

VOTRE LETTRE DU

VOS RÉF.

NOS RÉF. *AFMPS/VC/25124*DATE **21.03.2008**

ANNEXE(S)

CONTACT Ph.V.Chartier

TÉL. 02/524.83.67

FAX 02/524.80.01

E-MAIL [Virginie.Chartier@afmps.be](mailto:Virginie.Chartier@afmps.be)

## Addendum à la circulaire n° 490

- aux titulaires d'autorisation(s) de mise sur le marché de médicaments à usage humain
- aux responsables en matière de pharmacovigilance (médicaments à usage humain)

Objet : Synchronisation du cycle de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité des médicaments (usage humain) qui contiennent la même substance active (procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée), dans le cadre du projet européen "PSUR work-sharing".

Chère Madame,

Cher Monsieur,

Dans la circulaire n°490 du 3 mai 2007, le nouveau cycle de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR's), tel que prévu suite à la révision de la législation en matière de médicaments, a déjà été expliqué : le cycle de soumission des PSUR's est fonction de la date de première commercialisation dans l'UE et l'ancien PSUR quinquennal est remplacé par un PSUR triennal.

En plus des modifications mentionnées ci-dessus, le cycle de soumission des PSUR's peut maintenant être également modifié dans le cadre du Projet européen "PSUR work-sharing", c'est-à-dire pour les médicaments qui contiennent une substance active reprise dans la liste intitulée "EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated PSUR Reference Member States" (voir plus loin). Ce projet est actuellement en cours. Les titulaires d'autorisation(s) sont priés de consulter la liste et, si nécessaire, d'adapter le cycle de soumission des PSUR's des médicaments concernés.

## 1. Historique et portée

A l'initiative des "Heads of Medicines Agencies" (HMA), un projet ayant pour but de mieux utiliser les informations contenues dans les PSUR's a été entrepris, entre autres en répartissant l'évaluation de ceux-ci entre les différentes agences des médicaments de l'UE ("PSUR work-sharing"). Afin de mettre cela en pratique, les dates d'introduction de PSUR's de médicaments contenant la même substance active doivent être harmonisées dans les différents Etats membres de l'UE. Actuellement, le cycle de soumission des PSUR's est établi pour la plupart des médicaments sur base de la date de l'autorisation nationale : pour un même médicament, le cycle de soumission des PSUR's diffère donc dans les différents Etats membres de l'UE.

Un groupe de travail ad hoc ("Working Group on PSUR synchronisation") a été créé avec des représentants des agences nationales des médicaments, l'EFPIA, l'AESGP et l'EGA. Elles ont établi une liste des substances actives, dénommée "EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated PSUR Reference Member States" qui reprend leur "EU harmonised birth date (EU HBD)" et leur "data lock point (DLP)" pour le prochain PSUR<sup>1</sup>. La dernière version de cette liste, approuvée par les HMA, est disponible sur leur site web (<http://www.hma.eu/80.html>). Cela concerne des substances actives de médicaments, autorisés selon la procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée. Actuellement, les médicaments à base de plantes, les médicaments homéopathiques, les vaccins et les dérivés du sang n'entrent pas dans le cadre de ce projet. La publication de la EU HBD des médicaments autorisés avant décembre 1976 est prévue pour juin 2008.

Ces EU HBD's et DLP's ont été présentées par les titulaires d'autorisation(s) des médicaments de référence. Le but est que tous les médicaments ayant la même substance active<sup>2</sup>, autorisés selon la procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, suivent le même cycle de soumission de PSUR's dans tous les Etats membres de l'UE. On attend donc également des titulaires d'autorisation(s) de médicaments génériques, ainsi que de médicaments autorisés sur base d'un dossier "bibliographique" ou d'un "informed consent", qu'ils harmonisent le cycle de soumission de leurs PSUR's en fonction des EU HBD's et DLP's convenues. L'avantage de cela est le même que pour les titulaires d'autorisation(s) des médicaments de référence : on ne doit établir qu'un PSUR<sup>3</sup>, qui peut être introduit simultanément dans tous les Etats membres concernés de l'UE. De plus, pour les PSUR's de médicaments génériques, une collaboration entre titulaires d'autorisation(s) est possible (Eudralex vol. 9A, I.6.2.3). Grâce à cela, les informations de sécurité figurant dans les SPC's des médicaments génériques et des médicaments de référence restent harmonisées (voir ci-après).

## **2. Cycle de soumission des PSUR's**

La nouvelle législation en matière de médicaments et le projet "PSUR work-sharing" mentionné ci-dessus ont pour conséquence la modification du calendrier pour l'introduction de PSUR's.

### **Les situations suivantes sont possibles :**

#### **I. Médicaments contenant des substances actives, qui ne sont pas reprises dans la liste mentionnée ci-dessus**

Voir circulaire n° 490.

#### **II. Médicaments contenant des substances actives, qui sont reprises dans la liste mentionnée ci-dessus**

##### **a. Extension de l'autorisation de mise sur le marché (nouveaux dosages, nouvelles formes pharmaceutiques, voies d'administration et indications ("line extensions"))**

Le premier PSUR pour la line extension peut être établi conformément à la DLP indiquée dans la liste. Ce PSUR est donc commun<sup>3</sup> à toutes les AMMs. Le cycle de soumission des PSUR's existant est poursuivi et un nouveau cycle de soumission des PSUR's n'est pas démarré.

A cet effet, une demande motivée doit être jointe à la demande d'autorisation pour la line extension<sup>4</sup> et, après approbation, la poursuite du cycle de soumission existant fera partie des conditions de l'autorisation.

Un PSUR peut toutefois être demandé à tout moment ; un cycle de soumission spécifique peut aussi être demandé (voir Eudralex vol. 9A, I.6.2.2 et I.6.2.4.c).

##### **b. Nouvelles demandes d'autorisation pour des médicaments génériques, demandes d'autorisation sur base d'un dossier « bibliographique » ou sur base d'un « informed consent »**

Le premier PSUR pour ces médicaments peut être introduit conformément à la DLP indiquée dans la liste (dans les 60 jours suivant la DLP).

A cet effet, une demande motivée doit être jointe à la demande d'autorisation<sup>4</sup> et, après approbation, le cycle de soumission fera partie des conditions de l'autorisation.

Dans certains cas, une soumission plus fréquente de PSUR's peut toutefois être exigée comme condition de l'autorisation (voir Eudralex vol.9A, I.6.2.4.c).

**c. Autorisations de mise sur le marché existantes (AMMs)**

Les PSUR's pour ces médicaments peuvent être introduits conformément à la DLP indiquée dans la liste.

Une variation de type II, normalement exigée pour des modifications du cycle de soumission des PSURs après autorisation (voir circulaire n°490), n'est pas nécessaire dans ce contexte.

**3. Rapport périodique de sécurité actualisé (PSUR)**

Le projet mentionné ci-dessus a également plusieurs conséquences pratiques sur le contenu du PSUR.

Un chevauchement des données contenues dans le prochain PSUR « synchronisé » avec celles contenues dans des PSUR's introduits antérieurement est ainsi vraisemblable. Une période non couverte entre les deux périodes couvertes par les PSUR's n'est par contre pas acceptable.

Dans la lettre d'accompagnement du PSUR, doit figurer une déclaration que le PSUR est introduit dans le cadre du projet "PSUR work-sharing", et ce, dans tous les Etats membres dans lesquels une autorisation a été obtenue pour un médicament contenant cette substance active.

Un tableau<sup>5</sup> (format Word) doit être joint à la lettre d'accompagnement avec :

- un aperçu des Etats membres dans lesquels une autorisation a été obtenue ;
- le nom du médicament, la forme pharmaceutique et le dosage ;
- le numéro d'autorisation et, le cas échéant, le numéro MRP / DCP ;
- les références (e-mail y compris) de la personne de contact.

Sur la page de garde du PSUR (template: voir Eudralex vol. 9A, annex 5.2.1), la EU HBD et le P-RMS (voir ci-après) doivent être indiqués.

La Company Core Safety Information (CCSI) est généralement utilisée comme "Reference Safety Information"<sup>6</sup> (RSI) lors de l'établissement du PSUR. Si aucune CCSI n'est disponible, la "Reference Safety Information", correspondant à l'information commune de sécurité indiquée dans les SPC's du médicament dans tous les Etats membres de l'UE au moment de la DLP. Un aperçu des informations de sécurité qui ne sont pas reprises dans tous les SPC's nationaux, doit être joint (voir Eudralex vol. 9A, I.6.2.5).

Les titulaires d'autorisation(s) des médicaments de référence doivent également fournir le SPC européen (en cas d'autorisations obtenues via MRP / DCP ) ou une traduction anglaise du SPC national, qui correspond au mieux au RSI. Les informations de sécurité figurant dans ce SPC sont

désignées comme le "Core Safety Profile" (CSP).

#### 4. Procédure

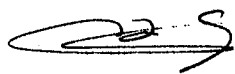
L'évaluation des PSUR's, introduits dans le cadre de ce projet, est répartie entre les Etats membres de l'UE. Le pays, qui est responsable de l'évaluation des PSUR's d'une substance active donnée, est désigné comme "P-RMS".

Le P-RMS évalue les PSUR's du médicament de référence, des médicaments génériques, ... qui ont été introduits auprès de son agence. Les PSUR's de médicaments (génériques), qui n'ont pas d'autorisation auprès du P-RMS, sont évalués par l'agence des médicaments de l'Etat membre dans lequel une autorisation a bien été obtenue.

Le rapport d'évaluation du P-RMS mentionnera si des modifications doivent être apportées au "Core Safety Profile" (CSP). Les autres Etats membres concernés et le(s) titulaire(s) d'autorisation(s) peuvent alors émettre des commentaires à ce sujet et, de cette manière, on obtient un CSP « approuvé ». Ensuite, les titulaires d'autorisation de toutes les AMM contenant cette substance active doivent comparer leur RCP national à ce CSP « approuvé ». Si nécessaire, ils doivent adapter leur RCP national au moyen d'une variation de type II (voir circulaire n°490).

Davantage d'informations sur le projet "PSUR work-sharing" sont disponibles sur le site web des HMA [<http://www.hma.eu/80.html>]. On y trouve entre autres un document "questions and answers" et un "guidance document for marketing authorisation holders".

Veillez agréer, Madame, Monsieur, mes sincères salutations.



Xavier De Cuyper  
Administrateur général

## Abréviations

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>CCSI</b>	Company Core Safety Information
<b>CSP</b>	Core Safety Profile
<b>DLP</b>	Data Lock Point
<b>EU HBD</b>	EU Harmonised Birth Date
<b>P-RMS</b>	PSUR-Reference Member State
<b>PSUR</b>	Periodic Safety Update Report (rapport périodique de sécurité)
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RSI</b>	Reference Safety Information
<b>SPC</b>	Summary of Product Characteristics

## Références

- Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use [Eudralex, volume 9A].
- site web "Heads of Medicines Agencies", groupe de travail ad hoc "Working Group on PSUR synchronisation" [<http://www.hma.eu/80.html>].

<sup>1</sup> La prochaine DLP est la DLP harmonisée dans la liste mentionnée ci-dessus plus 3 ans. Les exceptions sont indiquées dans la liste.

<sup>2</sup> Définition de "substance active" dans le cadre de ce projet: voir le document "Harmonisation of Product Birthdates and Synchronisation of Periodic Safety Update Reports (PSURs) of products authorised through national or mutual recognition procedures in the EU" sur le site web des HMA <http://www.hma.eu/80.html>

<sup>3</sup> Il est recommandé de traiter dans un seul PSUR les informations de sécurité relatives à toutes les indications, les formes pharmaceutiques, les voies d'administration, ... de médicaments contenant une substance active déterminée, fournies à un titulaire d'autorisation. Dans certains cas, il peut être pertinent de mentionner dans une rubrique séparée dans le même PSUR les données relatives à une indication, une forme pharmaceutique ou un groupe cible (ex. enfants et adultes) déterminé.

Dans des cas exceptionnels, un PSUR séparé peut être exigé (ex. utilisation systémique vs utilisation topique). Pour plus d'informations, voir Eudralex vol. 9A, I.6.2.2

<sup>4</sup> Cette demande motivée doit être ajoutée à la documentation exigée selon l'art. 5, §2, 11) de l'AR du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire (module 1.8).

<sup>5</sup> Si le médicament en question n'est pas autorisé dans le pays désigné comme P-RMS, ce tableau doit alors également être transmis au P-RMS.

<sup>6</sup> Sur base de ces données de référence sur la sécurité, on évalue dans le PSUR si un effet est déjà mentionné ("listed") ou n'est pas encore mentionné ("unlisted").