



**HAL**  
open science

# Impact de la nouvelle réglementation pharmacovigilance sur la rédaction/soumission des PSUR/PBRER dans l'industrie pharmaceutique

Ségolène Paillet

► **To cite this version:**

Ségolène Paillet. Impact de la nouvelle réglementation pharmacovigilance sur la rédaction/soumission des PSUR/PBRER dans l'industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00924314

**HAL Id: dumas-00924314**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00924314v1>

Submitted on 6 Jan 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013

N°

**Impact de la nouvelle réglementation pharmacovigilance sur la  
rédaction/soumission des PSUR/PBRER dans l'industrie  
pharmaceutique**

MEMOIRE

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE : Pharmacie hospitalière – Pharmacie  
Industrielle et Biomédicale

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE

Présentée à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Et soutenue publiquement le : 06 décembre 2013

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par : Ségolène Paillet

Né (e) le : 24 novembre 1986

A : Grenoble (38)

JURY

Président : Madame le Docteur Martine Delétraz-Delporte

MEMBRES :

Madame le Docteur Hana Boudiaf, Directrice de thèse

Monsieur le Professeur François Locher, Membre du jury

Madame le Docteur Céline Villier, Membre du jury

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>WOUESSIDJEWE</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
<b>CORNET</b>	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
<b>MOSSUZ</b>	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

### PROFESSEUR EMERITE (n=1)

<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
----------------	-------	--

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
-----------------	----------	-----------------------------------

<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BELAIDI-CORSAT</b>	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
<b>BOURGOIN</b>	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (I.B.S)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>GUIEU</b>	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>KHALEF</b>	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>PERES</b>	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>PEUCHMAUR</b>	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie (D.P.M)

### MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

<b>ALLENET</b>	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS	TIMC- IMAG/MCU-PH)
----------------	--------	----------------------------	-----------------------

<b>BUSSER</b>	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
<b>GERMI</b>	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

### PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

<b>FITE</b>	Andrée	P.R.C.E
<b>GOUBIER</b>	Laurence	P.R.C.E

### PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

<b>BELLET</b>	Béatrice	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
<b>TROUILLER</b>	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
<b>DON</b>	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

### PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

<b>GAUCHARD</b>	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

<b>SUEUR</b>	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
<b>VAN NOOLEN</b>	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

### ATER (n= 6)

<b>DAYDE David</b>	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
<b>FAVIER Mathieu</b>	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
<b>HADDAD-AMAMOU Anis</b>	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
<b>HENRI Marion</b>	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
<b>LEHMANN Sylvia</b>	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
<b>REGENT-KLOEKNER Myriam</b>	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

<b>CAVAREC</b>	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>GRAS</b>	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>LESART</b>	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
<b>MELAINE</b>	Feriel	(01-10-2011 au 30-09.2014)	Laboratoire HP2(JR)

<b>NASRALLAH</b>	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2(JR)	Laboratoire
<b>THOMAS</b>	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire
<b>LECERF-SHMIDT</b>	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015) Pharmacochimie (DPM)	
<b>BERTHOIN</b>	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015) (TIMC-IMAG-THEREX)	Laboratoire
<b>MORAND</b>	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015) HP2 (JR)	Laboratoire

---

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie  
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## Remerciements

*Madame le Docteur Martine Delétraz-Delporte :*

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider le jury et de juger mon travail. Au cours de mes années d'étudiante, j'ai pu apprécier la qualité de vos enseignements qui ont su me guider tout au long de mon parcours.  
Recevez l'expression de mon profond respect.

*Madame le Docteur Valérie Barat-Léonhardt :*

Valérie, tu m'as encadrée, guidée et soutenue durant ces 6 mois que j'ai passé chez GSK dans ton unité. Merci de m'avoir accordé ta confiance, ton écoute et tes conseils. J'ai ainsi compris que j'avais pris le bon chemin en choisissant les Affaires Réglementaires.  
Reçois ma sincère reconnaissance.

*Madame le Docteur Céline Villier :*

Céline, tu as su par ta disponibilité sans faille et tes précieux conseils me donner le goût à la pharmacovigilance et l'envie de maintenir cette discipline dans ma future carrière. Merci pour ta confiance et les 6 mois passés à tes côtés au CRPV.  
Reçois ma sincère reconnaissance.

*Monsieur le Professeur François Locher :*

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et de juger ce travail qui constitue le point d'orgue de mes 5 années d'étude à la faculté de pharmacie et de mon internat.  
Recevez l'expression de mon profond respect.

*Aux équipes Affaires Réglementaires de GSK :*

Merci de la patience et de la gentillesse que vous avez eu à mon égard et de l'accueil que j'ai reçu dans chaque unité. Je me suis rapidement sentie à l'aise grâce à vous.  
Un remerciement particulier à Sophie sans qui cette thèse n'existerait pas.  
Merci à Juliette, Valérie, Caroline, Hana, Nathalie, France, Sabine, Isabelle et Françoise pour votre bonne humeur et pour m'avoir guidée et conseillée tout au long de cette année.



## Remerciements

*A mes parents et grands-parents:*

Merci d'avoir toujours été là pour moi, d'avoir toujours cru en moi. Vous n'avez jamais douté de ma réussite.

Merci d'avoir supporté mes crises de larmes durant les 2 années de concours et d'avoir eu la patience d'écouter et de m'aider à résoudre tous mes problèmes.

Vous êtes les parents et grands-parents les plus merveilleux du monde. Je vous aime.

*A mon frère:*

Petit frère, même si la distance nous a un peu séparés depuis quelques années, je sais que tu es toujours là et que je peux toujours compter sur toi pour booster le moral quand il le faut. Tu es un frère merveilleux en tout point. Je t'aime.

*Maëlle, Maud, Aline, Sabrina, Camille, Olivia, Soraya, Aurélie L. et Charlotte:*

Vous êtes mes meilleures amies. Des amies sans qui ça ne vaut pas la peine d'avoir des problèmes ou des histoires si je ne peux pas vous les raconter.

Pour certaines depuis déjà 11 ans, pour d'autres un peu plus récemment, merci d'avoir toujours été là dans les bons comme dans les mauvais moments.

Je garde surtout en mémoire tous nos fous rires de lycée, de fac, de soirées, week-ends etc...

Une nouvelle vie commence pour moi mais je n'imagine pas une seconde, ne pas tout partager avec vous.

*Anne-So, Mimi, Riadh, Victor, Aurélie G., Hugo, Séb, Ben, Edouard :*

Ces années à la fac et à l'hôpital n'auraient certainement pas été les mêmes sans vous.

Merci pour tous les moments partagés que ce soit dans nos très chers amphis ou à l'extérieur... Nos soirées, anniversaires, week-ends, barbecues...Autant de beaux souvenirs qui resteront gravés dans ma mémoire.

Les filles je n'oublierai jamais les bons moments entre nous, mais je n'oublierai jamais non plus que vous avez toujours été là pour moi, pour me redonner le sourire quand j'en ai eu besoin.

*Camille, Julien, Marie, Aurore, Mélissa, Pierre, Clémence, Baptiste, Ferial :*

Cette année à GSK n'aurait pas pu être la même sans vous. Je n'avais pas pensé en arrivant pouvoir transformer des relations professionnelles en amitiés sincères.

Merci pour les afterworks, les sessions sport, les pique-niques dans notre cher parc de Marly, et toutes les autres retrouvailles à l'extérieur.

Vous avez très fortement contribué à rendre cette année merveilleuse.

*Maxence :*

Cinq ans maintenant que l'on se connaît et que tu as su, toujours et malgré la distance, être là pour moi, pour me conseiller, m'écouter, deviner quand ça n'allait pas et me mettre des « claques » quand il le fallait pour me remettre en piste. Tu es devenu mon meilleur ami, mon âme sœur, celui qui sait lire en moi comme dans un livre ouvert et je n'imagine pas ma vie sans t'avoir à mes côtés.

*Benoît :*

Mon cœur, tu es de nouveau entré dans ma vie depuis peu mais tu as déjà une place tellement importante. Merci pour tout le soutien et l'aide que tu peux m'apporter chaque jour, merci de m'avoir rendu le sourire et l'envie d'y croire. J'espère que le chemin à tes côtés sera très long.

## Table des matières

Liste des tableaux	10
Liste des figures	10
Liste des abréviations utilisées	11
Introduction	12
1. Evolution de la législation	13
1.1. Ancienne réglementation	14
Réglementation Europe	14
1.1.1. Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain	15
1.1.2. Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et règlement 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 (publié le 30 avril 2004 au Journal officiel de l'Union européenne)	17
Réglementation France	21
1.1.3. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (Droit Français)	21
1.2. Nouvelle réglementation	24
Réglementation Europe	24
1.2.1. Directive 2010/84/UE et Règlement 1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif au médicament à usage humain et le règlement 726/2004	24
Réglementation France	31
1.2.2. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Droit Français)	31
1.2.3. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance (Droit Français)	33
2. Impact de la réglementation sur les guidelines européennes et internationales applicables dans l'industrie pharmaceutique.	42
2.1. Mise à jour des guidelines	42
2.1.1. Guideline européenne	43
2.1.2. Guideline internationale	50
2.2. Format et contenu des PBRER	52
2.2.1. Page de couverture	53

2.2.2.	Résumé	54
2.2.3.	Corps du document	54
2.3.	Procédures de soumission et évaluation des PBRER	57
2.3.1.	Liste des dates de référence et des fréquences de soumission pour l'Union Européenne	59
2.3.2.	Soumission pour les AMM nationales non présentes dans la liste des dates de référence de l'Union Européenne	62
2.3.3.	Soumission pour un produit enregistré via une procédure centralisée	62
2.3.4.	Soumission pour des médicaments contenant la même substance active et enregistrés via différentes procédures d'AMM : Evaluation Européenne Unique	64
2.3.5.	Sanctions en cas de non-respect de soumission des PBRER	71
3.	Mise en œuvre et impact de la nouvelle réglementation dans l'industrie pharmaceutique : exemple du laboratoire GlaxoSmithKline	73
3.1.	Organisation pour la mise en œuvre de la nouvelle réglementation	73
3.1.1.	Maison-mère	74
3.1.2.	Filiale France	76
3.2.	Impacts de la nouvelle réglementation sur la rédaction/soumission des PBRER	79
3.2.1.	Maison-mère	79
3.2.2.	Filiale France	83
3.3.	Analyse des impacts : retour sur expérience	85
3.3.1.	Maison-mère	85
3.3.2.	Filiale France	86
	Conclusion	89
	Bibliographie	91
	ANNEXES	96

## **Liste des tableaux**

<u>Tableau 1</u> : Récapitulatif des changements engendrés par la nouvelle réglementation.....	39
--	----

## **Liste des figures**

<u>Figure 1</u> : Fréquence de soumission des « Periodic Safety Update Reports » PSUR .....	54
<u>Figure 2</u> : Maintenance de la liste « European Union Reference Dates » EURD.....	57
<u>Figure3</u> : Procédure d'évaluation européenne unique.....	66

## Liste des abréviations utilisées

- AC : Autorité Compétente
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- CE : Commission Européenne
- CHMP : “Committee for Medicinal Products for Human use”
- CMDh : “Coordination group for Mutual Recognition and Decentralised procedure (Human) ”
- CMS : “Concerned Member State”
- CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
- CSP : Code de la Santé Publique
- CSP : “Core Safety Profile”
- CTD : “Common Technical Document”
- eCTD : “electronic Common Technical Document”
- EMA : “European Medicines Agency ” – Agence Européenne des Médicaments
- EURD : “European Union Reference Date”
- GVP : “Good Pharmacovigilance Practice”
- ICH : “International Conference for Harmonization”
- JOCE : Journal Officiel des Communautés Européennes
- JOUE : Journal Officiel de l’Union Européenne
- NeeS : “Non eCTD electronic Submissions”
- PBRR : “Periodic Benefit-Risk Evaluation Report”
- PRAC : “Pharmacovigilance Risk Assessment Committee”
- PSUR : “Periodic Safety Update Report”
- PSMF : “Pharmacovigilance System Master File”
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RMS : “Reference Member State”
- RSI : “Reference Safety Information”
- UE : Union Européenne

## Introduction

Les avancées scientifiques et techniques ainsi que l'augmentation des exigences en matière de pharmacovigilance ont amené la législation relative au médicament à subir d'importantes évolutions depuis ces 10 dernières années.

La volonté d'augmenter la confiance des patients dans le médicament, mais également le souhait et la nécessité d'harmonisation européenne (volonté d'amélioration continue des systèmes de soins), vont être à l'origine de plusieurs directives et règlements. Tout ceci ayant pour but de renforcer le système de pharmacovigilance déjà existant et le partage d'informations entre les Etats membres, de manière notamment à anticiper au mieux un signal de sécurité et à encadrer de plus en plus le suivi du médicament (recueil et gestion des effets indésirables, rapport bénéfice/risque, transparence, plan de gestion des risques etc.)

Parmi les différentes activités liées à la pharmacovigilance et impactées par la nouvelle réglementation, se trouve la rédaction et la soumission des PSUR « Periodic Safety Update Reports ». Ces rapports périodiques actualisés de sécurité constituent une source d'informations importantes relatives aux effets indésirables observés pour un médicament après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ; ainsi qu'une évaluation de la balance bénéfice-risque du médicament. En effet, bien que pour obtenir une AMM le médicament soit soumis à diverses études, la surveillance du produit une fois sur le marché demeure extrêmement importante. Celle-ci pouvait être réalisée sous l'ancienne réglementation lors de l'évaluation des PSUR mais également lors du renouvellement de l'AMM qui avait lieu tous les 5 ans. Sous la nouvelle

réglementation, le renouvellement de l'AMM est réalisé une première fois 5 ans après l'obtention initiale de l'AMM mais il procure dans la plupart des cas une AMM illimitée. Par conséquent la surveillance du médicament et notamment l'analyse permanente de la supériorité des bénéfices du médicament par rapport aux risques ne peut donc être réalisée que par l'évaluation de ces PSUR.

Ce travail consistera à analyser les modifications apportées par la nouvelle réglementation quant à la rédaction et à la soumission des PSUR.

Dans une première partie nous évaluerons l'évolution de la réglementation européenne relative aux PSUR, ainsi que ses transpositions dans la réglementation française.

Puis, dans la seconde partie de ce travail nous étudierons la mise en œuvre et l'application de cette nouvelle réglementation dans l'industrie pharmaceutique.

Enfin, dans une troisième partie nous décrirons un cas concret de mise en œuvre de la nouvelle réglementation au sein du laboratoire GlaxoSmithKline, notamment sur la rédaction et la soumission des PSUR/PBRER ainsi que les avantages et les inconvénients des impacts générés par cette réglementation.

## **1. Evolution de la législation**

L'évolution de la législation relative au médicament a été majeure au cours de ses dix dernières années. Nous allons dans cette première partie décrire les principales modifications européennes (et leurs impacts dans la législation française) apportées au contenu et aux procédures de soumission des PSUR ; au

travers des directives et règlements européens de 2001, 2004 et 2010 ; ainsi que des lois, décrets et arrêtés français en découlant.

## **1.1. Ancienne réglementation**

### **Réglementation Europe**

Avant 2001 étaient en vigueur différentes directives européennes, chacune relative à certains produits de santé (amendées plusieurs fois), et datant de 1965 à 1992 ; mais aucune réelle uniformité communautaire n'existait sur le médicament. Dans un souci de rationalité et de clarté, ces différentes directives ont donc été regroupées (puis abrogées) en un texte unique : 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.

Ce texte européen reflète l'importance d'un système de pharmacovigilance adapté aux progrès scientifiques et aux nouvelles technologies de la société afin de garantir la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché ; ainsi que le rôle central des entreprises pharmaceutiques qui sont responsables du suivi de la pharmacovigilance concernant les médicaments qu'ils mettent sur le marché.



### 1.1.1. Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

La directive 2001/83/CE, publiée au Journal Officiel des Communautés européennes (JOCE) le 28 novembre 2001 est le premier texte de loi qui institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [1]

Le titre IX de cette directive (articles 101 à 108) établit les règles concernant la pharmacovigilance. Dans ce texte, nous pouvons retrouver 3 principaux articles traitant des PSUR : l'article 104, l'article 106 et l'article 107.

#### 1.1.1.1. Périodicité des PSUR : article 104

L'article 104 décrit les obligations du titulaire en termes de recueil, de conservation et de déclaration de tous les effets indésirables pouvant être attribués au médicament dont il détient l'autorisation de mise sur le marché.

Le paragraphe 6 de cet article énonce plus particulièrement l'obligation de notification des effets indésirables sous la forme d'un rapport périodique actualisé de sécurité. La soumission de ces PSUR à l'autorité compétente (Agence européenne des médicaments (EMA) ou AFSSAPS (devenue Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en mai 2012) selon la procédure d'enregistrement du médicament) peut se faire via deux systèmes principaux :

- sur demande de l'autorité compétente. Dans ce cas, la soumission doit être immédiate.

- à intervalles réguliers tout au long de la vie du produit. Dans ce cas, les PSUR doivent être soumis tous les six mois durant les deux premières années suivant l'autorisation du médicament, une fois par an durant les deux années suivantes, puis lors du renouvellement d'AMM (5 ans après l'autorisation initiale). Par la suite, les PSUR doivent être fournis tous les 5 ans après le renouvellement d'AMM et doivent être accompagnés d'une évaluation bénéfice/risque du médicament. Ils seront évalués par l'autorité nationale compétente qui pourra alors décider de suspendre ou retirer l'autorisation lorsque « le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut » (Article 116).

La rédaction de ces PSUR est sous la responsabilité de la personne qualifiée chargée de la pharmacovigilance et désignée par le titulaire de l'autorisation (article 103).

Le paragraphe 7 de cet article évoque la possibilité pour le titulaire de l'AMM de modifier la périodicité de soumission des PSUR.

#### 1.1.1.2. Format et contenu des PSUR : article 106

La directive 2001/83/CE (précédemment citée) dans cet article 106 évoque des lignes directrices établies par la Commission européenne (CE) « après consultation de l'Agence européenne, des Etats membres et des parties intéressées » relatives à la présentation des PSUR et aux exigences électroniques de leur soumission. Ces lignes directrices sont regroupées dans le volume 9 qui prend également en compte les travaux d'harmonisation ayant eu lieu sur le plan international [2].

#### 1.1.1.3. Actions résultant de l'évaluation des PSUR : article 107

Cet article souligne le fait qu'un Etat membre peut, suite à l'évaluation des PSUR, estimer qu'une suspension, un retrait ou une modification de l'AMM est nécessaire. Dans ce cas il doit en avertir immédiatement l'Agence européenne, les autres Etats membres et le titulaire de l'AMM. Mais il faut noter également qu'en cas d'urgence, cet Etat membre peut décider de suspendre immédiatement l'AMM « à condition que l'Agence européenne, la Commission européenne et les autres Etats membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable suivant ».

#### 1.1.2. Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et règlement 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 (publié le 30 avril 2004 au Journal officiel de l'Union européenne)

La directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain a été publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) le 30 avril 2004 [3]. En matière de pharmacovigilance, cette directive souligne l'importance de l'utilisation des nouvelles technologies de l'information afin de faciliter les échanges entre les Etats membres.

Il convient de noter que les différents articles modifiés par cette directive sont également repris dans le règlement (CE) n°726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 (publié le 30 avril 2004 au Journal officiel de l'Union européenne), 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 [4]. Les dispositions relatives à la pharmacovigilance sont reprises dans le Titre II – Chapitre 3 (articles 21 à 29).

#### 1.1.2.1. Définition du rapport bénéfice/risque : point 28

La directive 2004/27/CE (précédemment citée) introduit pour la première fois la définition du rapport bénéfice/risque.

En effet, le point 28 de la directive 2001/83/CE (précédemment citée) qui donnait uniquement une définition du risque pour la santé publique : « tout risque lié à la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament » se trouve remplacé dans la directive 2004/27/CE (précédemment citée) par une définition du risque lié à l'utilisation du médicament (point 28) :

- « tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament ;
- tout risque d'effets indésirables sur l'environnement »

et du rapport bénéfice/risque (point 28 bis) : « l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque tel que défini au point 28) premier tiret. »

Il est donc important de noter que la directive 2004/27/CE (précédemment citée) introduit l'importance d'estimer l'évaluation des risques d'un médicament au regard de ses bénéfices.

#### 1.1.2.2. Modification de la périodicité des PSUR : article 104

La directive 2004/27/CE (précédemment citée) conserve en grande partie l'article 104 de la directive 2001/83/CE (précédemment citée). Cependant elle apporte d'importantes modifications concernant la soumission aux autorités compétentes des PSUR décrite dans les paragraphes 6 et 7 de la directive 2001 (précédemment citée); et ajoute également les paragraphes 8 et 9.

Le paragraphe 6 dans la directive 2004/27/CE (précédemment citée) intègre une modification majeure concerne la fréquence de soumission des PSUR. En effet, la phrase suivante de la directive 2001 (précédemment citée): « Ensuite, les rapports périodiques actualisés de sécurité sont soumis à intervalle de cinq ans, en même temps que la demande de renouvellement de l'autorisation » est remplacée dans la directive 2004 (précédemment citée) par la phrase « Ensuite, ces rapports sont soumis tous les trois ans ou immédiatement sur demande. ». Cette modification découle directement du fait que la directive 2004/27/CE (précédemment citée) supprime les renouvellements quinquennaux de l'AMM au profit d'un renouvellement unique illimité (5 ans après l'AMM initiale) (article 24 de la directive 2004/27/CE (précédemment citée)).

Le paragraphe 7 de la directive 2004 (précédemment citée) est un paragraphe nouveau décrivant la possibilité pour la Commission Européenne de modifier le

paragraphe 6 en fonction de l'expérience qui découlera de l'application de la directive.

Le paragraphe 8 de la directive 2004/27/CE (précédemment citée) reprend de manière quasi-identique le paragraphe 7 de la directive 2001/83/CE (précédemment citée) décrivant la possibilité pour le titulaire d'une AMM de demander une modification de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité.

Enfin, la directive 2004/27/CE (précédemment citée) ajoute également le paragraphe 9. Celui-ci rappelle certaines obligations du titulaire d'une AMM concernant la pharmacovigilance (impossibilité de communiquer des informations de pharmacovigilance au grand public sans en avoir averti les autorités compétentes, objectivité des données transmises, etc.) et souligne qu'il existe des sanctions mises en place en cas de non respect de ces obligations.

#### 1.1.2.3. Actions résultant de l'évaluation des PSUR : article 107

La directive 2004/27/CE (précédemment citée) vient apporter des informations complémentaires à la directive 2001/83/CE (précédemment citée) en rapport avec les actions pouvant découler de l'évaluation des PSUR.

En effet, après avoir été informé par un Etat membre de la suspension ou du retrait effectif(s) (en cas d'urgence) ou après avoir été interrogé sur la suspension ou le retrait consécutif(s) à l'évaluation des PSUR, le comité européen prépare un avis dans un délai variable selon l'urgence. En se basant sur cet avis, « la Commission Européenne peut demander à tous les Etats membres dans lesquels

le médicament est commercialisé de prendre immédiatement des mesures provisoires. »

Il est important de noter que les dispositions abordées dans ces 3 sous-parties sont également reprises aux articles 20 (paragraphe 4), 24 (paragraphe 3, 4 et 5) et 26 du règlement 726/2004 et entraînent des modifications des articles R 5121-173, R 5121-174 et R-5121-177 du Code de la Santé Publique (CSP) qui sont entérinées par le décret n°2007-1860 du 26 décembre 2007 (publié au Journal Officiel de la République Française n°0302 du 29 décembre 2007) relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) [5].

## **Réglementation France**

### 1.1.3. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (Droit Français)

Cet arrêté du 28 avril 2005. (J.O.R.F n°121 du 26 mai 2005) décrit les bonnes pratiques de pharmacovigilance prévues par l'article R5121-179 du code de la santé publique [6], [7]. Il apporte également plusieurs définitions (base européenne de pharmacovigilance, comité technique de pharmacovigilance, commission nationale de pharmacovigilance, etc.) et énonce les rôles des acteurs majeurs de la pharmacovigilance ; sur la base des articles R5121-150 à R5121-180 du CSP.

### 1.1.3.1. Définition des PSUR : Chapitre 1<sup>er</sup>

Le PSUR, ou « Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance » est un « rapport rédigé et transmis par l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament ou produit à l'Autorité Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS, devenue ANSM en mai 2012), renommée aujourd'hui ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), ayant pour objectifs :

- d'évaluer le suivi du profil de sécurité d'emploi d'un médicament ou produit, au regard des connaissances acquises et de l'information disponible ;
- d'envisager, si nécessaire, une modification de l'information sur le médicament ou produit, voire une réévaluation du rapport bénéfice/risque. »

Ce rapport doit prendre en compte la mise à jour de l'ensemble des données de pharmacovigilance mondiales sur la période définie. Il doit contenir une synthèse de toutes les données de pharmacovigilance dont a eu connaissance l'entreprise exploitant le médicament mais également toute information qui pourrait permettre d'évaluer ou de réévaluer le rapport bénéfice/risque.

Le PSUR doit être transmis selon la périodicité définie lors de l'AMM ou immédiatement sur demande de l'AFSSAPS (devenue ANSM en mai 2012), et doit s'accompagner d'une évaluation scientifique des bénéfices et des risques du médicament.



### 1.1.3.2. Rôle du titulaire de l'AMM en matière de PSUR : Chapitre 6

Ce chapitre reprend toutes les obligations, concernant la pharmacovigilance, incombant au titulaire d'une AMM et notamment celle de désigner un responsable de pharmacovigilance.

Ce dernier aura lui-même différentes obligations telles que :

- Le suivi de l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments,
- la communication à l'AFSSAPS (devenue ANSM en mai 2012) de toute nouvelle donnée qui pourrait faire évoluer ce rapport,
- la proposition de mesures permettant l'amélioration de la sécurité d'emploi du médicament,
- la surveillance au minimum une fois par semaine de la littérature scientifique et des bases de données afin d'enregistrer les cas d'effets indésirables dont le laboratoire exploitant n'aurait pas eu connaissance directement,
- la rédaction et la transmission des PSUR,
- la coopération avec l'AFSSAPS (devenue ANSM en mai 2012) et le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) rapporteur (lors d'une enquête de pharmacovigilance) en fournissant les données utiles à l'évaluation du rapport bénéfice/risque (données sur les effets indésirables, les ventes, les usages hors AMM etc.)

## **1.2. Nouvelle réglementation**

La révision de la législation européenne est initiée en décembre 2008 lorsque la Commission européenne dépose une proposition de règlement et de directive concernant la pharmacovigilance. Ces textes, votés par le Parlement le 22 septembre 2010, furent examinés par le conseil des ministres le 6 décembre, puis publiés au Journal officiel de l'Union européenne.

### **Réglementation Europe**

#### **1.2.1. Directive 2010/84/UE et Règlement 1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif au médicament à usage humain et le règlement 726/2004**

La directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif au médicament à usage humain, (publiée le 31 décembre 2010 au Journal officiel de l'Union européenne, n°L 348) a pour objectif de sécuriser la santé publique en renforçant le système de pharmacovigilance associé à l'évaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments [8]. Les principales modifications relatives aux PSUR sont :

- la création d'un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance («Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC») au sein de l'EMA qui émet des recommandations sur toute question de pharmacovigilance en collaboration avec le pays rapporteur. Ces recommandations doivent être prises en compte par le Comité des produits à usage humain (CHMP) qui évalue les demandes relatives aux médicaments enregistrés via une procédure d'AMM centralisée (dossier d'AMM évalué par l'EMA et AMM valable dans tous les états-membres) ; et/ou par le groupe de coordination (CMDh) pour les médicaments enregistrés en procédure décentralisée (un rapport d'évaluation est rédigé par un pays référent « RMS » et évalué par les autorités compétentes des états membres concernés. L'AMM est valable dans les états-membres concernés) ou en reconnaissance mutuelle (reconnaissance par les autorités compétentes nationales des états-membres concernés « CMS » d'un dossier d'AMM octroyé par l'autorité compétente nationale d'un état-membre référent « RMS »).
- L'organisation des procédures d'évaluation des PSUR.

Cette directive devait être transposée dans les Etats membres avant le 21 juillet 2012.

Il convient de noter que ces différentes modifications sont également reprises dans le règlement (UE) n°1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n°726/2004 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, et le règlement (CE) n°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, (publié le 31 décembre 2010 au Journal officiel de l'Union européenne, n°L 348) [9]. Ce règlement vient modifier et compléter le règlement 726/2004 (précédemment cité) et est applicable depuis le 2 juillet 2012.

#### 1.2.1.1. Modification du contenu des PSUR : article 107 ter

La directive 2010/84/UE (précédemment citée) apporte d'importantes modifications concernant les rapports périodiques actualisés de sécurité. Ces rapports ne se limitent désormais plus à l'énumération détaillée des différents cas individuels enregistrés mais doivent comporter « des résumés des informations en rapport avec les bénéfices et les risques du médicament » ; « une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque » prenant en compte la totalité des données disponibles comme notamment les données issues d'essais cliniques menés dans des populations ou des indications hors AMM ; et « toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament ainsi que toute information que possède le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament ».

Ces PSUR doivent être soumis à l'agence européenne par voie électronique et doivent être partagés avec les autorités nationales et les membres du PRAC, du CMDh et du CHMP à l'aide d'un répertoire permettant la gestion des rapports périodiques actualisés de sécurité. L'importance de la création de ce répertoire

par l'Agence, en collaboration avec la Commission européenne et les autorités nationales compétentes, est reprise par l'article 25 bis du règlement 1235/2010 (précédemment cité).

Il convient de noter que cet article 107 ter introduit également le fait qu'une soumission de PSUR n'est pas requise pour les médicaments génériques, les médicaments contenant une substance active dont l'usage médical bien établi est démontré et les médicaments homéopathiques (ou à base de plantes) enregistrés. Cela s'explique par la volonté, dans cette nouvelle législation, d'établir des obligations proportionnées aux risques posés par le médicament. Cependant, il existe 2 cas dans lesquels cette absence de soumission n'est pas applicable pour des raisons de santé publique : soit lorsque une obligation de soumission est clairement définie dans l'autorisation de mise sur le marché, soit sur demande d'une autorité compétente lorsqu'il existe des préoccupations de pharmacovigilance ou lors de l'absence d'information disponible relative à la sécurité.

#### 1.2.1.2. Modification des fréquences de soumission : article 107 quater

Les principales modifications apportées par la directive européenne 2010/84/UE (précédemment citée) consiste en l'ajout pour toute nouvelle demande d'AMM d'une mention indiquant la fréquence de soumission des PSUR (cet ajout est également introduit par le règlement européen 1235/2010 (précédemment cité) qui vient modifier le règlement 726/2004 (précédemment cité) au niveau de l'article 9 paragraphe 4) ; et en l'harmonisation des fréquences et des dates de soumission des PSUR pour les médicaments contenant la même

substance active (ou la même combinaison de substance active) mais faisant l'objet d'AMM différentes. Cela a pour objectif de permettre une évaluation unique et de fournir une date de référence pour l'Union pouvant être soit « la date de la première AMM dans l'Union d'un médicament contenant cette substance active (ou cette même combinaison de substances actives) », soit la plus ancienne des dates connues des AMM si la date de la première AMM n'est pas établie avec certitude.

La fréquence harmonisée ainsi que la date de référence pour l'Union sont déterminées soit par le CHMP lorsqu'au moins une des AMM contenant la substance active a été enregistrée en procédure centralisée, soit par le CMDh dans tous les autres cas. En revanche, dans chacune des deux possibilités, un avis du PRAC est demandé.

Cependant, les titulaires d'AMM peuvent également saisir soit le CMDh soit le CHMP afin de demander la fixation des dates de référence pour l'Union ou une modification de la fréquence de soumission des PSUR « pour des raisons de santé publique, pour éviter la duplication d'évaluation ou par souci d'harmonisation internationale ». Ces demandes sont soumises à l'avis du PRAC et peuvent être approuvées ou rejetées.

Une fois ces dates fixées, celles-ci sont publiées par l'Agence européenne via le portail web européen des médicaments, et les titulaires d'AMM peuvent alors effectuer une demande de modification de l'AMM afin d'intégrer ces données au dossier d'AMM. Après publication, les modifications de ces dates prennent effet dans les six mois.

Il est important de souligner que les AMM délivrées avant le 21 juillet 2012 ne spécifiaient pas de fréquence, dans ce cas la fréquence de soumission décrite dans la directive 2004/27/CE (précédemment citée) reste applicable, de même que pour les médicaments qui ne sont autorisés que dans un seul état membre.

#### 1.2.1.3. Evaluation nationale des PSUR : article 107 quinquies

Les PSUR sont évalués par les autorités nationales compétentes afin de « déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé ou si le rapport bénéfice/risque des médicaments s'est modifié ». Cela peut ensuite aboutir à un maintien, une modification, une suspension ou un retrait de l'AMM.

#### 1.2.1.4. Evaluation unique des PSUR : article 107 sexies

La directive 2010/84/UE (précédemment citée) prévoit une évaluation unique des PSUR soit lorsqu'une date de référence et une fréquence harmonisée de soumission ont été fixées (médicaments contenant la même substance active ou combinaison de substance active) ; soit lorsque le médicament est autorisé dans plusieurs Etats membres. Cette évaluation unique a pour but d'accroître le partage de ressources et d'informations entre les autorités compétentes des différents Etats membres. En effet, l'évaluation peut être réalisée :

- Soit par un Etat membre désigné par le CMDh (cet Etat membre sera l'Etat membre de référence (RMS) s'il existe), dans le cas où aucune des AMM n'a été enregistrée en procédure centralisée ;

- Soit par un rapporteur désigné par le PRAC dans le cas où au moins une des AMM a été enregistrée en procédure centralisée.

Le détail de cette procédure d'évaluation sera décrit dans la seconde partie de ce document.

#### 1.2.1.5. Mesures nationales post-évaluation : article 107 septies

Suite à l'évaluation des PSUR, les autorités nationales compétentes peuvent décider de maintenir, modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché en fonction du rapport bénéfice/risque qui aura été établi.

#### 1.2.1.6. Mesures post-évaluation unique : article 107 octies

Suite à l'évaluation des PSUR, il peut être nécessaire de maintenir, modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché. Dans le cadre d'une évaluation unique ces actions peuvent être menées par plusieurs organismes (en fonction des médicaments concernés par la procédure) après évaluation du rapport émis par le PRAC.

- Dans le cas de médicaments autorisés dans plusieurs Etats membres ou de médicaments contenant la même substance active (ou la même combinaison de substances actives), ayant obtenu une date de référence et une harmonisation des fréquences de soumission, mais dont aucune AMM n'a été enregistrée en procédure centralisée, l'organisme en charge de l'évaluation du rapport du PRAC, de la décision et de l'application des mesures éventuelles est le CMDh. Un accord par consensus sur les mesures à prendre doit être obtenu ; si tel n'est pas le cas ou si l'avis final



diffère de la recommandation émise par le PRAC, le dossier est transféré à la Commission Européenne.

- Dans le cas où l'un au moins des médicaments concernés par la procédure d'évaluation unique a été enregistré via une procédure centralisée, l'organisme responsable de l'évaluation du rapport du PRAC, est le CHMP. Ce dernier émet un avis sur les mesures à appliquer qu'il transmet ensuite à la Commission Européenne. Dans le cas où l'avis émis diffère de celui du PRAC une justification doit être jointe. Le dossier est par la suite évalué par la Commission Européenne qui émet une décision comportant les mesures à prendre à l'égard des AMM.

Il est important de bien noter que ces différentes procédures d'harmonisation, d'évaluation et de décision d'éventuelles mesures à appliquer découlant directement de l'évaluation du rapport bénéfice/risque sont reprises à l'article 28 du règlement 1235/2010 (précédemment cité).

## **Réglementation France**

### 1.2.2. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Droit Français)

La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, a été publiée au Journal Officiel le 30 décembre 2011 [10]. Elle se base sur différents rapports et

travaux effectués soit à la demande du gouvernement, soit à l'initiative des instances concernées et transpose la directive 2010/84/UE (précédemment citée) dans le code de la santé publique en reprenant et en enrichissant les grands principes de la pharmacovigilance, les sanctions pouvant être prises en cas de non respect des requis réglementaires, et l'obligation pour les professionnels de santé de déclarer les effets indésirables.

Cependant la majorité des règles applicables à la pharmacovigilance de la directive 2010/84/UE (précédemment citée) ne sont pas transposées par cette loi mais par un décret ultérieur. Seul l'article 12 de la loi 2011-2012 (précédemment citée) est ici important à souligner, puisqu'il traite de l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

En effet, l'article 12 de cette loi sur le médicament vient ajouter trois nouveaux articles dans la partie législative du code de la santé publique.

#### 1.2.2.1. Article L.5121-9-2 du CSP

Cet article du code de la santé publique permet de renforcer le système de surveillance du médicament et vient souligner deux obligations pour les entreprises exploitantes [11]. La première résulte dans le fait de déclarer à l'ANSM « toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament à usage humain est mis sur le marché ». La seconde consiste à déclarer « toute autre information nouvelle de nature à influencer l'évaluation des bénéfices et des risques ». Suite à ces déclarations, l'ANSM peut demander une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament mais

également de tous les produits présentant une structure chimique proche ou un mécanisme d'action similaire.

#### 1.2.2.2. Article L.5121-9-3 du CSP

Ce nouvel article introduit dans le CSP la possibilité pour l'ANSM de demander à tout moment au titulaire de l'AMM de fournir des données démontrant que le rapport bénéfice/risque du médicament reste favorable [12].

#### 1.2.2.3. Article L.5121-9-4 du CSP

Cet article met en évidence l'obligation pour tout titulaire d'une AMM de déclarer à l'ANSM tout arrêt de commercialisation dans un état autre que la France (pour un médicament qui resterait commercialisé en France) et de fournir le motif de cet arrêt [13].

#### 1.2.3. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance (Droit Français)

Le décret « pharmacovigilance » n°2012-1244 du 8 novembre 2012, relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance (publié au Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012), permet d'apporter des précisions sur les différentes dispositions introduites

par la loi 2011-2012 (précédemment citée), relatives au renforcement des missions de l'ANSM et des obligations des exploitants en termes de pharmacovigilance [14], [15].

Ce décret, relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance, permet également l'achèvement de la transposition, dans le droit français, de la directive 2010/84/UE (précédemment citée). Il modifie ainsi la cinquième partie du Code de la Santé Publique en précisant le champ de la pharmacovigilance et les nouvelles obligations instaurées dans le domaine de la pharmacovigilance.

Concernant les PSUR, le 5<sup>ème</sup> article de ce texte vient apporter des précisions dans le code de la santé publique en modifiant les articles déjà existants et en créant de nouveaux. Ces changements et nouveaux ajouts concernent notamment les obligations et missions de l'ANSM et des titulaires d'AMM, ainsi que les voies et procédures de soumission des PSUR.

#### 1.2.3.1. Obligation d'indication de la fréquence des PSUR dans l'AMM : article R.5121-36-1 du CSP

Le décret 2012-1244 (précédemment cité) vient modifier cet article afin de souligner l'obligation d'indiquer dans le dossier d'AMM « la fréquence de transmission du rapport périodique actualisé de sécurité » [16].

### 1.2.3.2. Renforcement du rôle de l'ANSM vis-à-vis des PSUR : article R.5121-154 du CSP

Suite à la directive 2010/84/UE (précédemment citée), l'ANSM voit ses obligations en matière de pharmacovigilance élargies, notamment vis-à-vis de l'Europe.

Dans ce contexte, l'article R.5121-154 vient souligner l'obligation nouvelle pour l'ANSM d'évaluer les rapports périodiques actualisés qu'elle reçoit et de transmettre ses rapports d'évaluation au PRAC [17]. Par ailleurs, l'ANSM devient également responsable par ce nouvel article de la surveillance des informations enregistrées dans la base de données européenne « Eudravigilance » dans le but de « déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé et, le cas échéant s'ils ont une incidence sur le rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament. »

### 1.2.3.3. Obligations des exploitants : articles R.5121-163 et R.5121-164 du CSP

Ces deux nouveaux articles du CSP décrivent l'ensemble des obligations des exploitants [18], [19]. Concernant la pharmacovigilance et plus spécialement les PSUR, nous pouvons retenir dans l'article R.5121-163 l'obligation de « surveiller les données de pharmacovigilance afin de repérer des risques nouveaux, des changements de risques existants ou une modification du rapport entre les bénéfices et les risques liés aux médicaments ou aux produits ».

L'article R.5121-164 souligne quant à lui l'obligation pour les personnes qualifiées en matière de pharmacovigilance (c'est-à-dire : la personne responsable de la pharmacovigilance en Europe et/ou la personne responsable de la pharmacovigilance en France) de préparer et de soumettre les rapports périodiques actualisés de sécurité.

#### 1.2.3.4. Contenu et fréquence des PSUR : articles R.5121-168 et R.5121-169 du CSP

Le nouvel article R.5121-168 du CSP vient transcrire et préciser les dispositions introduites par l'article 107 de la directive 2010/84/UE (précédemment citée).

La principale nouveauté apportée par cet article réside dans le fait d'une soumission électronique des PSUR via Eudravigilance [20].

Les PSUR doivent contenir :

- toutes les informations sur le rapport bénéfice-risque du médicament (y compris les études post-AMM qui peuvent avoir un impact sur l'AMM) ;
- une évaluation scientifique du rapport bénéfice-risque faite à partir de toutes les données disponibles (y compris les données issues des études cliniques pour des populations et des indications qui ne font pas partie de l'AMM) ;
- toutes les données relatives aux ventes, aux prescriptions et aux populations exposées.

Par cet article, des modifications sont également apportées en termes de fréquence de soumission conformément à la réglementation européenne.

Désormais, la fréquence de soumission des PSUR est indiquée dans l'AMM ; la date de soumission des PSUR aux autorités et ensuite calculée à partir de cette fréquence et de la date de référence établie par l'Agence européenne.

Pour toutes les AMM délivrées avant le 21 juillet 2012, ne contenant pas de condition spécifique fixant la fréquence de soumission ; et pour les médicaments autorisés uniquement en France, le schéma établi par la directive 2004/27/CE (précédemment citée) reste applicable.

En revanche, lorsque plusieurs médicaments contiennent la même substance active (ou la même combinaison de substances actives) et sont autorisés dans plusieurs Etats Membres de l'union européenne, les fréquences et les dates de soumission des PSUR peuvent être harmonisées afin de procéder à une évaluation unique. Cette nouvelle date harmonisée est établie puis rendue publique par l'Agence européenne. Il est ici important de noter que la modification des dates et de la fréquence de soumission des PSUR ne prend effet que six mois après la date de publication par l'Agence européenne. Par ailleurs, lorsque la fréquence de soumission est enregistrée dans l'AMM et qu'elle fait l'objet d'une harmonisation au niveau européen, le titulaire de l'AMM doit demander une modification de son AMM afin que les nouvelles fréquences de soumission soient mentionnées.

L'article R.5121-169 offre quant à lui la possibilité au titulaire d'une AMM de demander l'harmonisation de la fréquence de ses PSUR, auprès du CHMP, pour des raisons de santé publique ou pour éviter la duplication des évaluations [21]. De la même manière que précédemment, les dates et les fréquences modifiées seront rendues publiques par l'Agence européenne, deviendront effectives 6 mois

plus tard et entraîneront pour le titulaire d'AMM la soumission d'une modification de l'AMM auprès de l'ANSM afin d'inclure ces nouvelles informations.

#### 1.2.3.5. Cas particuliers de soumission des PSUR : article R.5121-170 du CSP

Pour certains médicaments considérés « à moindre risque », des dispositions spéciales quant à la soumission des PSUR sont introduites par ce nouvel article en application de la directive 2010/84/UE (précédemment citée) [22].

En effet, pour les médicaments génériques, les médicaments d'usage bien établi, les médicaments homéopathiques et les médicaments à base de plante la soumission de rapports actualisés de sécurité par l'exploitant ne s'effectue que dans deux conditions ; soit lorsque l'AMM présente des conditions de soumission fixées à l'enregistrement de cette dernière, soit sur demande du directeur général de l'ANSM lorsque celui-ci a des préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance, ou lorsqu'il n'existe pas de PSUR pour cette substance active après l'octroi de l'AMM.

#### 1.2.3.6. Modification de l'AMM après évaluation des PSUR : article R.5121-171 du CSP

Suite à la procédure d'évaluation unique d'un rapport périodique actualisé de sécurité, le CMDh peut recommander la modification de l'AMM. Dans ce cas, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre auprès de l'ANSM une demande de modification [23].



Tableau 1 : Récapitulatif des changements engendrés par la nouvelle réglementation

	<b>Ancienne réglementation (Europe)</b>	<b>Nouvelle réglementation (Europe)</b>
Dénomination	«Periodic Safety Update Report» = PSUR	«Periodic Benefit Risk Evaluation Report» = PBREER
Contenu	Le PSUR doit contenir une synthèse de toutes les données de pharmacovigilances mondiales recueillies depuis le dernier PSUR soumis. Il se compose d'une description détaillée des cas individuels et doit s'accompagner d'une évaluation bénéfice/risque.	Le PBREER doit contenir une présentation résumée des informations de sécurité recueillies depuis le dernier PBREER (mais pas de description détaillée) mais reprendre également l'ensemble des informations de sécurité compilées depuis la mise sur le marché. Une évaluation scientifique et une évaluation du rapport bénéfice/risque doivent faire partie intégrante du PBREER.
Fréquence de soumission	La mention de la fréquence de soumission n'est pas obligatoire dans l'AMM. La soumission est réalisée soit selon le schéma classique (tous les 6 mois au cours des 2 premières années suivant la mise sur le marché, puis une fois par an durant les 2 années suivantes, puis tous les 3 ans après l'obtention du renouvellement illimité ou immédiatement sur demande de l'autorité compétente).	La mention de la fréquence de soumission est obligatoire dans l'AMM. Elle peut être harmonisée pour les produits contenant la même substance active dans le but d'obtenir une évaluation unique.
Produits concernés	La soumission du PSUR est obligatoire pour tous les	Pour les médicaments génériques, les médicaments

	produits selon la périodicité définie par l'AMM ou par l'ANSM.	d'usage bien établi, les médicaments à base de plante ou les médicaments homéopathiques ; la soumission des PSUR n'est plus obligatoire et se fait uniquement dans 2 conditions : lorsque l'AMM présente des conditions de soumission fixées à l'enregistrement de cette dernière ou lorsque l'ANSM en fait la demande (en raison de préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance ou en l'absence de PSUR pour cette substance active).
Autre	Pharmacovigilance Working Party : Ce groupe gérait la préparation et la révision des guidelines relatives à la pharmacovigilance, ainsi que des réponses aux questions sur certains produits ou des enquêtes sur demande des autorités compétentes.	Création du PRAC qui émet des recommandations sur toute question de pharmacovigilance. Ces recommandations doivent être prises en compte par le CMDh ou le CHMP.
Autre		Création de la procédure d'évaluation européenne unique qui permet une harmonisation européenne et une mutualisation des moyens.

## Conclusion

Au travers de l'analyse de ces différents textes européens et français nous avons pu constater que la réglementation concernant la pharmacovigilance et plus spécifiquement les PSUR est en perpétuelle évolution.

Cette évolution est principalement due aux avancées techniques et scientifiques et à l'augmentation des exigences en matière de pharmacovigilance ; ainsi qu'à la disparition du renouvellement tous les 5 ans (au profit d'un premier renouvellement illimité) qui permettait également une évaluation régulière des données de pharmacovigilance (sauf dans certains cas particuliers où l'autorité de santé peut demander un maintien du renouvellement quinquennal, par exemple pour des raisons de sécurité).

Elle se caractérise par un renforcement du système de pharmacovigilance, avec des PSUR de plus en plus axés sur l'évaluation continue du bénéfice/risque ; mais également par une importante harmonisation des procédures de soumission et d'évaluation entre les différents pays européens, ainsi que par la création du PRAC.

Ces procédures, ainsi que le format des PSUR suite à la nouvelle réglementation vont être à présent détaillés dans une seconde partie.

## **2. Impact de la réglementation sur les guidelines européennes et internationales applicables dans l'industrie pharmaceutique.**

L'application de la nouvelle réglementation de pharmacovigilance dans l'industrie pharmaceutique, marquée par la volonté d'harmonisation et d'amélioration continue, a été à l'origine de nombreuses modifications que ce soit dans les guidelines existantes, dans le document du PSUR lui-même (format et contenu) ou encore dans les procédures de soumission applicables par les Etats-Membres.

Dans cette partie, nous allons dans un premier temps détailler ces différents impacts dans les guidelines existantes, puis nous étudierons le nouveau format des PSUR et enfin les nouvelles procédures de soumission existantes ainsi que les sanctions pouvant découler d'une soumission erronée (par exemple en termes de délai ou de contenu du PSUR).

### **2.1. Mise à jour des guidelines**

Les deux principales guidelines concernant la rédaction, la soumission et l'évaluation des PSUR sont une guideline européenne (initialement rédigée suite à la directive de 2001 (précédemment citée)) et une guideline internationale (initialement rédigée en 1996 par les 3 pays membres de la communauté « International Conference of Harmonisation » (ICH)).

Suite à la nouvelle réglementation de 2010, ces guidelines ont fait l'objet d'une réévaluation et d'une mise à jour afin d'être maintenues en conformité avec la réglementation applicable.

Nous allons dans un premier temps étudier les changements observés lors de cette mise à jour pour chacune de ces guidelines.

Il convient également de noter l'existence d'un document annexe rédigé par l'AFSSAPS (devenue ANSM en mai 2012) en application des articles R. 5121-150 à R. 5121-180 du code de la santé publique, tels qu'issus en dernier lieu du décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance (JO du 31 janvier 2004) et du décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code (JO du 8 août 2004). : « les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance » qui décrit le rôle de chacun des acteurs (ANSM, titulaire d'AMM, CRPV, professionnels de santé, patients etc.) en termes de pharmacovigilance. Cependant, la mise à jour de cette guideline intégrant les changements liés à la nouvelle réglementation n'est pas encore disponible [24].

### 2.1.1. Guideline européenne

La première guideline européenne de pharmacovigilance est établie par la Commission Européenne, conformément à la directive 2001/83/CE (précédemment citée). Il s'agit du volume 9A « Guideline de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain » [2].

En conséquence de la nouvelle réglementation, cette guideline a été revue et réadaptée en 2010, pour devenir « les bonnes pratiques de pharmacovigilance » (Good Pharmacovigilance Practice : GVP) [25].

Dans cette partie, nous reprendrons les principaux changements impactant la guideline européenne ainsi que les questions soulevées en termes de mise en œuvre.

#### 2.1.1.1. Volume 9A («Rules Governing Medicinal Products in the European Union»)

Le volume 9A résultant directement de la mise en œuvre de l'article 106 de la directive 2001/83/CE (précédemment citée) et de l'article 26 du règlement 726/2004 (précédemment cité) est rédigé par la Commission Européenne, en collaboration avec l'Agence européenne du médicament, les Etats Membres et les parties concernées, puis publié en septembre 2008 [2].

Il reprend les différentes obligations de pharmacovigilance et détaille pour chaque point l'ensemble des responsabilités des titulaires d'AMM mais également des autorités compétentes et de l'Agence européenne.

Concernant les PSUR, le volume 9A souligne l'obligation de soumission pour le titulaire de l'AMM (obligation déléguée à la personne responsable de pharmacovigilance désignée par le titulaire), ainsi que les fréquences de soumission et les possibilités d'harmonisation de ces fréquences, établies par la directive et le règlement de 2004 (précédemment cités).

Selon cette guideline :

- L'objectif principal des PSUR doit être la présentation, l'analyse et l'évaluation de tout fait nouveau ou de tout changement dans les données de sécurité durant la période couverte par le PSUR. Cela comprend une discussion détaillée et une analyse des cas d'effets indésirables rapportés, un résumé de l'ensemble des données, mais également les données de sécurité issues d'études ou toute autre information de sécurité comme par exemple le suivi d'un plan de gestion des risques. Il est important de noter qu'une augmentation de fréquence pour un effet indésirable connu est également considérée comme un fait nouveau de sécurité et doit à ce titre être détaillé dans le PSUR.
- Lorsque l'AMM pour une substance active n'est détenue que par un seul titulaire, le volume 9A recommande (sauf cas particuliers tels que les associations fixes par exemple) la soumission d'un PSUR unique pour toutes les indications, dosages et voies d'administration. Dans le cas où des AMM sont délivrées ultérieurement pour cette même substance active, les dates et les fréquences de soumission sont alignées sur l'AMM initiale (éventuellement par une variation).
- Lorsque pour un même médicament plusieurs AMM sont autorisées à différents titulaires (par exemple dans le cas de médicaments génériques), le volume 9A autorise la soumission de PSUR communs à condition que les données contenues dans les PSUR soient identiques et que chaque titulaire d'AMM soumette son propre PSUR.
- Des documents additionnels au PSUR peuvent être soumis : le « Summary Bridging Report » qui établit un résumé de l'ensemble des PSUR soumis de

manière à simplifier l'évaluation par l'autorité compétente ; et « l'Addendum Report » soumis en supplément, lorsque l'autorité compétente émet une demande de PSUR en dehors des fréquences habituelles, de manière à mettre à jour le dernier PSUR soumis.

Les obligations des autorités compétentes et de l'Agence européenne sont également soulignées par le volume 9A. Il s'agit notamment de l'évaluation des PSUR et de la rédaction d'un rapport d'évaluation.

Il est opportun de noter qu'un document complémentaire au volume 9A a été rédigé par l'«EudraVigilance Expert Working Group » (groupe de travail de la commission européenne) en consultation avec le « Pharmacovigilance working party » du CHMP (de l'EMA) afin de rassembler les questions les plus fréquemment posées par les titulaires d'AMM sur l'interprétation du volume 9A [26]. Concernant les PSUR, il est notamment question de l'intégration dans les PSUR des cas de suivi de grossesse, des cas publiés dans la littérature lorsque ceux-ci ne sont pas survenus dans un pays où le laboratoire ne dispose pas d'une AMM pour le médicament concerné. L'ensemble des questions relatives aux PSUR traitées dans ce document est disponible en Annexe 1 de ce travail.

Enfin, cette guideline décrit de manière détaillée le contenu et le format devant être employés lors de la rédaction d'un PSUR, mais également les différentes procédures de soumission existantes et les autorités impliquées. Cependant, ce texte étant aujourd'hui devenue obsolète, nous choisissons dans ce travail de détailler ces éléments tels qu'issus de la nouvelle réglementation, dans de prochaines sous-parties.



Le format du PSUR tel que défini par le volume 9A est disponible en Annexe 4 de ce travail.

#### 2.1.1.2. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance : GVP

En application de la nouvelle réglementation de pharmacovigilance, l'Agence européenne en collaboration avec les Etats Membres et les parties concernées, décide de rédiger une nouvelle guideline de pharmacovigilance en remplacement du volume 9A. Le module VII de ce nouveau texte est entièrement consacré aux PSUR [25].

Cette nouvelle guideline décrit les objectifs, le format et le contenu des PSUR en prenant également en compte les recommandations internationales établies dans la guideline internationale : l'ICH-E2C (R2). Le nouveau format des PSUR est davantage axé sur le rapport bénéfice-risque et sur l'évaluation de celui-ci, que sur l'examen détaillé des cas d'effets indésirables rapportés.

Les nouvelles modalités ainsi que les procédures applicables de soumission des PSUR telles que modifiées par la directive et le règlement de 2010 (précédemment cités) sont également décrites dans cette guideline.

Cette approche actualisée des PSUR permet notamment une harmonisation afin d'éviter les soumissions et les évaluations multiples ; mais également une simplification de l'évaluation.

Le module VII des GVP s'articule en 2 grandes parties :

- Structure et rédaction du PSUR : l'objectif principal du PSUR est de présenter une analyse critique et concise du rapport bénéfice-risque du

médicament, à différents points définis de la vie du produit et en prenant en compte les informations nouvelles ou émergentes de sécurité au regard des connaissances antérieures. Les données prises en compte doivent donc être issues à la fois de l'usage du médicament au quotidien (indications prévues par l'AMM mais aussi utilisation hors-AMM, grossesse, mésusage) ; mais aussi de toutes les études post-autorisation ou essais cliniques réalisés après la mise sur le marché. Cependant, ces données ne doivent en aucun cas constituer une notification initiale d'un fait nouveau de sécurité.

Les données ayant été notifiées au titulaire par un partenaire ou issues de la littérature doivent également être prises en compte et discutées dans le PSUR.

Par ailleurs, les données concernant les ventes, prescriptions et populations exposées doivent être prises en compte lors de la rédaction du PSUR.

Enfin, un résumé de toutes les actions minimisant les risques ayant été établies durant l'intervalle couvert par le PSUR doit aussi être décrit.

Il convient de noter, comme il était déjà le cas dans le volume 9A, qu'un PSUR unique doit être préparé pour l'ensemble des médicaments détenus par un même titulaire d'AMM et contenant la même substance active ; et ce quel que soit l'indication, la voie d'administration ou le dosage.

L'une des différences majeures des GVP par rapport au volume 9A est la suppression des documents complémentaires au PSUR : « Summary Bridging Report » et « Addendum reports » puisque dans ce nouveau format l'évaluation bénéfice-risque est effectuée en intégrant les nouvelles données mais également toutes les anciennes données cumulées.

- Procédures de soumission : les GVP reprennent en détail les différents processus de soumission des PSUR, les possibilités d'harmonisations des dates et des fréquences de soumission des PSUR, ainsi que le rôle de chaque organisme.

Il est fait référence dans cette partie à la liste des dates de référence et des fréquences de soumission pour l'Union Européenne ayant pour objectifs l'harmonisation de la « data lock point » (date de clôture des données) et des fréquences de soumission des PSUR pour une même substance active (ou association de substances actives) ; l'optimisation de la prise en charge des PSUR au travers de l'Union Européenne ; l'évaluation unique de l'ensemble des données de sécurité disponibles de manière à simplifier les démarches de soumission et l'évaluation des PSUR pour une même substance active.

Par ailleurs, cette section des GVP apporte des clarifications pratiques et une description approfondie des différentes voies de soumission des PSUR en fonction de la procédure d'enregistrement (centralisée, reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale) de l'AMM du produit concerné.

Ces 2 grandes parties des GVP feront l'objet d'une analyse ultérieure dans ce document.

Par ailleurs, il est important de noter que plusieurs documents ont été rédigés par l'Agence européenne en collaboration avec les Etats Membres et la Commission Européenne (en supplément des GVP et des textes réglementaires) afin de répondre aux principales questions posées par les titulaires d'AMM, de clarifier les aspects pratiques de la mise en œuvre des changements introduits par

la nouvelle réglementation ; mais aussi de définir les mesures transitoires applicables [27], [28].

L'ensemble des points traités dans ces documents et relatifs aux PSUR sont regroupés en Annexe 2 de ce travail.

Enfin, il convient de souligner que la guideline européenne est effective depuis le 2 juillet 2012 et que le nouveau format des PSUR est obligatoire depuis le 10 janvier 2013.

### 2.1.2. Guideline internationale

La guideline internationale, nommée ICH (« International Conference of Harmonisation »), permet une harmonisation tripartite des documents nécessaires à l'enregistrement d'un médicament entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon. Cette guideline représente également un modèle international suivi par exemple par le Canada [29].

Elle se divise en différents volumes. Le volume relatif à l'évaluation de la sécurité et contenant les données requises pour les PSUR est nommé ICH E2C. Le volume nommé ICH E2E doit aussi être cité dans ce travail puisqu'il est relatif au management de la pharmacovigilance. Certaines données sont communes à ces deux documents, cependant, l'environnement technique et scientifique de la pharmacovigilance ayant significativement évolué, des mises à jour ont été apportées indépendamment à chaque document ce qui aboutit aujourd'hui à des écarts de contenu. Par ailleurs, ICH E2C ayant été rédigée initialement dans les années 1990 ; et bien qu'une révision ait été apportée en 2003, cette guideline ne prend pas en compte la nouvelle réglementation de pharmacovigilance [30], [31].

Les différents points soulevés ci-dessus ont eu pour résultat une démultiplication des efforts et des ressources de l'industrie pharmaceutique pour la rédaction de ces documents, au détriment des activités de minimisation du risque plus productives pour promouvoir et maintenir de la santé publique. Par ailleurs, au vu des écarts entre les différents volumes de cette guideline et de la non adaptation aux nouvelles réglementations, il pouvait être craint un développement de guidelines régionales, résultant en une augmentation de la divergence et du travail réglementaire dans l'industrie pharmaceutique.

Afin de pallier à ces préoccupations, une révision de la guideline internationale est décidée en novembre 2010 de manière à optimiser le rapport bénéfice-risque d'un médicament en établissant une approche modulaire de la documentation relative à la sécurité et en intégrant la nouvelle réglementation Européenne. Cette révision doit également s'accompagner d'une relecture et d'une mise à jour de la guideline ICH E2E. Un ICH Expert Working Group (EWG) est alors créé ; il intègre 3 experts de chaque partie (USA, Europe, Japon) mais aussi des membres des pays observateurs (Canada par exemple) et des membres des parties intéressées (industries du générique par exemple).

Le travail de ce groupe aboutit en décembre 2012 lors de l'adoption de la nouvelle guideline ICH E2C (R2) par le CHMP. Il en résulte d'importantes modifications dans le format et le contenu du PSUR. En effet, l'objectif principal du PSUR est redéfini au vu du fait que l'évaluation du risque d'un médicament est plus significative lorsqu'elle est réalisée en comparaison des bénéfices. Dans ces conditions, le PSUR devient un rapport soulignant davantage les bénéfices du médicament. Le nom de ce rapport est donc modifié en conséquence en : PBRER (« Periodic Benefit-Risk Evaluation Report »). Toutefois, la guideline internationale

souligne le fait qu'une discussion concise des bénéfices est attendue à moins que le profil d'innocuité ou que le rapport bénéfice-risque ait considérablement changé sur la période couverte par le PBRER.

Le PBRER doit également développer davantage les connaissances acquises par les données cumulées du médicament tout en attirant l'attention sur les nouvelles informations de sécurité.

Par ailleurs, toutes les données concernant les ventes, la prescription et les populations exposées doivent aussi être intégrées au PBRER.

Ce nouveau texte donne une description plus détaillée du contenu attendu dans chaque partie et sous-partie du PBRER.

Il convient de noter que le terme « PSUR » bien que modifié en « PBRER » par la guideline ICH reste applicable puisqu'il s'agit du terme utilisé dans la législation européenne. Nous choisirons dans ce document de poursuivre avec l'appellation « PBRER ».

## **2.2. Format et contenu des PBRER**

Comme nous avons pu le constater dans la précédente partie, les nouveaux formats et contenus des PBRER sont largement détaillés au travers des guidelines européennes et internationales [25], [29].

En termes de format, le principal changement se trouve dans la soumission des PBRER sous format électronique conformément à l'article 107 ter de la directive 2010/84/UE (précédemment citée). Cependant, cette obligation n'a, à l'heure actuelle, pas été totalement implémentée puisque la soumission des PBRER se

fait toujours selon le mode de soumission utilisé pour le dépôt des variations pour chaque médicament (CTD, eCTD, NeeS ou papier)

En termes de contenu, l'évolution par rapport à l'ancien format résulte d'une demande croissante d'évaluer de manière plus approfondie le rapport bénéfice-risque des médicaments depuis la date d'autorisation de mise sur le marché. Pour cela, le nouveau format PBRRER contient à la fois les données nouvelles obtenues sur la période couverte mais également un résumé de l'ensemble des données cumulées depuis l'autorisation de mise sur le marché.

Le PBRRER dans son nouveau format s'articule en 3 grandes parties : la page de couverture, le résumé et le corps du document.

### 2.2.1. Page de couverture

La page de couverture signée doit contenir [32]:

- le nom du médicament et de la substance active,
- la date anniversaire internationale (c'est-à-dire la date de la première autorisation de mise sur le marché délivrée dans le monde),
- la période couverte par le PBRRER,
- la date du rapport,
- les coordonnées du titulaire de l'AMM,
- toute déclaration sur la confidentialité des informations contenues dans le PBRRER.

Un modèle de cette page de couverture est disponible en Annexe 3 de ce travail.

### 2.2.2. Résumé

Le résumé a pour objectif de fournir une information concise du contenu du PBRER et des données les plus importantes [25], [29].

Il doit obligatoirement contenir :

- une introduction et la période couverte par le PBRER,
- des informations sur le médicament (nom, classe thérapeutique, mécanisme d'action, indications, formes pharmaceutiques, dosage et voies d'administration),
- des données cumulatives sur l'exposition lors des essais cliniques mais également en condition normale d'utilisation,
- le nombre de pays dans lequel le médicament est autorisé,
- un résumé de l'évaluation générale du rapport bénéfice-risque,
- les actions menées ou prévues pour des raisons de sécurité.

### 2.2.3. Corps du document

Le corps du document est constitué de 18 sous-parties (contre 10 sous-parties pour l'ancien format) comme par exemple : les statuts de l'AMM dans le monde, les actions prises durant la période couverte par le PBRER pour des raisons de sécurité, les résumés des découvertes significatives issues des essais cliniques



durant l'intervalle couvert par le PBRER, la revue de la littérature, l'évaluation des signaux émergents et des risques, etc [25], [29].

L'ensemble de ces sous-parties peut être consulté en Annexe 5 de ce travail.

La principale différence entre l'ancien et le nouveau format réside dans les parties décrivant les cas d'effets indésirables rapportés.

En effet, dans l'ancien format, chaque cas d'effets indésirables devait être présenté et détaillé dans une sous-section relative soit à l'utilisation post-AMM, soit à l'utilisation du médicament dans des essais cliniques ou dans d'autres études. Ces cas étaient également rapportés dans un tableau récapitulatif.

Dans le nouveau format, chaque cas n'est pas détaillé, seules les données de sécurité sont regroupées dans des tableaux récapitulatifs. Il existe ensuite différentes sous-parties permettant de traiter les faits nouveaux de sécurité pouvant avoir un impact significatif sur le rapport bénéfice-risque du médicament.

Par exemple, une sous-partie est consacrée aux faits nouveaux significatifs de sécurité survenus dans les essais cliniques. Elle se caractérise par un résumé de l'ensemble des faits nouveaux significatifs et non par un détail de chaque cas survenu.

Il en est de même pour les faits découverts lors d'études non interventionnelles, lors de revue de la littérature, ou d'autres études, etc.

Une autre différence majeure entre le format PSUR et le format PBRER réside dans l'évaluation réalisée à partir des données disponibles.

En effet, là où l'ancien format se contentait d'une description détaillée des cas puis d'une analyse générale de la sécurité du produit ; le nouveau format est beaucoup plus axé sur l'évaluation des risques au regard des bénéfices apportés par le médicament.

Cela a pour conséquence l'apparition de quatre nouvelles sous-parties :

- la revue générale des signaux (nouveaux, en cours d'évaluation ou déjà évalués) : le but de cette sous-section est de fournir une large vision des signaux déjà évalués ou encore en cours d'évaluation, durant la période couverte par le PBRER. Un signal ne doit être inclus dans le PBRER que si après la détection le titulaire de l'AMM décide de procéder à une évaluation plus approfondie. Ces signaux peuvent être qualitatifs (par exemple un cas pivot) ou quantitatifs (résultats issus d'un essai clinique ou d'une étude épidémiologique etc.)
- l'évaluation des signaux et des risques : le but de cette sous-section est de fournir un résumé succinct des connaissances et des informations manquantes sur les risques identifiés et potentiels, une analyse de tous les signaux clos durant la période couverte par le PBRER (un signal peut être considéré comme clos après évaluation scientifique soit parce qu'il est réfuté soit parce qu'il est considéré comme risque potentiel ou avéré et n'est par conséquent plus considéré comme un signal), une évaluation des nouvelles informations au regard des connaissances déjà existantes sur les risques identifiés ou potentiels, un résumé des actions mises en œuvre par un pays pour minimiser les risques et pouvant apporter une utilité à d'autres pays.

- l'évaluation des bénéfices : cette sous-section présente brièvement les connaissances actuelles sur l'efficacité du médicament et les nouvelles informations sur les bénéfices. Cela permet d'apporter un support à la sous-section suivante « l'évaluation du rapport bénéfice risque ».
- L'analyse du rapport bénéfice-risque pour les indications autorisées : cette sous-section doit se baser sur les sous-sections précédentes afin d'établir une analyse critique du rapport bénéfice-risque du médicament dans les conditions d'emploi autorisées par l'AMM.

### **2.3. Procédures de soumission et évaluation des PBRER**

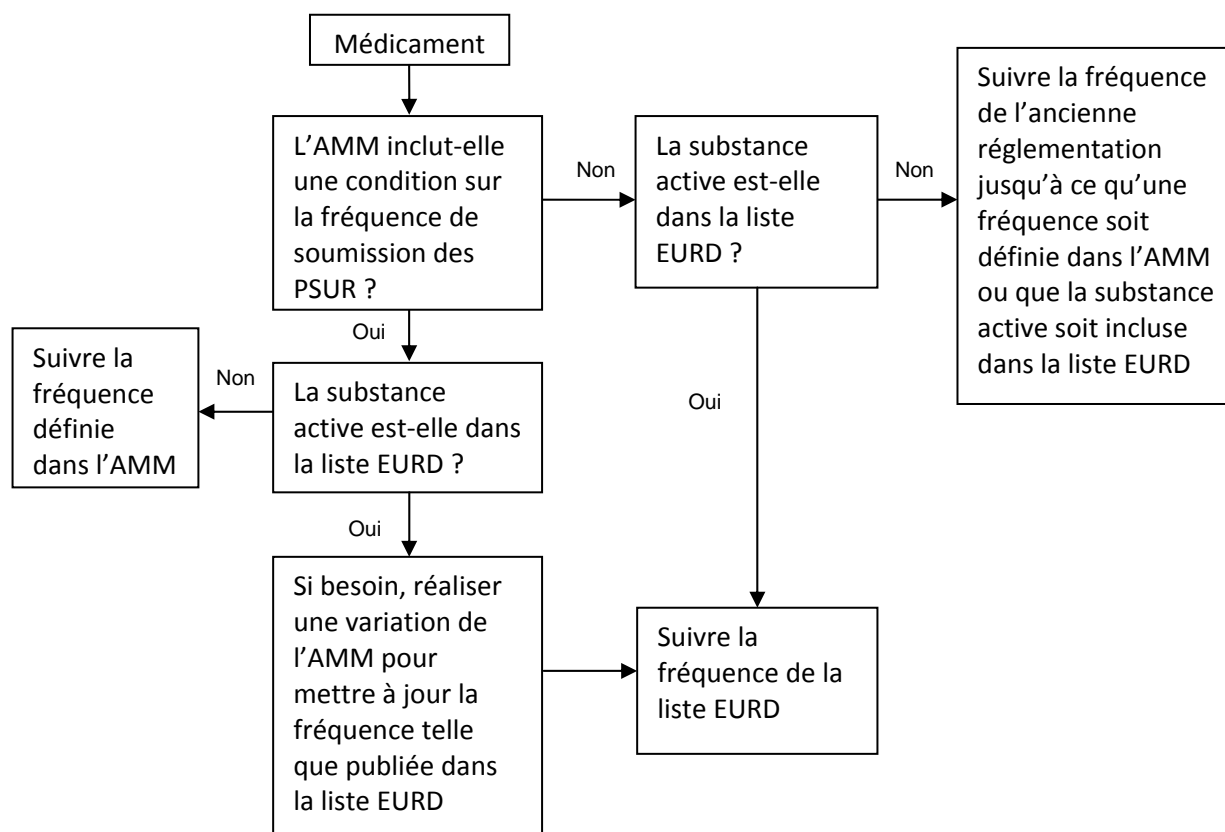
La nouvelle réglementation présente un impact important sur les procédures de soumission et d'évaluation des PBRER.

Le but de ces changements est d'harmoniser les évaluations et les décisions qui en découlent au travers de l'Europe mais également de mutualiser les ressources européennes.

Dans ce contexte, là où l'ancienne réglementation permettait la coexistence de soumissions multiples (puisque les PBRER étaient adressés et évalués par chaque autorité compétente), la nouvelle réglementation favorise la soumission et l'évaluation unique des médicaments contenant la même substance active. La soumission des PBRER doit être réalisée par voie électronique, et dans les 70 jours (pour un PBRER couvrant une période inférieure ou égale à 12 mois) ou 90 jours (pour un PBRER couvrant une période supérieure à 12 mois) suivant la

date de clôture des données; conformément à la directive 2010/84/UE (précédemment citée) [8].

Cependant, l'harmonisation n'étant pas encore totale, il convient avant toute soumission d'un PBRER de vérifier si la substance active concernée est listée dans la liste des dates de référence et des fréquences de soumission pour l'union Européenne. En effet, cela influe sur les dates et fréquences de soumission des PBRER pour le produit concerné.



**Figure 1 : Fréquence de soumission des PSUR**

Dans cette sous-partie nous allons détailler la liste des dates de référence et des fréquences de soumission pour l'union européenne ainsi que les différents types de procédure applicables en fonction des AMM concernées, résultant de la directive 2010/84/UE (précédemment citée).

### 2.3.1. Liste des dates de référence et des fréquences de soumission pour l'Union Européenne

Cette liste introduite par l'article 107 quater de la directive 2010/84/UE (précédemment citée) est une liste regroupant les substances actives ou association de substances actives, pour lesquelles des PBRER doivent être soumis conformément aux dates de références de l'Union Européenne déterminées par le CHMP ou le CMDh après consultation du PRAC. Une fois rédigée et approuvée, la liste est publiée sur le portail de l'Agence européenne du médicament [25], [33].

Le but de la liste des dates de référence de l'Union Européenne est de simplifier l'harmonisation des dates de clôture des données et des fréquences de soumission des PBRER pour les médicaments autorisés dans plus d'un Etat Membre et contenant la même substance active (ou association de substances actives) mais une AMM différente. Cela permet à la fois une évaluation unique, mais offre aussi au titulaire de l'AMM la possibilité d'anticiper davantage les activités liées à la rédaction du PBRER.

Cette liste contient pour chaque substance active ou association : les dates de références pour l'Union Européenne, les fréquences de soumission des PBRER, les dates de clôture des données pour les soumissions suivantes des PBRER et la date de publication sur le portail web de l'Agence européenne. Il convient de préciser que la liste peut également contenir des informations supplémentaires si besoin, telles que la nécessité ou non de couvrir toutes les indications, formes pharmaceutiques, voies d'administration de la substance active (ou association) ou encore la nécessité ou non de soumettre un PBRER pour les médicaments

génériques, d'usage bien établi, homéopathiques ou à base de plantes qui selon l'article 107 ter de la directive 2010/84/UE (précédemment citée) dérogent à l'obligation de soumission des PBRER.

La date de référence pour l'Union Européenne de médicaments contenant la même substance active (ou association de substances actives) peut être soit la date de la première autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne d'un médicament contenant cette substance (ou association) active ; soit la première date d'AMM connue si la date de la première AMM européenne est incertaine.

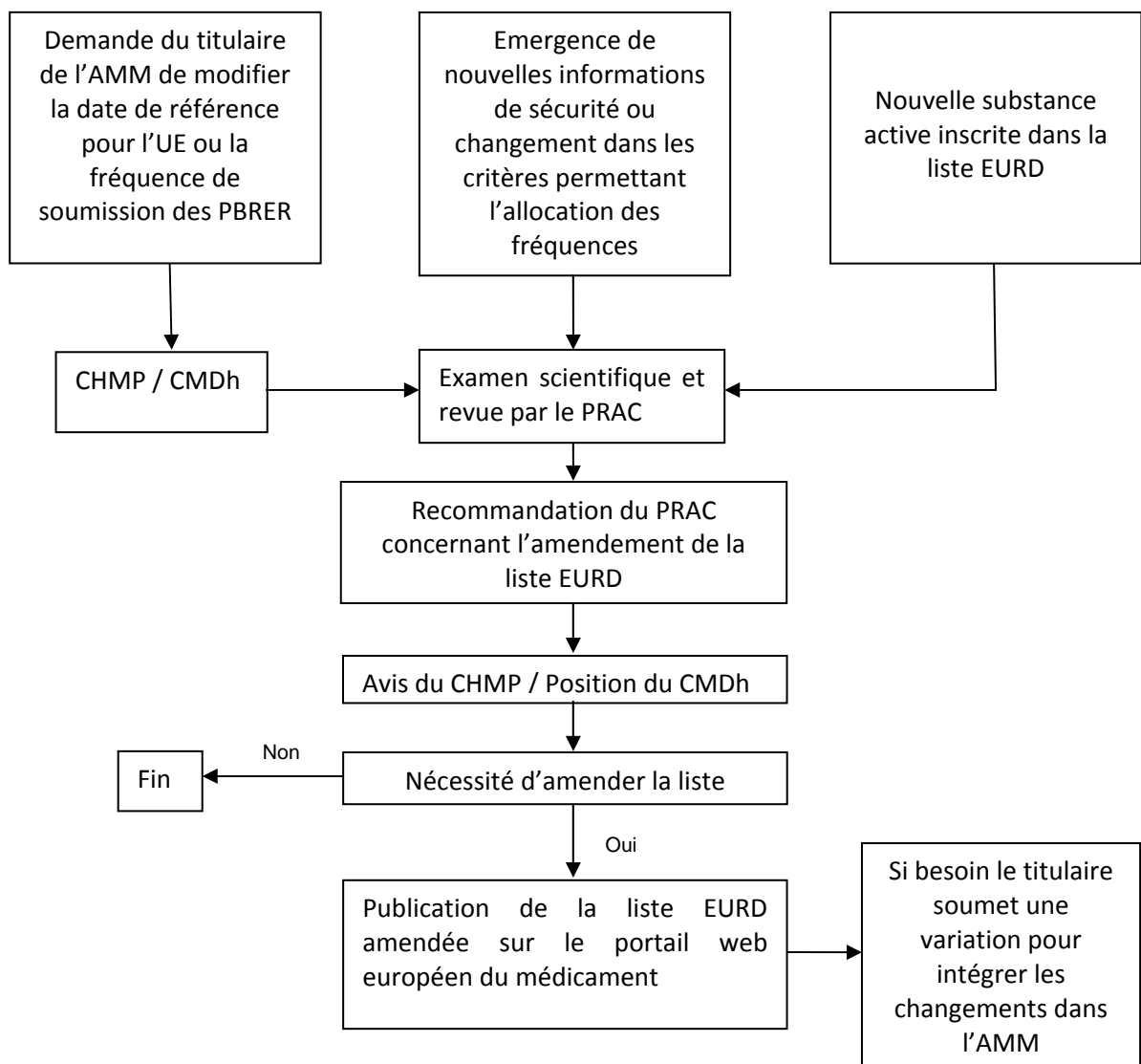
Il est important de noter que les fréquences de soumission indiquées dans la liste des dates de référence et des fréquences de soumission pour l'Union Européenne sont établies sur la base du rapport bénéfice-risque de la substance active (ou association) connu au moment de la rédaction et prévalent sur les fréquences de soumission telles que définies par l'ancienne réglementation ou telles que spécifiées dans l'AMM. A ce titre le titulaire de l'AMM devra si besoin soumettre une variation afin d'aligner les informations contenues dans l'AMM avec celles données dans la liste européenne.

Le contenu de cette liste peut être amendé par le CHMP ou le CMDh lorsque cela est jugé nécessaire, après consultation du PRAC. Les principaux éléments pouvant entraîner une modification de cette liste sont :

- l'émergence d'une nouvelle information ayant un impact sur le rapport bénéfice-risque et/ou sur la santé publique,
- un changement dans les critères permettant l'attribution des fréquences de soumission des PBRER,

- une requête du titulaire de l'AMM. En effet, ce dernier peut soumettre une demande de modification de la date de référence ou de la fréquence de soumission auprès du CHMP ou du CMDh pour des raisons de santé publique ; dans le but d'éviter la rédaction de doublons ; ou pour permettre une harmonisation internationale.
- une nouvelle substance active inscrite.

Toute modification apportée à cette liste sera effective six mois après sa publication.



**Figure 2 : Maintenance de la liste EURD**

### 2.3.2. Soumission pour les AMM nationales non présentes dans la liste des dates de référence de l'Union Européenne

Lorsque le médicament évalué est enregistré via une procédure nationale et lorsque la substance active n'est pas enregistrée dans la liste des dates de référence pour l'Union Européenne, la soumission du PBRER est réalisée selon la réglementation nationale en vigueur [8], [25]. L'évaluation est ensuite dirigée par l'autorité compétente de l'Etat Membre et peut aboutir sur la décision de modifier, suspendre ou retirer l'AMM. Un rapport d'évaluation ainsi que les conclusions établies par l'autorité compétente doivent être notifiés au titulaire de l'AMM.

### 2.3.3. Soumission pour un produit enregistré via une procédure centralisée

Dans le cas d'un produit enregistré dans plusieurs Etats Membres l'évaluation du PBRER est coordonnée par l'Agence européenne des médicaments et conduite par un rapporteur désigné par le PRAC [8], [25].

A réception du PBRER, l'Agence européenne procède à une vérification technique (format, etc.), délivre une recevabilité et déclenche la procédure conformément au calendrier publié sur le site internet de l'Agence européenne identifiant les dates de soumission, de début et de fin de la procédure. Durant l'évaluation, des données additionnelles concernant les effets indésirables d'intérêt particulier peuvent être requises par le rapporteur. Il revient alors au titulaire de l'AMM de les fournir selon le délai défini.



Dans cette procédure, le rapporteur désigné par le PRAC élabore en étroite collaboration avec le rapporteur du CHMP, un rapport préliminaire d'évaluation qui est ensuite envoyé à l'Agence européenne et aux membres du PRAC dans les 60 jours suivants le démarrage de la procédure. Ce dernier est également envoyé par l'Agence européenne au titulaire d'AMM.

Le titulaire de l'AMM ainsi que les membres du PRAC doivent faire parvenir à l'Agence européenne et au rapporteur leurs commentaires sur le rapport préliminaire avant le 90<sup>ème</sup> jour de procédure. Il est important de souligner que ces commentaires doivent également inclure le cas échéant les réponses aux questions soulevées par le PRAC lors de l'évaluation préliminaire.

Le rapporteur effectue ensuite une mise à jour du rapport d'évaluation dans les 15 jours en prenant en compte les commentaires effectués ; et le soumet au PRAC pour recommandation. Il convient de préciser qu'en cas d'opinions divergentes des membres du PRAC, celles-ci doivent figurer dans la recommandation finale.

L'Agence européenne joint alors la recommandation du PRAC au rapport d'évaluation final et envoie l'ensemble au titulaire d'AMM. Dans le cas où une action est requise en conséquence de la recommandation du PRAC, l'ensemble des documents doit également être envoyé au CHMP.

Les actions requises peuvent être : une variation, une suspension ou un retrait de l'AMM.

#### 2.3.4. Soumission pour des médicaments contenant la même substance active et enregistrés via différentes procédures d'AMM : Evaluation Européenne Unique

Cette procédure d'évaluation unique au niveau de l'Union Européenne concerne un ensemble de médicaments contenant la même substance active (ou association de substances actives) enregistrés via différentes procédures : centralisée, reconnaissance mutuelle, décentralisée, nationale [8], [25]. Il peut y avoir un ou plusieurs titulaires d'AMM, cependant les fréquences et dates de soumission des PBRER doivent avoir préalablement fait l'objet d'une harmonisation sur la liste des dates de référence et des fréquences de soumission pour l'Union Européenne.

Cette évaluation unique peut être conduite soit par un Etat Membre désigné par le CMDh lorsqu'aucune des AMM concernées n'a été délivrée via une procédure centralisée ; soit par un rapporteur désigné par le PRAC lorsqu'au moins une des AMM a été délivrée via une procédure centralisée.

L'ensemble de la procédure est coordonné par l'Agence européenne. Les PBRER des médicaments en AMM centralisées doivent être soumis uniquement sous format eCTD tandis que les PBRER des AMM nationales, de reconnaissance mutuelle ou décentralisées peuvent encore être soumis sous format eCTD, sous format NeeS, ou sous format papier.

A réception du PBRER, l'Agence européenne procède à une vérification technique (format, etc.) puis s'assure que l'ensemble des titulaires d'AMM possédant un médicament contenant la substance active évaluée a bien soumis un PBRER.

Après ces contrôles, une recevabilité est accordée et la procédure d'évaluation unique démarre conformément aux dates et au calendrier publiés sur le site internet de l'Agence européenne.

Le rapporteur désigné par le PRAC ou l'Etat Membre évaluateur dispose alors de 60 jours pour étudier l'ensemble des PBRER soumis pour la substance active concernée, rédiger un rapport d'évaluation préliminaire et le soumettre à l'Agence européenne et aux Etats Membres concernés. Durant cette évaluation préliminaire, des données additionnelles concernant les effets indésirables d'intérêt particulier peuvent être requises par le rapporteur ou l'Etat Membre évaluateur. Il revient alors au titulaire de l'AMM de les fournir selon le délai défini.

L'Agence européenne transmet le rapport d'évaluation préliminaire au titulaire d'AMM.

Le titulaire de l'AMM, les Etats Membres concernés ainsi que les membres du PRAC (lorsque cela est applicable) doivent faire parvenir à l'Agence européenne et au rapporteur ou à l'Etat Membre évaluateur, leurs commentaires sur le rapport préliminaire avant le 90<sup>ème</sup> jour de procédure. Le rapporteur ou l'Etat Membre évaluateur effectue ensuite une mise à jour du rapport d'évaluation dans les 15 jours et le soumet au PRAC pour recommandation. Il convient de préciser qu'en cas d'opinions divergentes des membres du PRAC, celles-ci doivent figurer dans la recommandation finale.

L'Agence européenne joint alors la recommandation du PRAC au rapport d'évaluation final et envoie l'ensemble au titulaire d'AMM. Dans le cas où une action est requise en conséquence de la recommandation du PRAC, l'ensemble des documents doit également être envoyé pour opinion au CHMP (lorsqu'au

moins une AMM centralisée est concernée par la procédure d'évaluation unique) ou au CMDh (lorsque aucune AMM centralisée n'est concernée par la procédure d'évaluation unique).

#### 2.3.4.1. Evaluation unique menant à une opinion du CHMP

Dans le cas où une évaluation unique de PBRER portant sur plusieurs AMM dont au moins une est une procédure centralisée aboutit sur une recommandation de mesures réglementaires, le CHMP procède dans les 30 jours (à compter de la réception) à l'examen du rapport du PRAC et rend un avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des AMM concernées [25].

Cet avis doit contenir :

- le rapport final d'évaluation et la recommandation du PRAC,
- un détail des positions divergentes au sein des membres du CHMP (si applicable),
- une explication détaillée des raisons scientifiques en cas d'opinion divergente du PRAC,
- les conclusions scientifiques et les motifs en cas d'opinion pour une suspension ou un retrait d'AMM,
- En cas d'avis aboutissant à une variation de l'AMM doivent être joints en plus : l'information produit (RCP et notice) révisée et les conditions imposées au titulaire d'AMM et aux Etats Membres pour les médicaments en procédure centralisée ; une annexe indiquant les nouvelles alertes de sécurité et les recommandations majeures de minimisation du risque

devant être intégrées dans les informations produits pour les médicaments en procédure de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale concernés par la procédure d'évaluation unique.

L'avis rendu par le CHMP est ensuite envoyé par l'Agence européenne à la Commission Européenne, au titulaire de l'AMM, ainsi qu'aux Etats Membres. Les conclusions de l'évaluation et les recommandations sont alors publiées sur le portail web européen du médicament.

Suite à l'avis du CHMP, différentes actions réglementaires peuvent être nécessaires et impliquent plusieurs acteurs en fonction du type de procédure d'enregistrement :

- Pour les médicaments en procédure centralisée : en cas de variation, le titulaire de l'AMM doit fournir les traductions de l'information produit révisée dans tous les langages européens conformément au calendrier adopté par le CHMP.

Sur la base de l'avis du CHMP, la Commission Européenne adopte la décision de modifier, suspendre ou retirer l'AMM et notifie celle-ci au titulaire de l'AMM mais également à l'Agence Européenne et aux Etats Membres.

- Pour les médicaments en procédure nationale, reconnaissance mutuelle et décentralisée : sur la base de l'avis du CHMP, la Commission Européenne adopte une décision concernant les mesures à prendre qu'elle transmet aux Etats Membres. L'autorité compétente de chaque Etat Membre dispose ensuite de 30 jours pour mettre en œuvre les mesures nécessaires suite à la réception de la décision de la Commission Européenne.

#### 2.3.4.2. Evaluation unique menant à une position du CMDh

Dans le cas où une évaluation unique de PSUR portant sur plusieurs AMM, dont aucune n'est en procédure centralisée, aboutit sur une recommandation de mesures réglementaires, le CMDh procède dans les 30 jours (à compter de la réception) à l'examen du rapport du PRAC et rend sa position sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des AMM concernées [25].

La position du CMDh doit contenir :

- le rapport final d'évaluation et la recommandation du PRAC,
- une explication détaillée des raisons scientifiques en cas de divergences avec la recommandation du PRAC,
- une annexe contenant les nouvelles alertes de sécurité et les recommandations majeures de minimisation du risque devant être intégrées dans l'information produit en cas de position impliquant une variation de l'AMM,
- les conclusions scientifiques et les motifs en cas d'opinion pour une suspension ou un retrait d'AMM,
- un détail des positions divergentes au sein des membres du CMDh (si applicable).

Les conclusions de l'évaluation et les recommandations sont alors publiées sur le portail web européen du médicament.

Lorsque la procédure d'évaluation unique repose sur une position du CMDh il peut exister deux possibilités :

- Si la position est obtenue par consensus : le président du CMDh prend acte de cet accord et transmet la position au titulaire de l'AMM et aux Etats Membres. Il revient ensuite à l'autorité compétente de chaque Etat Membre de mettre en œuvre les mesures nécessaires conformément au calendrier déterminé par le CMDh.
- Si un consensus n'est pas obtenu, la position de la majorité est retenue. Celle-ci est alors transmise à la Commission Européenne et aux Etats Membres. La Commission Européenne adopte une décision (variation, suspension ou retrait d'AMM) qu'elle adresse aux Etats Membres. L'autorité compétente de chaque Etat Membre dispose ensuite de 30 jours pour mettre en œuvre les mesures nécessaires suite à la réception de la décision de la Commission Européenne.

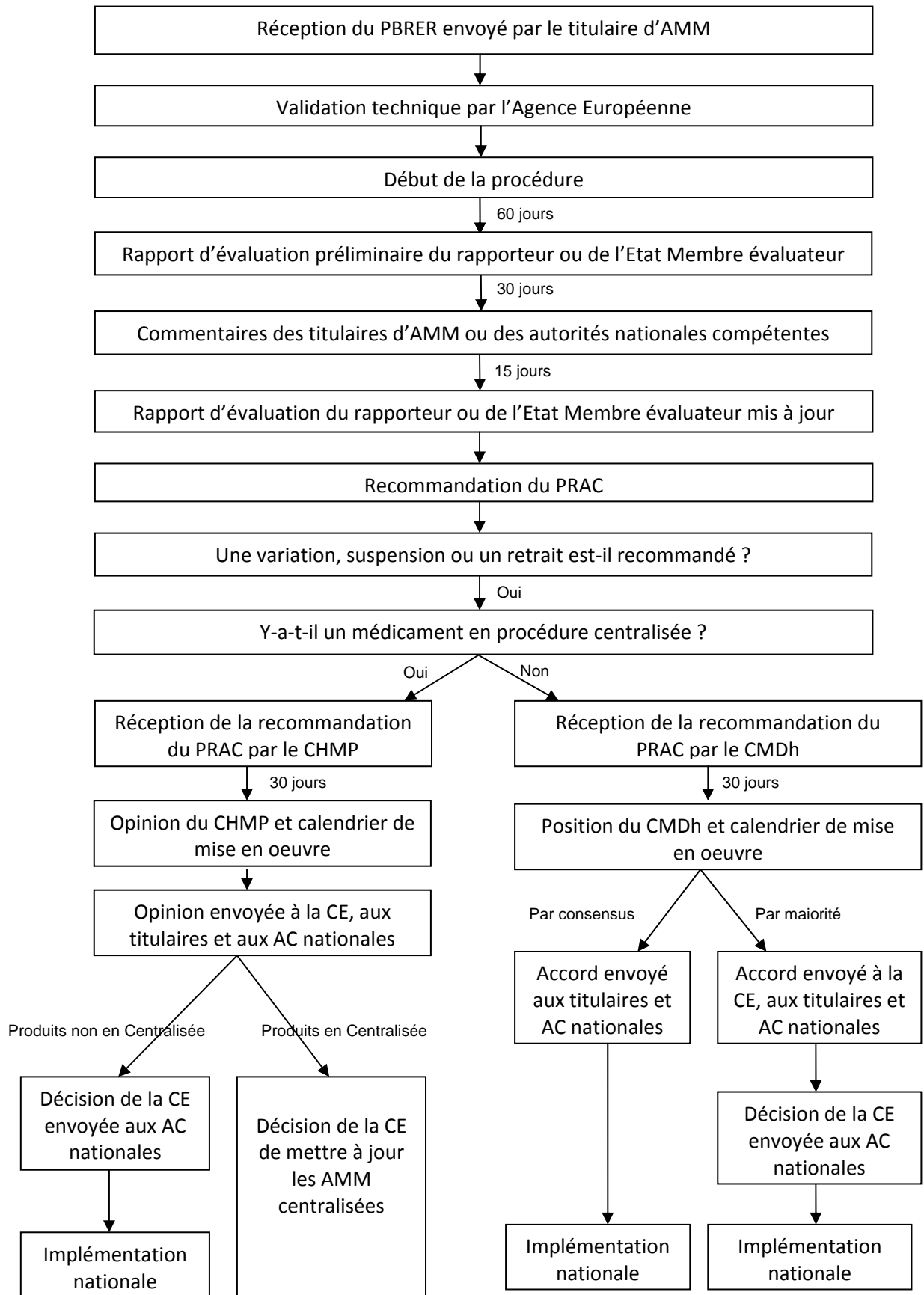


Figure 3 : Procédure d'Evaluation Européenne Unique



### 2.3.5. Sanctions en cas de non-respect de soumission des PBRER

Selon la nouvelle réglementation, l'Agence européenne ainsi que les autorités compétentes de chaque Etat Membre doivent mettre en œuvre les mesures nécessaires permettant de garantir l'efficacité du système de pharmacovigilance [8].

Cette réglementation telle que retranscrite dans le droit français par le décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 modifiant les articles R5121-47 et R5121-50 du CSP (précédemment cité), précise que le titulaire d'AMM ne se conformant pas aux obligations de pharmacovigilance s'expose à des sanctions exercées par l'ANSM [14].

En effet en cas de non-respect des obligations de pharmacovigilance par le titulaire d'AMM, parmi lesquelles figurent la soumission des PBRER, l'AMM concernée peut être modifiée d'office, suspendue ou retirée. Cette modification d'office, cette suspension ou ce retrait n'intervient (sauf en cas d'urgence) qu'après une non réponse du titulaire d'AMM suite à la mise en demeure lui demandant de régulariser la situation du médicament dans le délai imparti.

Par la suite, la décision de modification d'office, suspension ou retrait fait l'objet d'une publication au Journal Officiel et doit également être communiquée à l'Agence Européenne et aux autres Etats Membres.

## Conclusion

Au travers de cette partie, nous avons pu mettre en évidence les impacts de la nouvelle réglementation à la fois sur les guidelines existantes mais également sur le format et le contenu du PBRRER ainsi que sur les procédures de soumission au niveau européen.

En effet, la volonté de modifier l'évaluation du médicament en se basant davantage sur l'évaluation des risques au regard des bénéfices que sur une simple description détaillée des cas d'effets indésirables signalés ou des risques émergents a pour conséquence une modification du contenu du PBRRER.

Par ailleurs, la volonté d'harmonisation entre les Etats Membres ainsi que la perpétuelle évolution ont abouti sur une modification du format des PBRRER avec en premier lieu une soumission électronique qui deviendra à terme obligatoire et en second lieu un format uniformisé pour tous les Etats Membres mais aussi les pays membres de l'ICH.

Cette harmonisation se traduit également par la mise en place de procédure d'évaluation européenne unique permettant aux Etats Membres d'obtenir des avis uniformes sur l'évaluation des PBRRER et de mutualiser à la fois les ressources et le temps nécessaires aux procédures d'évaluation.

Enfin, l'ensemble de ces changements, devant être intégrés aux guidelines européennes et internationales, est à l'origine de la mise à jour récente de ces documents. Cependant, les bonnes pratiques de pharmacovigilance au niveau national n'ayant pas été mises à jour, il sera important de surveiller attentivement

la transposition de ces textes au niveau national afin de veiller à la cohérence des interprétations.

### **3. Mise en œuvre et impact de la nouvelle réglementation dans l'industrie pharmaceutique : exemple du laboratoire GlaxoSmithKline**

La nouvelle réglementation européenne ainsi que son adaptation française ont été à l'origine de changements majeurs pour la rédaction et la soumission des PBRR tant dans le contenu que dans les délais et procédures de soumission.

Sa mise en œuvre dans l'industrie pharmaceutique a nécessité de nombreuses adaptations des différents départements impliqués.

Nous allons dans cette partie décrire un exemple concret de l'application de la nouvelle réglementation au sein du laboratoire GlaxoSmithKline en termes d'organisation, de modifications des activités et réaliser également l'analyse des impacts de cette mise en œuvre.

#### **3.1. Organisation pour la mise en œuvre de la nouvelle réglementation**

La nouvelle réglementation de pharmacovigilance devant être effective en juillet 2012, GSK a décidé de mettre en place divers groupes de travail dès la fin de l'année 2011. Cela permettait en effet de suivre les évolutions de la réglementation ; d'anticiper les nombreux impacts que cette réglementation allait

avoir pour le laboratoire que ce soit au niveau de la maison-mère ou des filiales ; et enfin de mettre en œuvre les actions nécessaires pour garantir la conformité des procédures internes par rapport à la législation.

### 3.1.1. Maison-mère

Afin d'optimiser au mieux l'implémentation de la nouvelle réglementation de pharmacovigilance (effective en juillet 2012), la maison-mère de GSK a mis en place un groupe de travail «PV implementation team» [34], [35], qui avait pour but d'analyser les activités impactées par la nouvelle réglementation et de former en conséquence des sous-groupes spécifiques pour chaque sujet, en intégrant le cas échéant des représentants locaux (représentants des départements concernés dans les filiales) afin d'harmoniser l'ensemble des procédures entre la maison-mère et les filiales et de déterminer un planning pour l'ensemble des mises à jour.

Différents sous-groupes ont donc été établis parmi lesquels un sous-groupe dédié aux PBRER et au renouvellement d'AMM nommé «PSUR/Renewal topic sub-team». Ce sous-groupe composé à la fois de représentants de la maison-mère et de représentants locaux au sein des filiales englobait les départements des Affaires Réglementaires et de la Pharmacovigilance.

Les principaux objectifs de ce sous-groupe étaient :

- la relecture et la réalisation de commentaires sur tout projet de publication ou guideline relative aux PBRER et/ou au renouvellement proposée(s) par l'Agence européenne du médicament ou le CMDh, mais également sur toute version finale,

- de déterminer les impacts des changements liés à la nouvelle législation sur les procédures, et d'évaluer les procédures internes de GSK concernées par ces impacts,
- de proposer des mises à jour pour les procédures internes impactées et de diriger l'implémentation de celles-ci,
- de définir les actions les plus urgentes ainsi qu'un planning de mise en œuvre concernant les actions à mener et la mise à jour des procédures,
- de communiquer régulièrement au sein de l'entreprise sur les mises à jour et l'évolution de la réglementation européenne.

Après évaluation par le sous-groupe il a été décidé de traiter dans un premier temps les changements liés aux délais de renouvellement des demandes d'AMM (délai de soumission des dossiers de renouvellement de 9 mois avant la date d'échéance de l'AMM contre 6 mois sous l'ancienne réglementation). En effet les autres changements, tels que la fréquence de soumission des PBRER, le contenu et les procédures de soumission des PBRER ou encore le contenu des dossiers de renouvellement n'ayant pas encore été mis à jour dans les guidelines européennes, le sous-groupe a décidé de traiter ces sujets lorsque des textes de référence seraient disponibles. Par ailleurs, une revue des mises à jour concernant la réglementation européenne et un partage d'informations sur l'implémentation de la réglementation française était réalisée lors de chaque réunion.

En 2012, suite à la mise à jour des GVP, le sous-groupe a évalué plus en détail l'impact de la nouvelle réglementation sur le format et le contenu des PBRER.

Le travail de ce sous-groupe «PSUR/Renewal topic sub-team» a abouti à la relecture et la mise à jour de 29 procédures internes par la maison-mère [36]. Par ailleurs, l'ensemble des projets et des versions finales des textes et guidelines, soumis à commentaires, rédigés par l'Agence européenne ont été revus et commentés par ce sous-groupe. Afin de permettre une harmonisation maximale, des comparaisons entre les guidelines européennes (GVP) et internationales (ICH) ont également été réalisées confirmant que les deux textes étaient quasiment similaires. Les quelques différences relevées concernaient essentiellement les annexes de ces documents. [37]

### 3.1.2. Filiale France

La filiale France de GSK a été impliquée à deux niveaux dans l'implémentation de la nouvelle loi de pharmacovigilance.

- Au niveau de la maison-mère :

La filiale France a contribué au groupe de travail «PV implementation team» mis en place par la maison-mère, par l'intermédiaire d'un représentant du département des Affaires Réglementaires France, et notamment pour le sous-groupe «PSUR/Renewal topic sub-team» avec la participation de représentants Affaires Réglementaires et Pharmacovigilance afin de contribuer à la mise à jour des procédures au niveau de la maison-mère et à leur prise en compte dans les procédures locales (au niveau de la filiale) relatives aux PSUR et aux renouvellements.

- Au niveau de la France :

En parallèle, un groupe de travail exclusivement français a été créé en octobre 2011 afin d'évaluer les impacts de la réforme du médicament (législation française/ Loi Bertrand 2011-2012) sur la Direction Médicale et Affaires Réglementaires de GSK et de garantir la conformité des processus internes avec la réglementation française ; ainsi que leur alignement avec la mise à jour de la réglementation européenne [38].

Ce groupe français de réflexion a été divisé en sous-groupes consacrés chacun à un sujet précis. Cependant, ces sous-groupes n'étaient pas axés uniquement sur l'aspect pharmacovigilance puisque la loi Bertrand (loi 2011-2012, précédemment citée) comportait d'autres aspects que la transposition de la réglementation européenne de pharmacovigilance. Six sous-groupes, dont un relatif à la pharmacovigilance, ont donc été formés : conditionnements, bon usage, études post-AMM, échanges d'information, conformité et formations ainsi que pharmacovigilance.

Le groupe de travail global avait pour objectifs :

- l'évaluation de l'impact de la nouvelle réglementation,
- l'évaluation des processus, outils, organisations internes impactés,
- la relecture et la réalisation de commentaires sur les projets de textes et de décrets français (et européens si applicable),
- la communication à la maison-mère du contenu de ces projets de textes et décrets français afin notamment d'alerter sur les spécificités nationales par rapport à la réglementation européenne,

- la mise à jour ou la création de procédures internes relatives aux changements conformément à la réglementation européenne et française,
- la mise en œuvre de formations internes, de réunions d'information et de communications
- la réalisation d'un calendrier légal de mise en œuvre.

Le sous-groupe « pharmacovigilance » présentait les mêmes objectifs que le groupe de travail global mais était uniquement axé sur les changements relatifs à la pharmacovigilance : Plan de gestion des risques, renouvellement, PBRER, PSMF (Pharmacovigilance System Master File), etc.

Au total, 57 procédures relatives à la pharmacovigilance ont été mises à jour. L'ensemble des projets de textes français relatifs à la pharmacovigilance et soumis à commentaires a fait l'objet d'une revue et de commentaires dans le cadre de ce sous-groupe.

A la lecture de ce qui précède, nous pouvons constater que l'implémentation de cette nouvelle réglementation a nécessité une organisation humaine et un calendrier de mise en œuvre complexes, ne serait-ce que pour la partie réflexion sur la mise en place de ces modifications de réglementation. Il convient de noter que l'analyse des avantages et des inconvénients engendrés par ces changements réglementaires seront détaillés dans une partie ultérieure de ce travail.



## **3.2. Impacts de la nouvelle réglementation sur la rédaction/soumission des PBRER**

Bien que les activités de rédaction et de soumission du PBRER diffèrent entre la maison-mère et les filiales ainsi qu'en fonction de la procédure d'enregistrement du médicament concerné ; différents acteurs interviennent dans ce processus : par exemple, le département des Affaires Réglementaires et le département de la Pharmacovigilance (Maison-mère et filiale France). Dans cette sous-partie nous étudierons les changements en termes d'activités engendrés par la nouvelle réglementation pour chacun de ces départements.

### **3.2.1. Maison-mère**

La maison-mère de GSK est responsable de l'ensemble du processus (rédaction et soumission) des PBRER pour les produits enregistrés en procédure centralisée. En revanche, pour les produits enregistrés via une procédure de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale, un dossier support est rédigé par la maison-mère puis complété et soumis par la filiale.

Les départements des Affaires Réglementaires et de la Pharmacovigilance de GSK sont impliqués dans la préparation et la soumission.

#### **3.2.1.1. Activités gérées par la Pharmacovigilance**

En ce qui concerne les PBRER, le département de la Pharmacovigilance de la maison-mère est responsable de la rédaction de la majorité des sections du PBRER. Il coordonne également les autres départements impliqués dans la

rédaction de certaines sous-parties (Affaires Réglementaires de la maison mère par exemple) [39].

La nouvelle réglementation étant à l'origine d'impacts sur le contenu et le format des PBRE, le changement majeur pour le département de la Pharmacovigilance a été la création de nouvelles sous-sections telles que « la revue générale des signaux », « l'évaluation des signaux et des risques », « l'évaluation des bénéfiques » ou encore « l'analyse du rapport bénéfice-risque ».

Cela a également eu pour conséquence la modification des délais nécessaires à la préparation et à la rédaction des PBRE en vue du dépôt. En effet, la date d'alerte pour un PBRE qui était précédemment de 4 à 6 semaines avant la date de clôture des données est aujourd'hui définie à 104 jours (soit 14 semaines environ) avant celle-ci. De même, alors que précédemment la rédaction d'un PBRE était réalisée en 55 jours (dont 10 jours pour la rédaction des sous-parties spécifiques aux autres départements) ; elle est maintenant réalisée en 65 jours (pour un PBRE couvrant une période de 6 mois ou un an) ou 85 jours (pour un PBRE couvrant une période de plus d'un an) dont 30 jours pour la rédaction des sous-parties spécifiques aux autres départements.

Enfin, la nouvelle réglementation a supprimé la nécessité de joindre à la demande de renouvellement (illimité) d'AMM les PBRE ainsi que les documents supplémentaires tels que le « Summary Bridging Report » qui permettait le lien entre les différents PSUR et « l'Addendum Report » qui permettait de compléter le dernier PBRE soumis en ajoutant les informations nouvelles de sécurité recueillies durant l'intervalle.

En revanche, des documents tels que le plan de gestion des risques (si une mise à jour est nécessaire) ou un résumé du PSMF (pour les demandes de renouvellement à déposer avant 2015, sinon une variation sera nécessaire) ont été ajoutés aux pièces à fournir lors d'une demande de renouvellement.

#### 3.2.1.2. Activités gérées par les Affaires Réglementaires

Le département des Affaires Réglementaires de la maison-mère joue également un rôle majeur dans la rédaction des PBRER [40].

En effet, celui-ci est responsable de la rédaction de plusieurs sections du PBRER :

- « Section 2 : statut de l'AMM au niveau international » : le but de cette section est de présenter un résumé cumulatif des pays dans lesquels une décision réglementaire relative à l'AMM a été déposée.
- « Section 3 : mise à jour des actions prises pour des raisons de sécurité par le titulaire de l'AMM ou les autorités réglementaires » : cette section présente les actions relatives à la sécurité, réalisées durant l'intervalle couvert par le PBRER (suspension d'AMM, retrait d'AMM, échec d'obtention du renouvellement d'AMM, restrictions de distribution etc.) ainsi que les raisons de ces actions.
- « Section 4 : changement des informations de référence sur la sécurité (Reference Safety Information « RSI ») » : le but de cette section est de présenter le document servant de base pour déterminer si les informations de sécurité évaluées dans le PBRER sont en accord avec le profil de sécurité déjà connu ; mais également de décrire (s'il y en a eu) les

changements des informations de référence sur la sécurité en présentant les sections modifiées.

Le département des Affaires Réglementaires est également responsable de la préparation d'un tableau comparatif entre le RCP et le RSI présentés dans le PBRER (sauf pour les produits enregistrés via une procédure nationale, car ce travail est réalisé par la filiale). Toute différence doit être justifiée. C'est à ce niveau que la nouvelle réglementation impacte également l'activité des Affaires Réglementaires. Alors que, précédemment une simple comparaison RCP/RSI était nécessaire, une analyse des différences est actuellement exigée ainsi que celles des variations en cours ou prévues [41].

Par ailleurs, le département des Affaires Réglementaires est responsable de la soumission du PBRER pour les produits en procédure centralisée et de la coordination avec les filiales pour la soumission des PBRER pour les produits en procédures de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale.

Enfin, après l'évaluation du PBRER, le dépôt d'une variation peut être nécessaire pour harmoniser le RCP avec le « core safety profile » (CSP) qui est l'information de référence approuvée à l'issue de l'évaluation. Une mise à jour de la notice suite à celle du RCP peut également être nécessaire. La gestion des variations de l'AMM revient au département des Affaires Réglementaires. Cette activité a également été impactée par la nouvelle réglementation européenne. En effet, sous l'ancienne réglementation la soumission d'une variation Post-PSUR Worksharing suivait le calendrier d'une variation de type II (pour les produits en procédure nationale, jusqu'en août 2013) ; ou de type IB pour les produits en reconnaissance mutuelle (évaluation en 30 jours avec soumission des annexes

lors du dépôt initial et mise en œuvre possible dans les 7 jours suivant la fin de l'évaluation). Dans le cadre de la nouvelle réglementation, la variation post-PSUR Worksharing a été reclassée sous le type Ia, c'est-à-dire que la mise en œuvre des changements est possible avant même d'avoir soumis la variation à l'autorité compétente à condition qu'il existe déjà des annexes validées lors de l'évaluation du PBRER dans le langage national [42]. Ce changement de classification est d'une importance majeure puisqu'il signifie que les annexes ne sont pas revues par l'autorité compétente avant la mise en œuvre.

### 3.2.2. Filiale France

En termes de PBRER, la filiale France est sollicitée pour la soumission des produits enregistrés selon une procédure de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale. Les PBRER des produits enregistrés via une procédure centralisée sont entièrement gérés par la maison-mère.

#### 3.2.2.1. Activités gérées par la Pharmacovigilance

Le département de la Pharmacovigilance France est responsable de la vérification (et de la correction si besoin, en accord avec la maison-mère) du planning de soumission des PBRER fourni par la maison-mère et de son envoi à l'ANSM sur une base annuelle (ainsi que lors de modifications) [43].

Il est également en charge de la coordination de la réalisation des documents additionnels (comparaison RCP/RSI) par les Affaires Réglementaires.

Enfin, c'est le département de la Pharmacovigilance qui assure la soumission des PBRER auprès de l'ANSM.

La modification des délais de soumission est donc le principal impact de la nouvelle réglementation pour le département de la Pharmacovigilance de la filiale française.

#### 3.2.2.2. Activités gérées par les Affaires Réglementaires

Concernant les PBRER, le rôle majeur du département des Affaires Réglementaires de la filiale France est la réalisation du tableau comparatif RCP/RSI pour les produits enregistrés en procédure nationale.

Cependant, cette activité a été fortement impactée du fait du nouveau format des PBRER. En effet, suite à la nouvelle réglementation une analyse des écarts entre le RCP et la « RSI » est demandée ainsi que la mise en évidence de l'ensemble des variations en cours d'évaluation ou prévues.

Suite à l'évaluation du PBRER, le département des Affaires Réglementaires est responsable s'il y a lieu de la soumission des variations requises. Comme nous l'avons indiqué dans le paragraphe relatif à la maison-mère, la nouvelle réglementation présente un impact majeur pour cette activité dû au reclassement des variations post-PSUR Worksharing. Le reclassement en type Ia (valable pour les pays anglophones) étant difficilement applicable aux filiales du fait de la nécessaire traduction des annexes ; il a été décidé que les variations seraient soumises via une procédure de type Ib, c'est-à-dire que les traductions des annexes seraient soumises en début de procédure et évaluées en même temps que la variation. Il est ainsi possible, en l'absence de commentaires de la part de

l'autorité compétente, de mettre en œuvre les modifications apportées aux annexes 30 jours après la fin de procédure [44].

Comme nous avons pu le constater, la nouvelle réglementation impacte donc la maison-mère et les filiales mais de manière différente. Ces impacts sont également présents à deux niveaux : les Affaires Réglementaires et la Pharmacovigilance.

### **3.3. Analyse des impacts : retour sur expérience**

Dans la sous-partie précédente de ce travail, nous avons mis en évidence divers changements engendrés par la nouvelle réglementation.

Le but de cette sous-partie est de mettre en exergue les difficultés rencontrées lors de la mise en application de cette loi et les solutions retenues.

#### **3.3.1. Maison-mère**

Au niveau de la maison-mère, les principaux changements apportés par la réglementation européenne ont été la modification du format et du contenu du PBRER.

En effet, ce nouveau format, beaucoup plus axé sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque que le précédent, engendre pour les rédacteurs la recherche de nombreuses informations supplémentaires. Ces informations peuvent être difficiles à recueillir, d'autant plus lorsque le médicament est un produit mature (ou un produit bien établi) pour lequel il n'existe pas de Plan de Gestion du Risque (PGR) dont les sections pourraient être réutilisés dans la rédaction du PBRER.

La recherche des nouvelles informations à fournir est donc à l'origine d'une augmentation du délai de rédaction du PBRER. C'est pourquoi la maison-mère a décidé suite à la nouvelle réglementation d'avancer l'alerte annonçant un PBRER à environ 15 semaines avant la date de clôture des données contrairement à 4-6 semaines sous l'ancienne réglementation. Ce délai supplémentaire permet ainsi de réunir l'ensemble des informations nécessaires.

Par ailleurs, la nécessité d'une augmentation des ressources humaines pour la recherche d'information et la rédaction du PBRER a également été constatée et a abouti sur une augmentation du personnel dans les services concernés, et ce pour une durée actuellement non évaluée.

### 3.3.2. Filiale France

La filiale France est impactée de deux manières différentes par la nouvelle réglementation.

Dans un premier temps, le département de la Pharmacovigilance de la filiale France n'étant pas responsable de la rédaction des PBRER n'est impacté que par la modification de délai. Ce changement n'a donc pas engendré de différence majeure dans la manière de fonctionner du département et n'a pas abouti à une augmentation de temps consacré à l'activité PBRER ou à une augmentation des ressources humaines nécessaires.

En revanche, l'impact dans le département des Affaires Réglementaires a été plus important à cause du nouveau format établi pour la comparaison RCP/RSI.



En effet, l'évolution de la comparaison RCP/RSI a été à l'origine d'une augmentation de temps consacré aux PBRER.

L'évolution de cette activité se situe dans le fait de ne plus devoir simplement comparer le RCP avec le RSI dans un tableau face/face mais de devoir analyser l'information contenue :

- phrases ou sections manquantes/en plus par rapport à la RSI
- variations en cours d'évaluation auprès de l'ANSM
- variations prévues
- justification des différences ou des variations demandées

Ce travail d'analyse supplémentaire relatif au tableau comparatif peut être à l'origine d'une augmentation du temps nécessaire d'environ 30 à 60 %.

L'avantage qui se dégage en revanche de cette modification réside dans le fait de pouvoir régulièrement comparer les annexes françaises aux annexes de référence et de maintenir ainsi une conformité en prévoyant des actions correctives en cas de différence. Par ailleurs, l'utilisation d'un format de tableau comparatif unique permet une harmonisation dans la soumission des PBRER pour l'ensemble des filiales et l'ajout d'une analyse complémentaire peut contribuer à faciliter l'évaluation par les autorités.

## **Conclusion**

Au travers de cette partie nous avons donc pu mettre en évidence le fait que les changements introduits par la nouvelle réglementation ont donc principalement impacté la maison-mère et la filiale France de GSK, en termes de délais de

préparation pour la rédaction des PBREER, mais également de ressources humaines nécessaires pour la maison-mère.

Cependant, il est important de tenir compte également du temps consacré initialement par les sous-groupes de travail (maison-mère et français) à l'analyse des textes officiels et à leurs commentaires, à la revue et à la mise à jour des procédures internes existantes. Ces activités d'analyse, afin de veiller notamment à l'alignement entre les exigences européennes et la pratique actuelle, ont en effet été consommatrices de temps ; mais cette analyse était nécessaire pour faciliter la mise en place de processus robustes et standards pour le futur.

## **Conclusion**

Un état des lieux de l'évolution de la nouvelle réglementation européenne de pharmacovigilance (ainsi que de son implémentation dans la législation française) et de son impact sur la rédaction, la soumission et l'évaluation des PBRER a été réalisé dans ce travail.

Les avancées techniques et scientifiques ayant eu lieu depuis environ 10 ans ; mais aussi la volonté d'harmoniser les processus européens déjà en place, de manière à renforcer le système de pharmacovigilance et l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque des médicaments mis sur le marché, ont été à l'origine de cette nouvelle réglementation. Au niveau européen, celle-ci a notamment abouti à la mise en place du PRAC et de la procédure d'évaluation unique ; permettant aux états membres de mutualiser les ressources et le temps nécessaire aux évaluations, mais également d'obtenir des avis uniformes dans tous les états membres.

Par ailleurs, le format de référence de rédaction des PBRER a aussi été impacté par cette nouvelle législation suite à la mise à jour des guidelines européennes et internationales. Il devient ainsi davantage axé sur l'évaluation des risques du médicament au regard de ses bénéfiques, que sur un simple suivi des cas d'effets indésirables signalés ou des risques émergents.

En ce qui concerne la soumission des PBRER et toujours dans une optique d'harmonisation européenne, celle-ci tend de plus en plus vers une soumission électronique de tous les PBRER de manière à ce que chaque état puisse

consulter les PBRER soumis dans les autres états membres via un portail européen sur le site de l'Agence Européenne.

L'ensemble de ces changements, bien que nécessaire au renforcement des systèmes de pharmacovigilance européen et français, a nécessité une importante mobilisation des industries pharmaceutiques, tant du point de vue maison-mère que du point de vue filiale. Des groupes de travail ont dû être mis en place dans chaque industrie, de manière à revoir et analyser l'ensemble des textes législatifs, mais aussi à revoir et mettre à jour toutes les procédures internes liées aux PBRER. Cela a impliqué de nombreux acteurs dans différents départements de l'industrie (Pharmacovigilance, Affaires Réglementaires, Assurance Qualité...) et a par ailleurs été fortement consommateur de temps.

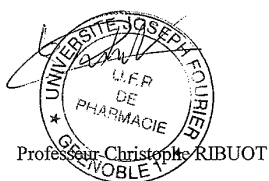
Enfin, bien que la majorité des changements soit déjà mis en place, certains points n'ont à l'heure actuelle pas encore été implémentés tels que la soumission totalement électronique des PBRER, ou ne permettent pas une évaluation unique européenne : par exemple, pour les médicaments encore enregistrés via une procédure nationale. Il reste donc encore des objectifs à implémenter afin de pouvoir atteindre une harmonisation européenne totale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 12/11/2013

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE



Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE

## Bibliographie

- [1] Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 nov. 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, (J.O.C.E n°L 311 du 28 nov. 2001, p. 67-128).
  
- [2] «Eudralex - Volume 9A of the rules governing medicinal products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use -,» [En ligne].  
  
Available: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf).  
  
[Accès le 08 10 2013].
  
- [3] Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, (J.O.U.E n°L136 du 30 avril 2004, p. 34-57).
  
- [4] 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, (J.O.U.E n°L136 du 30 avril 2004, p.1-33).
  
- [5] Décret n°2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires), (J.O.R.F n°0302 du 29 décembre 2007).
  
- [6] Article R-5121-179 du code de la santé publique.
  
- [7] Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance, (J.O.R.F n°121 du 26 mai 2005).
  
- [8] Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif au médicament à usage humain, (J.O.U.E n°L 348 du 31 déc. 2010, p. 74-99).
  
- [9] Règlement (UE) n°1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 déc. 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n°726/2004 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, et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, (J.O.U.E n°L 348 du 31 déc. 2010, p. 1-16).

- [10] Loi n°2011-2012 du 29 déc. 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, (J.O.R.F n°0302 du 30 déc 2011).
- [11] Article L.5121-9-2 du code de la santé publique.
- [12] Article L.5121-9-3 du code de la santé publique.
- [13] Article L.5121-9-4 du code de la santé publique.
- [14] Décret n°2012-1244 du 8 nov. 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance, (J.O.R.F n°0261 du 9 nov. 2012).
- [15] LEEM, «Circulaire n°12-0489 - Pharmacovigilance - Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité du médicament à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance,» 21 11 2012. [En ligne].

Available:

<http://www.extranet.leem.org/publication.aspx?p=yww1mxxY6U9yYvuw2ay6fDUKcKLTwaxhy9BUUIWI5MJxhkyOmASXGcFDrfICb/eonvWwku56LyCISImOYtTtlpBfOFKCRVVoCskFtL7O3c=>.

[Accès le 10 10 2013].

- [16] Article R.5121-36-1 du code de la santé publique.
- [17] Article R.5121-154 du code de la santé publique.
- [18] Article R.5121-163 du code de la santé publique.
- [19] Article R.5121-164 du code de la santé publique.
- [20] Article R.5121-168 du code de la santé publique.
- [21] Article R.5121-169 du code de la santé publique.
- [22] Article R.5121-170 du code de la santé publique.

- [23] Article R.5121-171 du code de la santé publique.
- [24] «ANSM - Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance,» [En ligne].  
Available:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf).  
[Accès le 09 10 2013].
- [25] «EMA - Guideline on good pharmacovigilance practices - GVP - Module VII Periodic Safety Update Report (Rev1),» [En ligne].  
Available:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129136.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129136.pdf).  
[Accès le 09 10 2013].
- [26] «Eudralex - Volume 9A - Questions and answers on implementation,» [En ligne].  
Available:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2011/03/WC500104368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2011/03/WC500104368.pdf).  
[Accès le 09 10 2013].
- [27] «EMA - Questions and answers to support the implementation of the pharmacovigilance legislation - Update november 2012,» [En ligne].  
Available:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/05/WC500127658.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127658.pdf).  
[Accès le 09 10 2013].
- [28] «European Commission - Question and Answers on transitional arrangements concerning the entering into force of the new pharmacovigilance rules provided by Directive 2010/84/UE amending Directive 2001/83/EC and regulation (EU) n° 1235/2010 amending regulation,» 17 07 2012. [En ligne].  
Available: [http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/2012-07\\_qa\\_transitional\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/2012-07_qa_transitional_en.pdf).  
[Accès le 09 10 2013].

- [29] «EMA - ICH - Guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER),» 01 2013. [En ligne].

Available:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/12/WC500136402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/12/WC500136402.pdf).

[Accès le 09 10 2013].

- [30] «ICH - Final Concept Paper - Periodic Safety Update Reports for marketed drugs E2C(R2) and gap and potential improvement analysis of ICH E2C, E2E and E2F,» 16 12 2010. [En ligne].

Available:

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/Concept\\_papers/E2C\\_R2\\_Final\\_Concept\\_Paper\\_December\\_2010.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/Concept_papers/E2C_R2_Final_Concept_Paper_December_2010.pdf).

[Accès le 09 10 2013].

- [31] «ICH - Final Business Plan - Periodic Safety Update Reports for marketed drugs E2C(R2) and gap and potential improvement analysis of ICH E2C, E2E and E2F,» 10 12 2010. [En ligne].

Available:

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/Business\\_plan/E2C\\_R2\\_Final\\_Business\\_Plan\\_December\\_2010.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/Business_plan/E2C_R2_Final_Business_Plan_December_2010.pdf).

[Accès le 09 10 2013].

- [32] «EMA - Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex II - Templates : Cover page of Periodic Safety Update Report (PSUR) (Rev 1),» 19 04 2013. [En ligne].

Available:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/04/WC500142257.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142257.pdf).

[Accès le 09 10 2013].

- [33] «EMA - Introductory cover note to the List of European Union reference dates and frequency of submission of Periodic Safety Update Reports,» 01 10 2013. [En ligne].

Available:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2012/10/WC500133157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133157.pdf).



[Accès le 09 10 2013].

- [34] M. K., «EU Pharmacovigilance Legislation - An update,» GSK Internal document - Data on files, 2012.
- [35] GlaxoSmithKline, «EU Pharmacovigilance Legislation - PSUR/Renawals Topic,» Internal documents - Data on files, 2011 - 2013.
- [36] GlaxoSmithKline, «Impacted Procedures,» Internal documents - Data on files, 2012.
- [37] GlaxoSmithKline, «Review of ICH - GVP Module,» Internal documents - Data on files, 2012.
- [38] GlaxoSmithKline, «Analyse des impacts de la réforme du médicament sur la direction médicale et affaires réglementaires,» Internal documents - Data on files, 2011.
- [39] R. Grice, *GUI\_00000051502-9.0 Preparation of Periodic Safety Update Reports*, Internal document - Data on files, 2012.
- [40] L. Garner, *GUI\_00000051760 - 4.0 - Role of Regulatory affairs in the preparation and submission of periodic safety update reports*, Internal document - Data on files, 2011.
- [41] GlaxoSmithKline, *Point sur la mise à jour du template du tableau comparatif dans le cadre de dépôt des PSUR/PBRER*, Internal document - Data on files, 2013.
- [42] «European commission - Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in chapters II, IIa, III and IV of commission regulation (EC) n° 1234/2008 of 24 november 2008 concerning the examination,» 16 05 2013. [En ligne].
- Available: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2013\\_05\\_16\\_c2804\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2013_05_16_c2804_en.pdf). [Accès le 10 10 2013].
- [43] L. Ordekyan, *SOP\_00000000183-4.0 - Pré-requis réglementaires, règles de constitution et de transmission à l'ANSM des rapports périodiques de tolérance*, Internal document - Data on files, 2012.
- [44] S. d. Ruffray, *Guideline CE du 16 mai 2013 : règlement variation européen - Classification post-PSUR Worksharing*, Internal document - Data on files, 2013.

## **ANNEXES**

## Sommaire

- **Annexe 1** : Extrait de « EudraLex – Volume 9A – Questions and answers on implementation Version 5.4 ».....96
  
- **Annexe 2** : Extrait de « Questions and Answers to support the implementation of the Pharmacovigilance legislation-UPDATE,NOVEMBER2012 ».....106
  
- **Annexe 3** : Exemple de cover letter au format PBRER.....114
  
- **Annexe 4** : Table des matières du PSUR.....116
  
- **Annexe 5** : Table des matières du PBRER.....117

- **Annexe 1** -

Extrait de « EudraLex – Volume 9A – Questions and answers on implementation  
Version 5.4 »

**Part I Chapter 4: Requirements for Expedited Reporting of Individual Case Safety Reports – Requirements by Reporting**

**Source – *Reports Published in the Worldwide Literature***

<b>Reference number</b>	<b>Questions</b>	<b>Answers</b>
ID: 012	How should the requirements of EudraLex - Volume 9A regarding the literature reporting and marketing authorisation of medicinal products be interpreted. The question refers to scenario, where the medicinal product source and/or the invented name are not specified and ownership of the product cannot be excluded on the basis of the active substance(s), formulation or route of administration and the MAH. In particular, clarification is needed, if the country where the case occurred can be used to exclude the	In EudraLex - Volume 9A, Chapter I.4 Section 3.2 'Reports published in the worldwide literature' it is stated: 'if the medicinal product source and /or the invented name is not specified and ownership of the product cannot be excluded on the basis of the active substance, formulation or route of administration, the MAH should assume that it is one of their products the publication refers to, although the report should indicate that the specific product source and the invented name was not identified.'

Reference number	Questions	Answers
	ownership of the product?	<p>As regards the interpretation of the 'medicinal product source' the MAH may also take the occurrence or the primary source country of the adverse reaction(s) into account to assume that it is one of their products. In practice this means that if in reports published in the worldwide literature the occurrence or the primary source country is provided and the MAH does not have a marketing authorisation in this country, the company does not need to submit these cases.</p> <p>The likelihood to miss reports published in the worldwide literature is negligible compared to the number of potential duplicates submitted for the same case by various companies.</p>
ID: 039	Should literature search be performed at active substance or at product name(s) level?	As stated in Chapter I.4, section 3.2 of EudraLex - Volume 9A, the MAH is expected to maintain awareness of possible publications by accessing a widely used systematic literature review and reference database (e.g. Medline, Excerpta Medica or Embase) no less

Reference number	Questions	Answers
		<p>frequently than once a week.</p> <p>This should be performed by searching for the active substance(s) name(s) and for the marketed name(s) of the medicinal product the MAH is responsible for.</p> <p><b>For the purpose of expedited reporting,</b> the MAH should identify cases of adverse reactions issued from spontaneous reports and non-interventional studies, and which are published in the scientific and medical literature, including relevant abstracts from meetings and draft manuscripts. Only valid ICSRs which qualify for expedited reporting should be reported and the following recommendations should be taken into account: ICSRs should be excluded from expedited reporting if the MAH can assume that it is not one of its products the publication refers to on the basis of the active substance(s), formulation, route of administration and country of</p>

Reference number	Questions	Answers
		<p>origin of the report.</p> <p>If the medicinal product source and/or the invented name is not specified and the ownership of the product cannot be excluded, the report should indicate, in the ICH E2B(R2) data element B.5.1 'Case narrative including clinical course, therapeutic measures, outcome and additional relevant information' that the specific product source and/or the invented name was not identified;</p> <p>If multiple medicinal products are mentioned in the publication, a report should be submitted only by the MAH(s) of the product(s) which is (are) identified by the publication's author(s) as having at least a possible causal association with the adverse reaction.</p> <p>For the purpose of periodic reporting, any relevant published safety information which could affect the benefit-risk balance of the medicinal product should be analysed in the corresponding PSUR</p>

Reference number	Questions	Answers
		<p>and publication reference(s) should be provided. MAHs should assess in the PSUR:</p> <p>Published case reports containing important safety findings related to the corresponding active substance(s) of the medicinal product under review in the PSUR. This concerns (i) serious ICSRs for which the company does not hold a marketing authorisation in the country where the reaction occurred and which have not been reported on an expedited basis, (ii) serious ICSRs which have been reported on an expedited basis, (iii) non-serious ICSRs,</p> <p>Published studies (interventional clinical trials and non-interventional studies) containing important safety findings (positive or negative) even if the company does not have a registration in the country where the study was conducted.</p> <p>Literature articles containing relevant safety findings assessed in the</p>



Reference number	Questions	Answers
		<p>PSUR and which have not been reported on an expedited basis to the Competent Authorities should also be annexed to the PSUR.</p>
ID: 040	<p>Is it acceptable to carry out literature searches in several databases but Embase?</p>	<p>The MAH is expected to maintain awareness of possible publications related to the medicinal product it is responsible for by accessing a widely used systematic literature review and reference database no less frequently than once a week. The MAH should ensure that the searched literature review and reference databases contain the largest reference of articles in relation to the corresponding medicinal product properties.</p>

**Part I Chapter 5: Requirements for Reporting in Special Situations – *Reporting of Outcomes of Use of a Medicinal Product During Pregnancy***

Reference number	Questions	Answers
ID: 046	<p>According to the definition of an adverse reaction in EudraLex - Volume 9A, drug exposure during pregnancy (without adverse outcome) is not an adverse reaction. Is it appropriate only to refer to such reports in the PSUR or is it expected that these experiences of drug exposure during pregnancy should be entered in the pharmacovigilance database as single cases?</p>	<p>EudraLex - Volume 9A, Chapter I. 5 section 4 'Reporting of Outcomes of Use of a Medicinal Product During Pregnancy', states that the MAH should follow-up all reports from Healthcare Professionals relating to pregnancies where the foetus may have been exposed to one of his medicinal products (either through maternal exposure or transmission of a medicinal product via semen following paternal exposure).</p> <p>Individual cases with an abnormal outcome in association with a medicinal product should be reported on an expedited basis.</p> <p>This refers especially to:</p> <p>Reports of congenital anomalies in the foetus/child,</p> <p>Reports of foetal death and spontaneous abortion,</p> <p>Reports of adverse reactions in the neonate that are classified as</p>

Reference number	Questions	Answers
		<p>serious.</p> <p>Other cases, i.e. reports of voluntary termination of pregnancy without information on congenital malformation and reports of pregnancy exposure without outcome data, should not normally be reported on an expedited basis.</p> <p>In certain circumstances, the MAH may be requested to treat any reports of pregnancy exposure as cases requiring expedited reporting, e.g. pregnancy exposure to products contraindicated in pregnancy because of a high teratogenic potential.</p> <p>Not infrequently, pregnant women or Healthcare Professionals will contact either the MAH or Competent Authorities requesting information on the teratogenic potential of a medicinal product and/or experience of use during pregnancy. It is also important to collect information on pregnancies which have a normal outcome and enter the cases in the database.</p> <p>Expedited reports and other reports on outcome of exposure during</p>

Reference number	Questions	Answers
		pregnancy should be included in the PSUR together with aggregated data on the overall exposure and details of normal/abnormal outcomes. Reports from prospective registries should also be included and evaluated in the PSUR.

**Part I Chapter 6: Requirements for Periodic Safety Update Reports – Model for a Periodic Safety Update Report (PSUR) – PSUR**  
**section 'Presentation of Individual Case Histories'**

Reference number	Questions	Answers
ID: 038	<p>In Question ID: 012, it is stated that if a report derives from a literature article, which was published in a country where the company does not hold a marketing authorisation, it should not be reported; the company can be excluded as the Marketing Authorisation Holder (MAH).</p> <p>Should these cases still be assessed and listed in the PSUR of the corresponding medicinal product or should they be completely discarded?</p>	<p>A Periodic Safety Update Report is intended to provide an update of the worldwide safety experience of a medicinal product to Competent Authorities at defined time points post-authorisation. MAHs are expected to provide succinct summary information together with a critical evaluation of the benefit-risk balance of the medicinal product in the light of new or changing information.</p> <p>In this instance, MAHs should also assess cases or studies published in the literature related to the corresponding active substance(s) of the medicinal</p>

Reference number	Questions	Answers
	<p>What is the recommendation for companies where the majority of cases derive from literature?</p>	<p>product under review in the PSUR even if the company does not have an authorisation in the country where the reaction occurred or where the trial was conducted. Any relevant published safety information which could impact on the benefit-risk balance of the product should be analysed in the PSUR.</p> <p>With regards the expedited reporting of Individual Cases Safety Reports (ICSRs) to the Competent Authorities, the MAH should also consider the country of origin of the report to assume that it is one of its products the report refers to. The recommendation described in Question ID 012 should be followed.</p>

## – Annexe 2 –

Extrait de « Questions and Answers to support the implementation of the Pharmacovigilance legislation-UPDATE,NOVEMBER2012 »

### **1. Good Pharmacovigilance Practices (GVP) guideline**

#### ***1.1. Where can I find information on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)?***

In order to support the implementation of the new legislation for pharmacovigilance, a new set of guidelines for the conduct of pharmacovigilance in the EU is under development which will replace the current set in Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the EU. For more information on the GVP, please refer to the GVP information on the EMA Website.

#### ***1.2. Will the Volume 9A remain applicable after July 2012? (Update July 2012)***

With the application of the new pharmacovigilance legislation in July 2012, Volume 9A is superseded by the guidance on Good Pharmacovigilance Practices (GVP). However, GVP will indicate where there is a transition period for the implementation of the new requirements and/or where the GVP modules are not yet available. Volume 9A remains the reference as applicable until the transition period ends or until that specific GVP modules are published as final. Final GVP modules can be found on the EMA website.

### **5.Periodic Safety Update Reports(PSUR)and list of European Union Reference Dates (EURD)**

#### ***5.1.What procedure will be followed for the assessment of my PSUR as of July 2012?***

The single assessment procedure involving only nationally authorised medicinal products will not start in 2012. The EMA will communicate further information in 2013.

The procedure for the different types of products is summarised below:

- For a single centrally authorised medicinal product(i.e. for a substance or combination of active substances contained in only one medicinal product which is centrally authorised), any PSUR submitted as of 2 July2012 will follow the new procedure involving the PRAC as detailed in the GVP Module VII.
- For several centrally authorised medicinal products containing the same active substance or combination of active substances and where the submission dates are harmonised, the single assessment procedure involving the PRAC will be followed.
- From when the EURD list becomes binding, where centrally and nationally authorised medicinal products contain the same active substance or combination of active substances, the single assessment procedure involving the PRAC will be followed.
- Where nationally authorised medicinal products containing the same active substance or combination of active substances are authorised in more than one Member State and follow already the current worksharing scheme(W.S), please refer to HMA website where arrangements for the assessment of these PSURs is provided until the single assessment procedure involving the PRAC is implemented.
- For nationally authorized medicinal products containing the same active substance or combination of active substances and which are authorised in more than one Member State but which are not covered by the current WS scheme, the assessment of the PSUR remains at an

individual national level until the single assessment procedure involving the PRAC is implemented.

Please note that for purely nationally authorised medicinal products identified by the MAH as not authorised in more than one Member State, the assessment of the PSUR will remain at an individual national level as it is outside the scope of the single assessment procedure defined in the legislation.

### ***5.2. In which format should I submit my PSUR after 2 / 21 July 2012?(Update July2012)***

As set out in the Commission Implementing Regulation, the new format and content of PSUR shall apply from 10 January 2013. The transitional period will apply according to the PSUR submission date and not to the data lock point. PSURs with submission date after the transitional period has elapsed should follow the new format and content established in the Commission Implementing Regulation.

During the transitional period, applicants and marketing authorisation holders can either use the old (Volume 9A) or new (Commission Implementing Regulation) format and content for the PSUR irrespective of the type of procedure followed for the assessment. During the transitional period, summary bridging reports and PSUR addendum reports in accordance with the Volume 9A are also acceptable.

PSURs, summary bridging reports and PSUR addendum reports submitted in accordance with the old format (Volume 9A) during the transitional period, will have to incorporate a critical evaluation of the benefit-risk balance either in the PSUR, summary bridging reports and PSUR addendum reports or in an attachment to the cover letter.

### ***5.3. Do I need to include line listings in my PSUR?***

PSURs prepared under the new format and content will not contain line listings. However the MAH may have to provide them upon request of the EMA or the national competent authorities. During the transitional period, PSURs submitted with the old format and content, as per Volume 9A should contain line listings.

### ***5.4. What are the timelines for the submission of PSURs during the transitional period?(update November2012)***

PSURs irrespective of whether it follows the old or the new format should be submitted within 70 or 90 days from the data lock point as established in GVP Module VII which is as follows:

- within 70 calendar days of the data lock point for PSURs covering intervals up to 12 months (including intervals of exactly 12 months); and
- within 90 calendar days of the data lock point for PSURs covering intervals in excess of 12 months;
- the timeline for the submission of ad hoc PSURs requested by competent authorities will be normally specified in the request, otherwise the ad hoc PSURs should be submitted within 90 days of the data lock point.

When applying the 60-day rules for PSUR submission with a DLP before 2 / 21 July, if the submission date falls after 2 / 21 July, then the PSUR should be submitted in accordance with the new requirements described above.

### **5.5. How will regulators assess the EEA and non-EEA non-serious cases?**

The legislation does not require the submission of suspected non-serious ADRs from outside the EEA to EudraVigilance and there is no legal reference in the legislation which requires the EEA non-serious adverse reaction cases to be reported to EMA during the transitional period for ADR reporting until the centralisation of the reporting to EudraVigilance after the EudraVigilance audit.

MAHs have the responsibility to include non-serious cases (worldwide) in the PSUR summary tabulations, to assess these non-serious cases together with the rest of the safety information, communicate the conclusions of that analysis to the regulators, when applicable, under the appropriate procedure and integrate those conclusions in the relevant section(s) of the PSUR. National Competent authorities in the Member States may receive information for non-serious cases directly from healthcare professionals and patients and may request an analysis of non-serious cases to the MAHs when relevant.

Please refer to question 8.1 for requirements for submission of individual expedited reporting of non-serious cases within the EEA.

### **5.6. How and to whom should I submit my PSUR? (update November 2012)**

Until the EMA delivers the new PSUR repository, MAHs shall submit the PSUR to all competent authorities of the Member States in which the medicinal product is authorised.

Specifically, the submission should be made in accordance to the document "Requirements for submission of PSURs for CAPs and NAPs during the transitional period" published on the EMA website.

For CAP, the eCTD format will continue to apply.

### **5.7. Until the EURD list is published and becomes binding, for my generic medicinal product, the PSUR cycle is specified as a condition to the marketing authorisation, should I continue to submit PSURs? (Update November 2012)**

For generic medicinal products authorised under the legal basis of Article 10(1) of Directive 2001/83/EC, standard statement referring to the PSUR cycle of the reference medicinal product may have previously been included in the MA for clarification purpose. In the context of the new pharmacovigilance legislation, such standard wording on PSUR cycle should no longer be regarded as a condition to the MA, nor an obligation to submit routine PSURs as of 2 / 21 July 2012.

For generic medicinal products for which the PSUR cycle, specified as a condition, deviates from the reference medicinal product, the MAH should continue to submit PSURs accordingly until the EURD list becomes binding (see question 5.11).

In addition, a national competent authority in a Member State or the Commission/EMA may at any time request the submission of a PSUR for a generic medicinal product on the basis of concerns relating to pharmacovigilance data or due to the lack of PSURs relating to an active substance after the marketing authorisation has been granted. In order to ensure a harmonised approach at the level of the European Economic Area (EEA) in terms of PSUR requests and PSUR submissions for products not required to submit routine PSURs, the NCAs in association with the Agency have compiled a "List of nationally approved substances for which PSURs are required for generic medicinal products during the transitional period" (i.e. until the EURD reference dates list becomes mandatory in April 2013). The NCAs consider that during the transitional period up to 1st April 2013, PSURs for generics will be required for the substances listed on pharmacovigilance concerns. For more details on this transitional list, please refer to the CMDh website.

When the EURD list becomes binding, some generics may require a variation to either remove a previous standard PSUR statement or to align with EURD list, as appropriate (see question 5.15).

### **5.8. Do I have to submit a PSUR for my medicinal product containing a well-established substance?**



For medicinal product containing a well-established substance, the requirement to submit a PSUR is only waived for those authorised in accordance with Article 10a of Directive 2001/83/EC. Medicinal products containing a known substance authorised through another legal basis are required to submit PSURs.

### ***5.9. Do I have to submit a PSUR for my herbal or homeopathic medicinal product?***

For herbal and homeopathic medicinal products, the requirement to submit PSUR is only waived for those traditional herbal and homeopathic medicinal products registered through the simplified registration procedure as respectively referred to in Articles 16a and 14 of Directive 2001/83/EC. This derogation to submit PSURs for traditional herbal and homeopathic medicinal products registered through the simplified registration procedure applies unless PSUR submission is requested by a national competent authority in a Member State or the Commission/EMA on the basis of concerns relating to pharmacovigilance data or due to the lack of PSURs relating to an active substance after the marketing authorisation/registration has been granted, or the substance is included in the EURD list.

### ***5.10. When will the EURD list come into force? (Update November 2012)***

The EURD list will come into force 6 months after its publication as final i.e. after adoption by the CHMP and CMDh following consultation of the PRAC. The list was first published on 1<sup>st</sup> October 2012 and will be binding from 1<sup>st</sup> April 2013.

### ***5.11. Do I have to continue to submit my PSUR until the EURD list comes into force? (Update November 2012)***

If the medicinal product does not fall within the categories of medicinal products waived by the legislation of the obligation to submit PSUR i.e. generics in accordance to Article 10(1), well-established use in accordance to Article 10a, homeopathics simplified registration in accordance to Article 14 and traditional herbals in accordance Article 16a of Directive 2001/83/EC, marketing authorisation holders should continue to submit PSURs in accordance with the current PSUR cycle of the medicinal product, until otherwise specified in the EURD list which will take effect 6 months after its publication as final.

Until 1<sup>st</sup> April 2013 when the EURD list becomes legally binding, MAHs of generics (authorised under Art 10(1) of Directive 2001/83/EC), well-established use (authorised under Art 10a of the Directive), homeopathic (simplified registration in accordance to Article 14 of the Directive) and traditional herbals (in accordance to Article 16a of the Directive) should not be submitting PSURs if there is no explicit condition in the marketing authorization or there is no request from a national competent authority/EMA. Please note that on the latter, the NCAs in association with the Agency have compiled a "List of nationally approved substances for which PSURs are required for generic medicinal products during the transitional period" (i.e. until the EURD reference dates list becomes mandatory in April 2013) in order to ensure a harmonised approach at the level of the European Economic Area (EEA) in terms of PSUR requests and PSUR submissions for such products. For more details on this transitional list, please refer to the CMDh website. In addition, in case a PSUR statement is specified in the MA for generic medicinal products (i.e. Annex II for centrally authorised products) if the PSUR cycle differs from the reference medicinal product, the MAH should continue to submit PSURs accordingly until the

EURD list becomes binding (see Question 5.7). As of 1<sup>st</sup> April 2013, MAHs for those products should submit PSURs if requested in the EURD list.

The draft EURD list dated 4 April 2012 was published for consultation purposes and is not legally binding. Therefore no reference should be made to this draft list. The 1<sup>st</sup> EURD list adopted by the CHMP/CMDh was published in the EMA website on 1<sup>st</sup> October 2012. Modifications of the list will be published regularly and the modifications will become legally binding 6 months after their publication.

### ***5.12. Do I have to submit a PSUR if my medicinal product is not on the EURD list?***

If the active substance contained in the medicinal product is not listed on the EURD list, the MAH should continue to submit PSUR according to the condition in the MA if any, otherwise according to the standard submission cycle (i.e. 6-monthly, yearly and thereafter 3-yearly) unless the medicinal product is a generic, well-established authorised under article 10a of Directive 2001/83/EC, homeopathic simplified registration and traditional-use registration without conditions in the MA. In addition, PSURs shall also be submitted upon request of national competent authorities or the Commission/EMA.

### ***5.13. Are the PSUR worksharing and synchronisation lists still applicable?***

Until the single assessment starts for nationally authorised medicinal products, the current PSUR worksharing scheme will continue. (See HMA website where current arrangements can be found and an update of the process will be published).

Thereafter, the PSUR worksharing and synchronisation will stop with the operation of the single PSUR assessment procedure for NAPs.

### ***5.14. If the PSUR cycle of my medicinal product is changed as per the EURD list, can I submit my PSUR according to the new Data Lock Point (DLP) without submitting a variation? (Update November 2012)***

MAHs should follow the new PSUR cycle as defined in the EURD list, independently of a higher or lower frequency than the current one. However, in case the PSUR cycle is stated in the marketing authorization of a medicinal product, a variation will have to be submitted to align the MA in line with EURD list.

### ***5.15. Which variation classification should apply to align the PSUR frequency in my marketing authorisation with the EURD list? (Update November 2012)***

As set out in the legislation the MAH will have to vary their marketing authorisation where the PSUR cycle is specified in the MA and will need to be brought in line with the EURD list. Instead of specifying the PSUR frequency, PSUR statements cross-referring to the EURD list will be mentioned (in the Annex II for CAP) in order to avoid the need to submit variation when there will be changes to the EURD list. For centrally authorised products, please refer the QRD templates updated in November 2012.

In order to facilitate the implementation pending the publication of the final revised variation classification guideline, the CMDh issued in accordance with Article 5 of Regulation (EC) No 1234/2008, a recommendation on classification of an unforeseen variation for change in the

PSUR frequency or date of submission, which can be found on the CMDh website. It is classified as a type IAIN variation.

For centrally authorised products, an implementation plan has been published on the EMA website providing further details.

### ***5.16. When will the single EU assessment start?***

The procedure involving the PRAC for PSUR assessment for CAPs will start in July 2012. In contrast, the single assessment procedure involving only nationally authorised medicinal products will not start in 2012. The EMA will communicate further information in 2013. Please see question 5.1.

### ***5.17. Does every PSUR assessed by PRAC need to go to CHMP or CMDh?(Update July 2012)***

In case of any regulatory action i.e. variation, suspension or revocation of the marketing authorisation, the PRAC recommendation adopted in accordance with the new procedure for a single CAP or the single PSUR assessment procedure will be transmitted to the CHMP if it includes at least one CAP or to the CMDh if it includes only NAPs.

In case the PRAC adopts a recommendation on the maintenance of the marketing authorisation, there is no requirement to transmit such recommendation to the CHMP or CMDh and the procedure ends with the adoption of the PRAC recommendation.

### ***5.18. Which PSUR cycle should my medicinal product follow for marketing authorizations granted just after 2 / 21 July 2012?(New July 2012)***

Marketing authorisation holders covered by Article 107b of Directive 2001/83/EC or Article 28(2) of Regulation (EC) 726/2004 have to submit PSURs from the date of authorisation. As set in the new legislation, the frequency with which the PSURs are to be submitted shall be specified in the marketing authorisation.

For medicinal products for which the application was submitted before 2/21 July 2012 but the marketing authorisation was granted in the months following the entry into force of the new legislation, the decision on the granting of the marketing authorisation may not yet specify the PSUR cycle or include a cross-reference to the EURD list.

The legislation provides rules only for those marketing authorisations which were granted before 2/21 July (Article 107c (2) of Directive 2001/83/EC) and for which the frequency and dates of submission of PSURs are not laid down as a condition to the marketing authorisation. By analogy the same rules should apply for the PSUR cycle of marketing authorisation granted after 21 July 2012 but submitted before that date. Consequently, PSURs shall be submitted to the national competent authorities immediately upon request or in accordance with the following frequency:

- Where a medicinal product has not yet been placed on the market, at least every 6 months following authorization and until the placing on the market;
- Where a medicinal product has been placed on the market, at least every 6 months during the first 2 years following the initial placing on the market, once a year for the following 2 years and at three-yearly intervals thereafter.

This frequency applies until otherwise specified in the EURD list or in the individual marketing authorisation.

***5.19.If the data lock point (DLP) of my PSUR is before 2 / 21 July 2012but the submission date is due after July 2012,am I still required to submit a PSUR for products exempted from the obligation to submit routine PSUR?(New July 2012)***

For medicinal products that have a derogation from routine PSUR provision (i.e. generic, well-established use authorised under article 10a of Directive 2001/83/EC, homeopathic simplified registration and traditional-use registration without conditions in the MA, see question 5.7), the derogation applies as of 2 / 21 July 2012 even where the DLP was prior to 2/21 July but the submission date was due after 2/21 July.

***5.20.Do I have to submit a PSUR for my hybrid medicinal product?(New July 2012)***

Medicinal products authorized in accordance with Article 10(3) of Directive 2001/83/EC (hybrid application) irrespective of the change applied for (e.g. new strength, new route of administration, etc) are not exempted from the obligation to submit PSUR (see question 5.21 for MRP and DCP products) therefore PSUR submissions are required for hybrid medicinal products.

***5.21.For my product authorized as a generic/hybrid, whom should I contact to establish the corresponding PSUR requirements? (Update November 2012)***

For generic/hybrid medicinal products authorised through the decentralised / mutual recognition procedures, the requirements for a PSUR should be in accordance with those set by the RMS. In case of doubts, please contact the RMS and for centrally authorised medicinal products, please liaise with the Agency through the PTL of your product to clarify.

***5.22.In the PSUR work sharing scheme, should I still submit a Core Safety Profile (CSP) at the time of the PSUR submission?(New July 2012)***

During the transitional period and up to 10 January 2013 in accordance with Commission Implementing Regulation, a proposal for a CSP should be submitted if the PSUR is submitted in the 'old' format (Volume 9A). For new format PSURs, CSPs are no longer required; please see GVP Module VII.B.4 for the reference documentation to include under the new format.

***5.23.Will existing CSPs be updated?(New July 2012)***

As the new format for PSUR benefit-risk evaluation is introduced, existing CSPs will not be updated.

***5.24. Where will the PSUR worksharing assessment outcome be made available? (Update November 2012)***

The PSUR worksharing assessment is an informal process that predated the new pharmacovigilance legislation. It is distinct from the single assessment procedure conducted by the PRAC.

The outcome of the worksharing assessment will be published on the HMA webpage dedicated to the PSUR Worksharing Project and on the CMDh website.

MAHs should review the information published and if amendments to the Product Information are needed, an appropriate variation should be submitted.

***5.25. Why are some DLPs included in the EURD list so far in the future? (New November 2012)***

The PSUR frequencies and DLP included in the EURD list have been defined by the NCAs following a risk based approach. These have subsequently been adopted by the CHMP and CMDh following consultation of the PRAC.

It should be noted that DLP put in the long-term future are likely to be amended to take into account any need to re-evaluate the risk-benefit profile of a substance/product earlier or, in particular, in case of emergence of any pharmacovigilance concerns.

***5.26. Do I have to submit a PSUR if my combination product is not on the EURD list but one or more standalone components are listed? (New November 2012)***

If the specific fixed combination medicinal product is not listed on the EURD list and if the medicinal product does not fall within the categories of medicinal products exempted by the legislation of the obligation to submit PSUR, the MAH should continue to submit PSURs according to the condition in the MA if any, otherwise according to the standard submission cycle (i.e. 6-monthly, yearly and thereafter 3-yearly). Stakeholders can request the inclusion of the fixed combination in the EURD list for reasons related to public health, in order to avoid duplication of assessment or in order to achieve international harmonisation. Instructions on how to submit comments and requests to amend the EURD list can be found on the EURD list webpage.

***5.27. As a MAH of products referred to in Articles 10(1), 10a, 14 and 16a of Directive 2001/83/EC, how should I communicate any safety information to National Competent Authorities and the Agency? (New November 2012)***

Products referred to in Articles 10(1), 10a, 14 and 16a of Directive 2001/83/EC are exempted from routine submission of PSURs. Therefore, alternative mechanisms such as signal management and emerging safety issues channels should be used to communicate relevant new safety information to regulatory authorities (see GVP Module VI and Module IX). Additionally, product information should be kept up-to-date in line with Article 16(3) of Regulation (EC) No 726/2004 / Article 23(3) of Directive 2001/83/EC by submitting the appropriate variations taking account of the current scientific knowledge, which includes the conclusions of the assessment and recommendations made public by means of the EMA and National Competent Authority websites and, when available, the European medicines web-portal.

***5.28. Do I have to submit a PSUR for my medicinal product authorised under the older Directive? (New November 2012)***

Medicinal products which have been authorised through the equivalent legal basis as the current Articles 10(1) and 10a legal basis before the re-codification of the Directive 2001/83/EC i.e. respectively Article 4.8 a(iii), first paragraph (essential similarity) of Directive 65/65/EEC / 10 a(iii), first paragraph of Directive 2001/83/EC and Art 4.8 a(ii) (well established use) of Directive 65/65/EEC / 10.1 a(ii) of Directive 2001/83/EC are, by analogy, not required to submit PSUR unless there is a specific condition in the authorisation or there is an indication in the EURD list that PSUR submission is required, or in response to a specific request.

- **Annexe 3** -

**PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT**

for  
**ACTIVE SUBSTANCE(S):** <INN>  
**ATC CODE(S):** <Code(s)>

**MEDICINAL PRODUCTS COVERED:**

Invented name of the medicinal product(s)	Marketing authorisation number(s)	Date(s) of authorisation <i>(Underline the International Birth Date)</i>	Marketing authorisation holder
<>	<>	<>	<>
<>	<>	<>	<>

**AUTHORISATION PROCEDURE in the EU:**

<Centralised/Mutual Recognition/Decentralised/Purely National>

**INTERNATIONAL BIRTH DATE (IBD):** <Date>

**EUROPEAN UNION REFERENCE DATE (EURD):** <Date>

INTERVAL COVERED BY THIS REPORT: <b>From &lt;date&gt; to &lt;date (i.e. data lock point)&gt;</b> DATE OF THIS REPORT: <b>&lt;Date&gt;</b>
--

**OTHER INFORMATION:**

<Other identifying or clarifying information if necessary>

**MARKETING AUTHORISATION HOLDER'S NAME AND ADDRESS:**

<Name>

<Address>

<E-mail address> **(contact person for the PSUR procedure)**

**NAME AND CONTACT DETAILS OF THE QPPV:**

<Name>

<Address>

<Telephone number>

<Fax number>

<E-mail address>

**SIGNATURE (QPPV or designated person):** <Signature>

**DISTRIBUTION LIST<sup>1</sup>**

<Competent authority in the EU>	<Number of copies>
---------------------------------	--------------------

<sup>1</sup> For medicinal products authorised through the mutual recognition or decentralised procedure the Reference Member State and the Concerned Member States should be indicated.

## **– Annexe 4 –**

### Table des matières d'un PSUR

- 1. Section "Résumé"**
- 2. Section "Introduction"**
- 3. Section "Statut des AMM au travers du monde"**
- 4. Section "Actions menées pour des raisons de sécurité dans l'intervalle du PBRER "**
- 5. Section "Modifications des informations de sécurité de référence"**
- 6. Section "Exposition des patients"**
- 7. Section "Présentation des cas individuels"**
  - 7.1 Sous-section "Cas présentés sous forme de texte"
  - 7.2 Sous-section "Cas présentés sous forme de tableaux"
  - 7.3 Sous-section "Analyse des cas individuels par le titulaire de l'AMM"
- 8. Section "Etudes"**
  - 8.1 Sous-section "Etudes nouvellement analysées"
  - 8.2 Sous-section "Nouvelles études de sécurité prévues"
  - 8.3 Sous-section "Etudes publiées"
  - 8.4 Sous-section "Autres études"
- 9. Section "Autres informations"**
  - 9.1 Sous-section "Informations relatives à l'efficacité"
  - 9.2 Sous-section "Informations de dernière minute"
  - 9.3 Sous-section "Plan de minimisation du risque"
  - 9.4 Sous-section "Analyse bénéfico-risque"
- 10. Section "Evaluation globale de la sécurité"**
- 11. Section "Conclusion"**

## – Annexe 5 –

### Table des matières d'un PBRER

- 1. Section "Introduction"**
- 2. Section "Statut des AMM au travers du monde"**
- 3. Section "Actions menées pour des raisons de sécurité dans l'intervalle du PBRER "**
- 4. Section "Modifications des informations de sécurité de référence"**
- 5. Section "Exposition estimée et mode d'utilisations"**
  - 5.1 Sous-section "Exposition cumulative des patients dans les essais cliniques"
  - 5.2 Sous-section "Exposition cumulative et dans l'intervalle du PBRER des patients depuis la mise sur le marché"
- 6. Section "Données sous forme de tableaux récapitulatifs"**
  - 6.1 Sous-section "Information de référence"
  - 6.2 Sous-section "Tableaux récapitulatifs des effets indésirables graves dans les essais cliniques en cumulatif"
  - 6.3 Sous-section "Tableaux récapitulatifs des données post-commercialisation en cumulatif et dans l'intervalle du PBRER"
- 7. Section "Résumés des faits significatifs issus des essais cliniques dans l'intervalle du PBRER"**
  - 7.1 Sous-section "Essais cliniques terminés"
  - 7.2 Sous-section "Essais cliniques en cours"
  - 7.3 Sous-section "Suivi à long terme"
  - 7.4 Sous-section "Autres utilisations thérapeutiques du médicament"
  - 7.5 Sous-section "Nouvelles données issues d'associations fixes thérapeutiques"
- 8. Section "Résultats des études non-interventionnelles"**
- 9. Section "Informations issues d'autres essais cliniques ou autres sources"**
  - 9.1 Sous-section "Autres essais cliniques"
  - 9.2 Sous-section "Erreurs médicamenteuses"
- 10. Section "Données non-cliniques"**
- 11. Section "Littérature"**
- 12. Section "Autres PBRER"**
- 13. Section "Manque d'efficacité dans les essais cliniques contrôlés"**
- 14. Section "Informations de dernière minute"**
- 15. Section "Aperçu des signaux : nouveaux, en cours, ou terminés"**
- 16. Section "Signaux et évaluation des risques"**
  - 16.1 Sous-section "Résumés des préoccupations de sécurité "
  - 16.2 Sous-section "Evaluation des signaux"
  - 16.3 Sous-section "Evaluation des risqué et des nouvelles informations"
  - 16.4 Sous-section "Caractérisation des risques"
  - 16.5 Sous-section: "Efficacité de la minimisation des risques (si applicable)"
- 17. Section "Evaluation des bénéfiques"**
  - 17.1 Sous-section "Efficacité de référence et informations sur l'efficience"
  - 17.2 Sous-section "Nouvelle information sur l'efficacité et l'efficience"
  - 17.3 Sous-section "Caractérisation des bénéfiques"
- 18. Section "Analyse benefices-risques pour les indications autorisées"**
  - 18.1 Sous-section "Contexte du rapport bénéfices-risques– Besoin médical et alternatives importantes"
  - 18.2 Sous-section "Evaluation du rapport bénéfices-risques"
- 19. Section "Conclusions et actions"**
- 20. Annexes du PBRER**



## Permis d'imprimer

**THESE SOUTENUE PAR** : Ségolène Paillet

**TITRE** :

**Impact de la nouvelle réglementation pharmacovigilance sur la rédaction/soumission des PSUR/PBRER dans l'industrie pharmaceutique**

### **CONCLUSION**

Un état des lieux de l'évolution de la nouvelle réglementation européenne de pharmacovigilance (ainsi que de son implémentation dans la législation française) et de son impact sur la rédaction, la soumission et l'évaluation des PBRER a été réalisé dans ce travail.

Les avancées techniques et scientifiques ayant eu lieu depuis environ 10 ans ; mais aussi la volonté d'harmoniser les processus européens déjà en place, de manière à renforcer le système de pharmacovigilance et l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque des médicaments mis sur le marché, ont été à l'origine de cette nouvelle réglementation. Au niveau européen, celle-ci a notamment abouti à la mise en place du PRAC et de la procédure d'évaluation unique ; permettant aux états membres de mutualiser les ressources et le temps nécessaire aux évaluations, mais également d'obtenir des avis uniformes dans tous les états membres.

Par ailleurs, le format de référence de rédaction des PBRER a aussi été impacté par cette nouvelle législation suite à la mise à jour des guidelines européennes et internationales. Il devient ainsi davantage axé sur l'évaluation des risques du médicament au regard de ses bénéfiques, que sur un simple suivi des cas d'effets indésirables signalés ou des risques émergents.

En ce qui concerne la soumission des PBRER et toujours dans une optique d'harmonisation européenne, celle-ci tend de plus en plus vers une soumission électronique

de tous les PBRER de manière à ce que chaque état puisse consulter les PBRER soumis dans les autres états membres via un portail européen sur le site de l'Agence Européenne.

L'ensemble de ces changements, bien que nécessaire au renforcement des systèmes de pharmacovigilance européen et français a nécessité une importante mobilisation des industries pharmaceutiques, tant du point de vue maison-mère que du point de vue filiale. Des groupes de travail ont dû être mis en place dans chaque industrie, de manière à revoir et analyser l'ensemble des textes législatifs, mais aussi à revoir et mettre à jour toutes les procédures internes liées aux PBRER. Cela a impliqué de nombreux acteurs dans différents départements de l'industrie (Pharmacovigilance, Affaires Réglementaires, Assurance Qualité...) et a par ailleurs été fortement consommateur de temps.

Enfin, bien que la majorité des changements soit déjà mise en place, certains points n'ont à l'heure actuelle pas encore été implémentés tels que la soumission totalement électronique des PBRER, ou ne permettent pas une évaluation unique européenne : par exemple, pour les médicaments encore enregistrés via une procédure nationale. Il reste donc encore des objectifs à implémenter afin de pouvoir atteindre une harmonisation européenne totale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 12/11/2013

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE



Professeur Christophe RIBUOT

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. Deletraz-Delporte".

Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE



# Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

## AUTEUR

Sékolène Paillet

## TITRE

Impact de la nouvelle réglementation pharmacovigilance sur la rédaction/soumission des PSUR/PBRER dans l'industrie pharmaceutique

## RESUME

Les avancées scientifiques et techniques ainsi que l'augmentation des exigences en matière de pharmacovigilance ont amené la législation relative au médicament à subir en environ 10 ans d'importantes évolutions.

La volonté d'augmenter la confiance des patients dans le médicament mais aussi le souhait et la nécessité d'harmonisation européenne (volonté d'amélioration continue des systèmes de soins) vont être à l'origine d'une nouvelle législation, permettant de renforcer le système de pharmacovigilance et le partage d'informations entre les Etats membres, de manière notamment à anticiper au mieux un signal d'effet indésirable et à mieux encadrer le suivi du médicament (recueil et gestion des effets indésirables, rapport bénéfice/risque, transparence, etc.).

Parmi les différentes activités de pharmacovigilance impactées par la nouvelle réglementation se trouve la rédaction et la soumission des «Periodic Safety Update Reports». Ces rapports constituent une source d'informations importantes relatives aux effets indésirables observés pour un médicament après l'octroi de l'AMM ; ainsi qu'une évaluation de la balance bénéfice-risque du médicament.

Ce travail consiste à analyser les impacts de la nouvelle réglementation sur la rédaction et la soumission des PSUR. Dans une première partie, l'évolution des réglementations européennes et française relative aux PSUR sera analysée. Puis, l'impact de cette nouvelle réglementation dans l'industrie pharmaceutique sera étudié. Enfin, un cas concret de mise en œuvre au sein du laboratoire GlaxoSmithKline ainsi que les avantages et les inconvénients des impacts générés seront décrits.

## MOTS CLES

Periodic Safety Update Reports  
Periodic Benefit Risk evaluation report  
Pharmacovigilance

## ADRESSE DE L'AUTEUR

**Melle Sékolène PAILLET**  
**8 Allée de la Roseraie**  
**38240 Meylan**