

de l'AMM. Ce dernier dispose alors de quinze jours pour compléter le dossier. À défaut, la demande d'approbation sera rejetée pour cause d'irrecevabilité.

B. Évaluation de la demande d'approbation

Une fois le dossier réputé complet, l'AFMPS évalue les RMA envisagées dans un délai maximum de cinquante jours à compter de la date de validation de la demande pour les RMA mentionnées aux (iii), (iv) et (v) et de nonante jours pour les RMA mentionnées aux (i) et (ii). L'AFMPS peut demander à la Commission européenne de lui remettre un avis sur les RMA envisagées.

L'AFMPS, le cas échéant après avis de la Commission européenne, évalue si les RMA envisagées et leurs modalités de mise en œuvre sont : (i) conformes au RCP, à la notice et aux autres éléments approuvés dans le cadre de l'AMM du médicament ; (ii) remplissent toutes les conditions de l'AMM ; (iii) sont nécessaires, suffisantes et appropriées pour favoriser une utilisation sûre et/ou efficace du médicament conformément au plan de gestion des risques ; et (iv) ne constituent pas de la publicité ou de la promotion pour le médicament concerné. L'AFMPS vérifie également si les RMA envisagées sont conformes notamment aux lignes directrices élaborées par l'Agence européenne des médicaments et à celles de l'AFMPS.

À la fin de l'évaluation, l'AFMPS peut avoir des objections sur la demande d'approbation des RMA envisagées ; elle peut estimer que les RMA envisagées et/ou leurs modalités de mise en œuvre doivent faire l'objet de modifications ou qu'il est nécessaire que les documents et/ou éléments du dossier de demande d'approbation soient complétés. Elle le notifie au titulaire de l'AMM et lui demande de prendre les mesures nécessaires (p. ex. répondre aux questions, compléter et/ou adapter le dossier). Le titulaire peut demander à être entendu par l'AFMPS et dispose d'un délai maximum de soixante jours pour four-

nir ses réponses. À défaut, la demande sera rejetée et une nouvelle demande devra être introduite avant la commercialisation du médicament.

L'AFMPS dispose d'un délai de dix jours à compter de la réception de la réponse finalisée du titulaire de l'AMM pour émettre soit une décision de refus d'approbation des RMA envisagées, soit son intention d'approuver les RMA envisagées. Dans ce dernier cas, le titulaire doit envoyer par lettre recommandée à l'AFMPS, dans les soixante jours à compter de la lettre d'intention, un exemplaire des RMA dans leur version définitive, leurs traductions dans les autres langues nationales et une déclaration de conformité desdites traductions. Lorsque le médicament n'a pas encore été mis sur le marché et sur demande motivée du titulaire de l'AMM, ce délai peut être prolongé.

À la suite de la réception des RMA finalisées, l'AFMPS émet une décision d'approbation dans un délai de sept jours (exclusion faite des jours fériés légaux, des jours de fermeture fixés par le ministre ayant la Fonction publique dans ses attributions, des 2 et 15 novembre et du 26 au 31 décembre inclus). Le titulaire de l'AMM est informé sans délai de la décision d'approbation. En parallèle, les informations relatives aux RMA approuvées sont publiées sur le site internet de l'AFMPS. À la mi-juin 2022, l'AFMPS recensait environ 297 RMA approuvées.

Une fois approuvées, les RMA 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 nonante jours suivant l'approbation, à moins que l'AFMPS ne fixe un autre délai, lorsque ces RMA sont imposées après l'octroi de l'AMM. Toute modification ultérieure qui a été approuvée doit être mise en œuvre dans un délai de nonante jours suivant l'approbation, à moins que l'AFMPS ne fixe un autre délai.

III. Présentation et contenu des RMA

A. Exigences en matière de contenu

Les éléments du dossier d'approbation doivent être fournis sur un support électronique (p. ex. CD-ROM, clé USB) et une version imprimée du matériel RMA doit être incluse dans le dossier.

Le matériel RMA sera évalué selon plusieurs exigences et le dossier d'approbation doit contenir un certain nombre d'informations/de documents (voy. *supra*, point II.A).

S'agissant de la conformité du matériel RMA au RCP, à la notice et aux éléments approuvés dans le cadre de l'AMM, le matériel RMA ne peut pas faire état de nouvelles données ou de nouvelles études qui ne figurent pas dans le RCP approuvé, sauf 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).

S'agissant du respect des conditions de l'AMM, des RMA 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 estime que ces mesures sont nécessaires, il devra, au préalable, demander une variation du RMP pour y inclure ces RMA.

Le matériel RMA doit contenir la « mention standard RMA » apposée tout en haut en première position de la première page.

Par ailleurs, la lisibilité du matériel RMA est très importante. En ce sens, la taille de la police de caractères doit être adaptée selon le format, selon le destinataire (p. ex. plus grand pour le matériel patient) et selon certains types de médicaments (p. ex. caractères plus grands en cas de médicaments destinés à traiter un problème ophtalmologique).

B. Mentions standards

1. Mention standard RMA. Lorsque le matériel est destiné aux professionnels de santé, la « mention standard RMA » varie légèrement selon que les RMA concernent un médicament autorisé via la procédure centralisée

ou via la procédure nationale, décentralisée (DCP) ou de reconnaissance mutuelle (MRP). Une mention standard RMA différente doit être apposée sur tous les matériels RMA à l'attention des patients.

2. Mention standard invitant à lire le RCP ou la notice. Qu'il s'agisse de matériel RMA à destination des professionnels de santé ou des patients, le matériel doit inclure une mention invitant le destinataire à se reporter à ces documents afin d'obtenir une information complète.

3. Mention standard relative à la notification d'effets indésirables. Pour les matériels RMA à destination des professionnels de santé, une troisième mention doit être incluse dans le matériel, de préférence à la fin du document, concernant la notification des effets indésirables et des éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation du médicament.

C. Logos

Plusieurs logos doivent être apposés sur le matériel en respectant les emplacements préconisés par les lignes directrices de l'AFMPS. Ces éléments sont directement téléchargeables sur le site de l'AFMPS. Il s'agit notamment : (i) du logo RMA ; (ii) d'un triangle noir inversé (pour les médicaments faisant l'objet d'une surveillance particulière) ; (iii) d'un triangle « attention » destiné à mettre en évidence certains points très importants dans le matériel RMA ; (iv) d'un logo d'interdiction d'utilisation chez la femme enceinte ; ou (v) d'un logo de mise en garde en cas d'utilisation chez la femme enceinte.

IV. Types de matériel selon le destinataire envisagé

Les matériels RMA peuvent être destinés à un grand nombre de personnes et il convient de distinguer parmi les professionnels de santé (p. ex. médecins, pharmaciens, infirmiers) et les patients ou leur entourage. La structure du matériel RMA destiné aux professionnels de santé ou aux patients est détaillée dans les lignes directrices de l'AFMPS.

A. RMA à destination des professionnels de santé

Le matériel RMA à destination des professionnels de santé peut consister en une brochure, une carte, une lettre, un poster, une lettre (DHPC : *Dear Healthcare Professional Communication*), un matériel de démonstration ou encore un site internet.

Lorsque plusieurs matériels RMA sont jugés nécessaires, l'AFMPS recommande de les regrouper en un paquet dont la page de couverture doit également faire l'objet d'une approbation.

En ce qui concerne les DHPC, elles peuvent être approuvées : (i) soit par la Division Pharmacovigilance de l'AFMPS (en pratique, le plus souvent) pour les informations portant sur un risque d'effet indésirable ; (ii) soit par la Division Bon Usage. Dans ce cas, la DHPC est mentionnée dans le RMP comme RMA et/ou comme condition à l'AMM. Par exemple, il peut s'agir d'une information sur un risque de mauvais usage.

B. RMA à destination des patients

À l'instar de ce qui existe pour le matériel RMA destiné aux professionnels de santé, le matériel RMA destiné aux patients peut également prendre la forme d'une brochure, d'une carte, d'une vidéo, d'un site internet (à condition que l'accès soit réservé aux patients à qui le médicament est prescrit). En cas de pluralité de matériels RMA, il convient également de les regrouper.

V. Diffusion des RMA

Le dossier d'approbation contient également un plan de diffusion proposé par le titulaire de l'AMM. Ce plan doit mentionner le public à destination duquel est adressé le matériel. Les destinataires doivent correspondre avec ce qui est exigé dans les conditions ou par la Commission des médicaments. L'AFMPS invite notamment les titulaires d'AMM à préciser les spécialités des professionnels de santé qui recevront le matériel RMA.

Les lignes directrices de l'AFMPS indiquent que la distribution du matériel doit obligatoirement se faire par voie postale ou par *e-mail* pour les professionnels de santé qui ont donné leur accord pour recevoir l'information via ce canal. En revanche, la remise de matériel par des délégués du laboratoire pharmaceutique lors de leur visite aux professionnels de 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*.

Tous les professionnels de 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. La lettre indique également comment avoir accès au matériel RMA : soit le matériel complet est envoyé simultanément avec la lettre, soit il est indiqué dans la lettre que le matériel peut être consulté sur le site internet de l'AFMPS.

Les données relatives à la distribution du matériel doivent être correctement enregistrées par le titulaire de l'AMM pour pouvoir être contrôlées *a posteriori*.

VI. Responsabilité du titulaire de l'AMM

Le titulaire de l'AMM est responsable du contenu du matériel RMA et notamment de la concordance entre les différentes traductions des RMA telles qu'elles ont été approuvées. Si une erreur est constatée dans la traduction de ces documents, le titulaire est tenu de rectifier cette erreur sans délai. En outre, le titulaire doit, immédiatement après la constatation de l'erreur de traduction, notifier à l'AFMPS la traduction correcte des RMA approuvées. Pour des raisons de santé publique, les mesures imposées par l'AFMPS peuvent impliquer que la traduction corrigée soit approuvée dans un délai déterminé par l'AFMPS avant que ces RMA puissent accompagner la mise sur le marché du médicament.

Par ailleurs, pour les médicaments faisant l'objet de nombreuses variations, il est recom-

mandé d'attirer l'attention du professionnel de santé sur le fait que cette rubrique peut ne plus être à jour par rapport à la dernière version du RCP. Ce sont les raisons pour lesquelles, le titulaire de l'AMM est prié d'inviter le professionnel de santé à consulter la rubrique à jour dans la dernière version approuvée du RCP.

VII. Différences entre matériel RMA et matériel promotionnel

Le matériel RMA ne doit en aucun cas être assimilé et associé à du matériel promotionnel. C'est d'ailleurs l'un des aspects qui sera vérifié par l'AFMPS lors de l'évaluation du dossier d'approbation du matériel RMA.

À ce titre, l'envoi de matériels RMA associés à du matériel publicitaire n'est pas acceptable. Le titulaire d'AMM ne peut pas joindre au matériel RMA des messages, photos, slogans, images et logos à caractère promotionnel. Seuls les photos, dessins et illustrations nécessaires à la clarté et à la compréhension du message seront acceptés.

Pour éviter toute confusion avec l'envoi de matériel promotionnel, l'AFMPS, en concertation avec l'industrie pharmaceutique, a créé le logo orange (logo RMA) devant être apposé dans le coin supérieur gauche de l'enveloppe et de la lettre d'accompagnement des matériels RMA envoyés.

Article 6, § 1^{er} nonies

Après l'octroi de l'AMM, le ministre ou son délégué peut, selon la procédure fixée par le Roi, imposer au titulaire de l'AMM :

- a) l'obligation d'effectuer une étude de sécurité post-autorisation, notamment lorsqu'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par le médicament autorisé ;
- b) l'obligation d'effectuer une étude d'efficacité post-autorisation lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative.

Le titulaire de l'AMM inclut toute condition visée à l'alinéa 1^{er} dans son système de gestion des risques.

Le ministre ou son délégué informe l'EMA des AMM qu'il a octroyées en les assortissant de conditions en application du présent paragraphe.

Le Roi fixe les conditions et les modalités pour l'application du présent paragraphe.

Auteurs : Eveline Van Keymeulen, Jeanne Fabre (Latham & Watkins)

relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, *M.B.*, 22 décembre 2006

Références réglementaires

Belges

- Article 12^{sexies}, § 1^{er}, de la loi sur les médicaments du 25 mars 1964, *M.B.*, 17 avril 1964
- Articles 65^{ter}, 72^{quater} et 72^{quinquies} de l'arrêté royal du 14 décembre 2006

Européennes

- Articles 22^{bis}, 22^{ter} et 22^{quater} de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, *J.O.U.E.*, n° L 311, 28 novembre 2001, p. 67
- Chapitre 4 - Surveillance des études de