

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 4 juin 2012  
Par Mlle AMANDINE LADEN**

---

**NOUVELLE LEGISLATION SUR LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE EUROPEEN  
CONCERNANT LES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN. REGLEMENT (EU) N°1235/2010 ET  
DIRECTIVE 2010/84/EU.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme GRAS Hélène, Professeur des universités, en chimie thérapeutique à la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

**Assesseur(s) :** Mr SERGHERAERT Eric, Maître de conférences des universités, en droit pharmaceutique, à la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme ROLLAND Jacqueline, Pharmacien responsable affaires réglementaires, Bioprojet Pharma, Paris



# Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2  
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

## UNIVERSITÉ LILLE 2 – DROIT ET SANTÉ

<b>PRÉSIDENT :</b>	Professeur Christian SERGHERAERT
<b>VICE- PRÉSIDENTS :</b>	Professeur Véronique DEMARS Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Thibaut COLICHE
<b>SECRÉTAIRE GÉNÉRAL :</b>	Monsieur Guy BAILLIEUL

## FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

<b>DOYEN :</b>	Professeur Luc DUBREUIL
<b>VICE-DOYEN, 1<sup>ER</sup> ASSESSEUR :</b>	Professeur Damien CUNY
<b>ASSESSEURS :</b>	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
<b>CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :</b>	Monsieur André GENY

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	<b>ALIOUAT</b>	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	<b>AZAROUAL</b>	Nathalie	Biophysique
M.	<b>BAILLEUL</b>	François	Pharmacognosie
M.	<b>BERTHELOT</b>	Pascal	Chimie Thérapeutique
M.	<b>BROUSSEAU</b>	Thierry	Biochimie
M	<b>BRUNET</b>	Claude	Pharmacologie
Mme	<b>CAPRON</b>	Monique	Immunologie
M.	<b>CAZIN</b>	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	<b>CHAVATTE</b>	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	<b>COURTECUISSÉ</b>	Régis	Botanique
M.	<b>CUNY</b>	Damien	Botanique
M.	<b>DEPREZ</b>	Benoît	Chimie Générale
M.	<b>DINE</b>	Thierry	Pharmacie clinique
M.	<b>DUBREUIL</b>	Luc	Bactériologie
M.	<b>DUPONT</b>	Frédéric	Botanique
M.	<b>DURIEZ</b>	Patrick	Physiologie
M.	<b>DUTHILLEUL</b>	Patrick	Hématologie
M.	<b>GAMOT</b>	André	Chimie Analytique
Mlle	<b>GAYOT</b>	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	<b>GESQUIERE</b>	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	<b>GOOSSENS</b>	Jean François	Chimie Analytique
Mme	<b>GRAS</b>	Hélène	Chimie Thérapeutique
M.	<b>GRESSIER</b>	Bernard	Pharmacologie
M.	<b>IMBENOTTE</b>	Michel	Toxicologie
M.	<b>LE CURIEUX</b>	Franck	Toxicologie
M.	<b>LEMDANI</b>	Mohamed	Biomathématiques

Mme	<b>LESTAVEL</b>	Sophie	Biologie Cellulaire et Moléculaire
M.	<b>LHERMITTE</b>	Michel	Toxicologie
M.	<b>LUC</b>	Gerald	Physiologie
M.	<b>LUYCKX</b>	Michel	Pharmacie clinique
Mme	<b>MARCINCAL</b>	Annie	Chimie Organique
M.	<b>MARZIN</b>	Daniel	Toxicologie
Mme	<b>MELNYK</b>	Patricia	Chimie Générale
Mme	<b>MUHR – TAILLEUX</b>	Anne	Biochimie générale et Clinique
M.	<b>ODOU</b>	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	<b>PAUMELLE-LESTRELIN</b>	Réjane	Biologie Cellulaire et Moléculaire
Mme	<b>PERROY – MAILLOLS</b>	Anne Catherine	Droit et Economie de la Santé
Mlle	<b>ROMOND</b>	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	<b>SAHPAZ</b>	Sevser	Pharmacognosie
M.	<b>SIEPMANN</b>	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	<b>STAELS</b>	Bart	Biologie Cellulaire et Moléculaire
M	<b>TARTAR</b>	André	Chimie Organique
M.	<b>VACCHER</b>	Claude	Chimie Analytique
M.	<b>VERMEERSCH</b>	Gaston	Biophysique
M.	<b>VION</b>	Daniel	Droit et Economie de la Santé

M.	<b>DEPREUX</b>	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	<b>BONTE</b>	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES

Mme	<b>ALIOUAT</b>	Cécile Marie	Parasitologie (à 80%)
Mme	<b>AUMERCIER</b>	Pierrette	Biochimie
Mme	<b>BARTHELEMY</b>	Christine	Pharmacie Galénique
M.	<b>BEGHYN</b>	Terence	Chimie Thérapeutique
Mme	<b>BEHRA</b>	Josette	Bactériologie
M.	<b>BERTHET</b>	Jérôme	Biophysique
M.	<b>BERTIN</b>	Benjamin	Immunologie
M.	<b>BLANCHEMAIN</b>	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	<b>BOCHU</b>	Christophe	Biophysique
M.	<b>BOUTILLON</b>	Christophe	Chimie Organique
M.	<b>BRIAND</b>	Olivier	Biochimie
Mme	<b>CACHERA</b>	Claude	Biochimie
M.	<b>CARATO</b>	Pascal	Chimie Thérapeutique
M.	<b>CARNOY</b>	Christophe	Immunologie
Mme	<b>CARON</b>	Sandrine	Biochimie et Biologie moléculaire
Mlle	<b>CHABÉ</b>	Magali	Parasitologie
Mlle	<b>CHARTON</b>	Julie	Chimie Organique
M	<b>CHEVALIER</b>	Dany	Toxicologie
M.	<b>COCHELARD</b>	Dominique	Biomathématiques
Mlle	<b>DANEL</b>	Cécile	Chimie Analytique
M.	<b>DE FOUCAULT</b>	Bruno	Botanique
M.	<b>DECAUDIN</b>	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mlle	<b>DELBAERE</b>	Stéphanie	Biophysique
Mme	<b>DEMANCHE</b>	Christine	Parasitologie
Mlle	<b>DEMARQUILLY</b>	Catherine	Biomathématiques
Mme	<b>DEPREZ</b>	Rebecca	Chimie Générale
Mme	<b>DUMONT</b>	Julie	Biologie Cellulaire et Moléculaire
M.	<b>FARCE</b>	Amaury	Chimie Thérapeutique
Mlle	<b>FLAMENT</b>	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	<b>FLIPO</b>	Marion	Chimie Organique
Mme	<b>FOULON</b>	Catherine	Chimie Analytique
M.	<b>GELEZ</b>	Philippe	Biomathématiques
M.	<b>GERVOIS</b>	Philippe	Biochimie
Mme	<b>GOFFARD</b>	Anne	Bactériologie Virologie
Mme	<b>GRAVE</b>	Béatrice	Toxicologie Hydrologie

Mme	<b>GROSS</b>	Barbara	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	<b>HANNOTHIAUX</b>	Marie-Hélène	Toxicologie Hygiène
Mme	<b>HELLEBOID</b>	Audrey	Physiologie (80%)
M.	<b>HENNEBELLE</b>	Thierry	Pharmacognosie
M.	<b>HERMANN</b>	Emmanuel	Immunologie
M.	<b>KAMBIA</b>	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
Mlle	<b>LALLOYER</b>	Fanny	Biochimie
M.	<b>LEBEGUE</b>	Nicolas	Chimie thérapeutique
Mme	<b>LIPKA</b>	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	<b>LORIN – LECOEUR</b>	Marie	Chimie Analytique
Mme	<b>MARTIN</b>	Françoise	Physiologie
M.	<b>MOREAU</b>	Pierre Arthur	Botanique
Mme	<b>MUSCHERT</b>	Suzanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	<b>NEUT</b>	Christel	Bactériologie et Virologie
Mme	<b>ODOU</b>	Marie Françoise	Bactériologie
Mme	<b>PINÇON</b>	Claire	Biomathématiques
M.	<b>PIVA</b>	Frank	Pharmacie Galénique
M.	<b>POMMERY</b>	Jean	Toxicologie
Mme	<b>POMMERY</b>	Nicole	Toxicologie
M.	<b>RAVAUX</b>	Pierre	Biomathématiques
Mme	<b>ROGER</b>	Nadine	Immunologie
M.	<b>ROUMY</b>	Vincent	Pharmacognosie
M.	<b>SERGHERAERT</b>	Eric	Droit Pharmaceutique
Mme	<b>SIEPMANN</b>	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	<b>SINGER</b>	Elisabeth	Bactériologie et Virologie
Mme	<b>THUILLIER</b>	Pascale	Hématologie
Mme	<b>VANACKER</b>	Françoise	Pharmacie Galénique
Mme	<b>VANHOUTTE</b>	Geneviève	Biochimie
Mme	<b>VITSE</b>	Annie	Parasitologie
M.	<b>WILLAND</b>	Nicolas	Chimie organique
M.	<b>YOUS</b>	Saïd	Chimie Thérapeutique

M.	<b>FURMAN</b>	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	<b>GOOSSENS</b>	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	<b>MILLET</b>	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### PROFESSEUR AGRÉGÉ

Mme	<b>MAYES</b>	Martine	Anglais
M.	<b>MORGENROTH</b>	Thomas	Economie et Gestion

### PROFESSEURS CERTIFIÉS

M.	<b>HUGES</b>	Dominique	Anglais
Mlle	<b>FAUQUANT</b>	Soline	Anglais

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	<b>ABADIE</b>	Eric	Economie et gestion pharmaceutique
----	---------------	------	------------------------------------

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M.	<b>CAZALET</b>	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	<b>CREN</b>	Yves	Gestion
M.	<b>FIEVET</b>	Pierre	Gestion
M.	<b>FRIMAT</b>	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	<b>WATRELOS</b>	Michel	Economie et gestion pharmaceutique
M.	<b>ZANETTI</b>	Sébastien	Biomathématiques



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

❖ **A Madame le Professeur Hélène Gras,**

Présidente du jury de thèse

Professeur des universités, Chimie thérapeutique,

Merci pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Je vous prie d'agréer mes respectueux remerciements.

❖ **A Monsieur le Maître de conférences Eric Sergheraert,**

Directeur de thèse et assesseur du jury

Maître de conférences des universités, Droit pharmaceutique,

Je vous remercie pour votre temps, vos conseils et vos recommandations qui m'ont aidée à écrire cette thèse.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

❖ **A Madame Jacqueline Rolland,**

Pharmacien responsable affaires réglementaires, Bioprojet Pharma, Paris

Merci d'avoir fait le déplacement pour faire partie de mon jury aujourd'hui.

Je vous remercie pour votre écoute, vos conseils et votre management qui m'ont permis d'apprendre énormément.

Soyez assurée de mes sentiments de profonde gratitude.

❖ **A la Faculté de Pharmacie de Lille 2,**

Je remercie la faculté de pharmacie de Lille 2 pour m'avoir permis de suivre des enseignements de qualité tout au long de mon cursus universitaire. Ces enseignements ont été très bénéfiques pour la réalisation de cette thèse et l'entrée sur le marché du travail.

❖ **A toutes les personnes impliquées dans la réalisation de cette thèse,**

Mes parents et mes sœurs pour leurs encouragements et leur aide, même durant leurs vacances,

Mademoiselle Perrine Dieusaert, pour son amitié et ces bons souvenirs durant nos longues années d'études,

Monsieur Romain Marchand, Bibi mon binôme pour nos TP en chanson,

Julie pour son aide,

Benjamin, pour ton soutien et ta patience pendant cette rédaction,

A, mes amis, ma famille et mes anciens et nouveaux collègues pour le reste et pour être présents aujourd'hui !

Merci.

# ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CAT : Committee for Advanced Therapies

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (comité des médicaments à usage humain)

COMP : Committee for Orphan Medicinal Products

HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products

CP : Procédure Centralisée

CVMP : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

CMDh : Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (groupe de coordination)

DCP : Procédure Décentralisée

EMA : European Medicine Agency

GVP : Bonne Pratique de Pharmacovigilance

ICH : International Conference on Harmonisation

ISDB : International Society of Drug Bulletins

JO : Journal Officiel

MRP : Procédure de Reconnaissance Mutuelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDCO : Paediatric Committee

PGR : Plan de Gestion des Risques

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)

PSURs : Périodique Safety Updated Report (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance)

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	1
ABREVIATIONS.....	3
SOMMAIRE .....	4
INTRODUCTION .....	6
I. La Pharmacovigilance .....	7
A. Définition.....	7
1. Rôle et objectif .....	7
2. Cadre juridique.....	9
3. Historique .....	11
B. Les motifs de la révision .....	13
1. Pourquoi une mise à jour de la législation .....	13
2. Les objectifs de la révision.....	18
II. Modifications influençant la pharmacovigilance .....	21
A. Modifications au niveau des Agences et des Etats membres .....	21
1. Agence Européenne du Médicament (EMA).....	21
a. Création d'un nouveau comité : Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). .....	21
b. Elargissement du champ d'action du groupe de coordination (CMDh).....	25
2. Communication et transparence.....	26
a. Création de portail web.....	26
b. Diffusion d'information de pharmacovigilance au grand public .....	28
B. Modifications concernant les AMM.....	29
1. Obtention AMM et Apparition du dossier permanent de pharmacovigilance .....	29
a. Renouvellement de l'AMM .....	30
b. AMM particulière .....	31
2. Apparition des AMMs sous conditions.....	31
3. Les études post-autorisation.....	32
4. Médicaments sous surveillance supplémentaire .....	34
III. Modifications touchant directement les articles de loi de la Pharmacovigilance .....	36
A. Modifications du fonctionnement du système de pharmacovigilance européen .....	36
1. Le Système de pharmacovigilance .....	36
2. Clarifications des responsabilités des titulaires d'AMM en matière de pharmacovigilance .....	39

3. Inspections et sanctions .....	40
B. Modifications relatives aux activités de Pharmacovigilance.....	42
1. La notification des effets indésirables.....	42
a. Eudravigilance .....	42
b. Les obligations des titulaires d'AMM en termes de notification .....	43
c. Les obligations des Etats membres en termes de notification .....	44
2. Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR).....	46
a. Fréquence de transmission des PSURs.....	48
b. Evaluations des PSURs.....	49
3. Surveillance des Etudes post autorisation non interventionnelles.....	52
4. Détection des signaux .....	55
5. Procédure d'urgence de l'UE.....	56
CONCLUSION .....	60
BIBLIOGRAPHIE.....	63

# INTRODUCTION

La pharmacovigilance est la science du contrôle de la sécurité des médicaments ainsi que les différentes mesures prises pour réduire les risques potentiels ou avérés des médicaments à usage humain.

Le système de pharmacovigilance européen actuel, a été évalué en 2006 sur la demande de la Commission, et a montré quelques défauts : manque de collaboration, duplication du travail etc...

Suite à cette évaluation, une révision complète de ce système a été mise en place via deux textes réglementaires :

- La Directive 2010/84/UE modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- Le Règlement (UE) N°1235/2010 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.

Ce nouveau système de pharmacovigilance va rentrer en vigueur en juillet 2012, il est l'un des plus gros changements de la réglementation des médicaments à usage humain depuis la création de l'Agence Européenne du Médicament.

En premier lieu, nous rappellerons le contenu de la pharmacovigilance et expliquerons les causes de sa révision. Ensuite notre étude suivra deux axes : les révisions portant une influence notamment sur les agences et les AMMs ; puis celles qui induisent une modification directe des textes de loi de la pharmacovigilance, son fonctionnement et ses activités.

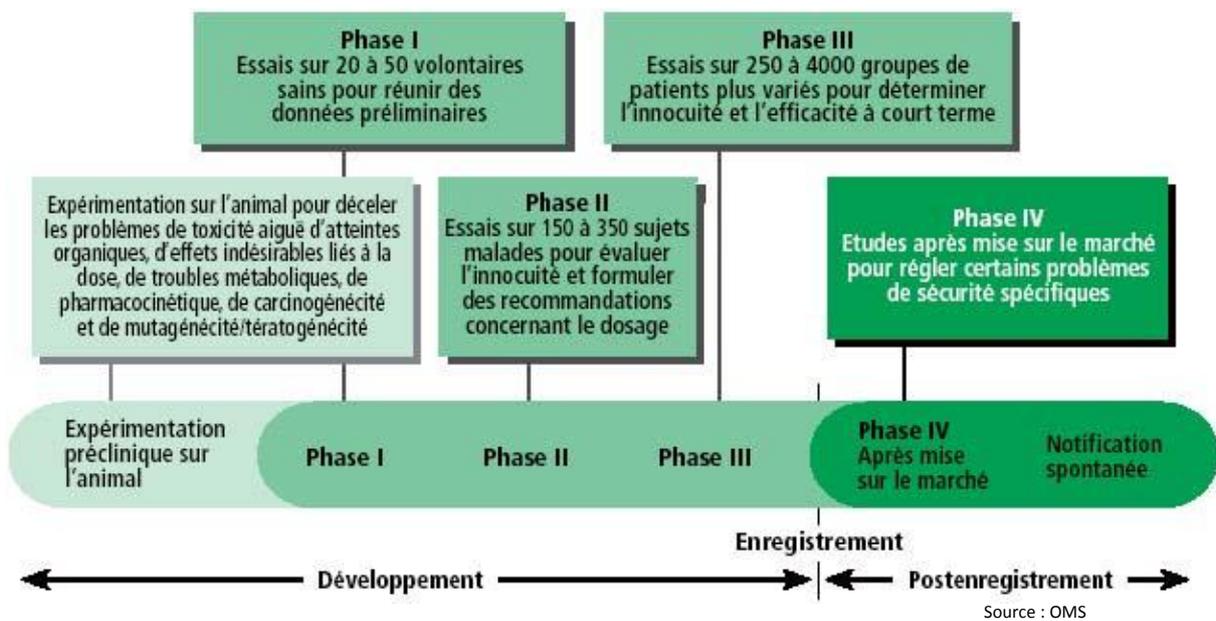
# I. La Pharmacovigilance

## A. Définition

### 1. Rôle et objectif

Lorsqu'un médicament est mis sur le marché, il quitte l'environnement scientifique sûr et protégé des essais cliniques et il est « proposé » à la consommation du grand public. Ses effets (sécurité à court terme et efficacité) ont été observés sur une population restreinte et homogène, lors des essais cliniques (figure 1)<sup>1</sup>. Pour des raisons bien compréhensibles, les risques encourus lors d'une utilisation à plus large échelle, en « vie réelle », et plus particulièrement les effets indésirables rares ne peuvent donc être entièrement prévus<sup>2</sup>.

Figure 1 : développement clinique des médicaments



Après la mise sur le marché, le médicament fait l'objet d'un contrôle d'efficacité et de sécurité dans des conditions d'utilisations réelles, ce qui permet d'en savoir plus sur leur utilisation dans des groupes de population spécifiques (les enfants, les femmes enceintes ou les personnes âgées). De même que l'on peut observer leur efficacité et innocuité en cas d'emploi prolongé, en association avec d'autres médicaments ou

<sup>1</sup> OMS, octobre 2004, « Pharmacovigilance assurer la sécurité d'emploi des médicaments »

<sup>2</sup> Eurasanté, 2006, « la pharmacovigilance »

certains aliments (interaction) et facteurs de risques, ou encore identifier les risques potentiels ou avérés<sup>3</sup>.

La surveillance de potentiels « aleas » du médicament qui vont du trouble bénin au cas grave revient à ce qu'on appelle la pharmacovigilance.

La pharmacovigilance est la science du contrôle de la sécurité des médicaments ainsi que les différentes mesures prises pour réduire les risques potentiels ou avérés. Elle augmente ainsi le bénéfice des médicaments, par la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable<sup>4</sup>. C'est une fonction clé de la santé publique.

L'OMS définit la pharmacovigilance comme étant « la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit (intolérance aux médicaments, mésusage ou usage abusif, erreur thérapeutique, pharmacodépendance, antibiorésistance, effets sur la femme enceinte ou sur l'enfant, échec thérapeutique)<sup>5</sup> ».

La pharmacovigilance comprend différentes tâches telle que la collecte et la gestion des données sur la sécurité des médicaments auprès de toutes les sources disponibles, principalement les rapports de cas sur les patients et les résultats d'études épidémiologiques. Ensuite l'analyse et l'évaluation des données et l'identification de tous les signaux détectés (nouveaux ou modifiés) avec par la suite une prise de décisions en ce qui concerne la sécurité<sup>4</sup>.

Elle consiste également à l'évaluation des plans de gestion de risque, des rapports de cas et des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSURs), à l'évaluation des risques en termes de probabilité, gravité et de facteurs de risque et enfin aux actions pour protéger la santé publique (y compris la réglementation).

La pharmacovigilance c'est aussi la communication entre les parties concernées et la vérification des mesures prises et des processus impliqués.

Elle s'exerce sur les médicaments ayant obtenu une Autorisation de mise sur le marché, mais aussi lors des essais cliniques, sujet qui ne sera pas abordé ici.

Les principaux objectifs de la pharmacovigilance selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont l'amélioration de la prise en charge et la sécurité des patients pour tout ce qui concerne l'utilisation des médicaments ainsi que l'amélioration de la santé publique.

Puis, la contribution à l'évaluation des bienfaits, de la nocivité, de l'efficacité et des risques présentés par les médicaments et d'encourager une utilisation sûre, rationnelle, et plus efficace de ceux-ci<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> OMS, octobre 2004, « *Pharmacovigilance assurer la sécurité d'emploi des médicaments* »

<sup>4</sup> European Commission, 15 mars 2006, « *Commission Public Consultation : An Assessment of the Community System of Pharmacovigilance* »

<sup>5</sup> Eurasanté, 2006, « *la pharmacovigilance* »

Enfin, la promotion d'une meilleure connaissance de la pharmacovigilance et d'améliorer l'efficacité de la communication pertinente avec les professionnels de santé et le grand public.

La gestion des risques associés à l'utilisation des médicaments nécessite une collaboration étroite et efficace entre les principaux acteurs intervenant dans le domaine de la pharmacovigilance. Le spectre des personnes et institutions qui sont liées à la pharmacovigilance est très large. Ces acteurs sont les patients et les associations de patients, les professionnels de santé (infirmières, médecins, pharmaciens...), les autorités compétentes dans le domaine de la santé pour chaque pays membre, la Commission Européenne ; l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et enfin les laboratoires pharmaceutiques et établissements d'importation ou de distribution du médicament. Leurs responsabilités et obligations sont décrites dans la législation pharmaceutique européenne et dans les guidelines associés<sup>6</sup>.

## **2. Cadre juridique**

Le cadre juridique de la pharmacovigilance pour les médicaments utilisés dans l'Union Européen dépend du type de procédure pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. En général, il existe quatre types de procédure d'autorisation de mise sur le marché :

- **la procédure centralisée (CP)** : gérée par l'EMA, elle est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies et est optionnelle pour les nouveaux médicaments. La procédure centralisée permet d'obtenir, en déposant un dossier à l'EMA, une AMM d'emblée valable sur l'ensemble du territoire de l'Union Européenne.
- **La procédure décentralisée (DCP)** : applicable si le médicament n'a pas encore obtenu d'AMM dans l'Union Européenne. Un dossier identique est déposé dans tous les Etats membres où l'AMM est souhaitée. Un pays est désigné par le demandeur comme Etat membre de référence. C'est cet Etat qui évalue le dossier et le transmettra aux autres Etats membres. L'AMM sera accordée ou non l'AMM en accord avec les autres Etats membres.
- **La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)** : obligatoire pour les médicaments ayant déjà une AMM dans l'un des Etats membres (Etat membre de référence) de l'Union Européenne et dont le titulaire souhaite l'étendre à un ou plusieurs Etats. C'est une « reconnaissance » par les autres Etats de l'AMM octroyée par l'Etat membre de référence.
- **La procédure nationale** : ne concerne que des demandes d'AMM limitées au territoire national.

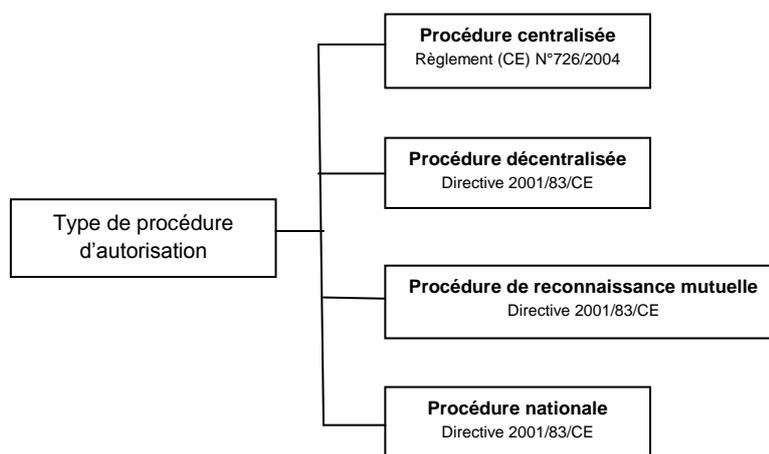
---

<sup>6</sup> European Commission, 15 mars 2006, « *Commission Public Consultation : An Assessment of the Community System of Pharmacovigilance* »

Selon la procédure, le cadre juridique est donné dans (figure 2) :

- le Règlement (CE) n°726/2004 pour les médicaments ayant eu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) par procédure centralisée
- la Directive 2001/83/CE pour ceux ayant eu une AMM nationale par une procédure de reconnaissance mutuelle ou par une procédure décentralisée.

**Figure 2 : les différentes procédures d'AMM**



Il est important de noter que bien que le Chapitre 3 du Titre II du Règlement (CE) n°726/2004 et le Titre IX de Directive 2001/83/CE contiennent la majorité de la législation sur la pharmacovigilance, d'autres mesures relevant directement de la conduite de la pharmacovigilance sont trouvées dans d'autres Chapitres et Titres de ces textes législatifs.

Ces textes décrivent les obligations respectives des titulaires d'AMM, des Autorités compétentes des Etats membres et de l'Agence, pour maintenir un système de pharmacovigilance dans le but de collecter, assembler et évaluer les informations sur les effets indésirables. Toutes les informations importantes doivent être partagées entre toutes les parties impliquées dans les activités de pharmacovigilance afin de leur permettre d'assumer leurs obligations et leurs responsabilités<sup>7</sup>.

Toutes les exigences, les directives détaillées, les définitions, les normes et les informations sur l'exécution précise des procédures de pharmacovigilance sont expliquées dans un certain nombre de guidelines, principalement le Volume 9A des « règles régissant les médicaments dans l'Union Européenne – guidelines sur la pharmacovigilance des médicaments à usage Humain ». Dans ce Volume 9A les exigences trouvées sont basées sur les guidelines International Conference on Harmonisation (ICH), qui peuvent être plus spécifiques ou contenir des demandes additionnelles en comparaison de la législation de l'Union Européenne.

<sup>7</sup> Eudralex, Septembre 2008, « Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products In The European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use »

Ces textes sont complétés par le règlement (CEE) 540/95, qui réglemente les procédures concernant les « présomptions des effets indésirables inattendus graves » et par certaines guidelines ICH, qui représentent les standards internationaux sur le plan des définitions, des formats et de la technique :

- Guideline ICH E2A : Clinical Safety Data Management : Definitions And Standards For Expedited Reporting.
- Guideline ICH E2B(M) : Clinical Safety Data Management : Data Elements For Transmission Of Individual Case Safety Reports.
- Guideline ICH E2C : Clinical Safety Data Management : Periodic Safety Update Reports For Marketed Drugs.
- Guideline ICH E2C Addendum : Addendum to ICH E2C : Clinical Safety Data Management : Periodic Safety Update Reports For Marketed Drugs.
- Guideline ICH E2D : Post Approval Safety Data Management.
- Guideline ICH E2E : Pharmacovigilance Planning (PVP).

Il existe parfois au niveau national comme en France des bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Le système de pharmacovigilance requiert des échanges intensifs d'information entre tous les acteurs de ce système ainsi que des procédures pour éviter toute duplication, maintenir la confidentialité et assurer la qualité du système et des données<sup>8</sup>.

Pour les essais cliniques, le cadre juridique est donné par la Directive 2001/20/CE.

### **3. Historique**

Une réelle nécessité de surveiller de manière constante les effets indésirables des médicaments à usage humain est apparue dans les années 1960, avec l'affaire de la thalidomide. Ce médicament a été largement prescrit dans le cadre des nausées et vomissements matinaux lors de la grossesse. Malheureusement, celui-ci a engendré des anomalies congénitales entraînant des malformations graves à la naissance, chez les enfants dont les mères ont consommé ce médicament pendant leur grossesse. Le retrait de ce médicament a eu lieu en 1965.

Cette même année est mise en place la *Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques*. C'est le début de l'harmonisation au niveau européen du cadre juridique portant sur le médicament à usage humain.

Ce rapprochement a été poursuivi avec la deuxième *Directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques*. Cette

---

<sup>8</sup> European Commission, 15 mars 2006, « *Commission Public Consultation : An Assessment of the Community System of Pharmacovigilance* »

dernière a subi différentes modifications dont celles apportées par la *Directive 93/39/CEE du Conseil du 14 juin 1993*, qui inclut un chapitre V bis portant sur la pharmacovigilance.

Dans ce chapitre il est dit que les États membres établissent un système de pharmacovigilance, afin d'assurer l'adoption de décisions réglementaires appropriées concernant les médicaments autorisés dans la Communauté, et cela au vu des informations recueillies sur les effets indésirables des médicaments dans les conditions normales d'emploi. Ces informations sont collectées par une personne responsable de la pharmacovigilance auprès de la personne responsable de la mise sur le marché. Ce chapitre qui est la base initiale du système de pharmacovigilance européen actuel, sera modifié et amélioré par la suite par la *Directive 2000/38/CE de la Commission du 5 juin 2000*.

Les Directives 75/319/CEE et 65/65/CEE ainsi que la *Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques* ont été abrogées par 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*.

La mise en place du *Règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation de médicaments* mènera à la création en 1995 de ce qui est aujourd'hui l'EMA.

Il instaure les procédures communautaires pour l'obtention de l'AMM, car une harmonisation, concernant les procédures nationales par les États membres, a déjà été effectuée par les directives 65/65/CEE et 75/319/CEE. Ce règlement possède un chapitre sur la pharmacovigilance (chapitre 3) reprenant en partie les articles de la Directive 75/319/CEE portant sur le même sujet.

Le *Règlement 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* a abrogé le Règlement (CEE) n°2309/93.

La Directive 2001/83/CE et le Règlement n°726/2004 sont, comme indiqué précédemment, les textes principaux régissant le système européen de pharmacovigilance. Depuis, ils ont subi diverses modifications mais l'une des plus importantes portant sur la pharmacovigilance est la Directive 2010/84/UE et le Règlement (UE) N°1235/2010. Ces modifications prendront effet en juillet 2012.

Un rapport sur l'évaluation du système européen de pharmacovigilance datant de janvier 2006, rendu public par la Commission Européenne a montré les points forts et points faibles du système de pharmacovigilance actuel.

Pour pallier aux divergences réglementaires et différences méthodologiques, pour garantir à tous les citoyens européens le même niveau de sécurité quelque soit le mode de commercialisation et le type d'AMM du médicament, une consultation publique a été lancée en mars 2006 par la Commission Européenne sur le fonctionnement du système de pharmacovigilance. L'objectif est d'obtenir les opinions et commentaires des différentes parties concernées par ce système et de proposer des modifications permettant l'amélioration et le renforcement de ce dernier.

Cette consultation a été suivie de propositions législatives visant à renforcer le système de pharmacovigilance, qui ont été mises en consultation publique par la Commission européenne de décembre 2007 à février 2008. Suite à ces résultats, en Décembre 2008, la Commission européenne a adopté deux propositions de loi visant à modifier le système de pharmacovigilance de l'Union Européenne. Le 15 décembre 2010 le Parlement Européen et le Conseil adopte :

- La Directive 2010/84/UE modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- Le Règlement (UE) N°1235/2010 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.

Ce sont ces deux derniers textes et leur effet sur le système de pharmacovigilance européen qui sont développés dans la suite de ce travail.

## **B. Les motifs de la révision**

### **1. Pourquoi une mise à jour de la législation**

La pharmacovigilance correspond à toutes les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments.

Hors depuis 1965, date à laquelle la communauté a mis en place une législation sur les médicaments et la pharmacovigilance, il n'y a pas eu d'étude systématique sur la législation communautaire portant sur le système de pharmacovigilance, ni sur son fonctionnement ou son impact sur la protection de la santé publique. En 2004, une étude indépendante sur le système européen de pharmacovigilance « Assessment

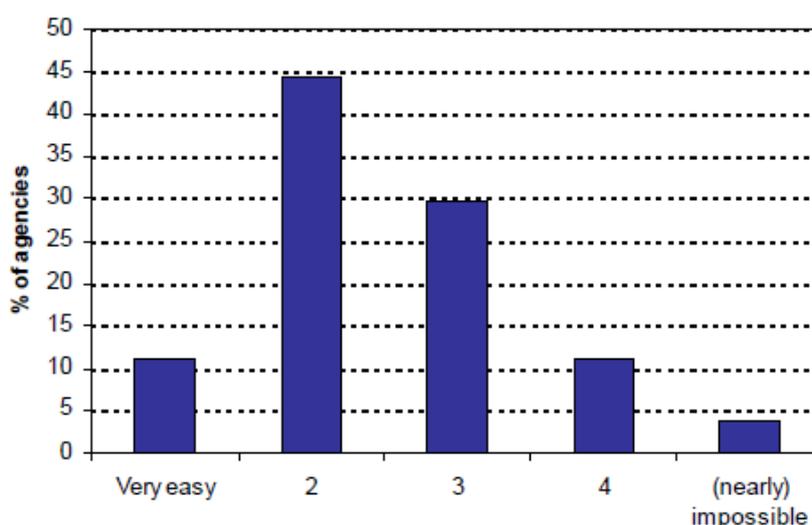
of the European Community System of Pharmacovigilance », ainsi qu'une consultation publique en 2006, ont donc été lancées par la Commission. Le rapport issu de cette étude montre certaines faiblesses.

En effet, d'après ce rapport<sup>9</sup>, le cadre juridique permet d'harmoniser les pratiques, les réglementations, l'information sur le produit, la communication et les actions entre les Etats membres. La coordination internationale donne plus de pouvoir aux actions, ceci est particulièrement vrai pour les produits autorisés en procédure centralisée. Toutefois, le fait d'avoir de multiples autorités concernées, avec des différences dans les procédures et responsabilités pour les médicaments, selon qu'ils soient autorisés par procédure centralisée ou non, complique le système juridique, malgré la présence de guide détaillé expliquant la marche à suivre (guidance).

La difficulté réside dans le fait que les systèmes de santé divergent entre les Etats membres, qu'ils aient des opinions différentes sur les tâches qui doivent être sous la responsabilité des autorités nationales, et que les agences n'ont pas le même effectif ou les mêmes ressources. Les Etats membres ont besoin de ressources pour avoir un personnel suffisant en fonction de la taille de leur population et ainsi pouvoir garantir que toutes les tâches soient effectuées dans les temps.

Généralement, le système s'appuie beaucoup sur la combinaison : expertise et évaluation des problèmes de sécurité, mais cette évaluation n'existe pas dans toutes les agences. En effet, dans certains Etats membres, il est difficile de trouver un expert externe pour l'évaluation des problèmes de sécurité (figure 3) ou encore il existe un manque d'expérience et de qualification du personnel. Tout cela ajouté au système complexe, entraîne un besoin de la part des Etat membres de plus de supports afin de pouvoir remplir leurs obligations.

**Figure 3 : recevant l'aide régulière d'un expert**

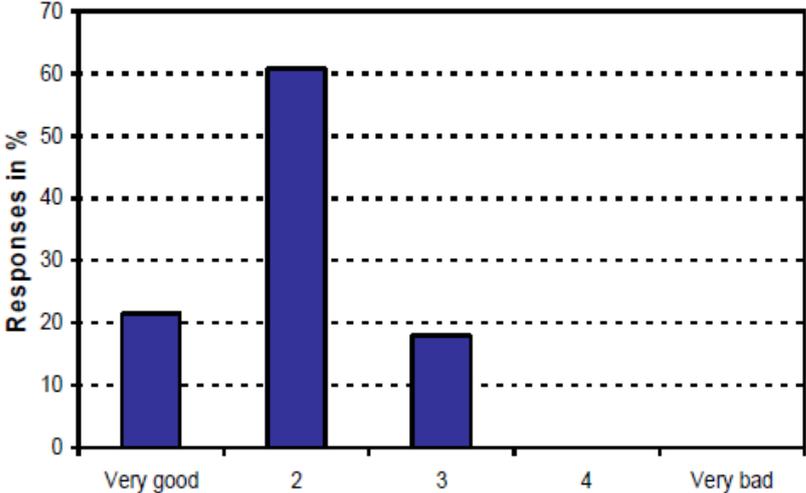


Source: Fraunhofer ISI 2005

<sup>9</sup> Fraunhofer Institute Systems and Innovation Research, 25 January 2006, « *Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance Final Report – Final version* »

Au final, le système européen est une structure qui fonctionne bien quand il existe une bonne collaboration entre les agences avec un rôle central de l'EMA (figure 4), mais ce système est dépendant du travail de chaque agence, celui-ci peut être de qualité variable, de plus, la communication entre les agences est l'EMA est parfois problématique. D'autre part, il existe des opinions qui diffèrent sur la quantité de travail qui doit être fait au niveau national qui mène à une duplication nécessaire ou non des tâches.

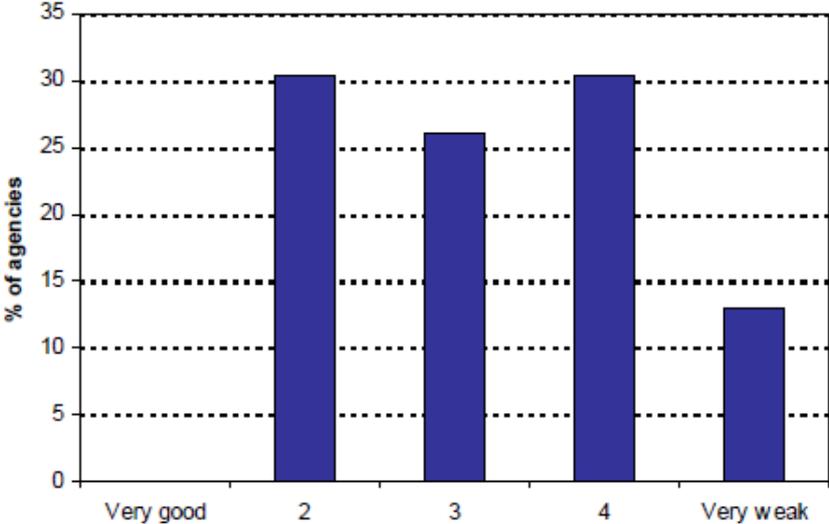
**Figure 4 : coopération entre les Agences nationales et l'EMA**



Source: Fraunhofer ISI 2005

Ce rapport fait état de la collaboration avec les professionnels de santé qui peut-être améliorée, notamment avec les médecins qui ont un impact direct sur la prévalence des effets indésirables au travers de leurs prescriptions (figure 5). Pour cela, les centres régionaux de pharmacovigilance sont une solution.

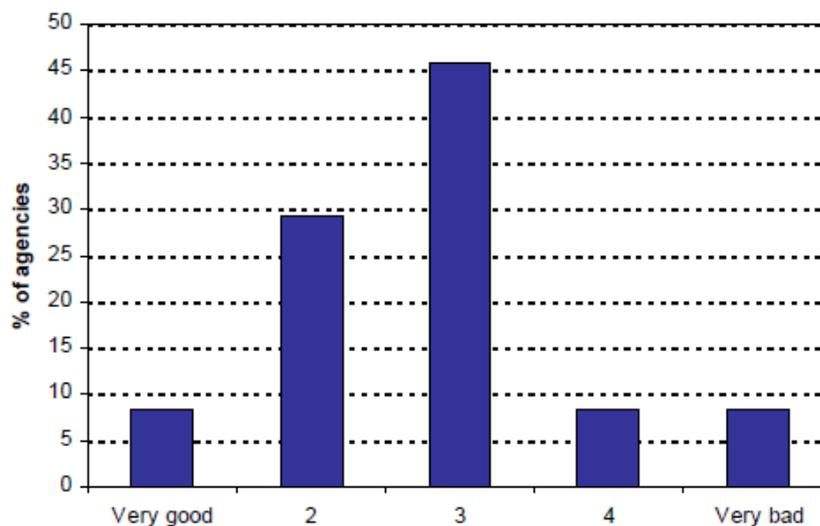
**Figure 5 : influence des communications des agences sur les prescriptions**



Source: Fraunhofer ISI 2005

Il soulève notamment le fait que le respect par les titulaires d'AMM de la réglementation devrait être vérifié plus rigoureusement (figure 6). Un encadrement qualité n'est pas implanté dans la plupart des départements de pharmacovigilance. Des audits qualités devraient assurer et améliorer la qualité du travail des agences et des industries pharmaceutiques.

**Figure 6 : respect des titulaires d'AMM dans l'analyse des signaux**

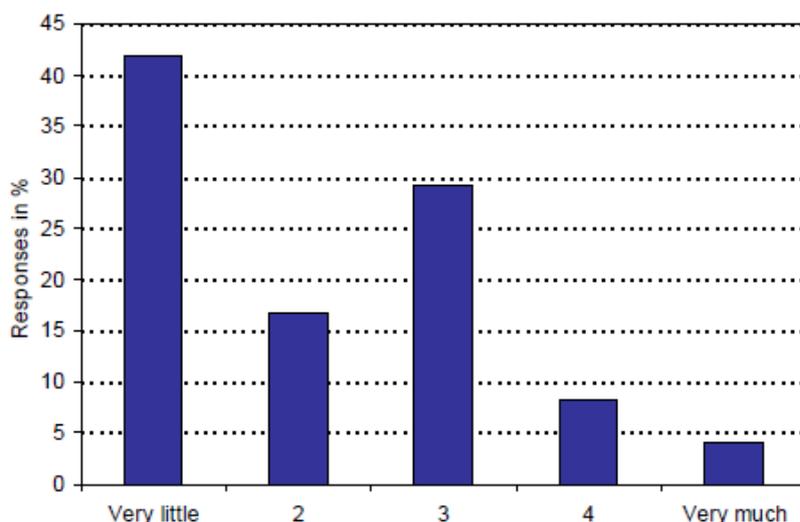


Source: Fraunhofer ISI 2005

De plus, l'usage de données concernant la consommation, l'exposition aux médicaments combinés aux effets indésirables ne sont pas assez utilisées par les agences. Les agences n'utilisent que les données issues des rapports spontanés d'effets indésirables ou des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance dont l'utilité est limitée. Les études de sécurité, notamment les études indépendantes des industries pharmaceutiques, sont trop peu nombreuses ainsi que la recherche de la sécurité chez les enfants des médicaments déjà sur le marché.

Les tâches sont partagées entre toutes les parties concernées. Néanmoins, les bases de données des agences nationales pour traiter les données récoltées varient beaucoup et ne sont pas spécifiques pour manipuler de telles informations. De plus, la duplication du travail (figure 7) dans la manipulation de certaines données existe entre l'EMA d'une part et les agences nationales d'autre part. Cette duplication de travail est jugée différemment selon les agences (nécessaire ou non).

**Figure 7 : duplication du travail**



Source: Fraunhofer ISI 2005

Egalement, que la détection des signaux venant de rapports spontanés est basée sur le système Eudravigilance et ces procédures associées. Le succès de la combinaison expertise et sources de détection de signaux dépend de la mise en œuvre de dispositions, qui elles-mêmes dépendent du pays de ses ressources et de ses priorités.

Enfin, les prises de décisions concernant les problèmes de santé sont longues. Ceci est dû à la structure décisionnelle. Et la communication sur les mesures prises et leurs évaluations (par exemple leurs impacts sur les prescriptions des médecins) sont trop faibles.

Lors d'une utilisation efficace, les médicaments contribuent à l'amélioration de la qualité de vie des citoyens européens, à réduire la durée de leur hospitalisation et à sauver leur vie. Mais les médicaments peuvent également présenter des effets nocifs et indésirables qui représentent pour la santé publique un fardeau important.

Le rapport de la Commission Européenne sur l'évaluation d'impact<sup>10</sup>, estime que 5 % des hospitalisations sont dues à des effets indésirables, que 5 % des patients hospitalisés souffrent de ces effets et qu'ils sont la cinquième cause de décès à l'hôpital. Ce rapport estime aussi à 5910 le nombre de vies qui peuvent être sauvées dans l'Union Européenne, au travers des mesures prises dans la nouvelle législation concernant la pharmacovigilance.

Avant la mise sur le marché d'un médicament, certains effets indésirables sont indétectables, c'est pour cela que c'est uniquement une fois que ce dernier est commercialisé que le profil de sécurité du médicament peut être réellement connu. Cela montre la nécessité des règles de pharmacovigilance pour détecter, évaluer et

<sup>10</sup> European Commission, 10 décembre 2008 « *Impact Assessment* »

prévenir les effets indésirables des médicaments afin de protéger la sécurité et la santé publique.

L'objectif de surveiller en permanence l'aspect sécuritaire des médicaments dont la mise sur le marché communautaire a été autorisée, a été jusqu'ici relevé de manière importante grâce aux règles communautaires. Néanmoins, d'après le rapport d'évaluation du système communautaire de pharmacovigilance demandé par la Commission, des mesures doivent être prises dans le but d'améliorer le fonctionnement des règles communautaires portant sur la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain.

Les textes suivants définissent à eux deux les règles communautaires concernant la pharmacovigilance des médicaments à usage humain:

- *Le Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, qui s'applique aux médicaments autorisés par « procédure centralisée » et qui établit les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance pour les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et institue une Agence Européenne du médicament,*
- *la Directive 2001/83/CE du parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 qui établit un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, qui énonce des règles générales relatives aux médicaments à usage humain et des règles spécifiques relatives aux médicaments autorisés par les Etats membres.*

Ces textes présentent certaines divergences même si sur le fond ils proposent des règles qui sont les mêmes, et de multiples dispositions identiques. Une simplification est nécessaire en stipulant toutes les dispositions générales dans le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, directive 2001/83/CE, et en combinant des renvois justifiés à ces dispositions dans le règlement (CE) n°726/2004 spécifique aux médicaments autorisés selon la procédure centralisée.

## **2. Les objectifs de la révision**

La nouvelle législation, en modifiant les deux textes législatifs régissant le domaine de la pharmacovigilance, propose de renforcer et rationaliser le système de pharmacovigilance communautaire des médicaments à usage humain. Cette démarche a pour but de mieux protéger la santé publique tout en assurant le bon fonctionnement du marché intérieur et en simplifiant les règles et les procédures actuelles.

Pour cela différents objectifs sont visés avec la modification de ces textes<sup>11</sup>.

---

<sup>11</sup> European Commission, 10 décembre 2008 « proposition de Directive du Parlement Européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain »

Tout d'abord, une définition claire pour chaque acteur concerné (Etat membre, titulaire d'AMM, les autorités compétentes et l'EMA), des tâches et des responsabilités mais aussi de leurs obligations dans le cadre de leurs fonctions.

Après, l'application de manière égale et entière de toutes mesures adoptées sur la sécurité des médicaments concernés dans la communauté européenne, grâce à la rationalisation du processus décisionnel de l'Union Européenne, afin d'éviter l'exposition des patients à des risques inutiles.

Ensuite, l'inclusion de toutes les parties concernées par le système de pharmacovigilance, notamment le patient, en lui permettant, de notifier directement de lui-même tous les effets indésirables présumés des médicaments, ainsi que de participer au processus décisionnel. De même pour les professionnels de santé.

Puis, le perfectionnement du système de pharmacovigilance des entreprises du médicament de façon constante, en réduisant la charge administrative de ces dernières, ce qui mènerait à un renforcement de ce système de pharmacovigilance.

De plus, une transparence et une communication perfectionnées avec une amélioration de l'efficacité des avertissements importants, sur le point de la sécurité des médicaments à usage humain pour que tout le monde, patients comme professionnels de santé, comprennent mieux les questions liées à cette sécurité médicamenteuse et ainsi permettre de consolider la confiance de ces derniers.

D'autre part, la collecte de données sur la sécurité des médicaments sous la forme d'études de sécurité post-autorisation ainsi que par la gestion des risques apporterait une collecte de meilleure qualité, tout en conservant et en standardisant la notification, ponctuelle et périodique, des effets indésirables présumés du médicament.

Mais aussi, la simplification des procédures communautaires portant sur la pharmacovigilance dans les industries pharmaceutiques et au niveau des Autorités, afin d'éviter la duplication des efforts et amener un gain d'efficacité du système de pharmacovigilance communautaire.

Enfin, la suppression des disparités des dispositions au niveau national afin de garantir un fonctionnement correct du marché intérieur tout en protégeant la santé publique.

D'après le rapport d'évaluation d'impact (« *Impact Assessment* »)<sup>12</sup> de la Commission Européenne du 10 décembre 2008 : « *le système européen de pharmacovigilance rendu plus clair, plus efficace et de meilleure qualité par des modifications du cadre juridique communautaire existant permettra d'améliorer considérablement la santé publique. Il devrait permettre de sauver au moins 591 vies et se traduire par une réduction générale des coûts pour le secteur pharmaceutique de l'UE soit une économie pour la santé publique de 237 millions d'euros par an pour*

---

<sup>12</sup> European Commission, 10 décembre 2008 « *Impact Assessment* »

*l'ensemble de l'Union Européen et une économie de 145 millions d'euros pour les industries pharmaceutiques européennes. »*

C'est donc suite à ces différents rapports et dans le cadre du renforcement de la surveillance des médicaments à usage humain qu'une nouvelle Directive et un nouveau Règlement relatifs à la pharmacovigilance ont été adoptés par le Parlement européen et le Conseil européen en décembre 2010 :

- La Directive 2010/84/UE modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- Le Règlement (UE) N°1235/2010 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.

Ces derniers ont été publiés au Journal Officiel de l'Union Européenne le 15 décembre 2010 et seront applicables en juillet 2012. Ils représentent le plus grand changement de la réglementation des médicaments à usage humain dans l'Union Européenne depuis 1995 création de ce qui est aujourd'hui l'EMA.

Les changements touchent surtout les parties concernant la pharmacovigilance comme le Titre IX de la Directive 2010/84/UE (Art.101 à 108) ou de nombreux articles ont été ajoutés et le chapitre 3 du Titre II du Règlement (UE) n°726/2004 (Art.21 à 29). Néanmoins d'autres modifications affectent le reste de ces textes.

Ce sont ces changements plus ou moins importants qui seront développés dans les chapitres suivants.

## II. Modifications influençant la pharmacovigilance

### A. Modifications au niveau des Agences et des Etats membres

#### 1. Agence Européenne du Médicament (EMA)

##### *a. Création d'un nouveau comité : Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).*

Une modification majeure est apportée par le Règlement (UE) n° 1235/2010 à l'Article 56 du règlement (CE) n° 726 / 2004, la création d'un nouveau comité : « *du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, chargé de présenter des recommandations au comité des médicaments à usage humain et au groupe de coordination sur toute question relative aux activités de pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments à usage humain, et sur les systèmes de gestion des risques, et chargé de contrôler l'efficacité de ces systèmes de gestion des risques* » (**Art. 56, paragr. 1, point a bis**).

En effet, l'EMA est déjà composée de différents comités avec des missions bien distinctes, composition donnée par l'Article 56 du Règlement (UE) n°1235/2010 :

« *Le comité des médicaments à usage humain, chargé de préparer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments à usage humain* » (CHMP).

« *Le comité des médicaments à usage vétérinaire, chargé de préparer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments vétérinaires* » (CVMP).

Le comité des médicaments orphelins (COMP) dont la tâche essentielle est d'examiner les candidatures pour la désignation d'un médicament orphelin.

Le comité des médicaments à base de plantes (HMPC) qui a pour principale mission d'aider à l'harmonisation des procédures et des dispositions relatives aux médicaments à base de plantes en vigueur dans les États membres de l'UE et d'intégrer davantage les médicaments à base de plantes dans le cadre réglementaire européen.

Le comité des thérapies innovantes (CAT) rend des avis scientifiques aux l'EMA et à la Commission sur toutes les questions relatives aux médicaments de thérapie innovante.

Ces différents comités peuvent instaurer, au sein de l'EMA, des groupes de travail ou scientifiques qui étudient des domaines précis.

En plus de ces comités, il possède un « *secrétariat, chargé de fournir une assistance technique, scientifique et administrative aux comités et d'assurer une coordination adéquate de leurs travaux* », un directeur exécutif avec un conseil d'administration et le groupe de coordination (CMDh) en charge des questions sur les AMMs en procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle, de l'harmonisation des résumés caractéristiques du produit dans l'UE. Il intervient en cas de désaccord entre les Etats membres sur le rapport d'évaluation lors de procédures décentralisées ou de reconnaissances mutuelles.

Le nouveau comité, le PRAC, couvre différents aspects de la pharmacovigilance cités dans l'Article 61 bis paragraphe 6 du Règlement (UE) n°1235/2010 : « *...tous les aspects de la gestion des risques de l'utilisation des médicaments à usage humain, y compris la détection, l'évaluation, la réduction des risques d'effets indésirables et la communication sur ces risques, en tenant dûment compte des effets thérapeutiques des médicaments à usage humain, ainsi que la conception et l'évaluation d'études de sécurité postautorisation, et l'audit des systèmes de pharmacovigilance.*» **(Règlement (UE) n°1235/2010, Art.61 bis paragr.6).**

Ce comité se compose conformément à l'Article 61 bis premier paragraphe :

« a) *D'un membre et d'un membre suppléant désignés par chaque État membre, conformément au paragraphe 3 du présent article;*

b) *de six membres désignés par la Commission, en vue d'assurer au comité la compétence spécialisée utile, notamment en pharmacologie clinique et en pharmaco-épidémiologie, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt;*

c) *d'un membre et d'un membre suppléant désignés par la Commission, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt, après avis du Parlement européen, afin de représenter les professionnels de la santé;*

d) *d'un membre et d'un membre suppléant désignés par la Commission, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt, après avis du Parlement européen, afin de représenter les organisations de patients.*

*Les membres suppléants représentent les membres et votent à leur place en leur absence. Les suppléants visés au point a) peuvent être nommés rapporteurs.»*

Une délégation peut être faite par un Etat membre à un autre Etat membre concernant une tâche au sein du PRAC. Néanmoins, un Etat membre ne peut représenter qu'un autre Etat membre. **(Règlement (UE) n°1235/2010, Art.61 bis, paragr.2).**

Les membres et membres suppléants sont nommés, pour un mandat de trois ans renouvelable une fois, sur la base de leurs compétences pour assurer le niveau le plus élevé en compétences spécialisées et large panel de compétences. Ceci grâce à une concertation entre les Etats membres, le comité d'administration et la Commission qui assure ce niveau. Le comité élit son président pour un mandat de trois ans renouvelable une fois. Le PRAC suit les mêmes dispositions réglementaires que le comité des médicaments à usage humain (CHMP). (**Règlement (UE) n°1235/2010, Art.61 bis paragr.3, 4 et 5**).

Le PRAC intervient à différents niveaux :

En ce qui concerne les AMMs en procédure centralisée (**Règlement (UE) n°1235/2010, Art.5, paragr.2**) : il évalue et émet des recommandations au comité des médicaments à usage humain (CHMP), sur le plan de la pharmacovigilance dans le cadre d'octroi, de modification, de suspension ou de retrait d'AMM. Il évalue également les systèmes de gestion de risques et leur efficacité dans le même but. Le CHMP peut ensuite émettre un avis sur ces dossiers présentés en procédure centralisée à la Commission.

Pour les AMMs obtenues par les autres procédures : il émet des recommandations concernant la pharmacovigilance et les systèmes de gestion de risques au groupe de coordination. Il donne aussi des recommandations lors de la saisine du CHMP, dans des cas particuliers, pour toutes questions sur la pharmacovigilance. (**Directive 2010/84/UE Art.27 paragr.1 et Art.31 paragr.1 point b**)).

De plus, Il peut être sollicité par l'Agence Européenne du Médicament ou l'autorité nationale compétente d'un Etat membre, concernant un problème de sécurité touchant plusieurs médicaments, dans le but de l'incitation des titulaires concernés, par l'EMA ou l'autorité nationale, quant à effectuer une étude de sécurité post autorisation conjointe. (**Règlement (UE) n°1235/2010, Art.10 bis, paragr.1 point a et Directive 2010/84/UE Art.22 bis paragr.1 point a**)).

Dans le cas des études post-autorisation, il évalue les protocoles d'études post-autorisation et toutes ses modifications s'il y a lieu ainsi que les résultats de ces études. En fonction des résultats, il émet des recommandations sur l'AMM en question (modification, suspension, retrait) auprès du CHMP ou du CMDh (**Directive 2010/84/UE Art.107 quinquies, sexdecies, septecies et octedecies et Règlement (UE) n°1235/2010, Art.28 ter, paragr.2**).

Il sera également consulté par l'EMA ou par une autorité nationale compétente dans le cadre d'ajouts de médicaments sur la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire. De plus, sur sa recommandation la durée de figuration sur cette liste peut-être prolongée. Pour les médicaments figurant sur cette liste, il recommande la Commission pour le choix d'un symbole figurant sur la notice (**Règlement (UE) n°1235/2010, Art.23 bis, paragr.2, 4 et 5**).

Il est en charge d'effectuer une analyse initiale des signaux et définit les priorités concernant les signaux nouveaux ou changeants ainsi que la modification du rapport bénéfice/risque. Il recommande des mesures de suivi si nécessaire (**Règlement**

**(UE) n°1235/2010, Art.28 bis, paragr.2 et Directive 2010/84/UE Art.107 nonies paragr.2).**

Le PRAC participe aussi par ses recommandations au bon fonctionnement ainsi qu'aux modifications importantes de la base de données Eudravigilance et du répertoire des PSURs (**Règlement (UE) n°1235/2010, Art.24, paragr.2 et Art.25 bis**).

Pour l'évaluation des PSURs, il nomme un rapporteur chargé d'évaluer les PSURs, évalue le rapport de celui-ci, lui fait des observations. Puis, il adopte ce rapport et émet des recommandations en fonction de ce dernier, ceci dans le cas d'une AMM obtenue par procédure centralisée. Ou lors d'une évaluation unique pour les médicaments contenant la ou les mêmes substances actives dont l'une des AMMs a été obtenue par procédure centralisée (**Règlement (UE) n°1235/2010, Art.28 et Directive 2010/84/UE Art.107 sexies paragr.1 point b**)).

Lors d'une évaluation unique des PSURs, pour les médicaments contenant la ou les mêmes substances actives mais dont aucun n'a obtenu son AMM selon la procédure centralisée, il évalue également le rapport d'évaluation, de l'Etat membre désigné pour cette tâche et soumet des recommandations à l'EMA (**Directive 2010/84/UE Art.107 sexies paragr.3**).

Le PRAC peut aviser le groupe de coordination, pour les produits n'exigeant pas de soumission de PSURs régulière et après lecture des rapports d'évaluation des PSURs demandés par une autorité compétente, qu'un rapport d'évaluation unique pour toutes AMMs pour les médicaments contenant la substance active est nécessaire (**Directive 2010/84/UE Art.107 ter paragr.3 point b**)).

Il est aussi consulté pour la fréquence harmonisée de soumission des PSURs et la date de référence de cette soumission pour l'UE, ou de la modification de ces dernières, concernant les médicaments ayant des AMMs différentes et contenant la même substance active ou association de substances (**Directive 2010/84/UE Art.107 quater paragr.4 et 6**).

Dans le cadre de la communication et la transparence, à la demande de l'EMA, il donne des conseils sur les messages relatifs à la sécurité des médicaments concernés qui doivent être diffusés au public. (**Directive 2010/84/UE Art.106 bis paragr.3**).

Enfin, en cas de situation d'urgence, comme le préconise la procédure, le PRAC est amené à évaluer la situation et donner ses recommandations à l'EMA, après avoir programmé des auditions si nécessaire (**Directive 2010/84/UE Art.107 undecies paragr.2**).

Le PRAC est une belle avancée pour la pharmacovigilance européenne, notamment par le fait qu'il soit constitué de personnes ayant de grandes capacités dans le domaine de la pharmacovigilance et que ces dernières, par son biais, interviennent dans la plupart des actions de ce domaine où le PRAC conseille, recommande ou évalue. Il est de ce fait l'un des organes principaux de la pharmacovigilance.

Néanmoins, ce comité n'a pas d'autorité puisque ce n'est pas lui qui prend les décisions finales mais le CHMP ou le CMDh « *et ceux malgré leurs conflits d'intérêts intellectuels* »<sup>13</sup>, selon le cas, qui ne sont pas obligés de respecter ses conseils ou recommandations. D'après les associations telles que Collectif Europe et Médicament ou International Society of Drug Bulletins (ISDB) « *le seul véritable progrès est que, dans le cadre des procédures communautaires de pharmacovigilance, le PRAC pourra organiser des auditions publiques* »<sup>13</sup>.

Ses mêmes associations préconisent un comité indépendant des Commissions d'AMM, financé par des fonds publics, sans conflits d'intérêts et avec une autonomie pour effectuer les recherches qui lui semblent nécessaires. Son travail sera limité également par ses moyens humains. Ses prérogatives se verront peut-être élargies dans l'avenir comme celle du CMDh. La Mutualité Française, elle, souligne le conflit d'intérêt au sein du PRAC lui-même car il intervient sur les mêmes sujets tant au niveau pré AMM que post AMM tel que le plan de gestion des risques<sup>14</sup>.

### ***b. Elargissement du champ d'action du groupe de coordination (CMDh) (Directive 2010/84/UE Art.27)***

Cet article décrit les nouvelles tâches du groupe de coordination ainsi que les procédures utilisées.

En plus de l'examen lié à toute question relative à une AMM d'un médicament obtenue par procédure européenne (MRP ou DCP), le CMDh s'occupe des examens de toute question relative à la pharmacovigilance, dont l'approbation et la surveillance du système de gestion des risques, pour lesquels il s'appuie sur les conseils du PRAC et aux modifications des AMMs obtenues par les mêmes procédures.

Sa constitution s'amplifie par la possibilité des Etats membres à nommer un suppléant pour une période de trois ans renouvelable en plus du représentant par Etat membre nommé pour la même période. Ces membres sont transparents et indépendants, dépourvus d'intérêts financiers ou autre, ils sont tenus par le secret professionnel même après cessation de leur fonction.

Les autorités nationales se doivent de faciliter le travail de ce comité ainsi que de ses experts par la mise à disposition de données, ressources scientifiques ou réglementaires. De même, que le CMDh veille à une coordination entre ses activités et les travaux des autorités nationales compétentes.

---

<sup>13</sup> Association Internationale de la Mutualité (AIM), Health Action International (HAI) Europe, European Social Insurance Platform (ESIP), Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), position conjointe, juin 2009 « *proposition de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : destructurantes* »

<sup>14</sup> Mutualité Française, Département Politique des produits de santé, 24 mars 2011 « Note récapitulative sur la directive et le règlement européens « Pharmacovigilance » »

Concernant les mesures à prendre, les différents membres s'évertuent d'aboutir à une position par consensus. Si tel n'est pas le cas, l'avis de la majorité prévaut.

Les représentants de la Commission et le directeur exécutif de l'EMA sont maintenant autorisés à assister aux réunions du CMDh.

L'élargissement du champ d'action du CMDh s'accompagne de l'apparition d'un secrétariat au même titre que le secrétariat des comités mais ce dernier est dédié au CMDh (**Règlement (UE) n°1235/2010, Art.56**).

Cette modification est une étendue logique des fonctions du CMDh, étant donné qu'il est déjà en charge de toutes les autres questions concernant les AMMs européennes non centralisées.

## **2. Communication et transparence**

### ***a. Création de portail web***

Dans un souci de transparence et de communication envers les patients et les professionnels de santé, l'Article 106 de la Directive 2010/84/UE, oblige à la mise en place d'un portail web national géré par les États membres, en liaison avec le portail web européen. Ce portail web national est accessible au public, et permet de communiquer sur les médicaments autorisés sur le marché. Son contenu est donné par l'article précité et par différents articles tout au long de cette Directive.

Le portail web met à disposition du public à minima les informations concernant les rapports publics d'évaluation et leurs synthèses qui doivent être compréhensibles par le public avec les conditions d'utilisation du médicament (**Art.106 et 21**) ; mais aussi les autorisations de mise sur le marché avec les conditions d'obtention s'il y a lieu et leur délai de réalisation (**Art.21**), les RCPs, les notices et les synthèses des plans de gestion des risques des médicaments qui ont été autorisés. (**Art.106**).

Le contenu doit également contenir les informations sur les différents modes de notification des effets indésirables suspectés aux autorités nationales compétentes, dont la déclaration en ligne avec les formulaires structurés associés (**Art.106 et 102**). Puis, la liste des médicaments sous surveillance supplémentaire (**Art.106**) ainsi que les informations importantes concernant la pharmacovigilance (**Art.102 et 106 bis**) et enfin il y est possible de publier un avis annonçant l'initiation de la procédure d'urgence (**Art.107 undecies**).

Comme dit précédemment, ce portail web national est en liaison avec le portail web européen qui lui est défini par l'Art.26 et 27 du Règlement (UE) n°1235/2010. Le portail web européen est mis en place par EMA en collaboration avec les États membres et la Commission. Il permet la diffusion d'informations sur les médicaments autorisés dans l'UE et donne les liens vers les sites web nationaux.

Il diffuse au minimum dans un souci de transparence, les noms des membres des différents comités de l'EMA et du groupe de coordination, ainsi que leurs qualifications professionnelles et leurs déclarations d'intérêt ; ensuite, les ordres du jour et les procès-verbaux de chaque réunion des comités et du groupe de coordinations en ce qui concerne les activités de pharmacovigilance.

De plus, pour tous les médicaments autorisés dans l'UE, une liste des lieux où sont tenus les dossiers permanents du système de pharmacovigilance dans l'UE et les coordonnées des personnes à contacter pour obtenir des informations concernant la pharmacovigilance avec les dates de référence pour l'UE et la fréquence de soumission des PSURs.

Les protocoles et les résumés des résultats accessibles au public des études de sécurité post autorisation sont également fournis avec les conclusions d'évaluations, recommandations, avis, approbations et les décisions adoptés par les différents comités de l'EMA et par le groupe de coordination, les autorités nationales compétentes et la Commission sur les questions de pharmacovigilance (PSUR, notification...).

Il y apparaît aussi la liste des substances actives surveillées par l'EMA ainsi que les publications médicales faisant l'objet de la veille bibliographique concernant les notifications d'effets indésirables suspectés liés ces substances actives. Les RCPs, notices et étiquetages des médicaments évalués par les comités, plus les rapports d'évaluation sont également disponibles.

Comme pour les portails web nationaux, il figure dans le contenu un résumé des plans de gestion des risques relatifs à des médicaments autorisés et la liste des médicaments sous surveillance supplémentaire ainsi que les informations sur la façon de notifier les effets indésirables suspectés aux autorités compétentes nationales, les formulaires standards de notification en ligne pour les patients et professionnels de la santé.

Le lancement des procédures d'urgence, avec *« les substances actives ou les médicaments concernés et le problème traité, toutes les auditions publiques tenues en vertu de cette procédure et tous les renseignements sur la façon de communiquer des informations et de participer à des auditions publiques »* y font obligatoirement leur apparition.

Cette création de portails web nationaux et européen est un gros chantier pour les Etats membres qui doivent le mettre en place avec les différentes fonctionnalités, un accès au formulaire et aux diverses mises à jour d'informations ainsi que la mise en place des systèmes de déclaration des effets indésirables suspectés par le public. Toutefois, ces sites web permettent d'avoir une grande transparence vis-à-vis du public via leur contenu qui permet de rassurer les patients et redonner confiance.

De plus, l'EMA établit une banque de données sur les médicaments autorisés dans l'UE. Pour cela elle a mis en place un format de transmission d'information sur les médicaments par voie électronique permettant au titulaire de communiquer toutes informations (nouvelle AMM, modification d'AMM délivrée dans l'UE) relatives aux

médicaments autorisés ou enregistrés dans l'UE (**Règlement (UE) n°1235/2010 Art.57**).

Cette banque de données va demander beaucoup d'organisation et une énorme charge de travail aux laboratoires pharmaceutiques qui doivent pour le juillet 2012 fournir tous les éléments pour chaque médicament autorisé au sein de l'UE.

Un point important pour les titulaires d'AMM au niveau de ces portails web est ajouté. En supplément de donner aux autorités rapidement toutes les informations nouvelles, bonnes ou mauvaises, ou démontrant un rapport bénéfice/risque favorable, concernant leurs médicaments, les titulaires d'AMM doivent vérifier que les informations sur leurs médicaments soient mises à jour en fonction des connaissances scientifiques actuelles et ceci « *y compris les conclusions des évaluations et les recommandations rendues publiques par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments* » (**Directive 2010/84/UE Art.23 et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.16**).

#### ***b. Diffusion d'information de pharmacovigilance au grand public (Directive 2010/84/UE Art.106 bis)***

Si un titulaire souhaite diffuser une information concernant la pharmacovigilance de l'utilisation d'un médicament au grand public, celle-ci doit être objective, non trompeuse et doit être présentée avant ou simultanément aux autorités nationales compétentes à l'EMA et la Commission.

Vingt quatre heures avant au plus tard, les Etats membres, l'EMA et la Commission se tiennent informés d'une diffusion d'un avis de pharmacovigilance excepté les cas d'urgence pour la santé publique.

C'est l'EMA qui coordonne les autorités nationales compétentes ainsi que le contenu (avec l'avis du PRAC si nécessaire) et les dates de diffusion d'information si plusieurs Etats sont concernés.

En cas de diffusion tous caractères personnels ou confidentiels sont supprimés excepté s'il en va de la protection de la santé publique.

Ce contrôle et cette coordination permettent une rationalisation de l'information donnée au public et d'éviter les débordements comme une minimisation des faits par les firmes.

Dans la continuité du portail web européen, les patients et les professionnels de la santé auront accès à un niveau limité de la base de données européenne Eudravigilance qui rassemble des informations sur la pharmacovigilance (**Règlement (UE) n°1235/2010 Art.24**). Cette initiative est dans la continuité de la communication et de la transparence, cependant, cet accès s'avérera inutile si les données restent brutes et donc incompréhensibles pour le public.

La Commission rend également public un rapport d'exécution sur les activités de pharmacovigilance par l'EMA en 2014, puis tous les 3 ans. (**Règlement (UE) n°1235/2010 Art.29**)

## **B. Modifications concernant les AMM**

### **1. Obtention AMM et Apparition du dossier permanent de pharmacovigilance (Directive 2010/84/UE Art.8 point i bis)**

Au moment de la demande d'AMM, quelque soit la procédure, il était demandé parmi les documents à soumettre, une description détaillée du système de pharmacovigilance que le futur titulaire mettrait en place. Cette description détaillée a disparu au profit d'un simple « *résumé décrivant le système de pharmacovigilance du demandeur* » avec une preuve qu'il « *dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance* », les Etats membres où elle réside et exerce son activité, ses coordonnées, ainsi qu'une « *déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste qu'il dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités* » en matière de pharmacovigilance.

De plus, il est demandé l'adresse du lieu où est conservé le dossier permanent de pharmacovigilance correspondant au médicament. La définition du dossier permanent de pharmacovigilance est donnée dans l'Article premier de la Directive comme étant « *une description détaillée du système de pharmacovigilance employé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant un ou plusieurs médicaments autorisés* ».

C'est une copie de ce dernier qui peut être demandée à tout moment par une autorité nationale compétente ou l'EMA au titulaire. Celui-ci a un délai maximal de sept jours pour le fournir à compter de la demande (**Directive 2010/84/UE Art.23 et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.16**).

Ce dossier permanent de pharmacovigilance va demander une charge de travail conséquente aux laboratoires pharmaceutiques due à son contenu dont un aperçu est donné dans le « *concept paper* » mis en consultation publique sur le site de l'EMA et celui-ci devant être créé pour chaque médicament.

En ce qui concerne les autres documents à fournir ; lorsque le médicament a déjà été autorisé dans un autre Etat membre ou pays tiers, en plus des AMMs et du reste, il a été ajouté la fourniture d'un résumé des informations de sécurité et les notifications d'effets indésirables suspectés dudit médicament.

Le rapport d'évaluation de la demande d'AMM tient également compte du système de gestion des risques et de pharmacovigilance mis en place pour le médicament

concerné (**Directive 2010/84/UE Art.21**). Les définitions de ces derniers font leur apparition dans l'Article premier de la directive :

« **Système de gestion des risques** : un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier, de décrire, de prévenir ou de réduire au minimum les risques liés à un médicament, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et interventions » ;

« **Système de pharmacovigilance** : un système utilisé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et par les États membres afin de s'acquitter des tâches et des responsabilités leur incombant et qui vise à surveiller la sécurité des médicaments autorisés et à repérer toute modification de leur rapport bénéfice/risque » ;

« **Plan de gestion des risques** : une description détaillée du système de gestion des risques ».

Selon cette nouvelle directive, le système de gestion des risques est désormais demandé pour tous les médicaments arrivant sur marché et pour les spécialités déjà sur le marché si il ya des préoccupations quant au risque pouvant modifier le rapport bénéfice/risque. « *Progressivement, l'idée d'assurer une sécurité d'emploi maximum pour les médicaments au stade de l'AMM semble s'être estompée au profit de celle d'une mise sur le marché plus rapide en contrepartie d'un suivi plus poussé en matière de pharmacovigilance* »<sup>15</sup> d'après Marie-Thérèse Hermange qui considère, que le plan de gestion des risques et les études post autorisations, abordées dans les prochains points, sont des moyens détournés de donner des AMMs prématurées.

Cet avis est suivi par la Mutualité Française, qui souligne le fait que le recul nécessaire pour assurer une sécurité maximale pour le patient n'est pas atteint mais que cela accentue la compétitivité entre les firmes pharmaceutiques et leur permet de percevoir un retour sur investissement plus rapidement<sup>16</sup>. Néanmoins, le système de gestion des risques est une charge de travail s'ajoutant à celle déjà existante pour les laboratoires pharmaceutiques.

#### ***a. Renouvellement de l'AMM (Directive 2010/84/UE Art.24 et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.14)***

La demande de renouvellement de l'AMM doit se faire désormais neuf mois au lieu des six mois prévus avant l'expiration de cette dernière. Cette demande de renouvellement, en plus des modifications introduites et du dossier consolidé sur la qualité, sécurité et efficacité du médicament, tient compte maintenant de l'évaluation des données contenues dans les notifications et les PSURs. Le renouvellement a une durée illimitée excepté en cas de problème ayant trait à la pharmacovigilance

---

<sup>15</sup> Marie-Thérèse Hermange au nom de la Mission commune d'information sur le Mediator, 11 juin 2011, « *La réforme du système du médicament, enfin (Rapport)* »

<sup>16</sup> Mutualité Française, Département Politique des produits de santé, 24 mars 2011 « Note récapitulative sur la directive et le règlement européens « Pharmacovigilance » »

« dont une exposition d'un nombre insuffisant de patients au médicament concerné », dans ce cas l'EMA ou l'autorité nationale compétente décide de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal.

Dans certain pays, comme la France, ce système est déjà utilisé, il permet d'avoir un bon aperçu de la sécurité du produit sur les premières années de mise sur le marché.

### ***b. AMM particulière (Directive 2010/84/UE Art.126 bis)***

L'Etat membre peut pour des raisons de santé publique, autoriser la mise sur le marché d'un médicament autorisé dans un autre Etat sans qu'il y ait de demande en cours. Maintenant, la notice et le RCP ne seront plus forcément dans la langue du pays. Pour autoriser l'AMM, il doit le notifier au titulaire de l'AMM dans l'Etat membre où le médicament est déjà autorisé et peut demander à l'autorité compétente de ce même Etat de fournir des copies du rapport d'évaluation et de l'AMM sous trente jours, même si cette demande n'est plus une obligation. Ce type d'AMM ou retrait de ces mêmes AMMs doit être notifié à la Commission qui tient un registre accessible au public des médicaments concernés par ce genre d'AMM.

## **2. Apparition des AMMs sous conditions (Directive 2010/84/UE Art.21bis et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.10)**

Lors d'une demande d'AMM, les Etats membres ou l'EMA, selon la procédure, peuvent en supplément de la vérification de la conformité des données du dossier de demande, du contrôle du médicament et de ses matières premières et des méthodes de fabrication ; assortir l'AMM de certaines conditions avec un délai de réalisation de ces dernières.

Ces conditions sont soit des mesures à inclure dans le système de gestion des risques pour l'utilisation sûre, soit la réalisation d'études de sécurité ou d'efficacité post-autorisation, soit le respect d'obligations plus rigoureuses concernant l'enregistrement et notification d'effets indésirables suspectés, soit l'existence d'un système de pharmacovigilance adéquat ou encore toutes conditions ou restrictions destinées à garantir une utilisation sûre et efficace.

Ces conditions sont à intégrer par le titulaire dans son système de gestion des risques. Si ces conditions sont données par une autorité nationale compétente, cette dernière doit en tenir informée l'EMA et vice et versa (**Directive 2010/84/UE Art.22 quater Règlement (UE) n°1235/2010 Art.14 bis**).

Ces conditions d'obtention de l'AMM sont un durcissement de la procédure pour les laboratoires pharmaceutiques, qui se voit contraint à les suivre. C'est une nouveauté très lourde tant au niveau du travail que du budget, les laboratoires devant reprendre leur système de gestion des risques, reprendre certains points de leur AMM, se

voyant limiter l'utilisation de leur médicament ou étant obligés de financer de nouvelle étude post-autorisation comme s'en suit. La question maintenant est de savoir si les délais pour remplir ces conditions seront respectés et si les laboratoires tiendront les engagements comme le soulignent les associations de la Position Conjointe<sup>17</sup>.

De plus, d'après M. Pierre Chirac membre du Collectif Europe et Médicament, « *le premier effort sur la pharmacovigilance consiste à renforcer l'évaluation avant commercialisation, ce qui limite les risques pour la population* »<sup>18</sup> et donc ne pas délivrer des AMMs qui ne sont pas entièrement évaluées avec des conditions dont on ne sait pas si celles-ci seront effectivement remplies par le titulaires dans les délais. On peut également se demander si cela n'est pas un allègement, à moyen terme, des évaluations avant AMM ou encore une manière de faciliter les AMM prématurées<sup>19</sup>, ou si cela est bien un renforcement de la sécurité du médicament qui peut être rassurant auprès du public.

### **3. Les études post-autorisation (Directive 2010/84/UE Art.22 bis et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.10 bis)**

Les études post-autorisation ont vu leur définition élargie à l'Article premier de la Directive afin d'intégrer la mesure d'efficacité des mesures de gestion des risques. Elle devient donc : « *toute étude portant sur un médicament autorisé et visant à identifier, décrire ou quantifier un risque de sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques* ».

Elles font partie des conditions qui peuvent accompagner l'octroi d'une AMM. Elles peuvent aussi être imposées par la suite au titulaire, par l'EMA ou une autorité nationale compétente selon la procédure. Cette imposition d'obligation est justifiée et notifiée par écrit. Cette notification écrite précise les délais et objectifs de la réalisation.

Les études de sécurité sont imposées quand il existe des craintes quant aux risques de sécurité d'un médicament. Si ce même problème touche plusieurs médicaments, après consultation du PRAC, les autorités nationales compétentes ou l'EMA peuvent encourager les titulaires à faire une étude conjointe.

---

<sup>17</sup> Association Internationale de la Mutualité (AIM), Health Action International (HAI) Europe, European Social Insurance Platform (ESIP), Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), position conjointe, juin 2009 « *proposition de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : destructurantes* »

<sup>18</sup> Marie-Thérèse Hermange au nom de la Mission commune d'information sur le Mediator, 11 juin 2011, « *La réforme du système du médicament, enfin (Rapport)* »

<sup>19</sup> Association Internationale de la Mutualité (AIM), Health Action International (HAI) Europe, European Social Insurance Platform (ESIP), Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), position conjointe, juin 2009 « *proposition de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : destructurantes* »

Les études portant sur l'efficacité sont imposées comme obligation lorsque la compréhension de la maladie ou méthodologie clinique montrent que les évaluations d'efficacité antérieures doivent être revues.

Cependant, le titulaire peut faire une demande dans les trente jours suivant cette notification pour pouvoir fournir ses observations à l'écrit sur cette imposition. Le délai de retour est donné par l'autorité concernée ou l'EMA. A la suite de ce retour, la Commission ou l'autorité concernée retire ou confirme l'obligation. Si c'est une confirmation, l'AMM sera modifiée pour ajouter cette obligation comme condition d'AMM et le système de gestion des risques est également adapté en fonction de cette obligation.

Comme dit précédemment cette obligation de faire des études post-autorisation représente un budget conséquent pour l'industrie pharmaceutique qui les finance. De plus, le fait que l'obligation peut-être imposée après l'obtention de l'AMM et permettre de modifier cette dernière pour la transformer en une AMM sous condition est très contraignant pour le laboratoire qui se la voit infliger. Certains voient ces études post autorisations d'un mauvais œil considérant qu' *« il s'agit ni plus ni moins de créer une nouvelle catégorie d'AMM conditionnelle, distincte de celles délivrées pour circonstances exceptionnelles »*. Ce système ayant pour conséquence de *« permettre la commercialisation d'un médicament en l'absence de données complètes dont on reporte l'analyse à la phase post-commercialisation »*<sup>20</sup>. Heureusement, ces études ne doivent pas avoir pour but de fidéliser le patient.

La Commission peut adopter des mesures qui complètent ces dispositions concernant les études d'efficacité post autorisation et déterminer les situations dans lesquelles ces études sont requises par voies d'actes délégués, conformément aux Articles 22 bis, ter de la Directive et 10 ter du Règlement.

L'acte délégué est explicité dans la directive 2010/84/UE Art.121 bis, ter et quater et le règlement (UE) n°1235/2010 Art.87 ter, quater et quinquies. Le pouvoir d'adopter des actes délégués est donné à la Commission pour cinq ans dès le 1<sup>er</sup> janvier 2011 pour les AMMs centralisées et dès le 20 janvier 2011 pour les autres. Cette délégation est prorogée automatiquement pour la même période si le Parlement européen ou le Conseil ne la révoque pas. Dès lors qu'elle adopte un acte, la Commission le notifie sur le champ au Parlement européen et au Conseil.

Dans un délai de deux mois après la notification, le Parlement européen ou le Conseil peuvent formuler une objection à propos de l'acte délégué. Le délai peut être prolongé de deux mois par ces mêmes institutions.

S'il n'y a pas d'objection pendant ce délai, l'acte délégué est publié au JO de l'UE et entre en vigueur à la date qu'il indique. Le délai avant la parution au JO de l'UE et l'entrée en vigueur peut être écourté si le Parlement Européen et le Conseil ont tout deux informé la Commission qu'il n'y aurait pas d'objection.

---

<sup>20</sup> Marie-Thérèse Hermange au nom de la Mission commune d'information sur le Mediator, 11 juin 2011, *« La réforme du système du médicament, enfin (Rapport) »*

Si objection il y a, l'institution responsable en donne les motifs et l'acte délégué n'entre pas en vigueur.

Cette délégation de pouvoir peut-être révoquée par le Parlement ou le Conseil à tout moment. Dans ce cas, l'institution qui a entrepris la procédure en informe la Commission et l'autre institution avant de prendre sa décision finale, en précisant les pouvoirs délégués qui pourraient être révoqués et les motifs. La révocation prend effet immédiatement excepté si une date ultérieure est précisée dans la décision et est publiée au JO de l'UE. Cela n'affecte pas la validité des actes délégués déjà en vigueur.

#### **4. Médicaments sous surveillance supplémentaire**

Une liste de médicaments sous surveillance supplémentaire est créée par l'Article 23 du Règlement (UE) n° 1235/2010. Elle consiste à répertorier le nom et les substances actives suivants:

- *«Des médicaments autorisés dans l'Union qui contiennent une nouvelle substance active qui, au 1<sup>er</sup> janvier 2011, n'était contenue dans aucun médicament autorisé dans l'Union.»*
- *«De tout médicament biologique non couvert par le premier point qui était autorisé après le 1<sup>er</sup> janvier 2011.»*

Sur demande de la Commission ou d'une autorité nationale compétente et après consultation du PRAC peuvent y figurer:

Tout d'abord les médicaments présentant des conditions, mesures ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace de ce dernier ou possédant des mesures devant être inclus dans le système de gestion des risques ou ayant eu l'obligation d'instaurer un système de gestion des risques.

Mais également, les médicaments ayant une obligation d'effectuer une étude de sécurité post-autorisation ou ayant des obligations plus rigoureuses pour l'enregistrement ou la notification des effets indésirables suspectés.

Enfin, tout médicament ayant une obligation d'effectuer une étude d'efficacité post-autorisation ou ayant obtenu une AMM avec des obligations spécifiques ou sous certaines conditions concernant la sécurité du médicament, la notification de tout incident et les mesures à prendre.

Cette liste est constituée, tenue à jour et rendue publique par l'EMA en collaboration avec les Etats membres. Elle contient un lien électronique vers le résumé du plan de gestion des risques (PGR) et les informations sur le produit.

En règle générale, les médicaments sont supprimés de la liste par l'EMA, cinq ans après leur date de référence dans l'UE. Néanmoins, la période peut être prolongée

par la Commission ou l'autorité nationale compétente sur recommandation du PRAC, jusqu'à ce que les différentes conditions, obligations soient remplies.

Cette liste rentre dans le cadre de la transparence vis-à-vis du public et est une autre manière de les rassurer.

Pour ces médicaments figurant sur la liste, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice se voient modifiés avec l'ajout de la mention suivante : « *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire* » qui est précédée d'un symbole noir qui a été choisi par la Commission sur avis du PRAC avant le 2 janvier 2012. Cette mention est suivie d'une phrase explicative standard (**Directive 2010/84/UE Art.59**).

Pour tous les médicaments, une phrase standard apparaît sur la notice comme pour les RCPs « *invitant expressément les patients à signaler tout effet indésirable suspecté à leur médecin, pharmacien ou professionnel de la santé ou directement au système national de notification spontanée ... et précisant les différents modes de notification possibles* » (**Directive 2010/84/UE Art.11 et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.9**).

D'ici janvier 2013, une évaluation faite par la Commission, portant sur l'adaptation suffisante ou non des RCP et des notices aux besoins des patients et professionnels de la santé sera étudiée par le Parlement européen et le Conseil. Si nécessaire des modifications sur la lisibilité, la présentation et le contenu seront amenées à être modifiées.

Concernant les étiquetages un article a été modifié, portant sur la dispense possible de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur l'étiquetage et la notice (sous réserve de mesures protégeant la santé humaine) ainsi que de la rédaction des mêmes documents dans les langues officielles de l'Etat membre où le médicament est disponible, quand le médicament n'est pas directement délivré aux patients ou maintenant lors de graves problèmes de disponibilité. (**Directive 2010/84/UE Art.63**)

La modification des packagings et notices, pour juillet 2012, pour chaque médicament autorisé au sein de l'UE demandera au laboratoire une grande organisation et anticipation afin que tout soit fait dans les temps. De plus, de nouvelles modifications seront peut-être apportées d'ici 2013.

### **III. Modifications touchant directement les articles de loi de la Pharmacovigilance**

#### **A. Modifications du fonctionnement du système de pharmacovigilance européen**

##### **1. Le Système de pharmacovigilance**

Le système de pharmacovigilance est mis en œuvre par les Etats membres afin que ces derniers puissent effectuer leurs tâches en matière de pharmacovigilance et participer aux activités de l'UE dans ce même domaine. Il permet une évaluation scientifique des informations, de définir les options permettant de prévenir ou réduire les risques ou de prendre des mesures d'ordre réglementaire concernant les AMMs.

*« Le système de pharmacovigilance sert à recueillir des informations concernant les risques que présentent les médicaments pour la santé des patients ou pour la santé publique. Ces informations concernent en particulier les effets indésirables survenant chez l'homme, aussi bien en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché, que lors d'une utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, de même que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle. » (Directive 2010/84/UE Art.101).*

La Directive définit clairement les différentes actions menées en matière de pharmacovigilance par les Etats membres (**Directive 2010/84/UE Art.102**) qui ont également à leur charge la surveillance des signaux et la surveillance du système de pharmacovigilance dans leur pays.

Ces derniers doivent en premier lieu mettre en place le système de pharmacovigilance et son évaluation périodique, ensuite encourager les patients et professionnels de la santé à signaler les effets indésirables suspectés aux autorités nationales compétentes, par des mesures appropriées. Pour cela ils peuvent imposer des obligations aux professionnels de la santé.

Ils doivent également faciliter la notification des effets indésirables suspectés par les patients en mettant à leur disposition plusieurs modes de déclaration et veiller à donner l'information importante portant sur la pharmacovigilance lié à l'utilisation d'un médicament, en temps utile au public via le portail web ou autre moyen.

Ces Etats membres se doivent d'obtenir des informations exactes et vérifiables pour les évaluations scientifiques des notifications et concernant tout médicament biologique prescrit, délivré ou vendu sur leur territoire et faisant l'objet d'une notification d'effets indésirables suspectés, veiller, par recueil d'informations, que

toutes mesures soient prises afin d'identifier (nom et numéro de lot). Pour cela il peut imposer des obligations aux professionnels de la santé.

Enfin, ils prennent les mesures nécessaires pour sanctionner (sanctions proportionnées et dissuasives) les titulaires d'AMM ne s'acquittant pas de ses obligations en matière de pharmacovigilance.

Une autorité compétente est désignée par l'Etat membre pour toutes les activités touchant à la pharmacovigilance.

Pour les médicaments ayant une AMM centralisée, le contrôle de la pharmacovigilance sera assuré par l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel se trouve le dossier permanent du système de pharmacovigilance. Ce point est relevé par la Mutualité Française comme conflictuel car le titulaire de l'AMM peut ainsi choisir l'Etat référent et ce choix pourrait donc se porter sur des Etats plus souples sur certaines règles<sup>21</sup>.

Ils peuvent déléguer toute tâche portant sur la pharmacovigilance à un autre Etat membre si celui-ci y consent par écrit. L'Etat membre qui délègue des tâches en informe la Commission, l'EMA et les autres Etats membres par écrit et rend l'information publique ainsi que l'EMA. « *Chaque État membre ne peut représenter plus d'un autre État membre.* » (**Directive 2010/84/UE Art.103**).

Cette délégation de tâche d'un Etat à un autre peut entraîner une déstructuration du système de pharmacovigilance du pays qui délègue, entraîner des sous notifications, détériorer le suivi des signaux et affaiblir l'expertise car il n'y aura plus d'échange avec d'autres équipes expérimentées<sup>22</sup>.

Concernant le financement des activités liées à la pharmacovigilance et autre, il n'est pas interdit aux autorités nationales compétentes ou à l'EMA de percevoir des redevances auprès des titulaires d'AMM, pour autant que cela n'interfère pas dans leur indépendance de l'exécution de leurs activités de pharmacovigilance (**Directive 2010/84/UE Art.105 et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.67 parag.4**).

Ce financement n'est pas forcément très approprié puisque ce dernier pourrait engendrer un conflit d'intérêt. En sachant que 80% du financement de l'EMA provient des redevances industrielles payées pour les procédures ou avis scientifiques, on peut craindre une dépendance financière<sup>23</sup>. Pour éviter cela une majorité voir la totalité du financement devrait être publique. Il n'y a pas que le financement, dénonce Marie Thérèse Hermange dans « *La réforme du système du médicament, enfin (Rapport)* », une gestion des conflits d'intérêts au sein du personnel de l'EMA

---

<sup>21</sup> Mutualité Française, Département Politique des produits de santé, 24 mars 2011 « Note récapitulative sur la directive et le règlement européens « Pharmacovigilance » »

<sup>22</sup> Association Internationale de la Mutualité (AIM), Health Action International (HAI) Europe, European Social Insurance Platform (ESIP), Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), position conjointe, juin 2009 « *proposition de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : destructurantes* »

<sup>23</sup> Marie-Thérèse Hermange au nom de la Mission commune d'information sur le Mediator, 11 juin 2011, « *La réforme du système du médicament, enfin (Rapport)* »

est à revoir afin de garantir une évaluation par des experts indépendants. Cela vaut également pour les agences nationales.

Le système de pharmacovigilance mis en place par les Etats membres sera examiné périodiquement pour la Commission qui recevra un rapport des résultats tous les deux ans.

C'est la Commission qui permet d'harmoniser l'exécution des activités de pharmacovigilance en adoptant des mesures, tout en tenant compte des travaux d'harmonisation internationale sur la pharmacovigilance, et de l'évolution de la science et de la technique, concernant (**Directive 2010/84/UE Art.108, 108 bis et 108 ter et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.28 quater, quinquies, sexies, septies, Art.29, Art.87 bis**) :

*« a) le contenu du dossier permanent du système de pharmacovigilance et sa gestion par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;*

*b) les exigences minimales du système de qualité pour l'exécution des activités de pharmacovigilance par les autorités nationales compétentes et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;*

*c) l'utilisation d'une terminologie, de formats et de normes reconnus sur le plan international pour l'exécution des activités de pharmacovigilance ;*

*d) les exigences minimales pour la surveillance des informations dans la base Eudravigilance dans le but de déceler tout risque nouveau ou modifié ;*

*e) le format et le contenu de la transmission par voie électronique des effets indésirables suspectés par les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;*

*f) le format et le contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité à transmettre par voie électronique et des plans de gestion des risques ;*

*g) le format des protocoles, résumés et rapports finals pour les études de sécurité post autorisation.»*

La Commission peut demander à l'EMA en collaboration avec les Etats membres de participer aux travaux d'harmonisation et normalisation internationales de mesures techniques liées à la pharmacovigilance.

Afin de faciliter les activités de pharmacovigilance, l'EMA en collaboration avec les autorités compétentes et autres parties intéressées élabore des lignes directrices sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance assignées au titulaire d'AMM et aux autorités compétentes ainsi que des lignes directrices scientifiques sur les études d'efficacité post autorisation. L'EMA coopère aussi avec les Etats membres pour la définition d'un système de pharmacovigilance satisfaisant au mieux des normes élevées pour garantir la protection de la santé publique, pour tous les médicaments et en utilisant au mieux les ressources disponibles dans l'UE.

De plus, l'EMA collabore avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur la pharmacovigilance en lui communiquant les informations sur la mise en œuvre de mesures dans l'UE qui peuvent affecter la protection de la santé publique dans les pays tiers. Elle lui met à disposition les notifications d'effets indésirables suspectés survenus dans l'UE. L'EMA échange également avec l'Observatoire européen des drogues et de toxicomanies sur les abus médicamenteux ainsi que les informations relatives aux drogues illicites.

L'EMA fait des audits réguliers indépendants de la pharmacovigilance et en rend compte à son conseil d'administration tous les deux ans.

Un rapport sur l'exécution des activités de pharmacovigilance par les Etats membres et par l'EMA sera publié respectivement le 21 juillet 2015 et le 2 janvier 2014 au plus tard, puis tous les trois ans par la Commission.

## **2. Clarifications des responsabilités des titulaires d'AMM en matière de pharmacovigilance (Directive 2010/84/UE Art.104, 104 bis et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.21)**

Les titulaires se voient définir en détail leurs responsabilités concernant la pharmacovigilance quelque soit la procédure qui a été utilisée pour l'obtention de l'AMM. Ils doivent mettre en place un système de pharmacovigilance équivalent à celui de l'Etat membre concerné. Ils doivent également l'auditer périodiquement. Les résultats de l'audit sont consignés dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance. Ces mentions peuvent être supprimées si des mesures correctives sont mises en place pour remédier au problème constaté dans les résultats de l'audit. Ce système de pharmacovigilance leur permet une évaluation scientifique des informations, de définir les options permettant de prévenir ou réduire les risques ou de prendre des mesures nécessaires.

De plus, il est imposé aux titulaires d'AMM dans ce cadre d'avoir une personne en permanence à sa disposition qualifiée et responsable pour la pharmacovigilance. Celle-ci gère le système de pharmacovigilance et doit résider et exercer son activité dans l'UE. Dans certain cas, les autorités nationales compétentes peuvent exiger une personne de référence dans le domaine de la pharmacovigilance au niveau national rattachée à la personne qualifiée et responsable pour les activités de pharmacovigilance.

Les titulaires d'AMM gèrent et mettent à disposition des autorités un dossier permanent du système de pharmacovigilance. Ils mettent aussi en place un système de gestion des risques pour chaque médicament (non obligatoire pour les AMMs délivrées avant le 21 juillet 2012 en procédure nationale, décentralisée et de reconnaissance mutuelle et avant le 2 juillet 2012 en procédure centralisée) qu'ils tiennent à jour.

Suite aux conditions assortissant l'obtention d'AMM ou au plan de gestion des risques, les Etats membres se doivent de surveiller les résultats des mesures de réduction des risques, mais aussi les données de pharmacovigilance pour repérer des nouveaux ou des changements des risques ou encore une modification du rapport bénéfice/risque d'un médicament.

Au sujet du système de gestion des risques, celui-ci peut être imposé, par l'agence nationale compétente ou l'EMA, pour respectivement des médicaments ayant obtenu l'AMM avant le 21 juillet 2012 en procédure nationale, décentralisée et de reconnaissance mutuelle et avant le 2 juillet 2012 en procédure centralisée. Ceci s'ils ont des doutes sur des risques pouvant modifier le rapport bénéfice/risque d'un médicament autorisé. Dans ce cas, il est exigé également par l'EMA ou l'agence nationale compétente une description détaillée du système de gestion des risques qui sera mis en place pour le médicament imputé.

Ces obligations sont notifiées par écrit au titulaire d'AMM avec le délai de transmission de la description détaillée. Il est néanmoins possible pour le titulaire, si celui-ci en fait la demande dans les trente jours à réception de la notification, d'émettre des observations par écrit en réponse à ces obligations dans un délai qui sera déterminé par l'EMA ou l'agence nationale compétente. En fonction de ces observations, la Commission pour les AMMs en procédure centralisée ou l'agence nationale compétente pour les autres, retirent ou confirment les obligations. Dans la dernière situation l'AMM est modifiée pour faire apparaître les mesures à prendre en tant que condition assortissant l'AMM.

Cette nouvelle réglementation sensée clarifier et simplifier les tâches touchant à la pharmacovigilance pour les laboratoires ne fait que compliquer la donne pour eux. En effet, les tâches ont peut être été clarifiées, mais surtout certaines ont été ajoutées comme la mise en place d'une part du dossier permanent du système de pharmacovigilance, l'obligation de mise place de plan de gestion des risques systématique en est une deuxième. Comme il le sera précisé dans les points suivants certaines tâches ont pour but de responsabiliser les laboratoires pharmaceutiques mais les mettent également en position de conflit d'intérêts par exemple l'audition de leur propre système de pharmacovigilance et la consigner (même les points négatifs) dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance.

### **3. Inspections et sanctions (Directive 2010/84/UE Art.111 et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.18, Art.19 et Directive 2010/84/UE Art.116, 117).**

Les inspections permettent de vérifier la légalité des fabricants (de médicaments, de matières premières, de substances actives), distributeurs, fabricants d'excipients et titulaires d'AMM.

Elles sont réalisées par les autorités compétentes d'un Etat membre, en coopération avec l'EMA, ce qui permet un échange d'information concernant ces inspections et une coordination des inspections effectuées dans les pays tiers.

Lors de l'inspection, les locaux, les archives, tous les documents se rapportant à l'inspection ainsi que le dossier permanent du système de pharmacovigilance peuvent être amenés à être examinés selon l'établissement inspecté.

L'inspection permet de voir si les établissements pharmaceutiques suivent les lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication, distribution et exigences en pharmacovigilance selon l'entité inspectée.

Suite une l'inspection, l'autorité compétente qui l'a réalisée rédige un rapport pour lequel l'entité inspectée a la possibilité de soumettre des observations.

Si le résultat de l'inspection amène à la conclusion que l'établissement ne respecte pas les principes ou lignes directrices des bonnes pratiques, cette information est consignée dans la banque de données de l'UE.

Si cette défaillance concerne le système de pharmacovigilance décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance ainsi que les exigences en pharmacovigilance non remplies par le titulaire, l'autorité compétente de l'Etat membre concerné signale les carences au titulaire qui a la possibilité de présenter des observations. Ce même Etat membre en informe les autres, l'EMA et la Commission puis il prend des mesures pour que le titulaire de l'AMM soit sanctionné de manière effective, proportionnée et dissuasive.

Concernant les AMMs centralisées, les autorités qui contrôlent la pharmacovigilance sont les autorités compétentes de l'Etat membre où se trouve le dossier permanent du système de pharmacovigilance. Elles ont la responsabilité de vérifier pour le compte de l'UE que les exigences en matière de pharmacovigilance sont respectées par le titulaire de l'AMM. Elle peut, si elle estime nécessaire, effectuer une inspection avant l'AMM pour voir si le système de pharmacovigilance est en accord avec celui présenté dans la demande d'AMM.

Suite à ces inspections il peut en découler des sanctions définies dans les Articles 116 et 117 de la Directive.

Les présents articles ont évolué avec le changement de définition des effets indésirables qui a évolué dans l'Article premier de la nouvelle Directive. En effet, la définition est réduite de « *une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique* » à « *une réaction nocive et non voulue à un médicament* ». Elle couvre maintenant non seulement les réactions nocives et non voulues du médicament lors de son utilisation normale, mais également lors de mésusage, d'abus, d'exposition lié à une activité professionnelle et d'erreur médicamenteuse.

Ce qui engendre le fait que les autorités compétentes peuvent suspendre, retirer, modifier l'AMM et les Etats membres, interdire la délivrance et retirer du marché un médicament, quand ce dernier est nocif ou que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable, dans toutes les conditions et non plus uniquement dans les conditions normales d'utilisation. De même lorsque l'effet thérapeutique fait défaut ou que le médicament n'a pas la même composition qualitative ou quantitative déclarée.

Néanmoins, dans le cas où la délivrance d'un médicament a été interdite ou que ce médicament a été retiré du marché, l'autorité compétente peut, de manière exceptionnelle et de façon transitoire, autoriser la délivrance à des patients déjà traités avec ce médicament.

L'EMA publie chaque année la liste des médicaments dont l'AMM a été refusée, retirée ou suspendue et également pour lesquels la délivrance a été interdite ou qui ont été retirés du marché. (**Directive 2010/84/UE Art.123 paragr.4**)

## **B. Modifications relatives aux activités de Pharmacovigilance**

### **1. La notification des effets indésirables**

#### ***a. Eudravigilance (Règlement (UE) n°1235/2010 Art.24)***

La base de données Eudravigilance est un point central dans le nouveau système de notification des effets indésirables suspectés. Cette base de données et réseau de traitement de données sont mis en place par l'EMA en collaboration avec les Etats membres et la Commission. Ils rassemblent les informations sur la pharmacovigilance des médicaments autorisés dans l'UE. Cela permet aux autorités compétentes de partager ces documents et de les consulter.

La base de données Eudravigilance contient des informations sur les effets indésirables suspectés des médicaments, en cas d'utilisation conforme ou non à l'AMM, chez l'homme, mais également les mêmes effets indésirables suspectés constatés lors des études post autorisation ou liés à une exposition professionnelle. Elle contient également des informations pertinentes tirées des publications médicales sélectionnées et veillées par l'EMA (**Règlement (UE) n°1235/2010 Art.27**). La qualité et l'intégrité des informations contenues sont garanties par l'EMA en collaboration avec les titulaires d'AMM ou les autorités nationales compétentes.

Lors des notifications, par un titulaire d'AMM, ou l'apport de rapports de suivi à la base de données Eudravigilance, ceux-ci sont retransmis directement après réception à l'autorité nationale compétente de l'Etat où se sont produits les faits.

Eudravigilance est entièrement accessible par la Commission, l'EMA et les autorités nationales compétentes et à certains niveaux aux titulaires d'AMM afin qu'ils puissent s'acquitter de leurs obligations concernant la pharmacovigilance. Elle est également accessible à un niveau approprié aux professionnels de santé et au public.

Un rapport sur cette base sera rendu annuellement par l'EMA au Parlement européen, au Conseil et à la Commission.

Cette nouvelle réglementation donne à revoir tout le système de pharmacovigilance au niveau de l'EMA qui centralisera toutes les notifications, les PSURs, les évaluations, les décisions. Cela passe par la mise à jour et le développement de leur base de données Eudravigilance qui devra être performante afin de réaliser toutes les tâches qui lui sont incombées et éviter tout problème informatique ou perte de données.

De plus un perfectionnement de cette base de données sera peut-être à prévoir par la suite car comme le souligne la « Position Conjointe » des associations telles que le Collectif Europe et Médicament et la ISDB, cette base de donnée risque d'être un « fourre tout » inexploitable de données brutes peut-être même dans des langues différentes<sup>24</sup>.

#### ***b. Les obligations des titulaires d'AMM en termes de notification (Directive 2010/84/UE Art.107 et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.28)***

Les titulaires d'AMM ont l'obligation d'enregistrer tous les effets indésirables suspectés survenus dans l'UE ou les pays tiers, ainsi que les informations de leur suivi. Les effets peuvent être notifiés selon différents moyens par les patients, professionnels de la santé ou constatés lors d'une étude post autorisation. Les titulaires d'AMM doivent veiller à ce que toutes ces notifications soient accessibles dans un point unique dans l'UE.

Les titulaires d'AMM doivent envoyer par voie électronique à la base de données Eudravigilance, dans les délais impartis à compter de la réception du signalement, les informations concernant les effets indésirables suspectés et leur suivi selon les modalités suivantes :

---

<sup>24</sup> Association Internationale de la Mutualité (AIM), Health Action International (HAI) Europe, European Social Insurance Platform (ESIP), Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), position conjointe, juin 2009 « proposition de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : destructurantes »

Type d'effet	Lieu de survenue	Délais d'envoi à Eudravigilance
Effet indésirable grave suspecté	UE ou pays tiers	15 jours
Effet indésirable non grave suspecté	UE	90 jours

Ces informations doivent, par la mise en place de procédures de la part du titulaire, être exactes et vérifiables afin que l'évaluation scientifique des notifications soit réalisable.

Cependant, l'entrée directement des notifications d'effets indésirables suspectés dans la base de données Eudravigilance par les laboratoires pharmaceutiques avec un encodage, ce qui pourrait entraîner une perte d'information et rendre les données ininterprétables ou diluées. Une perte de clarté pour les autorités nationales compétentes sur les effets indésirables suspectés ayant lieu sur leur territoire. Le problème de langue aussi peut également être une contrainte pour la retranscription des notifications dans les bases de données nationales.

De plus, dans cette nouvelle réglementation, les centres régionaux<sup>25</sup> ne sont pas implantés alors que leur utilité afin de mieux cerner et analyser les effets indésirables par des particularités géographiques, démographiques, linguistiques, de modes de vie sont une force. Néanmoins, Eudravigilance permet une rapidité d'information et un grand partage des données.

Concernant les substances actives surveillées par l'EMA, ils doivent également notifier à la base Eudravigilance les effets indésirables suspectés établis par des publications médicales autres que celles contenues dans la liste veillée par l'EMA.

Enfin, les titulaires collaborent avec l'EMA et les Etats membres pour détecter les doublons dans les notifications.

***c. Les obligations des Etats membres en termes de notification (Directive 2010/84/UE Art.107bis et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.28)***

De même que pour les titulaires d'AMM, les Etats membres ont l'obligation d'enregistrer toute notification d'effet indésirable suspecté survenant sur leur territoire et porté à leur connaissance par les professionnels de la santé ou les patients. Ils

---

<sup>25</sup> Association Internationale de la Mutualité (AIM), Health Action International (HAI) Europe, European Social Insurance Platform (ESIP), Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), position conjointe, juin 2009 « proposition de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : destructurantes »

peuvent d'ailleurs associer les patients ou professionnels de la santé au suivi de ces notifications ou le titulaire d'AMM qui a transmis un effet indésirable suspecté sur leur territoire, afin de s'acquitter de leurs obligations en matière de pharmacovigilance. Ils veillent également à ce que différents moyens de notification soient possibles comme les portails web nationaux.

Ils transmettent par voie électronique, à la base de données Eudravigilance, à compter de la réception, les notifications suivant les modalités suivantes :

Type d'effet	Lieu de survenue	Délais d'envoi à Eudravigilance
Effet indésirable grave suspecté	Le territoire national	15 jours
Effet indésirable non grave suspecté	Le territoire national	90 jours

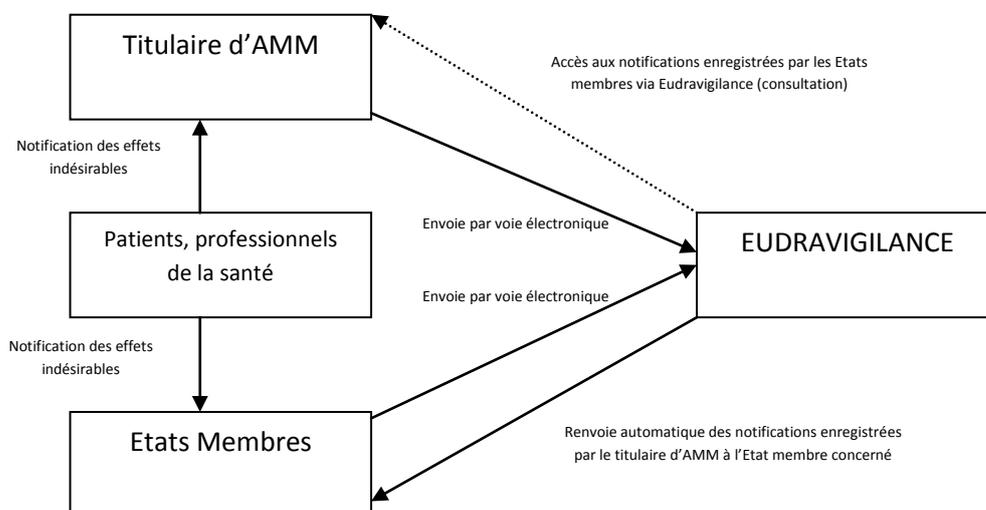
Les titulaires d'AMM ont accès sur ces notifications via Eudravigilance.

En cas d'effets indésirables suspectés dus à une erreur liée à l'utilisation d'un médicament, les Etats membres envoient ces notifications à la base de données Eudravigilance et mettent cette information à disposition des autorités compétentes et toute autre organisation en charge de la sécurité des patients sur leur territoire.

Comme le titulaire d'AMM, ils collaborent avec l'EMA et les titulaires pour la détection de doublons de notification.

Ils collaborent également avec l'EMA, pour l'élaboration des formulaires standards structurés mis en ligne pour la notification d'effet indésirable suspecté par les professionnels de la santé et les patients. **(Règlement (UE) n°1235/2010 Art.25)**

Pour résumer :



L'une des grandes nouveautés dans cette partie est la notification d'effet indésirable par le patient directement au titulaire d'AMM ou aux Etats membres, dans le but d'obtenir plus de données, des signaux complémentaires de ceux apportés par les professionnels de la santé, qui, après analyse, permettront d'optimiser la surveillance et donc la sécurité du médicament, « avec la volonté de faire participer tous les acteurs du dispositifs et de lui (le patient) donner ainsi une transparence accrue »<sup>26</sup>.

Certains pensent que l'incitation de la notification des effets indésirables par les professionnels de la santé devrait passer par l'intégration des activités de pharmacovigilance dans le parcours professionnel continu et que l'acte devrait être davantage valorisé. De plus, ils préconisent l'ouverture des bases de données aux professionnels de la santé et à toute autre personne susceptible de travailler sur ces données.<sup>27</sup>

## **2. Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)** **(Directive 2010/84/UE Art.107 ter et Règlement (UE)** **n°1235/2010 Art.28)**

L'Article 107 ter définit le contenu du rapport périodique actualisé de sécurité fait par le titulaire d'AMM, qui doit être envoyé par voie électronique à l'EMA.

Etant donné que les effets indésirables suspectés sont envoyés par voie électronique à la base de données Eudravigilance, le contenu est modifié il ne nécessite plus l'énumération des différents cas individuels observés, mais fait état des informations en rapport avec les bénéfiques et les risques du médicament y compris les résultats d'études si celles-ci peuvent avoir une influence sur l'AMM, suivi d'une évaluation scientifique du rapport bénéfice /risque effectuée sur les informations utilisables, ainsi que des résultats d'essais cliniques réalisés pour des indications ou populations non autorisées et contient toutes informations sur les volumes des ventes, les volumes de prescription et estimation de la population exposée.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque par les laboratoires eux-mêmes lors des PSURs peut poser problème sur la franchise quant à cette évaluation. De plus, les laboratoires pharmaceutiques possèdent-ils l'expertise nécessaire pour faire cette analyse ?

Ce point est fortement contesté par les associations de la Position Conjointe qui considèrent que cela est un défaut majeur du système et qui renforce la mainmise des industries pharmaceutiques sur l'interprétation des données et met encore plus

---

<sup>26</sup> Anne Laude, été 2011, les tribunes de la santé n° 31 p.17 à 19, focus , « Droit : Amélioration de la Pharmacovigilance »

<sup>27</sup> Marie-Thérèse Hermange au nom de la Mission commune d'information sur le Mediator, 11 juin 2011, « La réforme du système du médicament, enfin (Rapport) »

en danger les patients et assure la perte de l'autorité, l'expertise, la crédulité et l'autonomie des autorités sanitaires.<sup>28</sup>

La soumission de PSUR, pour les médicaments génériques, les médicaments contenant une substance active dont l'usage médical bien établi est démontré, les médicaments homéopathiques ou les médicaments traditionnels à base de plantes enregistrés est requise dès lors que cette soumission fait partie des conditions assortissant l'AMM, ou à la demande d'une autorité compétente, si celle-ci a des préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance ou à défaut de PSUR sur une substance active après l'octroi de l'AMM (absence de données concernant la sécurité du médicament).

Pour les médicaments dont l'usage médical est établi et démontré, c'est-à-dire depuis au moins dix ans dans la communauté européenne avec un niveau de sécurité acceptable, les PSURs ne sont fournis que sur demande des autorités compétentes ou si cela fait partie des conditions d'obtention de l'AMM. Or, dernièrement, des événements majeurs ont eu lieu avec un médicament autorisé depuis plus de vingt ans sur le territoire européen. De plus, les effets à long terme ne sont pas rares et sont très importants notamment en cas d'exposition in utéro. Puis comme le soulève la Position Conjointe et très logiquement « *l'évaluation à long terme est par définition absente des dossiers de demande d'AMM* »<sup>28</sup>.

Les rapports d'évaluation de ces PSURs sont étudiés par le PRAC qui va considérer la nécessité d'un rapport d'évaluation unique pour toutes les AMMs des médicaments contenant la même substance active. Le PRAC en informera le CMDh et le CHMP.

L'ensemble des PSURs ainsi que les rapports d'évaluation correspondants sont mis à disposition des autorités nationales compétentes, des membres du PRAC, du CHMP et du CMDh et la Commission, grâce à un répertoire mis en place et géré par l'EMA en collaboration avec les autorités nationales compétentes et la Commission et sur consultation du PRAC (**Règlement (UE) n°1235/2010 Art.25 bis**). Toutes modifications importantes de ce répertoire tiennent compte des recommandations du PRAC.

---

<sup>28</sup> Association Internationale de la Mutualité (AIM), Health Action International (HAI) Europe, European Social Insurance Platform (ESIP), Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), position conjointe, juin 2009 « *proposition de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : destructurantes* »

***a. Fréquence de transmission des PSURs (Directive 2010/84/UE Art.107quater et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.28).***

Pour définir la fréquence de transmission des PSURs, il faut différencier les AMMs délivrées avant et après le 2 juillet 2012 concernant les AMMs de procédure centralisée et avant et après le 21 juillet 2012 pour les autres procédures.

Désormais, pour les AMMs délivrées après le 2 juillet 2012 et 21 juillet 2012 (selon la procédure utilisée), la fréquence de transmission des PSURs est précisée dans l'AMM. Les dates de transmission sont calculées en fonction de cette fréquence et à partir de la date de délivrance de l'AMM.

Pour les AMMs délivrées avant ces dates et au moins dans un Etat membre, les PSURs sont transmis aux autorités compétentes (pour les AMM en centralisée l'autorité en question est l'EMA) immédiatement sur leur demande ou selon les dispositions suivantes :

Cycle du médicament	Fréquence	Durée d'application
Après l'AMM mais avant la mise sur le marché	Tous les 6 mois	Jusqu'à la mise sur le marché
Après la première mise sur le marché	Tous les 6 mois	Pendant 2 ans
	Puis tous les ans	Pendant 2 ans
Par la suite	Tous les 3 ans	

Une autre fréquence ou d'autres dates de transmission peuvent être fixées dans ces AMMs (délivrées avant le 2 et 21 juillet 2012) ou définies selon les procédures suivantes :

Pour les médicaments contenant la même substance active ou combinaison de substances actives : la fréquence et les dates de soumission peuvent être modifiées et harmonisées. Cela permet une évaluation unique des PSURs (partage des tâches) avec une date de référence pour l'UE à partir de laquelle des dates de soumission sont calculées.

Cette date de référence et la fréquence harmonisée peuvent être déterminées, après consultation du PRAC, soit par le CHMP, quand au moins l'un des médicaments contenant la substance active s'est vu obtenir une AMM par procédure centralisée ; soit par le CMDh quand aucun des médicaments n'a obtenu une AMM par procédure centralisée.

Cette date de référence pour l'UE correspond, soit à la date de la première AMM dans l'UE, d'un des médicaments contenant la ou les substances actives concernées, soit, si la date de la première AMM n'est pas certaine, la plus ancienne des dates connues des AMMs.

Cette harmonisation de fréquence est rendue publique par l'EMA et fait l'objet, pour les titulaires de l'AMM, d'une demande de modification de l'AMM en conséquence.

Le CHMP ou le CMDh, selon le cas, peuvent être saisis par les titulaires d'une AMM, sur demande écrite, pour déterminer une date de référence pour l'UE ou pour une modification de la fréquence de soumission :

- « *pour des raisons de santé publique ;*
- *pour éviter la duplication d'évaluations ;*
- *par souci d'harmonisation internationale. »*

Le CHMP ou le CMDh, après consultation du PRAC, approuve ou rejette ces demandes.

Toutes modifications sont rendues publiques par l'EMA et les titulaires de l'AMM procèdent à une demande de modification de l'AMM en conséquence.

L'EMA publie les dates de référence pour l'UE et les fréquences de soumission des PSURs sur le portail web européen.

Toutes modifications de l'AMM concernant les dates et la fréquence de transmission prennent effet six mois après la date de publication.

***b. Evaluations des PSURs (Directive 2010/84/UE Art.107 quinquies, sexies, septies, octies et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.28).***

L'évaluation des PSURs a pour but de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ou le rapport bénéfices/risques des médicaments ont changé. Pour l'évaluation des PSURs il faut distinguer les différents cas de figure :

- Evaluation classique du médicament en procédure centralisée
- Evaluation unique pour plusieurs médicaments avec la ou les mêmes substances actives dont aucune AMM obtenue en procédure centralisée
- Evaluation unique pour plusieurs médicaments avec la ou les mêmes substances actives dont au moins une AMM obtenue en procédure centralisée
- Evaluation classique du médicament ayant obtenu l'AMM avec une autre procédure que la centralisée

**Evaluation classique du médicament en procédure centralisée**

Lorsque les médicaments ont une AMM obtenue par procédure centralisée, l'évaluation des PSURs est effectuée par un rapporteur désigné par le PRAC. Ce dernier rédige un rapport d'évaluation sous les soixante jours après réception du PSUR. Il travaille en collaboration avec le rapporteur nommé par le CHMP lors de la demande d'AMM ou avec l'Etat membre de référence. Le rapport d'évaluation est transmis au PRAC et à l'EMA, qui le transmet elle-même au titulaire de l'AMM.

Sous trente jours suivant cette transmission, il est possible pour le titulaire de l'AMM et les membres du PRAC de présenter des observations à l'EMA ou au rapporteur.

A la réception de ces observations, le rapporteur a quinze jours pour actualiser son rapport d'évaluation en tenant compte des observations et le transmettre au PRAC. Celui-ci pourra, lors de sa réunion suivante, l'adopter avec ou sans modifications supplémentaires et émettre une recommandation qui mentionnera les positions divergentes avec leurs motifs s'il a lieu. Ce rapport d'évaluation adopté et la recommandation seront intégrés dans le répertoire et transmis au titulaire de l'AMM par l'EMA.

Si la recommandation indique des mesures concernant l'AMM, dans les trente jours suivant la réception du rapport adopté et de la recommandation du PRAC, le CHMP doit examiner le rapport et donner un avis quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait de l'AMM avec un calendrier de mise en œuvre. Si l'avis du CHMP diffère de la recommandation du PRAC, le CHPM doit annexer à son avis, une explication scientifique justifiant ces divergences, et la recommandation.

Si l'avis du CHMP indique qu'une mesure réglementaire portant sur l'AMM est nécessaire, c'est la Commission qui adopte une décision modifiant retirant ou suspendant l'AMM. La Commission peut adopter une décision sur la mise en œuvre de conditions ou de restrictions si l'avis en recommande (**Directive 2010/84/UE Art.127 bis**). Si l'avis de la Commission diffère de celui du CHMP, une annexe à la décision expliquera cela.

Toutes les recommandations, avis et décisions finals sont mis à disposition du public via le portail web européen.

#### Evaluation unique pour plusieurs médicaments avec la ou les mêmes substances actives dont aucune AMM obtenue en procédure centralisée

Lorsque des médicaments sont autorisés dans plusieurs Etats membres, et contiennent la ou les mêmes substances actives, une évaluation unique des PSURs est possible si ceux-ci on fait l'objet d'une harmonisation de la date de référence pour l'UE et de la fréquence de soumission des PSURs.

Cette évaluation unique est réalisée par un Etat membre désigné par le CMDh. Ce dernier tient compte d'un éventuel Etat membre de référence si l'une des AMM a été obtenue par DCP ou MRP.

Un rapport d'évaluation est rédigé par l'Etat membre choisi, dans les soixante jours à compter de la réception des PSURs. Ce rapport est soumis aux Etats membres concernés ainsi qu'à l'EMA qui le transmet au titulaire de l'AMM.

A compter de la réception de ce rapport d'évaluation, les Etats membres et le titulaire de l'AMM ont trente jours pour présenter des observations à l'EMA et à l'Etat Membre.

Suite à la réception d'observation, l'Etat membre a quinze jours pour actualiser son rapport en tenant compte. Une fois actualisé, il transmet le rapport au PRAC, qui lors

de la réunion suivante adopte le rapport avec ou sans modification et émet une recommandation qui mentionnera les positions divergentes avec leurs motifs s'il y a lieu.

L'EMA intègre le rapport d'évaluation et la recommandation au répertoire et les transmet au titulaire de l'AMM.

Suite à l'examen du rapport du PRAC sous trente jours à compter de sa réception, le CMDh prend position sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des AMMs en question avec un calendrier pour la mise en œuvre de cette position.

Soit les Etats membres représentés au CMDh tombent d'accord sur les mesures à prendre, au quel cas le président du CMDh prend acte de cet accord et le transmet au titulaire ainsi qu'aux Etats membres. Ces derniers prennent les mesures nécessaires pour la mise en œuvre de la position (maintien, modification, suspension, retrait) des AMMs concernées conformément au calendrier prévu.

Si modification il y a, le titulaire de l'AMM devra soumettre une demande appropriée de modification aux autorités compétentes avec un RCP et une notice actualisés suivant le calendrier prévu pour sa mise en œuvre.

Soit l'accord par consensus n'est pas atteint, c'est la position de la majorité qui est communiquée à la Commission. C'est cette dernière qui prendra la décision finale.

Lorsque l'accord conclu ou la position de la majorité au sein du CMDh diffère de la recommandation du PRAC, le CMDh joint à sa position finale, une explication scientifique justifiant les différences ainsi que la recommandation. De même, si l'avis de la Commission diffère de celui du CMDh une annexe au projet expliquera cela.

#### Evaluation unique pour plusieurs médicaments avec la ou les mêmes substances actives dont au moins une AMM obtenue en procédure centralisée

L'évaluation se déroule de la même manière que lorsqu'aucune AMM n'est concernée par la procédure centralisée, excepté que l'évaluation unique n'est pas réalisée par un Etat membre mais par un rapport désigné par le PRAC. C'est donc ce rapporteur qui rédige le rapport sous les soixante jours, qui l'actualise en fonction des observations transmises par les Etats membres et le titulaire et qui le soumet au PRAC.

Ce rapport ainsi que la recommandation du PRAC qui en découlera, seront également intégrés au répertoire et transmis au titulaire par l'EMA.

Dans le cas présent, c'est le CHMP qui examine le rapport du PRAC dans les trente jours suivant la réception. Cet examen mène à un avis du CHMP tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des AMMs concernées avec un calendrier pour la mise en œuvre.

Lorsque l'avis du CHMP diffère de la recommandation du PRAC, le CHMP joint à son avis, une explication scientifique justifiant les différences ainsi que la recommandation.

Sur la base de l'avis du CHMP, la Commission adopte une décision adressée aux Etats membres contenant les mesures à prendre concernant les AMMs délivrées par ces derniers et concernées par la procédure. Cela vaut pour les AMM non centralisées.

De plus, si dans l'avis du CHMP une mesure réglementaire portant sur l'AMM est nécessaire, la Commission adopte une décision modifiant, suspendant ou retirant les AMMs centralisées concernées par procédure. Elle peut également adopter une décision sur la mise en œuvre de conditions ou de restrictions si l'avis en recommande (**Directive 2010/84/UE Art.127 bis**).

Toutes les recommandations, avis et décisions finals sont mis à disposition du public via le portail web européen.

Après évaluation unique toute mesure découlant devrait être adoptée selon une procédure de l'UE produisant un résultat harmonisé.

### Evaluation classique du médicament ayant obtenu l'AMM avec une autre procédure que la centralisée

Les autorités compétentes évaluent les PSURs et décident de la mise en place de mesure concernant l'AMM du médicament en question. Il peut-être décidé de maintenir, modifier, suspendre ou retirer l'AMM.

Ce chapitre remet au clair le processus d'évaluation des PSURs avec en plus le système d'évaluation unique pour une simplification du travail au niveau européen et éviter la duplication des tâches. Néanmoins, le fait d'avoir une évaluation unique provoque une perte de confrontation de point de vue entre les différentes autorités évaluant ces rapports<sup>29</sup>.

### **3. Surveillance des Etudes post autorisation non interventionnelles (Directive 2010/84/UE Art.107 quaterdecies, quindecies, sexdecies, sepdecies, octodecies et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.28 ter).**

Ces études qui consistent à la collecte d'informations de sécurité auprès des professionnels de la santé et des patients, sont initiées, gérées ou financées par le titulaire, elles peuvent être réalisées à titre volontaire ou pour respecter les obligations assortissant une AMM vu précédemment. Elles garantissent comme toutes les études les droits et le bien-être des participants.

Elles ne peuvent promouvoir l'utilisation d'un médicament.

---

<sup>29</sup> Association Internationale de la Mutualité (AIM), Health Action International (HAI) Europe, European Social Insurance Platform (ESIP), Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), position conjointe, juin 2009 « proposition de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : destructurantes »

Les professionnels de la santé sont rémunérés sur le temps passé et les dépenses effectuées dans le cadre de l'étude.

Le protocole, les rapports sur l'avancement de l'étude peuvent être soumis aux autorités compétentes des Etats membres où celle-ci se déroule, cela sur demande de l'autorité nationale compétente. Le rapport final est fourni par le titulaire de l'AMM dans les douze mois après la fin de l'étude à ses mêmes autorités.

C'est le titulaire de l'AMM qui tout le long de l'étude, supervise et examine les données fournies ainsi que leur incidence sur le rapport bénéfice/risque du médicament. Si de nouvelles informations influencent ce même rapport, elles doivent être communiquées aux autorités compétentes de l'Etat dans lequel le médicament est autorisé. Toutes ces informations seront disponibles dans le PSUR.

De même que pour les PSURs, l'évaluation du rapport bénéfice/risque par les laboratoires eux-mêmes peut ne pas être objective. En effet, cela peut responsabiliser les firmes pharmaceutiques mais aussi les pousser à une rétention d'information, une diffusion tardive ou une déformation de l'information si celle-ci n'est pas en leur faveur.

Concernant les études post autorisation sur obligation, le titulaire de l'AMM soumet un projet de protocole d'étude au PRAC, ou à l'autorité nationale compétente dans le cas où l'étude doit être réalisée dans un seul Etat membre qui en a fait la demande.

Soixante jours après cette soumission, l'autorité nationale compétente ou le PRAC selon le cas, soit approuve le projet de protocole ou conteste de manière motivée et détaillée s'il estime que soit l'étude permet de promouvoir l'utilisation du médicament, soit que la conception de l'étude ne respecte pas les objectifs poursuivis. Ils peuvent également, si le cas se présente, indiquer au titulaire de l'AMM que l'étude est un essai clinique qui relève de la directive 2001/20/CE.

L'étude ne peut démarrer qu'une fois l'approbation écrite obtenue du PRAC ou de l'autorité nationale compétente. Si le titulaire obtient l'approbation, il transmet le protocole aux autorités compétentes des Etats membres dans lesquels l'étude est programmée.

Suite à cela, il peut commencer l'étude en suivant le protocole approuvé. Toute modification sera, avant tout mise en œuvre, à soumettre et à faire approuver par le PRAC ou l'autorité nationale compétente selon le cas. Une fois l'approbation obtenue le titulaire en informe les Etats membres dans lesquels l'étude a lieu.

Ensuite, après la fin de l'étude, le titulaire a douze mois pour soumettre un rapport final à l'autorité nationale compétente ou au PRAC, à moins que ces derniers n'aient octroyé une dérogation écrite. Il envoie son rapport final par voie électronique accompagné d'un résumé des résultats.

Le titulaire évalue les résultats de l'étude, si ceux-ci ont une incidence sur l'AMM, le titulaire devra déposer une demande de modification si nécessaire aux autorités nationales compétentes.

En fonction des résultats et après consultation du titulaire de l'AMM, le PRAC peut émettre des recommandations justifiées avec les positions divergentes et leur explication s'il a lieu.

Pour les AMMs centralisées, si des recommandations tendent à la modification, à la suspension ou au retrait de l'AMM d'un médicament, le CHMP soumet un avis en tenant compte des recommandations du PRAC, avec en annexe les explications justifiées scientifiques si l'avis diffère des recommandations mais c'est la Commission qui adopte une décision finale.

Pour les autres AMMs, si des recommandations tendent à la modification, à la suspension ou au retrait de l'AMM d'un médicament autorisé dans les Etats membres, ces derniers représentés au CMDh s'accordent sur une décision en tenant compte des recommandations et en fixant les délais d'application.

Si l'accord au sein du CMDh est obtenu par consensus, le président prend acte et le communique au titulaire mais également aux Etats membres. Ceux-ci prennent des mesures pour l'application de la décision, en respectant le délai de mise en œuvre. L'accord aura en annexe des explications scientifiques s'il diffère des recommandations du PRAC.

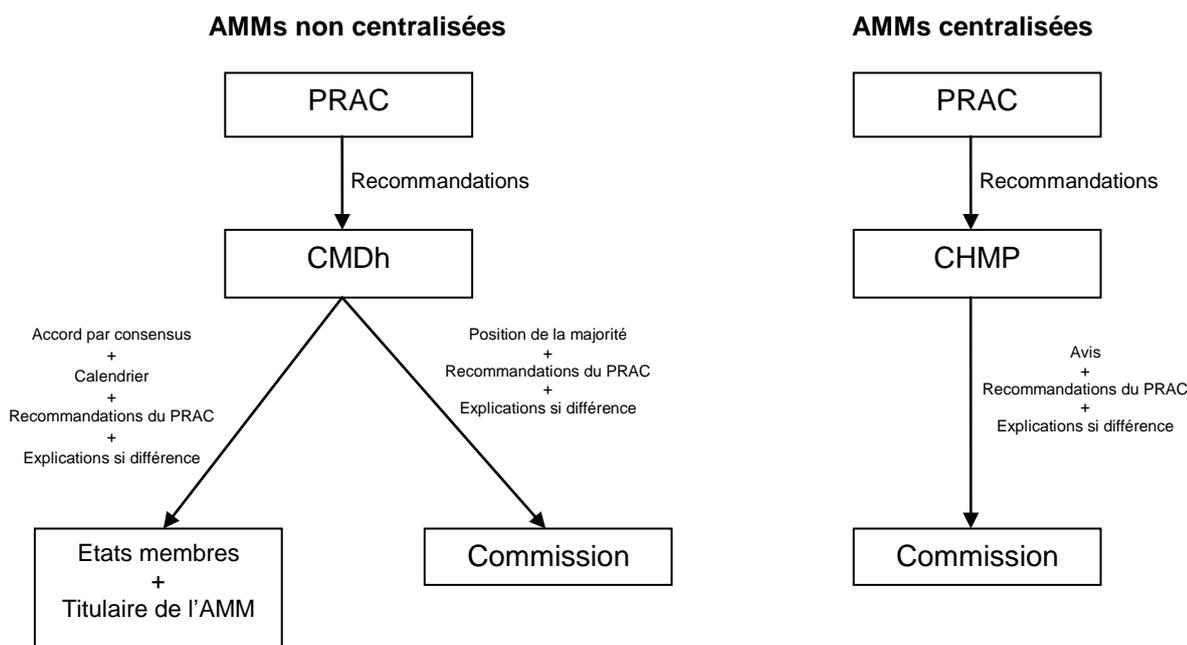
Si la décision de l'AMM est une modification, le titulaire dépose une demande de modification aux autorités compétentes avec une notice et un RCP actualisé, suivant le calendrier convenu.

L'accord est rendu public sur le portail web européen.

Si l'accord par consensus n'est pas atteint c'est la position de la majorité qui sera transmise à la Commission, avec en annexe des explications scientifiques si la position diffère des recommandations du PRAC. C'est la Commission qui prendra la décision finale.

La procédure de mise en place des études post-autorisation obligatoire est bien encadrée à chaque étape. Cependant, concernant les résultats et ce qu'ils impliquent, on constate bien que le PRAC, qui est l'organe de la pharmacovigilance, n'a pas l'autorité qu'il devrait. En effet, il ne fait qu'évaluer et soumettre des recommandations, qui plus est après consultation du titulaire de l'AMM, il n'a pas de pouvoir décisionnel alors qu'il est concrètement dans son domaine.

En résumé,



#### **4. Détection des signaux (Directive 2010/84/UE Art.107 nonies et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.28 bis).**

Pour tous les médicaments et quelque soit la procédure d'obtention d'AMM, l'EMA en collaboration avec les Etats membres ou les autorités nationales compétentes en collaboration avec l'EMA, surveillent les résultats des plans de gestion des risques, des études post autorisation, des conditions assortissant l'AMM, ainsi que les informations consignées dans la base de données Eudravigilance afin de savoir si de nouveaux risques sont apparus ou s'ils se sont modifiés ou ont une incidence sur la balance bénéfique/risque et évaluent la mise à jour du système de gestion des risques.

L'apparition de risques, le changement de risques existants ou de la balance bénéfique /risque sont analysés par le PRAC qui définit des priorités. S'il estime que des mesures sont nécessaires, toutes mesures concernant l'AMM et l'évaluation des signaux seront effectuées selon un calendrier qui tiendra compte de la gravité du problème ainsi que de son étendue.

L'EMA, les autorités nationales compétentes et les titulaires d'AMM s'informent mutuellement de tous ces changements (apparition de risques, changement de risque existant ou de la balance bénéfique /risque) lorsqu'ils sont constatés.

Les Etats membres, dans le cas des AMMs obtenues autres que par procédure centralisée, veillent à ce que les titulaires d'AMM signalent ces changements aux autorités nationales compétentes lorsqu'ils apparaissent.

La détection des changements et des signaux aux laboratoires pharmaceutiques est une « responsabilisation » de ces derniers sur le suivi des effets indésirables de leurs médicaments mais les met également dans une situation de conflit d'intérêt<sup>30</sup>.

## **5. Procédure d'urgence de l'UE (Directive 2010/84/UE Art.107 decies, undecies, duodecies, terdecies et Règlement (UE) n°1235/2010 Art.20).**

La nouvelle directive décrit une marche à suivre en cas d'urgence pharmaceutique appelée procédure d'urgence. Cette dernière peut être lancée, quand des mesures d'urgence s'avèrent nécessaires, suite à une évaluation de données de pharmacovigilance.

Les initiateurs sont soit un Etat membre ou la Commission selon le cas et ils la déclenchent lorsqu'ils se trouvent dans les situations de suspension ou retrait d'une AMM, d'interdiction de la délivrance d'un médicament ou en cas de refus du renouvellement d'une AMM. Mais encore, à la réception d'une information par un titulaire d'une AMM, qui a interrompu la mise sur le marché du médicament ou a pris des dispositions pour faire retirer l'AMM ou envisage de le faire, en raison d'inquiétudes sur la sécurité du médicament et lors d'un signalement d'une nouvelle contre-indication, réduction de dosage recommandé ou restriction des indications.

Ils en informent les autres Etats membres, l'EMA et la Commission.

L'EMA vérifie si le problème ne concerne que le médicament ou s'il concerne tous les médicaments de la même gamme ou de la même classe thérapeutique. Si tel est le cas elle élargit l'objet de la procédure. Elle vérifie également si le médicament en question est autorisé dans plusieurs Etats membres. S'il ne concerne qu'un Etat membre c'est ce dernier qui traitera le problème. Si le médicament est autorisé dans plusieurs Etats, l'EMA en avertit l'initiateur de la procédure.

L'Etat membre doit donner à l'EMA toutes les informations scientifiques ou évaluations pertinentes qu'il détient.

La mise en route de la procédure est signalée au titulaire par l'EMA ou l'Etat membre.

S'il est question de protection de la santé publique, un Etat membre peut suspendre l'AMM et interdire l'utilisation d'un médicament sur son territoire jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise. Toutefois, il informe des raisons de son choix, l'EMA, la Commission et les autres Etats membres.

---

<sup>30</sup> Association Internationale de la Mutualité (AIM), Health Action International (HAI) Europe, European Social Insurance Platform (ESIP), Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), position conjointe, juin 2009 « proposition de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : destructurantes »

Lorsque la procédure touche plusieurs Etats membres :

La Commission peut à tout moment de la procédure, demander aux Etats membres, où le médicament est autorisé, de prendre des mesures provisoires. Si les médicaments concernés ont des AMMs centralisées c'est la Commission elle-même qui peut à tout moment prendre des mesures temporaires.

L'EMA, une fois informée, publie sur le portail web européen un avis portant sur le lancement de la procédure. Cet avis peut être retranscrit sur les portails web nationaux par les Etats membres. Cet avis contient :

- Les médicaments et les substances actives mis en cause,
- Les droits des titulaires, les professionnels de la santé et le public de communiquer à l'EMA toute information en lien avec la procédure,
- La marche à suivre pour donner, transmettre ces informations.

Le PRAC évalue la situation donnée, son rapporteur travaille en collaboration avec le rapporteur nommé par le CHMP (lors de la PC) et l'Etat membre de référence (MRP et DCP) pour les médicaments concernés. Le titulaire peut soumettre des commentaires par écrit.

Une audition publique peut être organisée par le PRAC selon l'urgence de la situation, l'ampleur et la gravité du problème. Ces auditions publiques contribuent à plus de transparence.

Les modalités de ces auditions sont définies par l'EMA et sont annoncées via le portail web européen avec les modalités de participation. Lors de ces auditions l'effet thérapeutique du médicament est pris en compte. Lorsqu'une personne ou le titulaire détient des informations confidentielles en rapport avec l'objet de la procédure et souhaite les transmettre, il peut demander une audition non publique avec le PRAC.

Le PRAC a soixante jours, à compter de la communication de toutes les informations, pour émettre une recommandation, mentionnant les positions divergentes et leurs motifs. Ce délai peut être écourté selon l'urgence et sur proposition du président du PRAC.

*« La recommandation préconise l'une des conclusions suivantes, ou toute combinaison de celles-ci :*

*a) aucune autre action ou évaluation n'est requise au niveau de l'Union ;*

*b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait procéder à une nouvelle évaluation des données et assurer le suivi des résultats de cette évaluation ;*

*c) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait, en qualité de promoteur, faire réaliser une étude de sécurité post autorisation et assurer l'évaluation du suivi des résultats de cette étude ;*

*d) les États membres ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait prendre des mesures visant à réduire les risques au minimum ;*

*e) l'autorisation de mise sur le marché concernée devrait être suspendue ou retirée, ou ne devrait pas être renouvelée ;*

*f) l'autorisation de mise sur le marché devrait être modifiée. »*

Si ce sont des mesures visant à réduire les risques (point *d*)) la recommandation spécifie les mesures et conditions ou restrictions auxquelles l'AMM devrait être soumise. Si ce sont des modifications ou des ajouts (point *f*)) d'informations sur le RCP, la notice ou l'emballage, la recommandation propose un libellé de ces informations ainsi que l'emplacement de ce dernier sur les supports concernés (RCP, notice, emballage).

Si aucun des médicaments faisant l'objet de la procédure ne possède une AMM centralisée, c'est le CMDh qui procède à l'examen de la recommandation du PRAC dans les trente jours à compter de sa réception. Le CMDh prend position (maintien, modification, suspension, retrait ou refus de renouvellement de l'AMM) et fixe un calendrier de mise en œuvre. En cas d'urgence et sur proposition du président du CMDh le délai peut être écourté.

Si l'accord est obtenu par consensus, le président prend acte de l'accord et le transmet au titulaire et aux Etats membres. Ces derniers adoptent des mesures pour mettre en œuvre la position conformément au calendrier prévu. Si une modification est convenue le titulaire de l'AMM devra soumettre aux autorités nationales compétentes une demande de modification avec l'actualisation du RCP et de la notice dans les temps prévus par le calendrier de mise en œuvre.

Si un accord ne peut être atteint c'est la majorité qui l'emporte et qui est communiquée à la Commission. Cette dernière prendra la décision finale. Si la décision diffère de la position du CMDh, la Commission joint une annexe avec les explications de cette différence.

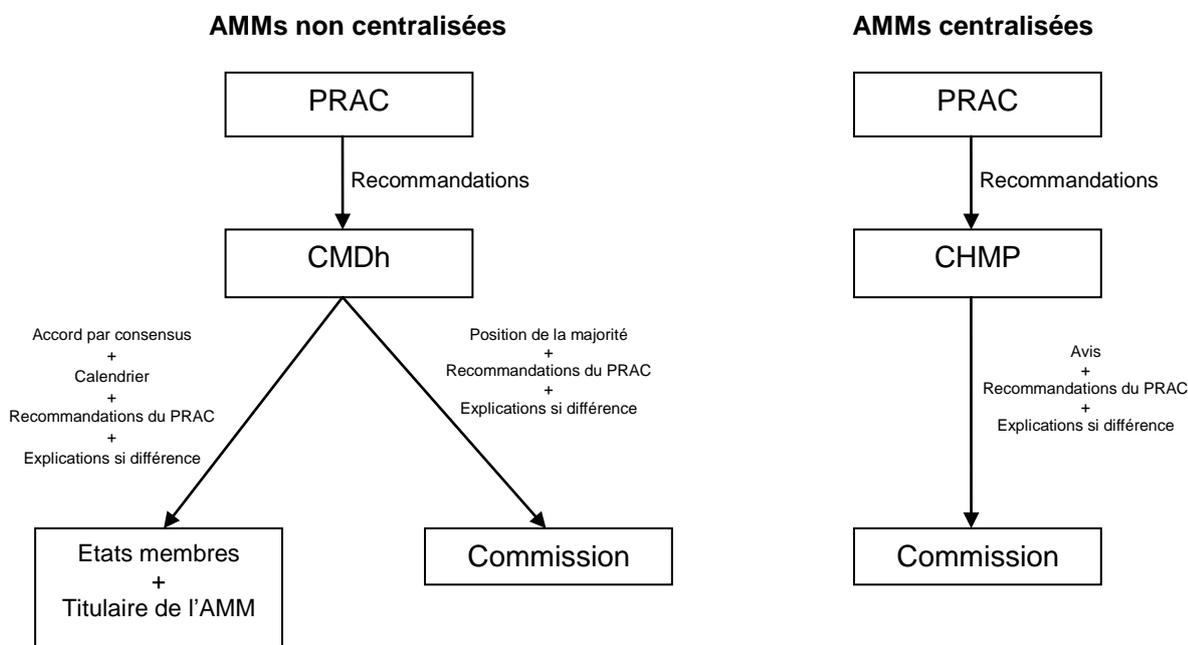
Si l'accord conclu au sein du CMDh ou la position de la majorité diffère de la recommandation du PRAC, une annexe est jointe avec les explications scientifiques justifiant ces différences.

Si maintenant l'un des médicaments concerné par la procédure possèdent une AMM centralisée, c'est le CHMP qui procède à l'examen de la recommandation du PRAC sous trente jours et rend un avis. S'il s'agit d'une position urgente, le délai peut être écourté sur proposition du président du CHMP. Si l'avis du CHMP diffère de la recommandation du PRAC, il joint une annexe avec l'explication scientifique de ses différences.

Sur l'avis du CHMP, la Commission adopte une décision et la transmet aux Etats membres avec les mesures à prendre concernant l'AMM délivrées par les Etats membres et concernés par la procédure. Cela vaut pour les AMM non centralisées.

Si une mesure réglementaire est nécessaire la Commission adopte une décision visant à modifier, suspendre, retirer ou refuser le renouvellement d'une AMM centralisée soumise à la procédure. Elle peut également adopter une décision sur la mise en œuvre de conditions ou de restrictions si l'avis en recommande (**Directive 2010/84/UE Art. 127 bis**).

Pour résumer,



Toutes les informations qui concernent les conclusions finales des évaluations, les procédures d'urgence, les recommandations, avis et décisions sont diffusées par l'EMA via le portail web européen.

La procédure d'urgence permet d'avoir une pharmacovigilance active réagissant rapidement au problème de santé publique. Néanmoins, d'après la Mission commune d'information sur le Médiateur il existe deux dysfonctionnements dans cette procédure.

Tout d'abord, il y a une « *disparition du caractère automatique de la procédure d'expertise au niveau européen en cas de retrait, suspension ou modification de l'AMM d'un médicament dans les Etats membres* »<sup>31</sup>. En effet, en l'absence de caractère d'urgence expressément souligné, la procédure d'urgence n'est pas déclenchée et les autres Etats où le produit est autorisé seront privés de l'information.

Ensuite, lors du retrait volontaire d'un médicament du marché d'un Etat membre par son titulaire, aucune procédure européenne ne permet de vérifier si ce retrait ne cache pas en réalité un problème de sécurité.

<sup>31</sup> Marie-Thérèse Hermange au nom de la Mission commune d'information sur le Médiateur, 11 juin 2011, « *La réforme du système du médicament, enfin (Rapport)* »

# CONCLUSION

Le système de pharmacovigilance européen analysé en 2006 par la Commission, s'est vu entièrement revu par ces deux textes législatifs.

Sa mise en place a demandé beaucoup de temps et de réflexion en commençant par le « *planning for implementation of the New Legislation on pharmacovigilance* » document datant de janvier 2011, qui nous présente comment l'EMA a préparé la mise en place de la nouvelle législation, en créant un projet avec à sa tête un comité rassemblant la Commission, EMA et les Etats membres, et intégrant six groupes de travail rassemblant l'EMA et un Etat membre représentatif pour chaque sujet important de la nouvelle réglementation (PSURs, inspections, notification d'effet indésirable, études post autorisation de sécurité et efficacité, comités, transparence et communication)<sup>32</sup>.

Le but de ce projet étant de déterminer sur les dix huit mois suivant l'adoption de cette nouvelle réglementation, le travail à faire et les priorités pour cette mise en oeuvre, ainsi que la chronologie des tâches à effectuer.

Ce planning a été publié avec comme annexe « *European Medicines Agency and Member States Joint Implementation Check-list* » qui comme son nom l'indique est une check-list facilitant le planning pour l'implémentation. Elle rassemble les activités qui sont à entreprendre, le référentiel associé, la priorité (implémentation pour mi-2012 et après mi-2012), les personnes impactées (EMA, Commission, Etats membres), les articles de la nouvelle réglementation responsable de cette action.

Par la suite, en septembre 2011, l'EMA a publié le « *Concept paper* » pour une consultation publique permettant d'avoir les retours des différentes parties concernées, sur une ébauche des mesures proposées par la Commission permettant l'implémentation de la nouvelle réglementation<sup>33</sup>. Ces ébauches de mesures ont été faites grâce aux équipes du projet que mène l'EMA. Ce document décrit l'envergure et le contenu (détails techniques) des mesures d'implémentation prioritaires qui sont :

Dans un premier temps, le contenu et les procédures de maintenance du dossier permanent de pharmacovigilance gardé par le titulaire de l'AMM.

Ensuite, les exigences minimales requises pour la qualité et les performances du système de pharmacovigilance, des autorités nationales compétentes, de l'EMA et des titulaires d'AMM. De même pour le suivi des données dans la base de données Eudravigilance pour déterminer s'il y a des nouveaux risques ou des risques qui ont changé. Puis l'utilisation de terminologie, formats et standards conventionnés internationaux pour des activités de pharmacovigilance performantes.

---

<sup>32</sup> EMA 31 janvier 2011 « *planning for implementation of the New Legislation on Pharmacovigilance* »

<sup>33</sup> European Commission 8 septembre 2011 « *the concept paper submitted for public consultation* »

Enfin, Le format et le contenu des déclarations d'effet indésirable suspecté, par transmission électronique, par les titulaires d'AMM et les Etats membres ainsi que le format et le contenu des PSURs électroniques, des plans de gestion des risques et des protocoles, résumés et rapports d'études finaux pour les études de sécurité post autorisation.

Le « *Concept paper* » permet d'avoir les détails techniques et concrets mais surtout voir le poids de travail et d'investissement engendrés sur ces sujets.

Le « *plan for implementation of the pharmacovigilance legislation by European Medicines Agency* » document publié en février 2012 permet de donner une idée de comment vont se dérouler les changements au sein de l'EMA et surtout leur chronologie de mise en place<sup>34</sup>. Ce document montre que la plupart des changements s'effectueront en commençant par les AMMs centralisées et annonce l'apparition de bonne pratique de pharmacovigilance (good pharmacovigilance practice (GVP)) courant 2012 dont les ébauches des sept premiers modules (sur les seize) ont été publiées en même temps, pour une consultation publique. Ils portent sur :

- Module I : pharmacovigilance systems and theirs quality systems
- Module II : pharmacovigilance system master file
- Module V: risk management systems
- Module VI : management and reporting of adverse reactions to medicinal products
- Module VII : periodic safety update report
- Module VIII : post autorisation safety studies
- Module IX : signal management

Ces modules seront définitivement achevés pour juillet 2012, ils permettront de clarifier les différentes tâches et la manière dont il faut procéder pour ces dernières.

Concernant la période transitionnelle, l'EMA a publié un document question /réponse émanant de la Commission afin que les titulaires d'AMM sachent comment procéder si leurs dossiers se retrouvent en phase transitionnelle.

Le système de pharmacovigilance est donc actuellement en pleine métamorphose, d'ici quelques mois le nouveau système sera effectif. Néanmoins, il ne le sera pas dans tous les domaines car l'ampleur de la tâche est trop grande et coûteuse, surtout pour les laboratoires pharmaceutiques dont la charge de travail est conséquente et dont le budget ne suit pas forcément. En effet, la mise en place ou la délégation à une société sous traitante est chère, ce qui risque de compromettre le développement des petits laboratoires, le budget pour la mise en place du logiciel permettant de transmettre les notifications d'effet indésirable à la base de données Eudravigilance étant très conséquent. Le bon fonctionnement de ce nouveau système prendra un certain temps et une aide importante devra être apportée par le biais de documents tels que les bonnes pratiques de pharmacovigilance.

---

<sup>34</sup> EMA, 2 février 2012, « *plan for implementation of the pharmacovigilance legislation by the european medicines agency* »

Néanmoins, la rationalisation du processus décisionnel grâce aux différentes procédures mises en place permettra une harmonisation du système dans toute l'UE et un perfectionnement de celui-ci.

Ensuite, la création du PRAC, permettra une meilleure analyse des données de pharmacovigilance et une meilleure orientation des décisions au sein de l'UE si ses recommandations sont suivies, n'ayant pas de pouvoir décisionnel.

D'autre part, l'objectif de plus de transparence et de communication envers le public et les professionnels de la santé pourra être atteint grâce aux portails web si ces derniers se montrent faciles d'accès et compréhensibles pour le lecteur. Ces portails permettront également une remontée plus facile des effets indésirables et donc plus de données exploitables sur la sécurité du médicament concerné, tout comme avec les études post-autorisation. De plus, une valorisation du patient est induite avec la possibilité pour ce dernier de notifier un effet indésirable directement aux agences, il participe ainsi au système et possède un véritable rôle d'acteur.

Nous verrons d'ici les prochaines années si ce nouveau système tient ses promesses : clarifier et faciliter la tâche en matière de pharmacovigilance pour les laboratoires, obtenir une meilleure surveillance des effets indésirables, une meilleure collaboration entre les agences nationales, une meilleure communication et enfin une meilleure sécurité des médicaments avec un système de pharmacovigilance européen harmonisé et plus performant.

# BIBLIOGRAPHIE

## - site internet

EMA :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000258.jsp&mid=WC0b01ac05800241de](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp&mid=WC0b01ac05800241de)

Europa :

[http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm)

Afssaps :

[http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)

## - textes

- Eurasanté, 2006, « *La pharmacovigilance* »
- OMS, octobre 2004, « *pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments* »
- European Commission, 15 mars 2006, « *Commission Public Consultation : An Assessment of the Community System of Pharmacovigilance* »
- Eudralex, Septembre 2008, « *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products In The European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*»
- European Commission, 10 décembre 2008 « *Impact Assessment* »
- European Commission, 10 décembre 2008 « *proposition de Directive du Parlement Européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain* »
- European Commission, 10 décembre 2008 « *proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil 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*»
- Fraunhofer Institute Systems and Innovation Research, 25 January 2006, « *Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance Final Report – Final version* »

- « *RÈGLEMENT (UE) N o 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 o 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 o 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante* »
- « *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 aux médicaments à usage humain* »
- « *DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain* »
- « *RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments* »
- Les assises du médicament mars 2011 direction générale de la santé : « *directive et règlement sur la pharmacovigilance* »
- Afssaps janvier 2011 « *la nouvelle législation communautaire relative à la pharmacovigilance publié le 15 décembre 2010* »
- La revue Prescrire, juin 2008, page 461 « *Pharmacovigilance : un projet inacceptable de la commission européenne* »
- Association Internationale de la Mutualité (AIM), Health Action International (HAI) Europe, European Social Insurance Platform (ESIP), Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), position conjointe, juin 2009 « *proposition de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : destructurantes* »
- Marie-Thèrèse Hermange au nom de la Mission commune d'information sur le Mediator, 11 juin 2011, « *La réforme du système du médicament, enfin (Rapport)* »
- Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), analyse conjointe, octobre 2009 « *Pharmacovigilance en Europe : les propositions de la Commission, européenne mettent la population en danger* »
- Collectif Europe et Médicament, International Society of Drug Bulletins (ISDB), Health Action International (HAI) Europe, communiqué de presse

conjoint, 7 décembre 2010 « *proposition finales relatives à la pharmacovigilance : quelques progrès, mais une occasion manquée de réellement renforcer la sécurité des patients* »

- Anne Laude, été 2011, les tribunes de la santé n° 31 p.17 à 19, focus, « *Droit : Amélioration de la Pharmacovigilance* »
- Mutualité Française, Département Politique des produits de santé, 24 mars 2011 « *Note récapitulative sur la directive et le règlement européens « Pharmacovigilance* » »
- European Commission 8 septembre 2011 « *the concept paper submitted for public consultation* »
- EMA 31 janvier 2011 « *planning for implementation of the New Legislation on Pharmacovigilance* »
- EMA 2 février 2012 « *plan for implementation of the pharmacovigilance legislation by the european medicines agency* »
- European Commission février 2012 « *Question and Answers on transitional arrangements concerning the entering into force of the new pharmacovigilance rules provided by Directive 2010/84/EU amending Directive 2001/83/EC and regulation (EU) No 1235/2010 Amending Regulation (EC) No 726/2004* »

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2011/2012

**Nom : LADEN**  
**Prénom : AMANDINE**

**Titre de la thèse :**

**NOUVELLE LEGISLATION SUR LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE EUROPEEN CONCERNANT LES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN. REGLEMENT (EU) n°1235/2010 ET DIRECTIVE 2010/84/EU.**

**Mots-clés : Pharmacovigilance européenne, Règlement (CE) n°726/2004, Règlement (EU) n°1235/2010, Directive 2001/83/CE, Directive 2010/84/EU.**

---

**Résumé :**

**Cette thèse traite de la nouvelle réglementation sur le système de pharmacovigilance européen entré en vigueur en juillet 2012 avec son lot de nouveautés telles que la notification des effets indésirables par les patients, la mise en place du PRAC, les procédures d'urgence, la clarification des tâches des titulaires d'AMM, l'apparition des AMMs sous conditions et autres.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme GRAS Hélène, Professeur des universités, en chimie thérapeutique à la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

**Assesseur(s) :** Mr SERGHERAERT Eric, Maître de conférences des universités, en droit pharmaceutique, à la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme ROLLAND Jacqueline, Pharmacien responsable affaires réglementaires, Bioprojet Pharma, Paris