

METHODE DE TRAVAIL APRES L'ENTREE EN VIGUEUR DE LA LOI DU 1er MAI 2006 PORTANT REVISION DE LA LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Compassionate use (Usage compassionnel) & Medical Need Program (Programmes médicaux d'urgence)

(Une liste des abréviations est disponible en note de bas de page)¹

A. Introduction :

Dans le cadre de la transposition des Directives et Règlements européens « Pharmaceutical Package », l'article 83 du Règlement européen 726/2004 retient ici plus particulièrement notre attention. Il est relatif au «Compassionate Use».

En Belgique, avant l'entrée en vigueur de la loi du 1/5/2006 et de son arrêté d'exécution, ce que l'on appelle communément le *compassionate use*, c'est-à-dire la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament non encore disponible, à un ou plusieurs patients qui souffrent d'une maladie chronique ou grave et ne pouvant être traitée de manière satisfaisante par un médicament disponible, ne connaissait pas de cadre juridique.

Par cette nouvelle loi et ce nouvel AR, la Belgique a donc transposé le Règlement européen d'une part, mais a aussi créé, dans le respect de la réglementation européenne, un cadre législatif plus large notamment en développant ce que l'on appellera désormais les « programmes médicaux d'urgence », parallèlement aux programmes de Compassionate Use. **La différence essentielle entre ces deux types de programmes est que le Compassionnate Use concerne des médicaments qui ne possèdent pas encore d'AMM, au contraire du Medical Need Program qui concernera des médicaments possédant déjà une AMM pour une indication.**

B. Contexte réglementaire européen et belge :

Les notions de CU et de MNP couvrent des situations prévues à l'article 6 quater, § 1 points 2° et 3° de la loi sur les médicaments telle que récemment modifiée par la loi du 1/5/2006. Il s'agit d'exceptions au principe général contenu dans cette nouvelle loi puisqu'il s'agit de médicaments qui peuvent exceptionnellement être mis à la disposition de patients sans autorisation de mise sur le marché ou sans être sur le marché de manière effective pour une indication concernée.

Les articles 106 à 109 de l'arrêté royal du 14/12/2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire² forment l'exécution des dispositions reprises dans cet article 6 quater, § 1 aux points 2° et 3°, qui s'inscrivent dans le contexte de l'article 83 du Règlement 726/2004 du Parlement Européen, puisque ces cas de mise à disposition de médicaments à usage compassionnel et d'exécution de programmes médicaux d'urgence concernent des médicaments (ou une de leurs indications) en développement ou pour lesquels une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours, ou encore, est délivrée mais que le médicament n'est pas encore sur le marché de manière effective. Ceci ne peut se faire que pour les affections visées à l'article 83 du Règlement 726/2004, notamment les maladies chroniques et les maladies constituant une menace pour la vie.

Il faut encore préciser qu'un projet de « GUIDELINE ON COMPASSIONATE USE OF MEDICINAL PRODUCTS, PURSUANT TO ARTICLE 83 OF REGULATION (EC) No 726/2004" est en préparation au niveau européen. Néanmoins, le projet de guideline indique explicitement que l'implémentation de l'article 83 du Règlement 726/2004 du Parlement Européen reste de la compétence des Etats Membres. Ainsi, les dispositions et principes européens ne seront d'application que dans la mesure où ils sont repris par la réglementation belge (ex : avis du CHMP dans certains cas, documents à fournir dans le cadre du CU,...). C'est dans cet esprit que des conditions et modalités très strictes d'exécution sont exigées par le projet d'arrêté royal.

¹ CU : Compassionate Use

MNP : Medical Need Program

DGM : Direction Générale du Médicament

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Loi du 22/8/2002 relative aux droits du patient : il s'agit d'une loi publiée au MB 26/9/2002 : articles 12-15 : système de représentation du patient pour le consentement, en cas de minorité ou d'incapacité du patient.

² Moniteur Belge du 22/12/2006.

C. Quel est le service compétent à la DGM ?

Greet MUSCH
AFMPS - Research & Development Department
Eurostation Bloc 2 (08D 214)
Place Victor Horta 40 , bte 40
1060 Bruxelles
greet.musch@health.fgov.be
Tel: 32 2 524 80 65
Fax: 32 2 524 80 01

D. Q&A relatif au « compassionate use » (usage compassionnel) :

1° qu'est ce qu'un programme d'usage compassionnel (compassionate use - CU) ?

On entend par programme d'usage compassionnel, la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament pouvant entrer en ligne de compte pour la procédure centralisée³, à un groupe de patients souffrant soit d'une maladie chronique, soit d'une maladie qui affaiblit gravement la santé, soit d'une maladie constituant une menace pour la vie, et que la maladie dont question ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve sur le marché en Belgique et qui est autorisé pour le traitement de cette affection. Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 6 du règlement européen, soit être en cours d'essais cliniques.

2° quelle est la base légale du CU ?

- article 83 du Règlement européen 726/2004 + projet de guideline de l'EMA
- article 6 quater, § 1^{er}, point 2° de la loi du 25/3/1964 sur les médicaments
- articles 106-107 de l'arrêté royal du 14/12/2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire

3° quel est le statut du médicament utilisé dans le cadre d'un CU ?

Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, soit être en cours d'essais cliniques. **Le médicament concerné n'est donc pas encore autorisé pour aucune indication.**

Voyez en outre l'article 83 du Règlement européen 726/2004 qui vise les produits pouvant entrer en ligne de compte pour la procédure centralisée, ce qui peut être assez large (surtout en matière de compassionate use) s'il l'on se réfère à l'article 3 du Règlement européen (voir ci-dessus).

³ Article 3 du RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments : "1. *Aucun médicament figurant à l'annexe ne peut être mis sur le marché dans la Communauté sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par la Communauté conformément au présent règlement.*

2. *Tout médicament ne figurant pas à l'annexe peut faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par la Communauté conformément au présent règlement, si:*

a) *ce médicament contient une nouvelle substance active qui, à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, n'était pas autorisée dans la Communauté; ou*

b) *le demandeur démontre que ce médicament présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou que la délivrance d'une autorisation conformément au présent règlement présente, pour les patients ou du point de vue de la santé animale, un intérêt au niveau communautaire.*

Peuvent également faire l'objet d'une telle autorisation, les médicaments immunologiques vétérinaires visant des maladies animales soumises à des mesures communautaires de prophylaxie."

4° Le produit utilisé dans le CU est-il gratuit pour le patient ?

Le médicament qui fait l'objet d'un CU ne peut être vendu aux patients inclus dans ce programme, et ce pendant toute la durée du programme fixée par l'exécutant du programme.

Par ailleurs, l'emballage extérieur du médicament utilisé dans le cadre d'un CU doit porter la mention "*usage compassionnel - ne peut être vendu*" ou toute autre indication de signification analogue.

5° Comment démarrer un CU et quelle est la procédure à suivre ?

1) Conditions :

- a. Le médicament répond aux conditions visées à l'article 83 du Règlement européen 726/2004 qui vise les produits pouvant entrer en ligne de compte pour la procédure centralisée, ce qui peut être assez large s'il l'on se réfère à l'article 3 du Règlement européen (voir ci-dessus).
et
- b. Le patient est atteint d'une maladie chronique, d'une maladie qui affaiblit gravement la santé ou d'une maladie constituant une menace pour la vie et
- c. La maladie ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve dans le commerce et qui est autorisé pour le traitement de cette affection. (cf article 83 Règlement 726/2004). (Ainsi par exemple, une nouvelle forme pharmaceutique ne pourra pas faire l'objet d'un CU sauf s'il est prouvé que, pour l'indication visée, certains patients ne peuvent être traités de manière satisfaisante au moyen de la forme pharmaceutique déjà existante dans le commerce)et
- d. Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 6 du règlement européen, soit être en cours d'essais cliniques.

2) 2 étapes :

- a. mise sur pied du programme général
- b. acceptation d'un ou plusieurs patients particuliers

3) mise sur pied du programme général :

- a. *par qui ?* par la firme ayant développé le médicament en cours d'essai clinique ou faisant l'objet d'une demande d'AMM (ci-dessous, nous parlerons de la firme)
- b. *quand ?* A la demande d'un médecin ou de la propre initiative de la firme, en fonction des besoins des patients
- c. *comment ?*
 - i. demande d'un avis préalable à un Comité d'éthique⁴, choisi par la firme, accompagnée des documents suivants :
 1. un document qui décrit entre autres les critères selon lesquels le ou les patient(s) peuvent être inclus dans le programme, l'indication pour laquelle le médicament sera mis à disposition, la période pendant laquelle le programme a cours, la ventilation des frais de transport et d'administration, ainsi que les modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés seront traités.
 2. un document-type de consentement éclairé qui sera soumis par le médecin traitant aux patients entrant dans le programme.

⁴L'AR réfère à l'article 2,4°, al 2 de la loi du 7/5/2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. Il faut cependant noter que la loi du 13 décembre 2006 (M.B., 22/12/2006, 2^{ème} édition) introduit une modification à la loi du 7/5/2004 concernant les conditions d'agrément pour les comités d'éthique.

3. éventuellement les données mentionnées dans les lignes directrices détaillées relatives aux médicaments en vue d'un usage compassionnel publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière édition disponible.
- ii. Demande à introduire à la DGM accompagnée des mêmes documents que ceux envoyés au Comité d'éthique, auxquels il faut ajouter l'avis du Comité d'éthique consulté, dont il ressort que le médicament remplit les critères pour pouvoir être utilisé en vue d'un usage compassionnel. La demande d'exécution du programme contient également les données mentionnées dans les lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière édition disponible et est introduite conformément aux formulaires contenus dans ces lignes directrices détaillées.
 - iii. Sur base des lignes directrices visées plus haut, la DGM examine alors la nécessité ou non de transmettre la demande au Bureau Européen pour avis du CHMP et ce, le cas échéant, en concertation avec le demandeur et l'Agence européenne.
 1. si un avis est demandé au CHMP, le demandeur ne peut mettre le médicament à disposition en vue d'un usage compassionnel que pour autant que le CHMP ait fourni un avis positif et que la mise à disposition soit conforme aux modalités et aux conditions contenues dans cet avis.
 2. Dans les autres cas, sauf objection de la DGM dans les 2 semaines après la demande, le demandeur peut effectuer la mise à disposition du médicament en vue de l'usage compassionnel. Le Ministre peut imposer des conditions supplémentaires.
 - iv. La firme informe le médecin qui en fait la demande de l'existence ou de la mise sur pied du programme d'usage compassionnel et de ses modalités d'application.
- d. *archivage* : La firme conserve une copie des documents aux fins de la vérification du respect des conditions ci-dessus. Ces documents sont conservés durant 10 ans.

4) acceptation d'un ou plusieurs patients particuliers :

- a. *par qui* ? par la firme ayant mis sur un pied un CU
- b. *quand* ? lorsqu'un médecin introduit une demande auprès de la firme, afin de laisser entrer un ou plusieurs de ses patients dans ce programme.
- c. *comment* ?
 - i. une demande écrite du médecin, par patient, adressée à la firme, où le médecin déclare :
 - être conscient de se charger personnellement de la responsabilité en ce qui concerne l'utilisation d'un médicament non (encore) autorisé;
 - que la maladie pour laquelle le médicament sera administré est soit une maladie chronique, soit une maladie qui affaiblit gravement la santé, soit une maladie constituant une menace pour la vie, et que la maladie ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve sur le marché en Belgique et qui est autorisé pour le traitement de cette affection; le médecin traitant donne une description de la maladie;
 - qu'il informera le patient concerné ou son représentant de manière claire et complète conformément à la loi du 22 août 2002⁵ relative aux droits du patient de toutes les modalités du programme d'usage compassionnel;

⁵ Loi du 22/8/2002 relative aux droits du patient, MB 26/9/2002 : articles 12-15 : système de représentation du patient pour le consentement, en cas de minorité ou d'incapacité du patient.

- qu'à l'aide du document-type de consentement éclairé et écrit, il demandera le consentement écrit du patient ou de son représentant, à la participation à ce programme d'usage compassionnel le plus tôt possible et au plus tard avant le début du traitement par le médicament concerné dans le cadre du programme d'usage compassionnel.
 - ii. Pour chaque demande individuelle qui lui est adressée, la firme vérifie la conformité avec son programme. Elle informe le plus tôt possible le médecin traitant de sa décision d'accepter ou non le patient concerné par sa demande.
 1. En cas de refus, les raisons en sont exposées.
 2. Si la décision de la firme est positive, il met le médicament à la disposition du médecin traitant selon les modalités établies par lui et communiquées au médecin traitant. La firme prend soin de mentionner sur l'emballage extérieur du médicament utilisé la mention "*usage compassionnel - ne peut être vendu*" ou toute autre indication de signification analogue.
- e. *archivage* : La firme conserve une copie des documents qui attestent que le médecin traitant a respecté ses obligations. Ces documents sont conservés durant 10 ans.
- f. Durée du programme : conformément à l'article 83 du Règlement 726/2004 du Parlement Européen, dans la mesure où un programme a été mis en place à titre d'usage compassionnel, le demandeur veille à ce que les patients qui y participent aient également accès au nouveau médicament pendant la période courant entre la délivrance de l'autorisation et la mise sur le marché. Lorsque le produit faisant l'objet du programme obtient son AMM, le programme de CU peut être poursuivi pour les patients qui y sont inclus sans qu'il soit nécessaire d'initier un MNP. Pour l'inclusion éventuelles de nouveaux patients après l'octroi de l'AMM (et avant la mise sur le marché effective), il sera par contre nécessaire de mettre en place un MNP (voir ci-après) et de procéder donc à une double notification DGM/Comité d'éthique.
- g. Modifications substantielles : Chaque modification substantielle au programme doit être demandée conformément aux mêmes conditions. (Néanmoins, en principe, seul le dossier initial fera l'objet d'un envoi éventuel au CHMP, pas les amendements). Elles devront être envoyées à la DGM et soumises pour avis au Comité d'éthique ayant traité le programme initial. Une modification substantielle est une modification au programme qui concerne la sécurité ou l'intégrité physique ou mentale du patient, le déroulement du programme ou la qualité ou la sécurité du médicament en vue d'un usage compassionnel.

5) Faut-il un protocole ?

Un protocole à proprement parler n'est pas nécessaire puisqu'il ne s'agit pas d'expérimentation sur la personne humaine mais il faut introduire un document qui décrit entre autres les critères selon lesquels le ou les patient(s) peuvent être inclus, l'indication pour laquelle le médicament sera mis à disposition, la période pendant laquelle le programme a cours, la ventilation des frais de transport et d'administration, ainsi que les modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés seront traités. La demande d'exécution du programme contient également les données mentionnées dans les lignes directrices détaillées relatives aux médicaments en vue d'un usage compassionnel publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière édition disponible et est introduite conformément aux formulaires contenus dans ces lignes directrices détaillées. La firme a la possibilité de revoir le programme lorsque de nouvelles données scientifiques à ce sujet viennent à être connues.

6) Etiquetage :

L'étiquetage de médicaments en vue d'un usage compassionnel doit satisfaire au moins aux dispositions de l'article 20, f), de l'arrêté royal du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. En outre, l'emballage extérieur de médicaments mis à la disposition des médecins dans le cadre de l'exécution d'un programme relatif à la

mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel doit porter la mention "usage compassionnel - ne peut être vendu" ou une autre indication de signification analogue.

6° Quid en cas d'urgence ?

A titre exceptionnel, en cas d'urgence motivée par le fait que, sans un traitement adapté, on peut estimer que le décès du patient aura lieu à brève échéance ou que le risque de séquelles suite à l'absence de traitement sera plus important que le risque de séquelles suite à l'initiation du traitement proposé dans le cadre du programme médical d'urgence concerné, il peut être dérogé à la procédure normale, sans préjudice de l'application de la loi du 22 août 2002.

1) mise sur pied du programme général :

- a. *par qui ?* par la firme ayant développé le médicament en cours d'essai clinique ou faisant l'objet d'une demande d'AMM (ci-dessous, nous parlerons de la firme)
- b. *quand ?* A la demande urgente d'un médecin ou de la propre initiative de la firme, en fonction des besoins des patients
- c. *comment ?*
 - i. La firme notifie à la DGM et à un comité d'éthique l'application d'un programme d'usage compassionnel, accompagnée des éléments motivant l'urgence.
 - ii. La firme informe le médecin qui en fait la demande de l'existence ou de la mise sur pied du programme d'usage compassionnel et de ses modalités d'application.
- d. *archivage :* La firme conserve une copie des documents aux fins de la vérification du respect des conditions ci-dessus. Ces documents sont conservés durant 10 ans

2) acceptation d'un ou plusieurs patients particuliers :

- a. *par qui ?* par la firme ayant mis sur un pied en urgence un CU
- b. *quand ?* lorsqu'un médecin introduit une demande urgente auprès de la firme du médicament concerné, afin de laisser entrer un ou plusieurs de ses patients dans ce programme.
- c. *comment ?*
 - i. la firme et le médecin traitant se mettent d'accord sur les modalités en fonction de l'urgence à laquelle ils sont confrontés en ce qui concerne le patient qui doit être traité
 - ii. en tout état de cause, le médecin traitant informe le patient concerné ou son représentant de manière claire et complète conformément à la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient de toutes les modalités du programme médical d'urgence, le plus tôt possible et au plus tard avant le début du traitement par le médicament concerné dans le cadre du programme d'usage compassionnel.
- d. *archivage :* La firme conserve une copie des documents qui attestent que le médecin traitant a respecté ses obligations. Ces documents sont conservés durant 10 ans.

E. Q&A relatif au Medical Need Program (Programme médical d'urgence) :

1° qu'est ce qu'un programme médical d'urgence (Medical Need Program - MNP)?

Par « programmes médicaux d'urgence », on entend la mise à disposition d'un médicament à usage humain afin d'aller à la rencontre des besoins médicaux au profit de patients souffrant d'une maladie chronique, d'une maladie qui affaiblit gravement la santé ou d'une maladie constituant une menace pour la vie, et qui ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve dans le commerce et qui est autorisé pour le traitement de cette affection. Le médicament à usage humain concerné doit avoir fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché mais l'indication pour le traitement de cette affection n'est toutefois pas autorisée ou le médicament à usage humain n'est pas encore sur le marché de manière effective avec cette indication autorisée.

2° quelle est la base légale du MNP ?

- article 83 du Règlement européen 726/2004 + projet de guideline de l'EMA
- article 6 quater, § 1^{er}, point 3° de la loi du 25/3/1964 sur les médicaments
- articles 108-109 de l'arrêté royal du 14/12/2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire

3° quel est le statut du médicament utilisé dans le cadre d'un MNP ?

Le médicament à usage humain concerné doit avoir fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché mais l'indication pour le traitement de l'affection visée n'est toutefois pas autorisée ou le médicament à usage humain n'est pas encore sur le marché avec cette indication autorisée.

Trois situations peuvent donner lieu à un MNP : lorsqu'un médicament a obtenu une AMM dans une indication au moins, un MNP pourra être mis sur pied pour une indication de ce médicament

- 1) si une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours d'examen pour cette indication ou
- 2) si l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication est octroyée mais que le médicament à usage humain n'est pas encore mis sur le marché de manière effective avec cette indication (on vise donc aussi ici la période s'écoulant entre l'octroi de l'AMM et la détermination du remboursement pour cette indication, même si le médicament est déjà sur le marché pour d'autres indications et que les notices scientifique et publique ont déjà été adaptées), (on vise aussi un médicament qui aurait obtenu une AMM pour une première indication et qui ne serait pas encore sur le marché pour aucune indication) ou
- 3) si les essais cliniques y afférents sont encore en cours ou si des essais cliniques ont été réalisés démontrant la pertinence de l'usage du médicament à usage humain pour le traitement de l'affection concernée.

4° Le produit utilisé dans le MNP est-il gratuit pour le patient ?

Le médicament qui fait l'objet d'un MNP ne peut être vendu aux patients inclus dans ce programme, et ce pendant toute la durée du programme fixée par l'exécutant du programme.

Par ailleurs, l'emballage extérieur du médicament utilisé dans le cadre d'un MNP doit porter la mention "MNP - ne peut être vendu" ou toute autre indication de signification analogue.

5° Comment démarrer un MNP et quelle est la procédure à suivre ?

- 1) Conditions : (voir ci-dessus : points 1 et 3)
 - a. Le médicament concerné doit entrer dans une des 3 situations ci-dessus rappelées et
 - b. Le patient est atteint d'une maladie chronique, d'une maladie qui affaiblit gravement la santé ou d'une maladie constituant une menace pour la vie et
 - c. La maladie ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve dans le commerce et qui est autorisé pour le traitement de cette affection. (cf article

83 Règlement 726/2004). (Ainsi par exemple, une nouvelle forme pharmaceutique ne pourra pas faire l'objet d'un MNP sauf s'il est prouvé que, pour l'indication visée, certains patients ne peuvent être traités de manière satisfaisante au moyen de la forme pharmaceutique déjà existante dans le commerce)et

- d. Le médicament à usage humain concerné doit avoir fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché mais l'indication pour le traitement de cette affection n'est toutefois pas autorisée ou le médicament à usage humain n'est pas encore sur le marché de manière effective avec cette indication autorisée.

2) 2 étapes :

- a. mise sur pied du programme général
- b. acceptation d'un ou plusieurs patients particuliers

3) mise sur pied du programme général :

- a. *par qui ?* par le titulaire d'une AMM
- b. *quand ?* A la demande d'un médecin ou de la propre initiative du titulaire de l'AMM, en fonction des besoins des patients
- c. *comment ?*
 - i. Notification préalable à un Comité d'éthique⁶ choisi par la firme, accompagnée des documents suivants :
 - 1. un document qui décrit entre autres les critères selon lesquels le ou les patient(s) peuvent être inclus dans le programme, l'indication pour laquelle le médicament sera mis à disposition, la période pendant laquelle le programme a cours, la ventilation des frais de transport et d'administration, ainsi que les modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés seront traités.
 - 2. un document-type de consentement éclairé qui sera soumis par le médecin traitant aux patients entrant dans le programme.
 - ii. Notification préalable à la DGM accompagnée des mêmes documents que ceux envoyés au Comité d'éthique et mentionnant le nom du Comité d'éthique choisi.
 - iii. Sauf objections dans les 2 semaines qui suivent cette double notification, soit de la part du comité d'éthique, soit de la part du Ministre, le titulaire de l'AMM du médicament concerné peut effectuer le programme. Ce délai n'est pas d'application pour les cas où le programme concerne une indication pour laquelle l'AMM a été octroyée mais le médicament n'est pas encore effectivement sur le marché avec cette indication (2^{ème} situation visée supra au point 3°). Dans ces derniers cas, le programme peut débuter dès la notification.
 - iv. Le titulaire de l'AMM du médicament concerné informe le médecin qui en fait la demande de l'existence ou de la mise sur pied du programme médical d'urgence et de ses modalités d'application.

d. *archivage :* le titulaire de l'AMM du médicament concerné conserve une copie des documents aux fins de la vérification du respect des conditions ci-dessus. Ces documents sont conservés durant 10 ans

4) acceptation d'un ou plusieurs patients particuliers :

- a. *par qui ?* par le titulaire d'une AMM ayant mis sur un pied un MNP

⁶Cf ci-dessus dans le CU.

- b. *quand ?* lorsqu'un médecin introduit une demande auprès du titulaire de l'AMM du médicament concerné, afin de laisser entrer un ou plusieurs de ses patients dans ce programme.
- c. *comment ?*
- i. une demande écrite du médecin, par patient, adressée au titulaire de l'AMM, où le médecin déclare :
 - être conscient de se charger personnellement de la responsabilité en ce qui concerne l'utilisation non (encore) autorisée du médicament concerné ou de l'utilisation non encore sur le marché du médicament avec l'indication concernée;
 - que la maladie pour laquelle le médicament sera administré est soit une maladie chronique, soit une maladie qui affaiblit gravement la santé, soit une maladie constituant une menace pour la vie, et que la maladie ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve sur le marché en Belgique et qui est autorisé pour le traitement de cette affection; le médecin traitant donne une description de la maladie;
 - qu'il informera le patient concerné ou son représentant de manière claire et complète conformément à la loi du 22 août 2002⁷ relative aux droits du patient de toutes les modalités du programme médical d'urgence ;
 - qu'à l'aide du document-type de consentement éclairé et écrit, il demandera le consentement écrit du patient ou de son représentant, à la participation à ce programme médical d'urgence le plus tôt possible et au plus tard avant le début du traitement par le médicament concerné dans le cadre du programme médical d'urgence.
 - ii. Pour chaque demande individuelle qui lui est adressée, le titulaire de l'AMM vérifie la conformité avec son programme. Il informe le plus tôt possible le médecin traitant de sa décision d'accepter ou non le patient concerné par sa demande.
 1. En cas de refus, les raisons en sont exposées.
 2. Si la décision du titulaire de l'AMM du médicament concerné est positive, il met le médicament à la disposition du médecin traitant selon les modalités établies par lui et communiquées au médecin traitant. Le titulaire de l'AMM prend soin de mentionner sur l'emballage extérieur du médicament utilisé la mention "*MNP - ne peut être vendu*" ou toute autre indication de signification analogue.
- d. *archivage* : Le titulaire de l'AMM du médicament concerné conserve une copie des documents qui attestent que le médecin traitant a respecté ses obligations. Ces documents sont conservés durant 10 ans.
- e. *Durée* : celle-ci doit être précisée dans le programme de base.
- f. *Modifications substantielles* : Chaque modification substantielle au programme doit être demandée conformément aux mêmes conditions. Elles devront être notifiées à la DGM et au Comité d'éthique ayant traité le programme initial. Une modification substantielle est une modification au programme qui concerne la sécurité ou l'intégrité physique ou mentale du patient, le déroulement du programme ou la qualité ou la sécurité du médicament concerné.

5) Faut-il un protocole ?

Un protocole à proprement parler n'est pas nécessaire puisqu'il ne s'agit pas d'expérimentation sur la personne humaine mais il faut introduire un document qui décrit entre autres les critères selon lesquels le ou les patient(s) peuvent être inclus, l'indication pour laquelle le médicament sera mis à disposition, la période pendant laquelle le programme a cours, la ventilation des frais de transport et d'administration, ainsi que les modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés seront traités. Le titulaire de l'AMM a la possibilité de revoir le programme lorsque de nouvelles données scientifiques à ce sujet viennent à être connues.

⁷ Loi du 22/8/2002 relative aux droits du patient, MB 26/9/2002 : articles 12-15 : système de représentation du patient pour le consentement, en cas de minorité ou d'incapacité du patient.

6) Etiquetage :

L'étiquetage de médicaments destinés à être utilisés dans le cadre d'un programme médical d'urgence doit soit être conforme à l'étiquetage du médicament tel qu'il est mis sur le marché soit satisfaire au moins aux dispositions de l'article 20, f) de l'arrêté royal du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. En outre, l'emballage extérieur de médicaments mis à la disposition de médecins dans le cadre de l'exécution de programmes médicaux d'urgence doit porter la mention "*MNP - ne peut être vendu*" ou toute autre indication de signification analogue.

6° Quid en cas d'urgence ?

A titre exceptionnel, en cas d'urgence motivée par le fait que, sans un traitement adapté, on peut estimer que le décès du patient aura lieu à brève échéance ou que le risque de séquelles suite à l'absence de traitement sera plus important que le risque de séquelles suite à l'initiation du traitement proposé dans le cadre du programme médical d'urgence concerné, il peut être dérogé à la procédure normale, sans préjudice de l'application de la loi du 22 août 2002.

1) mise sur pied du programme général :

- a. *par qui ?* par le titulaire d'une AMM
- b. *quand ?* A la demande urgente d'un médecin ou de la propre initiative du titulaire de l'AMM, en fonction des besoins des patients
- c. *comment ?*
 - i. le titulaire de l'AMM notifie à la DGM et à un comité d'éthique l'application d'un programme médical d'urgence, accompagnée des éléments motivant l'urgence.
 - ii. Le titulaire de l'AMM du médicament concerné informe le médecin qui en fait la demande de l'existence ou de la mise sur pied du programme médical d'urgence et de ses modalités d'application.
- d. *archivage :* le titulaire de l'AMM du médicament concerné conserve une copie des documents aux fins de la vérification du respect des conditions ci-dessus. Ces documents sont conservés durant 10 ans

2) acceptation d'un ou plusieurs patients particuliers :

- a. *par qui ?* par le titulaire d'une AMM ayant mis sur un pied en urgence un MNP
- b. *quand ?* lorsqu'un médecin introduit une demande auprès du titulaire de l'AMM du médicament concerné, afin de laisser entrer un ou plusieurs de ses patients dans ce programme.
- c. *comment ?*
 - iii. le titulaire de l'AMM et le médecin traitant se mettent d'accord sur les modalités en fonction de l'urgence à laquelle ils sont confrontés en ce qui concerne le patient qui doit être traité
 - iv. en tout état de cause, le médecin traitant informe le patient concerné ou son représentant de manière claire et complète conformément à la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient de toutes les modalités du programme médical d'urgence, le plus tôt possible et au plus tard avant le début du traitement par le médicament concerné dans le cadre du programme médical d'urgence.
- d. *archivage :* Le titulaire de l'AMM du médicament concerné conserve une copie des documents qui attestent que le médecin traitant a respecté ses obligations. Ces documents sont conservés durant 10 ans.

F Quel est le rôle du médecin traitant ?

Le médecin traitant recueille le consentement écrit du patient ou de son représentant conformément aux dispositions de la loi du 22 août 2002 susmentionnée, le plus tôt possible et au plus tard avant le début du

traitement par le médicament concerné dans le cadre du programme d'usage compassionnel ou le programme médical d'urgence.

Le médecin traitant conserve une copie des documents relatifs au MNP ou au CU aux fins de la vérification du respect de ses obligations. Ces documents sont conservés durant 10 ans.

G Qui est responsable pour les assurances ?

Les principes généraux en matière de responsabilité⁸ sont applicables. Chacun est responsable des actes qu'il pose. Ainsi par exemple le titulaire de l'AMM / la firme est responsable pour les actes qu'il/elle pose lors de l'établissement du programme et de ses modalités (il faut notamment respecter les conditions réglementaires de mise sur pied du programme, notamment en ce qui concerne le cas échéant le respect des recommandations européennes imposées par le CHMP ou la DGM, l'avis ou la notification à un comité d'éthique, la notification à la DGM ...); lors de l'acceptation ou du refus d'inclure un patient dans le programme, le titulaire de l'AMM est aussi responsable de la vérification de la conformité de la demande qu'il reçoit avec le programme mis sur pied, et ce sur base des informations qui lui sont communiquées par le médecin traitant.

L'arrêté royal précise explicitement que le médecin traitant se charge personnellement de la responsabilité en ce qui concerne l'utilisation d'un médicament non (encore) autorisé ou d'une utilisation non (encore) autorisée du médicament concerné ou de l'utilisation non encore sur le marché du médicament avec l'indication concernée.

H. Publicité et information :

Les règles relatives à l'information et à la publicité en matière de médicaments sont d'application (cf Loi du 25/3/1964 sur les médicaments et AR du 7/4/1995 relatif à l'information et à la publicité concernant les médicaments à usage humain).

I. Pharmacovigilance :

Il n'y a pas de règles spécifiques. Les principes généraux en matière de pharmacovigilance pour les médicaments avant ou après AMM s'appliquent.

J. Entrée en vigueur :

L'arrêté royal du 14/12/2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire a été publié dans le Moniteur Belge du 22/12/2006 et est entré en vigueur le 1/1/2007.

28/12/2006

⁸ articles 1382 et suivants du Code civil.