPS confirme sa bonne réception par lettre ou par e-mail adressés au demandeur.

c) Demande de l'avis de la Commission.

La Commission désigne à cet effet un expert qui examine le dossier introduit et rédige un rapport. Ce dernier est ensuite présenté et discuté en séance plénière de la Commission.

L'avis de la Commission est transmis au Ministre ou son délégué.

d) Approbation des RMA ou demande d'adaptation

- Lorsque, sur base de l'avis émis par la Commission, le Ministre ou son délégué approuve les RMA, il en informe le titulaire d'AMM/enregistrement par courrier et par e-mail.
- Lorsque, sur base de l'avis émis par la Commission, le Ministre ou son délégué refuse provisoirement d'approuver les RMA, il en informe le titulaire d'AMM/enregistrement par courrier et par e-mail et il y joint ses remarques ou objections.
- Lorsque la firme répond positivement aux remarques ou objections formulées, le Ministre ou son délégué approuve définitivement les RMA et il en informe le titulaire d'AMM/enregistrement par courrier et par e-mail.
- Par contre, lorsque la firme ne marque pas son accord sur les remarques ou objections formulées, elle en informe le Ministre ou son délégué. Les arguments avancés sont, dans ce cas, transmis à la Commission qui remet un avis au Ministre ou son délégué. Sur base de cet avis, le Ministre ou son délégué approuve ou refuse définitivement les RMA proposées et en informe le titulaire d'AMM/enregistrement par courrier et par e-mail.

Je souhaite attirer votre attention sur le fait que les modifications ultérieures de tout élément approuvé devront faire l'objet d'une approbation préalable par mes services, conformément à la procédure explicitée ci-dessus.

e) Dérogation à l'obtention de l'avis préalable de la Commission

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

1. Premier cas: la demande d'approbation concerne une modification du RCP, avec impact sur les RMA déjà approuvées en Belgique selon la Circulaire nr. 532 (bis) (exemple : ajout d'un effet secondaire ou d'une contre-indication dans le RCP). Pour bénéficier de cette dérogation, 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: la modification ne peut pas concerner la rubrique « Indications thérapeutiques » du RCP.

2. Deuxième cas: la demande d'approbation concerne une petite modification des RMA déjà approuvées en Belgique selon la circulaire 532 (bis), pour laquelle une évaluation clinique n'est pas nécessaire (exemple: ajout d'un nouveau conditionnement commercialisé, modification du lay-out du matériel sans impact sur la lisibilité). Si une évaluation clinique paraît néanmoins nécessaire, un expert examinera le dossier et la commission formulera un avis.

3. Troisième cas: la demande d'approbation concerne une « Direct Health Professional Communication » (DHPC) relative au bon usage du médicament dont la version belge est strictement conforme au texte approuvé au niveau européen. La version approuvée au niveau européen doit être jointe à la demande ainsi qu'une preuve qu'il s'agit bien de la version approuvée.

NB : 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'une des 3 dérogations susvisées, le demandeur doit explicitement se référer au point invoqué (1, 2 ou 3) et, pour les points 1 et 2, déclarer sur l'honneur qu'aucune autre modification n'a été apportée au matériel approuvé préalablement. Un tel dossier RMA peut cependant être soumis quand même à l'avis de la Commission. Le demandeur en sera alors informé.

Cette procédure simplifiée ne peut donc pas être utilisée par le titulaire de l'AMM/ demandeur pour introduire, en même temps, une modification autre que celles qui sont mentionnées ci-dessus (points 1, 2 et 3). Si une autre modification est introduite, le dossier RMA sera en tout cas soumis à l'avis de la Commission (procédure classique).

L'approbation, si tel est le cas, du dossier RMA, se fait selon la procédure décrite sous le point d), mais sans avis de la Commission, sauf si le demandeur n'est pas d'accord avec les remarques ou les objections qui seraient formulées.

5. Cas particulier des essais cliniques

Lorsqu'une mesure prévue dans un RMP concerne la réalisation d'un essai clinique, la procédure d'approbation nationale décrite au point 4 ci-dessus ne s'applique pas à cet essai clinique. La réglementation applicable aux essais cliniques doit par contre être respectée.

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