



RAAD VAN STATE
afdeling Wetgeving

CONSEIL D'ÉTAT
section de législation

advies 62.759/3
van 2 februari 2018

avis 62.759/3
du 2 février 2018

over

sur

een ontwerp van koninklijk
besluit 'tot wijziging van
artikel 65*quater* van het
koninklijk besluit van
14 december 2006 betreffende
geneesmiddelen voor menselijk
en diergeneeskundig gebruik'

un projet d'arrêté royal
'modifiant l'article 65*quater* de
l'arrêté royal du
14 décembre 2006 relatif aux
médicaments à usage humain
et vétérinaire'

Op 27 december 2017 is de Raad van State, afdeling Wetgeving, door de Minister van Volksgezondheid verzocht binnen een termijn van dertig dagen, verlengd tot 2 februari 2018, een advies te verstrekken over een ontwerp van koninklijk besluit ‘tot wijziging van artikel 65^{quater} van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik’.

Het ontwerp is door de derde kamer onderzocht op 23 januari 2018. De kamer was samengesteld uit Jo BAERT, kamervoorzitter, Jeroen VAN NIEUWENHOVE en Koen MUYLLE, staatsraden, Jan VELAERS en Bruno PEETERS, assessoren, en Annemie GOOSSENS, griffier.

Het verslag is uitgebracht door Rein THIELEMANS, eerste auditeur.

De overeenstemming tussen de Franse en de Nederlandse tekst van het advies is nagezien onder toezicht van Jeroen VAN NIEUWENHOVE, staatsraad.

Het advies, waarvan de tekst hierna volgt, is gegeven op 2 februari 2018.

*

Le 27 décembre 2017, le Conseil d'État, section de législation, a été invité par la Ministre de la Santé publique à communiquer un avis, prorogé jusqu'au 2 février 2018, dans un délai de trente jours, sur un projet d'arrêté royal ‘modifiant l'article 65^{quater} de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire’.

Le projet a été examiné par la troisième chambre le 23 janvier 2018. La chambre était composée de Jo BAERT, président de chambre, Jeroen VAN NIEUWENHOVE et Koen MUYLLE, conseillers d'État, Jan VELAERS et Bruno PEETERS, assesseurs, et Annemie GOOSSENS, greffier.

Le rapport a été présenté par Rein THIELEMANS, premier auditeur.

La concordance entre la version française et la version néerlandaise de l'avis a été vérifiée sous le contrôle de Jeroen VAN NIEUWENHOVE, conseiller d'État.

L'avis, dont le texte suit, a été donné le 2 février 2018.

*

1. Met toepassing van artikel 84, § 3, eerste lid, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, heeft de afdeling Wetgeving zich toegespitst op het onderzoek van de bevoegdheid van de steller van de handeling, van de rechtsgrond, alsmede van de vraag of aan de te vervullen vormvereisten is voldaan.

*

STREKKING VAN HET ONTWERP

2. Luidens artikel 6, § 1*octies*, vierde lid, van de wet van 25 maart 1964 ‘op de geneesmiddelen’ (hierna: de geneesmiddelenwet) kunnen de voorwaarden die aangaande geneesmiddelen voor menselijk gebruik door de minister bevoegd voor volksgezondheid (hierna: de minister) of zijn afgevaardigde aan een vergunning voor het in de handel brengen kunnen worden verbonden, inhouden dat het in de handel brengen van het geneesmiddel gepaard moet gaan met educatief of informatief materiaal, programma’s of diensten bestemd met name voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg of patiënten. In dat geval moeten dat materiaal, deze programma’s of deze diensten (hierna: *Additional Risk Minimization Activities*, kortweg RMA) voor de verspreiding ervan ter goedkeuring worden voorgelegd aan de minister of zijn afgevaardigde, volgens een door de Koning vastgelegde procedure. Dit geldt tevens voor vergunningen voor het in de handel brengen die werden verleend door de Europese Commissie en waaraan dergelijke voorwaarden zijn verbonden. Bij artikel 6, § 1*octies*, zesde lid, van de geneesmiddelenwet wordt de Koning gemachtigd om de voorwaarden en de nadere regels vast te leggen voor de toepassing van onder meer de voormelde wetsbepaling.

Artikel 65*quater* van het koninklijk besluit van 14 december 2006 ‘betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik’ bevat de nadere regels ter uitvoering van deze wetsbepalingen.

Het voor advies voorgelegde ontwerp van koninklijk besluit strekt ertoe artikel 65*quater* te vervangen.

RECHTSGROND

3. Het ontworpen besluit vindt in beginsel rechtsgrond in artikel 6, § 1*octies*, vierde en zesde lid, van de geneesmiddelenwet, onder voorbehoud van wat volgt.

In het ontworpen artikel 65*quater*, § 4, zesde lid, wordt bepaald dat indien een aanvraag tot goedkeuring van een RMA wordt afgewezen en de aanvraag betrekking had op reeds in de handel gebrachte geneesmiddelen, de minister of zijn afgevaardigde maatregelen kunnen nemen met het oog op de bescherming van de volksgezondheid, eventueel in afwachting van een nieuwe aanvraag tot goedkeuring. Met betrekking tot de draagwijdte van de beoogde maatregelen verklaarde de gemachtigde het volgende:

“Dit heeft enkel betrekking op de maatregelen vervat in art. 8 en art. 8*bis* (naargelang het geval) van de Geneesmiddelenwet – de Minister of zijn afgevaardigde krijgt derhalve geen nieuwe bevoegdheden. Het is daarbij vooral de bedoeling om art. 8*bis*

toe te passen, aangezien deze uitdrukkelijk voorziet in de mogelijkheid om maatregelen te nemen indien aan de voorwaarden van art. 6, § 1*octies* niet is voldaan. (Zie art. 8*bis*, lid 1, f) van de Geneesmiddelenwet. Dit blijkt evenwel onvoldoende duidelijk uit de tekst van het ontwerp. Ik stel voor om uitdrukkelijk toe te voegen dat zulks ‘overeenkomstig de bepalingen van artikel 8 of artikel 8*bis* van de wet’ dient te gebeuren.”

Het loutere gegeven van de afwijzing van een aanvraag tot goedkeuring van een RMA volstaat op zich niet om de maatregelen vermeld in artikel 8 van de geneesmiddelenwet te nemen. Ook voor artikel 8*bis* van de geneesmiddelenwet staat niet bij voorbaat vast dat de afwijzing van zo’n aanvraag steeds gelijkgesteld kan worden met de hypothese vermeld in artikel 8*bis*, eerste lid, f), van de geneesmiddelenwet.

Om duidelijk tot uiting te laten komen dat de toepassing van de artikelen 8 en 8*bis* van de geneesmiddelenwet enkel mogelijk is indien aan de toepassingsvoorwaarden ervan is voldaan en er dus eigenlijk enkel wordt herinnerd aan de mogelijkheid om die wetsbepalingen toe te passen, zou de derde zin van het ontworpen artikel 65*quater*, § 4, zesde lid, beter worden weggelaten en zouden aan de eerste zin de woorden “, onverminderd de toepassing van de artikelen 8 en 8*bis* van de wet op de geneesmiddelen” moeten worden toegevoegd.

ALGEMENE OPMERKINGEN

4.1. In advies 51.203/1*bis* van 24 april 2012 over een voorontwerp dat onder meer heeft geleid tot artikel 6, § 1*octies*, vierde lid, van de geneesmiddelenwet, heeft de Raad van State het volgende voorbehoud geformuleerd aangaande de verenigbaarheid van de aangehaalde wetsbepaling met richtlijn 2001/83/EG¹ en met verordening (EG) nr. 726/2004²:

“Bij richtlijn 2001/83/EG werd de regeling inzake vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik in beginsel geharmoniseerd met het oog op het vrij verkeer van goederen. Zoals de ontworpen bepaling thans is opgevat, zou de goedkeuring van dergelijk materiaal of van dergelijke programma’s of diensten kunnen worden geweigerd om verscheidene redenen, die niet noodzakelijk verband houden met het veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel.

Dienaangaande moet rekening worden gehouden met de richtsnoeren³ die de Commissie heeft vastgesteld op grond van het vroegere artikel 106 (thans de artikelen 108 en 108*bis*) van richtlijn 2001/83/EG en van artikel 26 van verordening (EG) nr. 726/2004⁴, waaruit kan worden opgemaakt dat dergelijk materiaal of dergelijke programma’s of diensten ‘should be in strict compliance with the contents of

¹ Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 ‘tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik’.

² Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 ‘tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau’.

³ Voetnoot 3 uit het geciteerde advies: *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*, vol. 9A, raadpleegbaar op ec.europa.eu/health/documents/eudralex.

⁴ Voetnoot 4 uit het geciteerde advies: Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 ‘tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau’.

the [Summary of Product Characteristics] and the Package Leaflet and must be agreed with the Competent Authority' (blz. 53). Hieruit kan worden afgeleid dat een goedkeuring van materiaal, programma's of diensten, zoals die waarin de ontworpen bepaling voorziet, door de Commissie in overeenstemming werd geacht met de relevante Europese regelgeving. De beoordelingsbevoegdheid die door de ontworpen bepaling aan de minister of aan zijn afgevaardigde wordt toegekend, kan evenwel enkel ingepast worden in deze regelgeving indien ze beperkt is tot de mate waarin het veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel moet worden gewaarborgd. Een gebeurlijke weigering van goedkeuring door de minister of zijn afgevaardigde kan bijgevolg enkel gesteund zijn op de vaststelling dat het materiaal of de programma's of diensten niet voldoen aan de vereisten inzake het veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel waarop ze betrekking hebben.”⁵

4.2. De beoordelingsgronden voor RMA's worden bepaald in het ontworpen artikel 65*quater*, § 4, eerste lid. Daarbij wordt nagegaan of de RMA's in overeenstemming zijn met de samenvatting van de kenmerken van het product, de bijsluiter of andere in het kader van de vergunning voor het in handel brengen van het geneesmiddel goedgekeurde elementen, of ze aan alle voorwaarden van de vergunning voldoen, of ze noodzakelijk, afdoende en geschikt zijn om een veilig of doeltreffend gebruik van geneesmiddelen te bevorderen overeenkomstig het risicomangementplan, of ze geen reclame of promotie vormen voor het betrokken geneesmiddel, zoals bedoeld bij de artikelen 9, 10 en 12 van de geneesmiddelenwet, en of ze in overeenstemming zijn met de nationale en Europese aanbevelingen ter zake.

Met de twee eerstgenoemde beoordelingsgronden wordt louter het toezicht op de naleving van de vergunningsvoorwaarden beoogd. Deze evidente beoordelingsgronden doen geen probleem rijzen aangaande de verenigbaarheid ervan met richtlijn 2001/83/EG en met verordening (EG) nr. 726/2004. De derde beoordelingsgrond is eveneens verenigbaar met de zo-even vermelde richtlijn, zoals kan worden afgeleid uit het voormelde advies 51.203/1*bis*. De vierde beoordelingsgrond kan als dusdanig niet in verband worden gebracht met enige richtlijnbeepaling, maar hij wordt wel vermeld in de nieuwe versie van de richtsnoeren⁶, die in de plaats zijn gekomen van de richtsnoeren waarvan gewag werd gemaakt in advies 51.203/1*bis*.

Over de vijfde beoordelingsgrond verklaarde de gemachtigde het volgende:

“Zie hieromtrent hoger – het betreft de op grond van (o.a.) art. 108*bis*, a) van de richtlijn 2001/83/EG uitgevaardigde aanbevelingen. Dit betreft specifiek de reeds geciteerde GVP guidelines. Daarnaast zijn er nog geneesmiddel-specifieke guidelines die worden uitgevaardigd door het EMA, zoals deze voor bv. Valproate^[7], dewelke uitgevaardigd worden in het kader van de referral procedure]. Tot slot zijn er nog

⁵ Adv.RvS 51.203/1*bis* van 24 april 2012 over een voorontwerp dat heeft geleid tot de wet van 3 augustus 2012 ‘tot wijziging van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen’, *Parl.St.* Kamer 2011-12, nr. 53-2322/001, 57.

⁶ *Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP)* van het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA), meer bepaald module V (*Risk management systems (Rev 2)*) van 28 maart 2017 (EMA/838713/2011 Rev 2), p. 10, 13 en 20; module XVI (*Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2)*) van 28 maart 2017 (EMA/204715/2012 Rev 2), p. 6 en 9 en addendum I bij module XVI (*Educational materials*) van 8 december 2015 (EMA/61341/2015), p. 2 en 5. Deze teksten zijn beschikbaar op www.ema.europa.eu.

⁷ Zie http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related-substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.

ationale richtsnoeren,^[8] die worden gepubliceerd op de website van het Agentschap (...).”

De specifieke *referrals*, waarnaar de gemachtigde verwijst, blijken te zijn gesteund op uiteenlopende Europeesrechtelijke bepalingen op grond van dewelke het Europees Geneesmiddelenbureau zich uitspreekt over bepaalde vraagstukken met het oog op een geharmoniseerde stellingname voor de hele Unie.⁹ De nationale richtsnoeren waarnaar de gemachtigde verwijst, blijken vooral technische richtlijnen te zijn voor de presentatie van het RMA.

4.3. Uit dit alles volgt dat de ontworpen bepaling in overeenstemming is met richtlijn 2001/83/EG en met verordening (EG) nr. 726/2004, gelezen in samenhang met de voormelde richtsnoeren. Wel is vereist, ter wille van de rechtszekerheid, dat in het ontworpen artikel 65*quater*, § 4, eerste lid, 5°, nauwkeuriger wordt omschreven om welke aanbevelingen het gaat en waar ze kunnen worden geraadpleegd.

ONDERZOEK VAN DE TEKST

Artikel 1

5. In het ontworpen artikel 65*quater*, § 1, eerste lid, zou beter tot uiting moeten komen dat de vereiste goedkeuring van de RMA's bij de wet is voorgeschreven en dat die verplichting niet uit de ontworpen bepaling voortvloeit. Dat kan door ze als volgt te redigeren:

“De goedkeuring van educatief of informatief materiaal, programma's of diensten (*Additional Risk Minimization Activities* – Bijkomende risicobeperkende activiteiten, hierna RMA genoemd) bedoeld in artikel 6, § 1^{octies}, vierde lid, van de wet op de geneesmiddelen wordt verleend overeenkomstig de bepalingen van dit artikel.”

6. Het ontworpen artikel 65*quater*, § 2, eerste lid, bepaalt dat de aanvraag tot goedkeuring moet worden ingediend op een formulier dat beschikbaar is bij het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (hierna: het FAGG). De gemachtigde verklaarde daarover het volgende:

“Het is niet de bedoeling om het FAGG een verordenende bevoegdheid toe te kennen in deze. Het FAGG mag derhalve enkel elementen uit art. 6, § 1^{octies}, vierde lid van de wet en art. 65*quater* van het vermelde KB opnemen.

Het is enkel de bedoeling om de aanvragen te stroomlijnen, d.m.v. een uniform formulier.”

In zoverre het formulier enkel de weergave vormt van vereisten die reeds voortvloeien uit de door de gemachtigde aangehaalde wetsbepalingen (of uit de thans ontworpen regeling), rijst geen bezwaar tegen de opdracht aan het FAGG om dat formulier ter beschikking te stellen.

⁸ Zie <https://www.fagg.be/sites/default/files/downloads/Lignes%20directrices-NL-2015-10-21-OK.pdf>.

⁹ Zie www.ema.europa.eu > Human regulatory > Post-authorisation > Referral procedures.

7. Overeenkomstig het ontworpen artikel 65*quater*, § 2, tweede lid, 6°, moet het dossier van de aanvraag tot goedkeuring van een RMA het bewijs van de betaling “van de retributie” bevatten. Op de vraag waar die retributie wordt geregeld en of die regeling ook is opgenomen in het thans in de Kamer van volksvertegenwoordigers aanhangige wetsontwerp ‘houdende de wijziging van de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten en houdende diverse andere bepalingen met betrekking tot de financiering van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten’,¹⁰ antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Tot op heden wordt er geen retributie gevraagd/opgelegd m.b.t. dergelijke aanvragen. De nieuwe retributies zullen pas worden opgelegd in het door u aangehaalde wetsontwerp, zolang er derhalve geen retributie opgelegd is zal en kan er geen dergelijk bewijs worden geleverd. De exacte bedragen treft u in de bij de wet van 20 juli 2006 te voegen bijlage VII – Retributies, Titel I, Hoofdstuk 9 – Aanvraag van goedkeuring van bijkomende activiteiten voor het minimaliseren van risico’s.”

Indien het te nemen besluit in werking treedt vóór de aan te nemen wet, moet de ontworpen bepaling uit het ontwerp worden weggelaten, aangezien er nog geen wettelijke basis bestaat voor de betrokken retributie. Die bepaling kan dan pas later worden ingevoegd, van zodra die wettelijke basis bestaat. Indien de aan te nemen wet eerder in werking treedt, moet in de ontworpen wet worden verwezen naar het door de gemachtigde aangehaalde onderdeel ervan.

8. In het ontworpen artikel 65*quater*, § 4, zesde lid, schrijve men de “binnen de in het vijfde (niet: vierde) lid bedoelde termijn”.

9. In vergelijking met het huidige artikel 65*quater*, § 1, tweede lid, van het koninklijk besluit van 14 december 2006 lijkt de ontworpen regeling geen bepaling te bevatten over de goedkeuring van latere wijzigingen van RMA's. De gemachtigde verklaarde daarover het volgende:

“Dit zit vervat in art. 65*quater*, § 1, lid 2, 4° (‘Er moet een onderscheid gemaakt worden tussen: [...] 4°de bijgewerkte RMA's, al dan niet gegroepeerd;’, samen te lezen met art. 65*quater*, § 1, 3de lid: ‘Elke RMA moet worden goedgekeurd volgens de procedure beschreven in dit artikel.’). Een aanpassing of wijziging aan een RMA wordt derhalve gezien als een nieuwe RMA-aanvraag, die dezelfde procedure moet doorlopen. Dit blijkt ook uit art. 65*quater*, § 6, lid 2, dat de inwerkingtreding van dergelijke aangepaste RMAs bepaalt.”

Het is raadzaam om uitdrukkelijk te bepalen dat dezelfde procedure moet worden doorlopen voor wijzigingen van een RMA (bijvoorbeeld door het ontworpen artikel 65*quater*, § 1, eerste lid – zie het tekstvoorstel in opmerking 5 – in die zin aan te vullen), aangezien de door de gemachtigde geschetste interpretatie zeker niet evident is.

¹⁰ Parl.St. Kamer 2017-18, nr. 54-2836/001.

Artikel 2

10. Het te nemen besluit treedt overeenkomstig artikel 2 ervan in werking op (lees: heeft uitwerking met ingang van) 1 januari 2018. De gemachtigde verklaarde dat het niet de bedoeling is om terugwerkende kracht te verlenen aan het te nemen besluit en dat de bepaling kan worden weggelaten of kan worden aangepast. In dat tweede geval moet een datum van inwerkingtreding worden vermeld die een voldoende termijn laat aan de betrokkenen om zich voor te bereiden op de toepassing van de aan te nemen regeling.

*

1. En application de l'article 84, § 3, alinéa 1^{er}, des lois sur le Conseil d'État, coordonnées le 12 janvier 1973, la section de législation a fait porter son examen essentiellement sur la compétence de l'auteur de l'acte, le fondement juridique et l'accomplissement des formalités prescrites.

*

PORTÉE DU PROJET

2. Aux termes de l'article 6, § 1^{er}*octies*, alinéa 4, de la loi du 25 mars 1964 'sur les médicaments' (ci-après : la loi sur les médicaments), les conditions dont le ministre qui a la santé publique dans ses attributions (ci-après : le ministre) ou son délégué peut assortir une autorisation de mise sur le marché en ce qui concerne les médicaments à usage humain impliquent que la mise sur le marché du médicament doit être accompagnée de matériels, de programmes ou de services éducationnels ou informatifs destinés notamment aux professionnels des soins de santé ou aux patients. Dans ce cas, ces matériels, programmes ou services (ci-après : *Additional Risk Minimization Activities*, en abrégé RMA) doivent être soumis à l'approbation du ministre ou de son délégué, selon une procédure fixée par le Roi, préalablement à leur mise en œuvre. Cette disposition s'applique également aux autorisations de mise sur le marché octroyées par la Commission européenne et assorties de telles conditions. L'article 6, § 1^{er}*octies*, alinéa 6, de la loi sur les médicaments habilite le Roi à fixer les conditions et les modalités pour l'application de la disposition légale précitée, entre autres.

L'article 65*quater* de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 'relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire' contient les modalités d'application de ces dispositions légales.

Le projet d'arrêté royal soumis pour avis vise à remplacer l'article 65*quater*.

FONDEMENT JURIDIQUE

3. L'arrêté en projet trouve en principe son fondement juridique dans l'article 6, § 1^{er}*octies*, alinéas 4 et 6, de la loi sur les médicaments, sous réserve des observations suivantes.

L'article 65*quater*, § 4, alinéa 6, en projet, dispose que si une demande d'approbation d'une RMA est rejetée et si la demande concernait des médicaments déjà commercialisés, le ministre ou son délégué peut prendre des mesures en vue de la protection de la santé publique, éventuellement dans l'attente d'une nouvelle demande d'approbation. Concernant la portée des mesures visées, le délégué a déclaré ce qui suit :

« Dit heeft enkel betrekking op de maatregelen vervat in art. 8 en art. 8*bis* (naargelang het geval) van de Geneesmiddelenwet – de Minister of zijn afgevaardigde krijgt derhalve geen nieuwe bevoegdheden. Het is daarbij vooral de bedoeling om art. 8*bis* toe te passen, aangezien deze uitdrukkelijk voorziet in de mogelijkheid om maatregelen te nemen indien aan de voorwaarden van art. 6, § 1*octies* niet is voldaan. (Zie art. 8*bis*, lid 1, f) van de Geneesmiddelenwet. Dit blijkt evenwel onvoldoende duidelijk uit de tekst van het ontwerp. Ik stel voor om uitdrukkelijk toe te voegen dat zulks 'overeenkomstig de bepalingen van artikel 8 of artikel 8*bis* van de wet' dient te gebeuren ».

Le simple rejet d'une demande d'approbation d'une RMA n'est pas suffisant en soi pour prendre les mesures prévues à l'article 8 de la loi sur les médicaments. En ce qui concerne l'article 8bis de la loi sur les médicaments non plus, il n'est pas établi d'avance que le rejet d'une telle demande pourra toujours être assimilé à l'hypothèse visée à l'article 8bis, alinéa 1^{er}, f), de la loi sur les médicaments.

Afin d'exprimer clairement que l'application des articles 8 et 8bis de la loi sur les médicaments n'est possible que si leurs conditions d'application sont remplies et que, par conséquent, il s'agit en fait d'un simple rappel de la possibilité d'appliquer ces dispositions législatives, mieux vaudrait omettre la troisième phrase de l'article 65quater, § 4, alinéa 6, en projet, et il faudrait ajouter, dans la première phrase, les mots « , sans préjudice de l'application des articles 8 et 8bis de la loi sur les médicaments ».

OBSERVATIONS GÉNÉRALES

4.1. Dans l'avis 51.203/1bis du 24 avril 2012 sur un avant-projet devenu, notamment, l'article 6, § 1^{er}octies, alinéa 4, de la loi sur les médicaments, le Conseil d'État a formulé la réserve suivante à propos de la compatibilité de la disposition de loi précitée avec la directive 2001/83/CE ¹ et avec le règlement (CE) n° 726/2004 ² :

« La directive 2001/83/CE a en principe harmonisé le régime d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain en vue de la libre circulation des marchandises. Telle que la disposition en projet est actuellement conçue, l'approbation de tels matériels, programmes ou services pourrait être refusée pour divers motifs qui ne sont pas nécessairement liés à l'utilisation sûre et efficace du médicament.

À ce propos, il faut tenir compte des lignes directrices ³ que la Commission a fixées en vertu de l'ancien article 106 (les articles 108 et 108bis actuels) de la directive 2001/83/CE et de l'article 26 du règlement (CE) n° 726/2004 ⁴ dont il peut se déduire que ces matériels, programmes ou services 'should be in strict compliance with the contents of the [Summary of Product Characteristics] and the Package Leaflet and must be agreed with the Competent Authority' (p. 53). On peut en conclure que la Commission a jugé l'approbation des matériels, programmes ou services, telle qu'elle est prévue par la disposition en projet, comme étant conforme à la réglementation européenne pertinente. Le pouvoir d'appréciation que la disposition en projet attribue au ministre ou à son délégué ne peut toutefois se concilier avec cette réglementation que s'il est limité dans la mesure où l'utilisation sûre et efficace du médicament doit être garantie. Un éventuel refus de l'approbation par le ministre ou son délégué peut dès lors uniquement se fonder sur la constatation que les matériels, programmes ou services ne satisfont pas aux

¹ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 'instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain'.

² Règlement (CE) n° 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'.

³ Note 3 de l'avis cité : *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*, vol. 9A, à consulter sur l'adresse ec.europa.eu/health/documents/eudralex.

⁴ Note 4 de l'avis cité : Règlement (CE) n° 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'.

exigences en matière d'utilisation sûre et efficace du médicament auquel ils se rapportent »⁵.

4.2. Les critères d'évaluation des RMA sont définis à l'article 65*quater*, § 4, alinéa 1^{er}, en projet. Il s'agit là de vérifier si les RMA sont conformes au résumé des caractéristiques du produit, à la notice et aux autres éléments approuvés dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, s'ils remplissent toutes les conditions de l'autorisation, s'ils sont nécessaires, suffisants et appropriés pour favoriser une utilisation sûre ou efficace du médicament conformément au plan de gestion des risques, s'ils ne constituent pas de la publicité ou de la promotion pour le médicament concerné, au sens des articles 9, 10 et 12 de la loi sur les médicaments, et s'ils sont conformes aux recommandations nationales et européennes en la matière.

Les deux premiers critères d'évaluation visent simplement le contrôle du respect des conditions d'autorisation. Ces critères d'évaluation évidents ne posent pas de problème en termes de conformité à la directive 2011/83/CE et au règlement (CE) n° 726/2004. Le troisième critère est également conforme à la directive susmentionnée, ainsi que l'on peut le déduire de l'avis 51.203/1*bis* précité. Le quatrième critère en tant que tel ne peut être mis en relation avec aucune disposition de la directive, mais il est mentionné dans la nouvelle version des lignes directrices⁶, qui ont remplacé les lignes directrices dont il est question dans l'avis 51.203/1*bis*.

Concernant le cinquième critère d'évaluation, le délégué a déclaré ce qui suit :

« Zie hieromtrent hoger – het betreft de op grond van (o.a.) art. 108*bis*, a) van de richtlijn 2001/83/EG uitgevaardigde aanbevelingen. Dit betreft specifiek de reeds geciteerde GVP guidelines. Daarnaast zijn er nog geneesmiddel-specifieke guidelines die worden uitgevaardigd door het EMA, zoals deze voor bv. Valproate^[7], dewelke uitgevaardigd worden in het kader van de referral procedure. Tot slot zijn er nog nationale richtsnoeren,^[8] die worden gepubliceerd op de website van het Agentschap (...) ».

Les références (« *referrals* ») spécifiques, auxquels le délégué renvoie, semblent se fonder sur des dispositions hétéroclites du droit européen, sur la base desquelles l'Agence européenne des médicaments se prononce quant à certaines questions en vue de parvenir à une position harmonisée de l'ensemble de l'Union⁹. Les lignes directrices nationales visées par le délégué semblent surtout être des directives techniques pour la présentation de la RMA.

⁵ Avis C.E. 51.203/1*bis* du 24 avril 2012 sur un avant-projet devenu la loi du 3 août 2012 'modifiant la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments', *Doc. Parl*, Chambre, 2011-12, n° 53-2322/001, p. 57.

⁶ *Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP)* de l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA), plus particulièrement le module V (*Risk management systems* (Rev 2)) du 28 mars 2017 (EMA/838713/2011 Rev 2), pp. 10, 13 et 20 ; le module XVI (*Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators* (Rev 2)) du 28 mars 2017 (EMA/204715/2012 Rev 2), pp. 6 et 9 et addendum I au module XVI (*Educational materials*) du 8 décembre 2015 (EMA/61341/2015), pp. 2 et 5. Ces textes sont disponibles sur www.ema.europa.eu.

⁷ Voir http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.

⁸ Voir <https://www.fagg.be/sites/default/files/downloads/Lignes%20directrices-NL-2015-10-21-OK.pdf>.

⁹ Voir www.ema.europa.eu > Human regulatory > Post-authorisation > Referral procedures.

4.3. Il découle des observations qui précèdent que la disposition en projet est conforme à la directive 2001/83/CE et au règlement (CE) n° 726/2004, en combinaison avec les lignes directrices précitées. Il est toutefois requis, dans un souci de sécurité juridique, que l'article 65^{quater}, § 4, alinéa 1^{er}, 5°, en projet, définisse plus précisément quelles recommandations sont concernées et où il est possible de les consulter.

EXAMEN DU TEXTE

Article 1^{er}

5. L'article 65^{quater}, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, en projet, devrait mieux faire apparaître que l'approbation requise des RMA est prescrite par la loi et que cette obligation ne découle pas de la disposition en projet. Pour ce faire, on rédigera l'article comme suit :

« L'approbation de matériels, de programmes ou de services éducationnels ou informatifs (*Additional Risk Minimization Activities* – Activités additionnelles de minimisation des risques, ci-après dénommées RMA), visée à l'article 6, § 1^{er}*octies*, alinéa 4, de la loi sur les médicaments, est donnée conformément aux dispositions du présent article ».

6. L'article 65^{quater}, § 2, alinéa 1^{er}, en projet, dispose que la demande d'approbation doit être introduite au moyen d'un formulaire disponible auprès de l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (ci-après : AFMPS). À ce sujet, le délégué a déclaré ce qui suit :

« Het is niet de bedoeling om het FAGG een verordenende bevoegdheid toe te kennen in deze. Het FAGG mag derhalve enkel elementen uit art. 6, § 1^{octies}, vierde lid van de wet en art. 65^{quater} van het vermelde KB opnemen.

Het is enkel de bedoeling om de aanvragen te stroomlijnen, d.m.v. een uniform formulier ».

Dans la mesure où le formulaire ne fait que reproduire des exigences qui découlent déjà des prescriptions légales citées par le délégué (ou des dispositions actuellement en projet), la mission confiée à l'AFMPS, consistant à mettre ce formulaire à disposition, ne soulève pas d'objection.

7. Conformément à l'article 65^{quater}, § 2, alinéa 2, 6°, en projet, le dossier de la demande d'approbation d'une RMA doit contenir la preuve du paiement « de la redevance ». À la question de savoir où est réglée cette redevance et si ce règlement est également reproduit dans le projet de loi 'portant modification de la loi du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé et portant diverses autres dispositions relatives au financement de l'Agence fédérale des médicaments et produits de santé'¹⁰, dont la Chambre des représentants est actuellement saisie, le délégué a répondu ce qui suit :

¹⁰ Doc. parl., Chambre, 2017-18, n° 54-2836/001.

« Tot op heden wordt er geen retributie gevraagd/opgelegd m.b.t. dergelijke aanvragen. De nieuwe retributies zullen pas worden opgelegd in het door u aangehaalde wetsontwerp, zolang er derhalve geen retributie opgelegd is zal en kan er geen dergelijk bewijs worden geleverd. De exacte bedragen treft u in de bij de wet van 20 juli 2006 te voegen bijlage VII – Retributies, Titel I, Hoofdstuk 9 – Aanvraag van goedkeuring van bijkomende activiteiten voor het minimaliseren van risico's ».

Si l'arrêté envisagé entre en vigueur avant la loi à adopter, la disposition en projet devra être omise du projet, dès lors qu'il n'existe pas encore de base légale pour la redevance concernée. Elle ne pourra être insérée qu'ultérieurement, lorsque cette base légale existera. Si la loi à adopter entre en vigueur avant, la loi en projet devra viser la partie citée par le délégué.

8. À l'article 65*quater*, § 4, alinéa 6, en projet, on écrira « dans les délais visés à l'alinéa 5 (et non : 4) ».

9. Par rapport à l'actuel article 65*quater*, § 1^{er}, alinéa 2, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006, le texte en projet ne semble pas contenir de disposition relative à l'approbation de modifications ultérieures des RMA. À ce propos, le délégué a déclaré ce qui suit :

« Dit zit vervat in art. 65*quater*, § 1, lid 2, 4° ('Er moet een onderscheid gemaakt worden tussen: [...] 4°de bijgewerkte RMA's, al dan niet gegroepeerd;', samen te lezen met art. 65*quater*, § 1, 3de lid: 'Elke RMA moet worden goedgekeurd volgens de procedure beschreven in dit artikel.'). Een aanpassing of wijziging aan een RMA wordt derhalve gezien als een nieuwe RMA-aanvraag, die dezelfde procedure moet doorlopen. Dit blijkt ook uit art. 65*quater*, § 6, lid 2, dat de inwerkingtreding van dergelijke aangepaste RMAs bepaalt ».

Il est conseillé de disposer clairement que la même procédure doit être suivie pour modifier une RMA (par exemple en complétant en ce sens l'article 65*quater*, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, en projet – voir la proposition de texte dans l'observation 5), l'interprétation évoquée par le délégué n'étant certainement pas évidente.

Article 2

10. Selon son article 2, l'arrêté envisagé entre en vigueur (lire : produit ses effets) le 1^{er} janvier 2018. Le délégué a déclaré que l'intention n'est pas d'attribuer un effet rétroactif à l'arrêté envisagé et que cette disposition peut être omise ou adaptée. Dans le deuxième cas, il faudra indiquer une date d'entrée en vigueur laissant aux personnes concernées un délai suffisant pour se préparer à l'application du dispositif à adopter.

DE GRIFFIER - LE GREFFIER

DE VOORZITTER - LE PRÉSIDENT

Annemie GOOSSENS

Jo BAERT