

## Questions/Réponses

Questions faisant suite à la publication du décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

### 1. Système de pharmacovigilance

- 1.1. Nous devons déposer une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le dossier de demande doit-il inclure la description détaillée de notre système de pharmacovigilance ?
- 1.2. Pour les nouvelles demandes d'AMM ou pour les médicaments ayant fait l'objet d'une AMM octroyée avant la date d'entrée en vigueur de la nouvelle législation (le 21 juillet 2012 pour les procédures de RM ou DC et le 9 novembre 2012 pour la procédure nationale) ou pour lesquels la demande d'AMM a été faite avant ces dates, comment devons-nous introduire le dossier permanent du système de pharmacovigilance ?
- 1.3. Dans le cas de l'introduction du « dossier permanent du système de pharmacovigilance » par le dépôt d'une demande de modification de l'AMM, quel type de modification devons-nous soumettre ?
- 1.4. Les demandes de modification visant à introduire le dossier permanent du système de pharmacovigilance peuvent-elle être groupées ?

### 2. Personne responsable en pharmacovigilance

- 2.1. Nous avons un produit autorisé et commercialisé en France. Nous avons une personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance au niveau européen. La désignation d'un responsable de la pharmacovigilance en France est-elle également exigée ?
- 2.2. La personne de référence désignée en France doit-elle répondre à des obligations particulières ?

### 3. Plan de Gestion des Risques

- 3.1. Lors du dépôt d'une nouvelle demande d'AMM, un système de gestion des risques doit-il être fourni ?
- 3.2. Pour une AMM autorisée avant le 21 juillet 2012, un système de gestion des risques doit-il être soumis ?
- 3.3. Quel format doit être utilisé pour les plans de gestion des risques ?
- 3.4. Un Plan de Gestion des Risques est-il préparé par médicament ?
- 3.5. Qui doit rédiger le résumé des Plans de Gestion des Risques qui sera rendu public ?
- 3.6. L'octroi d'une AMM peut-il être conditionné par la mise en place d'un plan de Gestion des Risques ?

### 4. La déclaration des effets indésirables (EI)

- 4.1. La nouvelle réglementation en matière de pharmacovigilance prévoit la déclaration à la base de données européenne « Eudravigilance » par le titulaire de l'AMM des EI graves dans les 15 jours et des EI non graves dans les 90 jours à partir de leur réception. Ces dispositions sont-elles applicables à partir de juillet 2012 ?
- 4.2. Quelles sont les mesures transitoires préconisées jusqu'à l'entrée en vigueur des dispositions définitives concernant la déclaration des EI ?
- 4.3. Les dispositions du module VI des GVP, relatives à la déclaration des EI graves sont-elles applicables en France ?

### 5. Les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

- 5.1. A partir de quand la liste des dates de référence pour l'Union européenne (EURD liste) entre-t-elle en vigueur ?

- 5.2. Notre produit est un médicament générique autorisé en application de l'article 10, paragraphe 1 de la Directive 2001/83/CE, faut-il continuer à soumettre un PSUR jusqu'à l'entrée en vigueur de l'EURD liste ?
- 5.3. Notre produit est un médicament autorisé en application de l'article 10bis de la Directive 2001/83/CE, faut-il continuer à soumettre un PSUR jusqu'à l'entrée en vigueur de l'EURD liste ?
- 5.4. Notre produit est un médicament homéopathe enregistré en application de l'article 14 de la Directive 2001/83/CE, faut-il continuer à soumettre un PSUR jusqu'à l'entrée en vigueur de l'EURD liste ?
- 5.5. Notre produit est un médicament à base de plante enregistré en application de l'article 16 bis de la Directive 2001/83/CE, faut-il continuer à soumettre un PSUR jusqu'à l'entrée en vigueur de l'EURD liste ?
- 5.6. L'utilisation du nouveau format des PSUR est-elle obligatoire pour les médicaments autorisés en procédure nationale?
- 5.7. Pour les médicaments autorisés en procédure nationale, le dépôt du PSUR en France doit-il être accompagné de la synthèse des cas survenus en France ?
- 5.8. Quels sont les nouveaux délais de soumission des PSUR ?
- 5.9. La directive 2010/84/UE prévoit la soumission des PSUR par voie électronique à l'EMA, cela implique-t-il l'arrêt de la soumission des PSUR aux Etats membres?

## **6. Le renouvellement des autorisations de mise sur le marché (AMM)**

- 6.1. A partir de quelle date les nouvelles dispositions relatives au délai de soumission de mon dossier de renouvellement d'AMM s'appliquent-elles?
  - 6.2. A partir de quelle date les nouvelles dispositions relatives au contenu du dossier de renouvellement d'AMM s'appliquent-elles?
- 

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

- 1.1. **Nous devons déposer une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le dossier de demande doit-il inclure la description détaillée de notre système de pharmacovigilance ?**

Pour toute demande d'AMM déposée après le 21 juillet 2012 selon la procédure de reconnaissance mutuelle (RM) ou décentralisée (DC) et après le 9 novembre 2012 selon la procédure nationale, le dossier de demande doit désormais inclure un résumé décrivant le système de pharmacovigilance du futur titulaire de l'autorisation ou de l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique, lorsque le titulaire est différent de l'exploitant, et comprenant les éléments suivants :

- a) *Une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste que le futur titulaire de l'autorisation ou l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;*
- b) *L'Etat membre dans lequel la personne qualifiée réside et exerce ses activités ;*
- c) *Les coordonnées de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance ;*
- d) *Une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste que le futur titulaire de l'autorisation ou l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités qui lui incombent en matière de pharmacovigilance ;*
- e) *L'adresse du lieu de conservation du dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné*

La soumission du résumé du système de pharmacovigilance remplace la soumission de la description détaillée du système de pharmacovigilance.

- 1.2. **Pour les nouvelles demandes d'AMM ou pour les médicaments ayant fait l'objet d'une AMM octroyée avant la date d'entrée en vigueur de la nouvelle législation (le 21 juillet 2012 pour les procédures de RM ou DC et le 9 novembre 2012 pour la procédure nationale) ou pour lesquels la demande d'AMM a été faite avant ces dates, comment devons-nous introduire le dossier permanent du système de pharmacovigilance ?**

L'obligation de gérer et mettre à disposition le dossier permanent du système de pharmacovigilance doit être satisfaite au plus tard le 21 juillet 2015 pour les procédures de RM, DC et nationale et s'effectue par la soumission du résumé du système de pharmacovigilance :

- sur demande du directeur général de l'ANSM,
- lors d'une nouvelle demande d'AMM (cf. 1.1),
- lors de la demande de renouvellement (quelque soit le rythme) d'une AMM délivrée avant le 21 juillet 2012 selon la procédure de RM ou DC et le 9 novembre 2012 via la procédure nationale,
- par la soumission d'une demande de modification de l'AMM (cf 1.3)

### **1.3. Dans le cas de l'introduction du « dossier permanent du système de pharmacovigilance » par le dépôt d'une demande de modification de l'AMM, quel type de modification devons-nous soumettre ?**

Afin d'introduire le dossier permanent du système de pharmacovigilance, une demande de modification peut être déposée, au plus tard le 21 juillet 2015 :

- pour les AMM octroyées selon la procédure de RM ou DC, il s'agit d'une modification de type IA<sub>IN</sub>.
- pour les AMM octroyées selon la procédure nationale, et jusqu'à l'entrée en vigueur du règlement 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM au niveau national (soit le 4 août 2013), il s'agit d'une modification de type II.

### **1.4. Les demandes de modification visant à introduire le dossier permanent du système de pharmacovigilance peuvent-elle être groupées ?**

La possibilité de soumettre des demandes de modifications groupées s'applique aux modifications de type IA<sub>IN</sub>.

Cette possibilité ne s'applique pas pour les modifications de type II. Toutefois, l'ANSM accepte que les demandes de modifications de type II puissent faire l'objet d'un seul dossier déposé avec une lettre de couverture recensant l'ensemble des spécialités concernées; le montant de la quittance dépendra du nombre de spécialités concernées par la modification (soit par NL).

## **2. Personne responsable en pharmacovigilance**

### **2.1. Nous avons un produit autorisé et commercialisé en France. Nous avons une personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance au niveau européen. La désignation d'un responsable de la pharmacovigilance en France est-elle également exigée ?**

Depuis la publication du décret du 8 novembre 2012, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 en France doit obligatoirement disposer, sur le territoire national, des services d'une personne de référence en matière de pharmacovigilance rattachée à la personne qualifiée responsable pour les activités de pharmacovigilance. Cette personne peut être distincte ou non de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance au niveau européen.

### **2.2. La personne de référence désignée en France doit-elle répondre à des obligations particulières ?**

La personne de référence désignée en France doit être médecin ou pharmacien, elle doit résider et exercer son activité en France et doit justifier d'une expérience en matière de pharmacovigilance.

L'identité, la qualité et les coordonnées de cette personne de référence doivent être communiquées à l'ANSM dès sa nomination.

## **3. Les systèmes de gestion des risques**

### **3.1. Lors du dépôt d'une nouvelle demande d'AMM, un système de gestion des risques doit-il être fourni ?**

La soumission d'un système de gestion des risques est obligatoire pour toutes les nouvelles demandes d'AMM, y compris les demandes d'AMM génériques :

- depuis le 21 juillet 2012 pour les demandes d'AMM déposées selon la procédure de RM\* ou DC,
- depuis le 9 novembre 2012, pour les demandes d'AMM déposées nationalement.

Un plan de gestion des risques, au nouveau format, décrivant le système de gestion des risques qui sera mis en place pour le médicament concerné devra être soumis. (cf 3.3)

Pour les procédures de reconnaissance mutuelle ou de nouvelles vagues de reconnaissance mutuelle, déposées avant le 10 avril 2013, il est acceptable que le PGR ne soit pas soumis dans le dossier de

demande à condition que le futur titulaire de l'AMM s'engage à déposer une variation dans les deux mois suivants la fin de la procédure.

### **3.2. Pour une AMM autorisée avant le 21 juillet 2012, un système de gestion des risques doit-il être soumis ?**

Pour les AMM délivrées avant le 21 juillet 2012, le dépôt systématique d'un système de gestion des risques n'est pas requis. Toutefois, le directeur général de l'ANSM peut exiger du titulaire de cette autorisation la mise en place d'un système de gestion des risques, accompagné de la description détaillée de ce système lorsqu'il a des préoccupations quant aux risques dans un délai qu'il détermine.

### **3.3. Quel format doit être utilisé pour les plans de gestion des risques ?**

Le nouveau format des plans de gestion des risques est décrit dans le règlement d'exécution UE n°520/2012 du 19 juin 2012 de la Commission européenne et les bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance, module V, (Good Vigilance Practices (GVP)).

L'utilisation de ce nouveau format est obligatoire pour toutes les demandes d'AMM, déposées à partir du 10 janvier 2013, quelle que soit la procédure d'enregistrement (RM, DC ou nationale). Le nouveau format des plans de gestion des risques devrait être disponible prochainement sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

### **3.4 Un Plan de Gestion des Risques est-il préparé par médicament ?**

Selon les bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance, module V, tous les médicaments d'un même titulaire d'AMM, contenant la même substance active doivent être inclus dans un même PGR. Certaines sections du plan de gestion des risques peuvent toutefois être déclinées par médicament, si nécessaire, notamment, pour le résumé du Plan de Gestion des Risques.

### **3.5 Qui doit rédiger le résumé des Plans de Gestion des Risques qui sera rendu public ?**

Le titulaire de l'AMM soumet aux autorités compétentes une proposition du résumé du Plan de Gestion des Risques, qu'il rédige selon les recommandations du nouveau format des Plans de Gestion des Risques. Ce résumé est évalué par les autorités compétentes au même titre que le Plan de Gestion des Risques, avant sa diffusion au public.

### **3.6 L'octroi d'une AMM peut-il être conditionné par la mise en place d'un plan de Gestion des Risques ?**

Une étude de sécurité ou d'efficacité post-AMM ou une mesure additionnelle de minimisation du risque peut être imposée et incluse comme une condition de l'AMM. Elle figure alors en annexe II de l'AMM.

## **4. La déclaration des effets indésirables (EI)**

**A partir du 1er janvier 2013, toute transmission d'observations individuelles d'effets indésirables doit être effectuée par soumission électronique. La transmission par fax ou courrier n'est plus acceptée.**

### **4.1. La nouvelle réglementation en matière de pharmacovigilance prévoit la déclaration à la base de données européenne « Eudravigilance » par le titulaire de l'AMM des EI graves dans les 15 jours et des EI non graves dans les 90 jours à partir de leur réception. Ces dispositions sont-elles applicables à partir de juillet 2012 ?**

L'ensemble des nouvelles dispositions réglementaires relatives à la déclaration des EI n'entreront en vigueur qu'à compter de l'annonce par l'Agence européenne du médicament (EMA) de la mise en œuvre effective des nouvelles fonctionnalités de la base de données européennes «Eudravigilance». Jusqu'à cette annonce, des dispositions transitoires ont été mises en place. (4.2)

### **4.2. Quelles sont les mesures transitoires préconisées jusqu'à l'entrée en vigueur des dispositions définitives concernant la déclaration des EI ?**

Les mesures transitoires relatives à la déclaration des effets indésirables, telles que prévues dans le module VI des GVP, préconisent la transmission, par les entreprises pharmaceutiques, des EI graves aux autorités compétentes sur le territoire desquelles l'EI est survenu sans délai et au plus tard dans les 15 jours suivant leur réception. (cf question 4.3 pour les dispositions transitoires prévues en France).

La transmission à l'ANSM des EI non graves n'est pas prévue pendant cette période.

#### **4.3. Les dispositions du module VI des GVP, relatives à la déclaration des EI graves sont-elles applicables en France ?**

En France, pendant la période transitoire, deux situations sont possibles :

Situation 1:

- pour les entreprises ou organismes exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R.5121-150 du code de la santé publique dont la transmission des EI graves est déjà effective avec Eudravigilance : cette voie de transmission doit être poursuivie.

Situation 2:

Pour les entreprises ou organismes exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R.5121-150 du code de la santé publique dont la transmission des EI graves s'effectue directement à la Base Nationale de pharmacovigilance (BNPV) :

- soit cette voie de transmission peut être poursuivie. L'ANSM est alors en charge de la transmission électronique à Eudravigilance des EI graves ainsi transmis dans la BNPV et survenus en France. Les entreprises ou organismes exploitant ne doivent en aucun cas les transmettre en parallèle à Eudravigilance afin de ne pas créer de doublons.
- soit le passage à la situation de transmission n°1 peut être mis en place.

(Pour plus d'informations : [http://ansm.sante.fr/content/download/4772/47828/version/11/file/Echange-Electronique-lcsrs\\_Juillet2012.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/4772/47828/version/11/file/Echange-Electronique-lcsrs_Juillet2012.pdf))

### **5. Les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

#### **5.1. A partir de quand la liste des dates de référence pour l'Union européenne (EURD liste) entre-t-elle en vigueur ?**

La EURD liste entre en vigueur six mois après sa publication, soit le 1<sup>er</sup> avril 2013.

#### **5.2. Notre produit est un médicament générique autorisé en application de l'article 10, paragraphe 1 de la Directive 2001/83/CE, faut-il continuer à soumettre un PSUR jusqu'à l'entrée en vigueur de l'EURD liste ?**

La dérogation à l'obligation de soumission de PSUR pour les médicaments génériques autorisés en application de l'article 10, paragraphe 1, de la Directive 2001/83/CE, prévue au paragraphe 3 de l'article 107ter de cette même directive, s'applique depuis le 21 juillet 2012.

Jusqu'à la date d'entrée en vigueur de l'EURD liste, une liste transitoire a été élaborée par l'EMA, en collaboration avec les états membres, concernant les médicaments autorisés selon la procédure nationale, de RM ou DC et pour lesquels la soumission d'un PSUR pour les médicaments génériques est requise. Cette liste est publiée sur le site des chefs d'agence ([www.hma.eu](http://www.hma.eu)).

#### **5.3. Notre produit est un médicament autorisé en application de l'article 10bis de la Directive 2001/83/CE, faut-il continuer à soumettre un PSUR jusqu'à l'entrée en vigueur de l'EURD liste ?**

La dérogation à l'obligation de soumission de PSUR pour les médicaments à usage médical bien établi autorisés en application de l'article 10 bis de la Directive 2001/83/CE, prévue au paragraphe 3 de l'article 107ter de cette même directive, s'applique depuis le 21 juillet 2012.

#### **5.4. Notre produit est un médicament homéopathique enregistré en application de l'article 14 de la Directive 2001/83/CE, faut-il continuer à soumettre un PSUR jusqu'à l'entrée en vigueur de l'EURD liste ?**

La dérogation de soumission de PSUR des médicaments homéopathiques soumis à une procédure d'enregistrement simplifiée et autorisés en application de l'article 14 de la Directive 2001/83/CE, prévue au paragraphe 3 de l'article 107ter de cette même directive, s'applique depuis le 21 juillet 2012.

#### **5.5. Notre produit est un médicament à base de plante enregistré en application de l'article 16 bis de la Directive 2001/83/CE, faut-il continuer à soumettre un PSUR jusqu'à l'entrée en vigueur de l'EURD liste ?**

La dérogation de soumission de PSUR des médicaments à base de plantes soumis à une procédure d'enregistrement simplifiée et autorisés en application de l'article 16 bis de la Directive 2001/83/CE, prévue au paragraphe 3 de l'article 107ter de cette même directive, s'applique depuis le 21 juillet 2012.

#### **5.6. L'utilisation du nouveau format des PSUR est-elle obligatoire pour les médicaments autorisés en procédure nationale ?**

L'utilisation du nouveau format des PSUR tel que décrit dans le règlement d'exécution UE n°520/2012 du 19 juin 2012 de la Commission européenne et le module VII des GVP, est obligatoire quelle que soit la procédure d'enregistrement (nationale, RM, DC ou centralisée).

L'utilisation de ce nouveau format est obligatoire pour tous les PSUR déposés à partir du 10 janvier 2013.

#### **5.7. Pour les médicaments autorisés en procédure nationale, le dépôt du PSUR en France doit-il être accompagné de la synthèse des cas survenus en France ?**

La soumission de la synthèse des cas survenus en France n'est plus requise dans le cadre de dépôt des PSUR avec le nouveau format. Toutefois, elle peut être demandée à tout moment par l'autorité compétente si l'analyse des données présentées dans le PSUR le requiert.

#### **5.8. Quels sont les nouveaux délais de soumission des PSUR ?**

Quelque soit le format du PSUR déposé, depuis le 21 juillet 2012 :

- les PSUR qui couvrent une période inférieure ou égale à douze mois doivent être soumis au plus tard dans les 70 jours après la date de clôture du PSUR.
- les PSUR qui couvrent une période supérieure à douze mois doivent être soumis au plus tard dans les 90 jours après la date de clôture du PSUR.

#### **5.9. La directive 2010/84/UE prévoit la soumission des PSUR par voie électronique à l'EMA, cela implique-t-il l'arrêt de la soumission des PSUR aux Etats membres?**

Jusqu'à l'annonce par l'EMA de la mise en œuvre effective des fonctionnalités du répertoire européen des PSUR, les PSUR continuent d'être soumis aux états membres dans lesquels le médicament est autorisé

### **6. Le renouvellement des autorisations de mise sur le marché (AMM)**

#### **6.1. A partir de quelle date les nouvelles dispositions relatives au délai de soumission de mon dossier de renouvellement d'AMM s'appliquent-elles?**

Le décret du 8 novembre 2012 prévoit que le dépôt des demandes de renouvellement des AMM intervienne neuf mois (et non plus six mois) avant sa date d'expiration.

Toutefois, une période transitoire est prévue:

- Pour les AMM obtenues via la procédure de RM ou DC dont la validité arrive à expiration avant le 21 avril 2013, les dispositions actuellement en vigueur continuent à s'appliquer.
- Pour les AMM obtenues nationalement dont la validité arrive à expiration avant le 21 juillet 2013, les dispositions actuellement en vigueur continuent à s'appliquer.

#### **6.2. A partir de quelle date les nouvelles dispositions relatives au contenu du dossier de renouvellement d'AMM s'appliquent-elles?**

Le nouveau contenu du dossier de renouvellement des AMM tel qu'il a été modifié par l'arrêté du 8 novembre 2012 est obligatoire pour les AMM obtenues nationalement et dont la validité arrive à échéance après le 21 octobre 2013.

Pour les médicaments autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, ce contenu est obligatoire depuis le 21 juillet 2012.