

Katrien Bernaert

Tél. : +32 2 524 80 00

e-mail : vig@fagg-afmps.be

Circulaire n° 599

À l'attention des titulaires d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement de médicaments à usage humain

Votre lettre du	Vos références	Nos références	Annexe(s)	Date
		567052		15 JUL. 2013

## Nouvelle réglementation européenne relative à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (AMM et enregistrements nationaux) - application nationale

Madame,  
Monsieur,

La nouvelle réglementation européenne en matière de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain, directive 2010/84/UE<sup>1</sup> et règlement 1235/2010<sup>2</sup>, est entrée en vigueur depuis respectivement le 21 juillet 2012 et le 2 juillet 2012. Ces nouvelles dispositions légales modifient la réglementation existante dans l'Union européenne (UE), reprise dans la directive 2001/83/CE<sup>3</sup> et le règlement (CE) n° 726/2004<sup>4</sup>.

La directive 2010/84/UE est transposée dans la législation belge<sup>5</sup> par :

- la loi du 3 août 2012 modifiant la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, publiée le 11 septembre 2012 au Moniteur belge.
- l'arrêté royal du 28 mai 2013 modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, publié le 10 juin 2013 au Moniteur belge.

Le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012<sup>6</sup> du 19 juin 2012 complète ce cadre légal et fournit des détails techniques concernant les activités de pharmacovigilance reprises dans la directive et le règlement.

Les *good pharmacovigilance practices* (GVP)<sup>7</sup>, publiées par l'EMA, sont des lignes directrices consistant en 16 modules qui doivent être appliquées par les titulaires d'autorisation, l'EMA et les instances nationales compétentes. Ces lignes directrices remplacent, après approbation et publication, les parties correspondantes du Volume 9A des « Rules Governing Medicinal Products in the EU ».

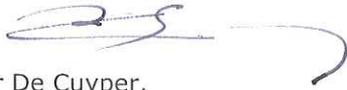
Cette circulaire a pour but d'expliquer les nouvelles dispositions légales en matière de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (AMM et enregistrements nationaux), plus spécifiquement l'application pratique de celles-ci par l'afmps.

Cette circulaire remplace les circulaires n° 460, 490, 490 addendum, 476.

Les exigences pour la personne locale de contact en matière de pharmacovigilance et le système de pharmacovigilance sont expliquées dans la circulaire n° 600.

Nous vous remercions de l'attention que vous porterez à cette circulaire,

Veillez agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée,



Xavier De Cuyper,  
Administrateur général

## 1. Exigences en matière de notification pour les déclarations individuelles d'effets indésirables (ICSR) qui s'appliquent aux titulaires d'AMM et d'enregistrement

### Réglementation

Les exigences légales pour la notification d'ICSR (= Individual Case Safety Reports – notifications individuelles d'effets indésirables) sont décrites dans :

- l'AR du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire (modifié par l'AR du 28 mai 2013), art. 67 et dans les mesures transitoires à l'art. 22 § 3 ;
- le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance, articles 27 à 29 et dans les mesures transitoires à l'article 40 ;
- la « Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) » - Module VI - Management and reporting of adverse reactions.

Les effets indésirables suspectés, enregistrés dans le cadre d'un essai clinique, sont enregistrés et notifiés conformément à la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, tel que décrit dans la circulaire 586.

### Période de transition

Il y a une période de transition pour la notification électronique d'effets indésirables suspectés à la banque de données EudraVigilance, jusqu'à ce que l'EMA puisse garantir qu'EudraVigilance satisfait aux spécifications de fonction convenues.

Les dispositions suivantes s'appliquent pendant la période de transition :

- a) Effets indésirables survenus sur le territoire belge :
- **Les effets indésirables non graves suspectés** ne doivent pas être rapportés ;
  - Tous les **effets indésirables graves suspectés**, tant des professionnels de la santé<sup>a</sup> que des patients, doivent être rapportés.

Il s'agit de :

- notifications spontanées, rapports de littérature et autres « unsolicited reports », tels qu'indiqués à la rubrique VI.B.1.1 du GVP Module VI ;
  - notifications provenant d'études non interventionnelles et autres « solicited reports » tels qu'indiqués aux rubriques VI.B.1.2 et VI.C.1 du GVP Module VI.
- b) Effets indésirables survenus en dehors du territoire belge : voir Annexe 3.1.1 du Module VI - Tableaux VI.4 et VI.5.

### Modalités de notification

---

<sup>a</sup> « professionnels des soins de santé » : les personnes visées à l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé

Dans les 15 jours qui suivent le jour où le titulaire d'AMM ou d'enregistrement a connaissance de l'incident, les effets indésirables graves suspectés doivent être rapportés électroniquement (format E2B) au module EVPM (Post Marketing) avec « EVHUMAN » comme Receiver-ID dans l'environnement de production de la banque de données européenne EudraVigilance.

Après la période de transition, si Eudravigilance satisfait aux spécifications de fonction convenues, tous les effets indésirables non graves suspectés qui surviennent dans l'Union devront également être notifiés électroniquement à la banque de données Eudravigilance, dans les nonante jours qui suivent le jour où le titulaire d'AMM ou d'enregistrement a connaissance de l'incident. Voir Annexe 3.2.1 du GVP Module VI.

Vous trouverez de plus amples informations sur EudraVigilance via : <http://eudravigilance.ema.europa.eu>.

## 2. Rapports périodiques de sécurité actualisés (PSURs)

### Réglementation

Les exigences légales pour le format et le contenu des PSURs (periodic safety update reports), la soumission électronique, la fréquence de soumission ainsi que leur évaluation, sont décrites dans :

- l'AR du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire (modifié par l'AR du 28 mai 2013), articles 68 à 68 quater et dans les mesures transitoires à l'art. 22 § 4 ;
- le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance, articles 34 à 35 ;
- la « Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) » - Module VII – Periodic safety update reports.

L'exigence, prévue dans la circulaire n° 490, concernant une évaluation scientifique par le « responsable en matière de pharmacovigilance en Belgique », est dès lors caduque.

### Période de transition

La nouvelle réglementation prévoit que les titulaires d'autorisation doivent soumettre les PSURs à l'EMA. Cependant, il y a une période de transition : Jusqu'à 12 mois après que les fonctionnalités du répertoire « EMA PSUR register » aient été établies, les PSURs doivent être soumis électroniquement à l'afmps, conformément aux « National Competent Authorities (NCA) and European Medicines Agency (EMA) requirements for submission of PSUR during the transitional period »<sup>8</sup>, publiés par l'EMA. Les mêmes exigences en matière de soumission s'appliquent aux mises à jour du risk management plan (RMP), si une mise à jour du RMP doit être fournie avec un PSUR.

### Contenu et format des PSURs

La nouvelle réglementation modifie le contenu et le format des PSURs et met l'accent sur l'évaluation de la balance bénéfices-risques du médicament concerné. Les PSURs doivent être rédigés selon les nouvelles exigences légales, édictées dans le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 mentionné plus haut et dans le GVP Module VII.

Les PSURs doivent être soumis dans les 70 ou 90 jours qui suivent le DLP (Data Lock Point), comme fixé dans le GVP module VII – PSUR's.

## Fréquence de soumission

La fréquence de soumission des PSURs est fixée par la « List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs) » (« EURD list »)<sup>9</sup>. Cette liste est publiée sur le portail internet de l'EMA et doit être appliquée à partir du 1<sup>er</sup> avril 2013. Toute modification à la EURD list entre en vigueur 6 mois après la date de publication. Les titulaires d'autorisation doivent suivre les cycles des PSURs, tels que définis dans la EURD list.

L'évaluation unique (« single assessment ») des PSURs concernant des substances pour lesquelles il n'existe que des médicaments autorisés au niveau national (y compris MRP / DCP) ne commencera pas en 2013. Par conséquent, ces substances actives ont temporairement été retirées de la EURD list. Pour ces substances actives, la « List of substances under PSUR Work Sharing scheme and other substances contained in Nationally Authorised Products with DLP synchronized »<sup>10</sup>, publiée sur le site internet des « Heads of Medicines Agencies », s'applique.

Les médicaments dont la substance active n'est pas reprise dans une des ces listes et pour lesquels la fréquence et les données de soumission des PSURs ne conditionnent pas l'AMM, continuent à suivre les fréquences de soumission « de routine » (PSURs semestriels, annuels, triennaux) (voir également les GVP VII). De même, le titulaire d'autorisation fournit immédiatement sur demande les PSURs au ministre ou à son délégué.

## Dérogation

À partir du 21 juillet 2012, une dérogation s'applique à certaines catégories de médicaments, pour l'obligation de soumettre les PSURs « de routine » susmentionnés (c.-à-d. semestriels / annuels / triennaux), plus précisément aux :

- génériques autorisés conformément à l'article 6 bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup> de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments ;
- médicaments « well-established use » autorisés conformément à l'article 6 bis, § 2 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments<sup>b</sup> ;
- médicaments homéopathiques et médicaments à base de plantes enregistrés conformément aux articles respectifs 38 et 43 de l'AR du 14 décembre 2006.

Pour ces médicaments, les PSURs ne doivent être soumis que dans les situations suivantes (voir également GVP VII) :

- lorsqu'une condition relative au cycle du PSUR est liée à l'AMM ;
- à la demande du ministre ou de son délégué, en raison de préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance ou en raison de l'absence de PSUR pour une substance active après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (article 68 de l'AR du 14 décembre 2006) ;
- lorsque la « EURD list » indique que des PSURs sont exigés pour des génériques, médicaments « well-established use », médicaments homéopathiques et médicaments à base de plantes.

---

<sup>b</sup> Cette dérogation pour les PSURs est également d'application aux médicaments autorisés sur base d'une base légale équivalente, antérieure à la recodification de la Directive 2001/83/CE, à savoir les médicaments enregistrés conformément aux dispositions de l'article 2.8 a), 2<sup>ème</sup> tiret de l'arrêté royal du 3 juillet 1969.

### 3. Renouvellement quinquennal

#### Réglementation :

Les exigences légales pour le renouvellement quinquennal sont décrites dans :

- la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments (modifiée par la loi du 3 août 2012), art. 6 § 1<sup>er</sup> ter ;
- l'AR du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire (modifié par l'AR du 28 mai 2013), art. 37 ;
- le « CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in mutual recognition and decentralised procedures »<sup>11</sup>.

La demande de renouvellement quinquennal doit être soumise 9 mois avant l'expiration de la validité de l'AMM (anciennement 6 mois).

#### Exigences en matière de soumission

Les exigences relatives au contenu du dossier de demande du renouvellement quinquennal s'appliquent dès la publication de l'AR. Pour plus d'informations, se référer au « CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in mutual recognition and decentralised procedures ». Le formulaire européen de demande<sup>12</sup> peut être utilisé à cet effet.

Les demandes de renouvellement d'AMM des médicaments à usage humain sont soumises à la Division Marketing Authorisation - Variations & Renouvellements.

Les demandes peuvent être soumises par e-mail à l'adresse e-mail suivante : [dispatching@fagg-afmps.be](mailto:dispatching@fagg-afmps.be)

Les dossiers sur CD-rom ou DVD peuvent être envoyés à :

Afmps - Division Marketing Authorisation - Variations & Renouvellements  
Dispatching unit  
Eurostation II  
Place Victor Horta 40/40  
1060 Bruxelles

A partir du 1er Juillet 2013, la soumission se fera de préférence via la plate-forme européenne commune de soumission (CESP).

Le demandeur reçoit par e-mail un accusé de réception.

### 4. Études de sécurité/d'efficacité après autorisation (PASS/PAES)

#### Réglementation

Les exigences légales pour une étude de sécurité post autorisation (PASS = post-authorisation safety study) et pour une étude d'efficacité post autorisation (PAES = post-authorisation efficacy study) sont décrites dans :

- l'AR du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire (modifié par l'AR du 28 mai 2013), art. 65 ter §1-3, art. 72 à art 72. quinques, et art. 73 – 73bis ;
- le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance, articles 36, 37 et 38 et mesures transitoires à l'article 40 ;
- la « Guideline on good pharmacovigilance practices GVP – Module VIII – Post-authorisation safety studies » ;
- les « Annex to GVP module VIII – Post-authorisation safety studies – Member States requirements for transmission of information on non-interventional post-authorisation safety studies » ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129147.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129147.pdf)).

Cette circulaire ne touche pas aux autres exigences nationales visant à garantir le bien-être et les droits des participants aux PASS/PAES.

Pour les essais interventionnels, les dispositions de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine (transposition de la directive 2001/20/CE) et du Volume 10 des « Rules Governing Medicinal Products in the European Union » sont d'application.

#### Date d'application

Le format et le contenu du protocole d'étude, le rapport final et le résumé du rapport final sont décrits en annexe III du Règlement d'exécution (UE) n° 520/2012.

#### Exigences en matière de soumission

##### **a) PASS imposée par la Belgique en tant qu'autorité compétente avec un contrôle de la PASS par l'afmps**

Si le ministre ou son délégué impose une PASS après l'octroi d'une AMM, et si cette étude n'est menée qu'en Belgique, l'étude doit être soumise uniquement à l'autorité compétente belge, en d'autres termes à l'afmps.

Pour ces études, le protocole d'étude doit être envoyé sur CD-rom, avec la cover letter, à l'adresse suivante :

afmps – Division R&D  
 À l'attention de Kristof Bonnarens  
 Eurostation II  
 Place Victor Horta 40/40  
 1060 Bruxelles

Le demandeur reçoit par e-mail un accusé de réception.

Les rapports d'avancement et le rapport final (avec le résumé des résultats de l'étude) doivent également être transmis à l'afmps.

## b) PASS imposée par une autorité compétente avec un contrôle par le PRAC

Si une PASS est imposée par une autorité compétente avec un contrôle par le PRAC, le protocole et le rapport final doivent être soumis au PRAC ainsi qu'aux des États membres dans lesquels l'étude est menée.

Les États membres qui sont rapporteur ou RMS pour le médicament concerné, ou les États membres dans lesquels le médicament est autorisé, mais qui ne sont pas rapporteur ou RMS, reçoivent les protocoles d'étude via le PRAC.

Si une PASS est effectuée en Belgique, le protocole d'étude doit être transmis par e-mail ou via Eudralink à l'afmps, Division Vigilance – Pharmacovigilance humaine, à l'adresse e-mail suivante : [psurh@afmps.be](mailto:psurh@afmps.be). A partir du 1<sup>er</sup> Juillet 2013, la soumission se fera de préférence via la plate-forme européenne commune de soumission (CESP).

Aperçu des procédures à suivre :

Tableau 1. Études imposées par une autorité compétente avec un contrôle par le PRAC

	Protocoles d'étude, protocoles d'étude actualisés faisant suite à des amendements substantiels et rapports finaux <sup>1</sup>		Rapports d'avancement si demandés <sup>1</sup>
	Soumission directe par le titulaire d'AMM en Belgique <sup>2</sup>	Soumission par le titulaire d'AMM en Belgique via le PRAC <sup>3</sup>	Soumission directe par le titulaire d'AMM en Belgique <sup>2</sup>
L'étude est effectuée en Belgique	x		x
La Belgique est rapporteur ou RMS pour le médicament*		x	x
Le médicament est autorisé en Belgique mais la Belgique n'est pas rapporteur ou RMS pour ce médicament*		x	

<sup>1</sup> Les informations relatives à l'étude doivent être soumises et actualisées dans l'EU PASS Register. Tant que l'EU PASS Register n'est pas opérationnel, celles-ci doivent être introduites dans l'ENCePP Register (<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>).

<sup>2</sup> Les protocoles finaux d'étude, modifications substantielles au protocole d'étude, rapports d'avancement, résumés de rapports finaux d'étude et rapports finaux d'étude sont transmis par le titulaire d'autorisation aux États membres selon les procédures nationales.

<sup>3</sup> Les informations sont transmises par le titulaire d'autorisation à l'EMA et à tous les membres du PRAC dans le contexte du contrôle de la PASS par le PRAC tel que décrit dans la Directive 2001/83/CE Art 107 n-p

\* même si l'étude n'est pas effectuée en Belgique

### c) PASS lancée, gérée ou financée volontairement par un titulaire d'AMM

Tableau 2. Études lancées, gérées ou financées volontairement par un titulaire d'AMM

	Protocoles d'étude, protocoles d'étude actualisés faisant suite à des amendements substantiels, rapports d'avancement si demandés et rapports finaux
	Transmission par le titulaire d'AMM via une notification provenant du EU PASS Register <sup>4</sup>
L'étude est effectuée en Belgique	X
La Belgique est rapporteur ou RMS pour le médicament*	X
Le médicament est autorisé en Belgique mais la Belgique n'est pas rapporteur ou RMS pour ce médicament*	X

<sup>4</sup> Message de notification envoyé à tous les États membres de l'UE avec un lien vers l'enregistrement de l'étude

\* même si l'étude n'est pas effectuée en Belgique

### d) PAES

Pour les études d'efficacité après autorisation, les actes délégués adoptés par la Commission européenne et les lignes directrices scientifiques doivent encore être établis.

## 5. Mises à jour du plan de gestion du risque

Lorsqu'une mise à jour du plan de gestion du risque (ou RMP pour 'Risk Management Plan') qui ne fait pas partie d'une demande d'autorisation ou de variation doit être soumise, les mêmes exigences qu'en matière de soumission des PSURs s'appliquent : voir « NCA requirements for PSUR submission during the transitional period »<sup>9</sup>, publiés par l'EMA.

## 6. Surveillance supplémentaire

À partir de l'automne 2013, le RCP et la notice des médicaments soumis à une surveillance supplémentaire devront contenir un triangle équilatéral noir renversé, avec la mention de la signification de ce symbole : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire »

La liste actuelle des médicaments soumis à une surveillance supplémentaire peut être consultée sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA), et elle sera également publiée sur le site internet de l'afmps. Cette liste est mise à jour tous les mois.

Pour chaque nouveau médicament autorisé après le 1<sup>er</sup> septembre 2013 et soumis à une surveillance supplémentaire, le triangle noir renversé doit être repris dans la notice et dans le RCP lors de la mise sur le marché du médicament dans l'UE.

Cette législation s'applique aux médicaments autorisés dans l'UE après le 1<sup>er</sup> Janvier 2011. Il y a donc une période de transition pour les médicaments autorisés entre janvier 2011 et août 2013, durant laquelle des notices mises à jour vont graduellement remplacer les anciennes sur le marché européen.

Pour plus d'informations, voir :

[http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000365.jsp&mid=WC0b01ac058067bfff](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp&mid=WC0b01ac058067bfff)

---

<sup>1</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_nl.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_nl.pdf)

<sup>2</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2010\\_1235/reg\\_2010\\_1235\\_nl.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_nl.pdf)

<sup>3</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110120:EN:PDF> (version consolidée)

<sup>4</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20120702:EN:PDF> (version consolidée)

<sup>5</sup> <http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/welcome.pl>

<sup>6</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>

<sup>7</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c)

<sup>8</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/05/WC500127656.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127656.pdf)

<sup>9</sup> EMA website:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910#section2](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910#section2)

<sup>10</sup> PSUR Work Sharing webpage, CMDh website: <http://www.hma.eu/348.html>

<sup>11</sup> <http://www.hma.eu/95.html>

<sup>12</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm#vol2c](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm#vol2c)