République algérienne démocratique et populaire

MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE MATERIOVIGILANCE

GUIDE

ALGERIEN DE PHARMACOVIGILANCE

© CNPM 2019

Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance ***Sis, NIPA, Nouvel Institut Pasteur d'Algérie, Dely Ibrahim.***

Tél. /Fax : 023.36.75.02/ 023.36.75.27/02336.75.29. E-mail :cnpm@cnpm.org.dz

SOMMAIRE

LA PHARMACOVIGILANCE

I. Introduction 4
II. Dispositions pour assurer la sécurité des patients 4
a. Suivi de l'innocuité avant la mise sur le marché 4
b. Suivi à postériori de sa mise sur le marché 4
III. Pharmacovigilance 4
a. Définition de la pharmacovigilance 4
b. But de la pharmacovigilance 5
c. Besoins de la pharmacovigilance 5
d. Missions de la pharmacovigilance 5
e. Intérêt 6
e.1. pour le patient 6
e.2. pour la communauté 6
IV. La pharmacovigilance en Algérie. Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance 7
1. Création et missions du CNPM 7
2. Organisation et fonctionnement du CNPM 8
3. Types d'effets indésirables à déclarer 8
4. Personnes ou organismes habilités à déclarer 8
5. Outils de déclaration 8
V. Organisation générale de la pharmacovigilance et matériovigilance 9
1. Partenaires 9
2. Gestion des notifications 11
a. Notifications 11
b. Organisation d'une pré-enquête 11
c. Composition du comité ad hoc 11
d. Organisation d'une enquête. 11
e. Rôle des différents partenaires du système de pharmacovigilance 12
e.1. Les professionnels de la santé 12
e.2 Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance
e.3. Rôle du comité ad hoc
e.4. Les firmes pharmaceutiques

GUIDE DE PHARMACOVIGILANCE

I. Les professionnels de la santé 14
II. Le public 14
III. L'industrie pharmaceutique : obligations de l'industrie pharmaceutique 15
a. Système de pharmacovigilance 15
b. Procédures du système de pharmacovigilance 16
c. Evaluation de la qualité du système de pharmacovigilance 16
d. Désignation de la personne de référence en pharmacovigilance (RPV) 17
e. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance 17
(Pharmacovigilance System Master File (PSMF)) et le résumé du PSMF 17

IV. Inspection en pharmacovigilance 20
a. Objectifs des inspections de pharmacovigilance .
b. Types d'inspection
V. Audits de pharmacovigilance 21
VI. Gestion des risques 22
a. Le système de gestion des risques
b. Le plan de gestion des risques
c. Rôle du titulaire de l'AMM
d. Rôle du CNPM
e. Structure du plan de gestion des risques
f. Situations où un plan de gestion des risques doit être soumis
g. Formats des plans de gestion des risques et de minimisation des risques
VII. Minimisation des risques 24
a. Outils d'évaluation et de surveillance à visée sécuritaire
b. Mesures de minimisation additionnelles
VIII. Gestions des déclarations des effets indésirables des médicaments 27
a. Introduction
b. Rapports non sollicités
c. Rapports sollicités
d. Validation des rapports
e. Suivi des rapports
f. Gestion des données
g. Situations particulières
h. Déclaration des observations individuelles des effets indésirables
i. Modalités de déclaration
j. PBRER
IX. Gestion des signaux 39
a. Définition du signal
b. Détection du signal
c. Rôle et responsabilité du titulaire d'AMM
d. Rôle du CNPM.
Annexe 41
Vaccinovigilance 44
Matériovigilance 58
Glossaire 60
Bibliographie 62

LA PHARMACOVIGILANCE

I. Introduction :

La seconde moitié du vingtième siècle a connu un essor sans précédent dans le développement du médicament. La valeur thérapeutique des médicaments est bien reconnue. Elle présente plusieurs avantages dont, la réduction de la morbi-mortalité, l'éradication de certaines maladies, la prolongation de l'espérance de vie et l'amélioration de la qualité de vie. Néanmoins, les effets indésirables inhérents aux médicaments sont une réalité. Les risques d'effets indésirables sont une conséquence inévitable des médicaments. C'est l'une des principales causes d'hospitalisation et de mortalité dans de nombreux pays. En général malgré toute la prudence avec laquelle les médicaments sont administrés, ils peuvent causer des effets indésirables sérieux chez certains patients. De ce fait, le médicament peut devenir un facteur de risque pour la santé individuelle et collective de la population.

Les accidents dus à **la thalidomide, au diéthyl-stilbestrol**, à **l'élixir de baumol** et beaucoup d'autres ont alerté les groupes de défense des consommateurs et conduisirent les gouvernements à introduire des règles plus sévères de contrôle des médicaments. C'est ainsi que des autorités au niveau internationales ont mis en place des systèmes de collectes et d'analyses des effets indésirables, ayant pour but une mise à jour régulière de l'information des produits à destination des patients et des professionnels de santé.

II. Dispositions pour assurer la sécurité du patient :

Pour assurer la sécurité des patients lors de l'utilisation du médicament, ce dernier doit passer par deux étapes importantes :

a. Suivi de l'innocuité avant la mise sur le marché :

Le profil de sécurité des médicaments est défini en premier lieu lors de son développement, qu'il soit préclinique ou clinique. Les données générées lors de ce développement permettent la caractérisation des risques (potentiels ou identifiés) ainsi que les effets indésirables les plus fréquents.

b. Suivi à posteriori de sa mise sur le marché :

Dès la mise sur le marché du médicament la surveillance de son profil de sécurité est assurée par un système de pharmacovigilance.

III. Pharmacovigilance :

a. Définition de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance est 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 commercialisés. Elle englobe notamment la gestion des risques et la prévention des erreurs médicamenteuses, la diffusion d'informations sur le médicament, l'action en faveur

d'un usage rationnel des médicaments et la préparation aux situations de crise (OMS, I.S.D.B, 2005).

b. But de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance est au cœur de la santé publique. Elle permet :

- D'améliorer la pratique clinique ;
- De promouvoir l'usage rationnel des médicaments ;
- De proposer des mesures permettant de diminuer les risques et la gravité des effets indésirables liés à l'utilisation de l'ensemble des produits (médicaments, vaccins) ;
- D'évaluer en **permanence** le **rapport bénéfices/risques** des médicaments ;
- **D'améliorer l'information** sur le risque et sa prévention ;
- De garantir la **sécurité** des **patients ;**
- De participer à la recherche et à la formation.

Ainsi, la pharmacovigilance est une responsabilité partagée entre tous les acteurs du système de santé dans une ambiance de confiance, de confidentialité, de concertation et de synergie.

c. Besoin en Pharmacovigilance :

Le besoin en pharmacovigilance s'exprime par le fait que :

- Nos connaissances avant la commercialisation des médicaments sont insuffisantes ;
- Les études précliniques (expérimentation essentiellement menées sur l'animal) ne sont pas prédictives de la complète innocuité chez l'homme ;
- Les trois phases d'essais cliniques sont insuffisantes : les malades sont sélectionnés en nombre limité et les conditions de suivi des patients sont différentes des conditions normales de la pratique courante.
- Les essais cliniques ne permettent pas la détection de certains effets indésirables notamment les rares ou les chroniques.
- Les essais cliniques écartent les populations à risque telles que les enfants, les sujets âgés, les femmes enceintes, ce qui rend difficile l'utilisation de certains médicaments après leur mise sur le marché.

d. Missions de la pharmacovigilance :

Les missions de la pharmacovigilance sont les suivantes.

- Identification du risque : déclarations et alertes, établissement d'un lien de causalité ;
- Gestion des notifications : donner des recommandations d'utilisation, retrait de lots ou de tout le produit ;
- Prévention du risque ;
- Evaluation en permanence du rapport bénéfices/risques des médicaments ;
- Amélioration de l'information sur le risque et sa prévention ;
- Assurer le bon usage des médicaments;
- Garantir la sécurité des patients ;

e. Intérêt : la pharmacovigilance présente un double intérêt :

e.1. Pour le patient :

- Une meilleure sécurité dans l'utilisation des médicaments.
- Une prise en charge plus adaptée en cas de survenue d'effets indésirables.

e.2. Pour la communauté:

- Une diminution de la morbidité et de la mortalité liées à la survenue des effets indésirables des médicaments.
- Les expériences passées amènent la pharmacovigilance à mieux protéger les patients.

IV- La Pharmacovigilance en Algérie

LE CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE MATERIOVIGILANCE (CNPM)

Le système Algérien de Pharmacovigilance est sous tutelle du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.

1. Création et missions du CNPM :

Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance (CNPM) a été créé par décret exécutif n° 98-192 du 08 Safar 1419 correspondant au 03 juin 1998 portant création, organisation et fonctionnement d'un CNPM.
Le CNPM est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous tutelle du ministre chargé de la santé.
Le siège du centre est fixé à Alger. Adresse : Sis, Nouvel Institut Pasteur, Dely-Ibrahim. Alger.

Le centre a pour mission :

- La surveillance des réactions indésirables dues à l'usage des médicaments mis sur le marché et des incidents ou risques d'incidents résultant de l'utilisation de dispositifs médicaux.
- La réalisation de toute étude ou travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des dispositifs médicaux lors d'administrations et usages divers pour accomplir des actes prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques.

Le centre est chargé notamment de :

- Recueillir, exploiter et évaluer les informations relatives aux effets indésirables.
- Organiser des enquêtes en matière de pharmacovigilance et de matériovigilance.
- Animer et coordonner les actions des différents correspondants et collaborateurs intervenant dans le cadre d'un réseau national de pharmacovigilance et de matériovigilance.
- Signaler, sans délais, au ministre chargé de la santé, tout incident ou information validée se rapportant aux effets indésirables.
- Proposer des actions correctives et suivre leurs réalisations.
- Effectuer toute étude ou travaux de recherche concernant la sécurité d'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux.
- Participer à l'amélioration des connaissances des praticiens médicaux en vue d'une utilisation rationnelle des médicaments, vaccins, dispositifs médicaux, etc. et d'une amélioration de l'efficience des actes prophylactiques et thérapeutiques.
- Assurer la diffusion et les échanges d'information à l'échelle nationale et internationale.
- Assurer des prestations d'expertise et d'étude avec tout organisme.

2. **Organisation et fonctionnement du CNPM :**
   - Le centre est administré par un conseil d'orientation dirigé par une directrice générale et doté d'un conseil scientifique.
   - L'organisation interne du centre est fixée par arrêté interministériel du ministre chargé des finances, du ministre chargé de la santé et de l'autorité chargée de la fonction publique.

3. Types d'effets indésirables à déclarer :

Il faut déclarer tout effet indésirable suspecté être lié à :

a. La prise d'un médicament ;
b. L'utilisation de vaccins ;
c. L'utilisation d'un dispositif médical (pansement, seringue, DIU, produit de comblement des rides, prothèse...) ou constatation d'un produit suspect: coloration inhabituelle, ou similitude entre des produits (source d'erreur),
d. L'utilisation de réactifs,
e. L'utilisation de plantes médicinales ;
f. L'utilisation de produits cosmétiques,
g. L'utilisation de compléments alimentaires.

Remarque *:*
La réglementation concernant le dispositif médical, les réactifs, les plantes médicinales, les produits cosmétiques, les compléments alimentaires n'est pas mentionnée dans ce guide.

4. Personnes ou organismes habilités à déclarer :

- Les médecins prescripteurs.
- Les pharmaciens hospitaliers.
- Les Professeurs chef de service.
- Le personnel de la santé (infirmiers, sages-femmes, etc.).
- Les collaborateurs techniques régionaux.
- La Pharmacie Centrale des Hôpitaux.
- Le Ministère de la santé.
- L'Institut Pasteur d'Algérie.
- Le Centre National de Toxicologie.
- L'industrie pharmaceutique
- Le patient.

5. Outils de déclaration :

Le CNPM a mis en place des fiches de déclarations disponibles sous format papier et sur son site Web :

Pour les utilisateurs locaux des produits :

- Fiches de déclaration : Pharmacovigilance (Fiche jaune/Dossier malade).
- Fiche de déclaration : Matériovigilance (Fiche bleue).
- Fiche de déclaration : Vaccinovigilance (fiche blanche).

- Fiche de déclaration : Réactovigilance (fiche parme).
- Fiche de déclaration : Phytovigilance (fiche verte).
- Fiche de déclaration : Cosmétovigilance (fiche rose).
- Fiche de déclaration : Compléments alimentaires (fiche orange).
- Le site web : www.cnpm.org.dz
- Le facebook du CNPM et la fiche sur le site web en arabe et en français : déclaration pour le grand publique.

Pour les firmes pharmaceutiques : déclaration des **observations individuelles d'effets indésirables** (ICSR*) sous format CIOMS.

V- Organisation générale de la pharmacovigilance et de la Matériovigilance en Algérie:

1. Partenaires :

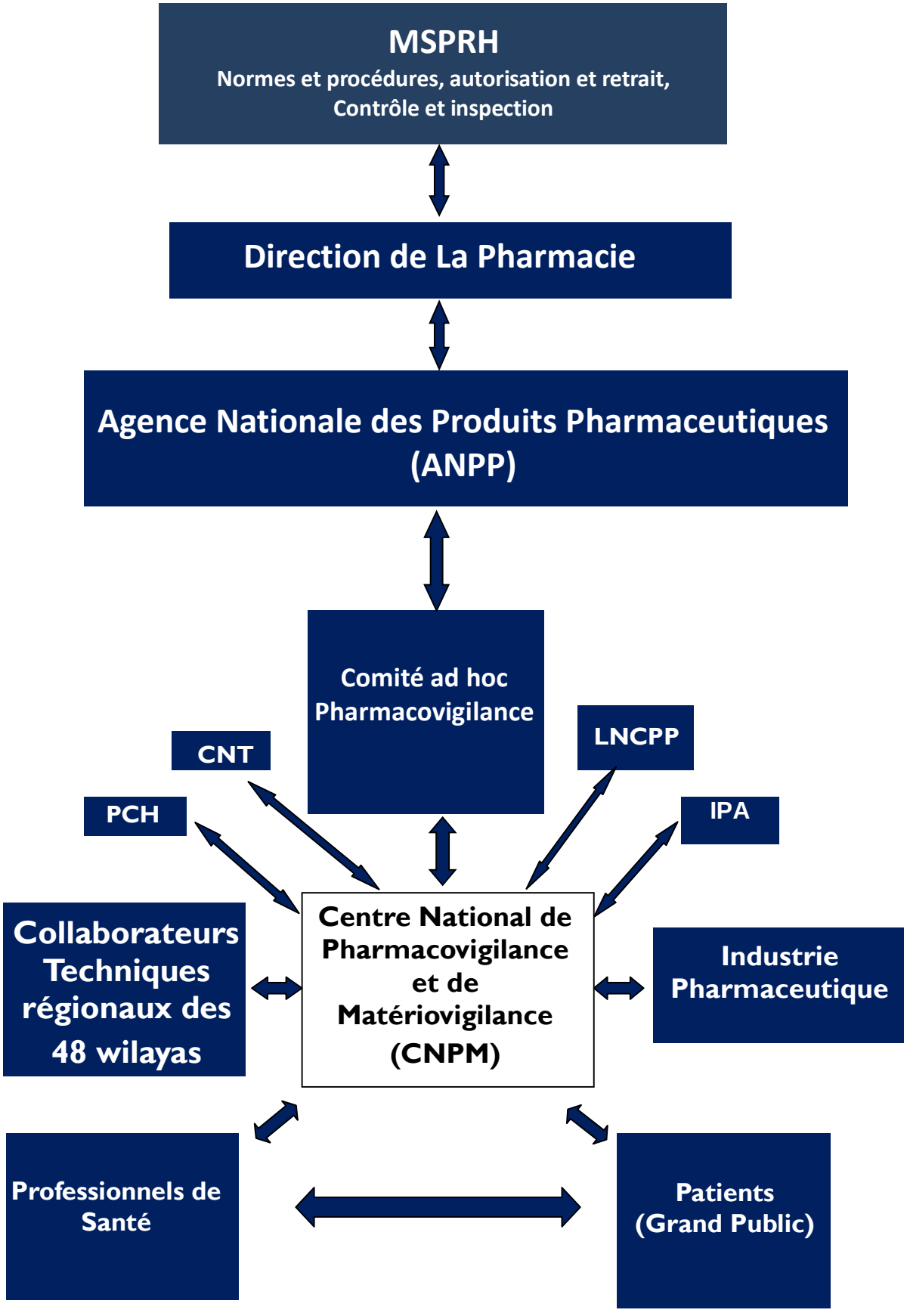
Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance (CNPM) travaille en collaboration avec différents partenaires situés :

a. Au niveau local :

- Les professionnels de la santé.
- Le Laboratoire National de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP).
- La Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH).
- Le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH).
- L'Agence National des Produits Pharmaceutiques (ANPP).
- L'Institut Pasteur d'Algérie (IPA).
- Le Centre National de Toxicologie (CNT).
- L'Industrie Pharmaceutique.

b. Au niveau du territoire National :

- Les Collaborateurs Techniques Régionaux (**CTR**) des 48 wilayas du pays *(formés par le CNPM).*
- Les professionnels de santé : médecins, pharmaciens, infirmiers, chirurgien dentistes, sages-femmes, etc.



Partenaires du CNPM

2- Gestion des notifications :

La gestion des notifications se fait comme suit :

a. Notification : la déclaration est donnée par un notificateur (cités plus haut) concernant un problème posé par un médicament, un vaccin, etc.

b. Organisation d'une **pré-enquête** avec la participation :
   - D'enquêteurs du CNPM au niveau hospitalier, publique ou privé.
   - De collaborateurs techniques régionaux (CTR).
   - De praticiens extra hospitaliers publics ou privés (EPSP, cliniques etc.).

Cette étape permet d'évaluer l'existence d'un lien de causalité et voir le risque d'une potentielle reproductibilité de l'effet indésirable.
Si le cas est grave et /ou fréquent, une réunion avec un comité ad hoc est réalisée.

c. Composition du comité ad hoc:

Le comité ad hoc est représenté par :
- Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance (CNPM)
- La Direction de la Pharmacie.
- Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutique (LNCPP).
- La Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH).
- L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP).
- L'Institut Pasteur d'Algérie (IPA), lorsqu'il s'agit d'un vaccin.
- Le Centre National de Toxicologie (CNT).
- Des praticiens ayant déclarés ou pas.
- Des personnes ressources.

Si le lien de causalité est confirmé, une réunion avec le fabricant ou le représentant de la firme est organisée *(stade d'enquête)*.

d. Organisation d'une enquête :
   - Réunion avec le laboratoire pharmaceutique (fabricant du produit) pour :
     - Demander un complément d'information concernant le produit concerné pour le dépôt d'un dossier technique.
     - Procéder à des essais cliniques supplémentaires si nécessaires pour le médicament (études observationnelles ou de suivis).

   - Un rapport est élaboré avec les données de la réunion du comité ad hoc et ceux du laboratoire fabricant. Il sera adressé à la direction de la pharmacie (MSPRH) et à l'Agence National des Produits Pharmaceutiques (ANPP).

Lorsqu'il s'agit d'un vaccin, un rapport est élaboré et adressé à la Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé du Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière.

Remarque *: Il n'y a pas de délai entre la réception de l'alerte et la réponse finalisée du CNPM. Cela dépend de l'enquête et du retour d'information.*
Lorsqu'un médicament a induit des effets indésirables mortels, le produit sera mis en quarantaine le temps de l'enquête.

e. Rôle des différents partenaires du système de pharmacovigilance :

e.1. Les professionnels de la santé :
Les professionnels de santé sont dans l'obligation de signaler dans les plus brefs délais tout effet indésirable attendu ou inattendu grave et sans délais les effets indésirables non graves susceptibles d'être dû à un médicament ou un vaccin. Le signalement s'adresse au CNPM par des fiches de déclaration de pharmacovigilance, de vaccinovigilance, etc. transmises par fax, courrier postal ou électronique.

e.2. Le centre National de pharmacovigilance et de matériovigilance :
Le CNPM est chargé :

- Du recueil des effets indésirables survenus suite à l'utilisation de médicaments, vaccins.
- De l'enregistrement, de l'évaluation et de l'exploitation des données : le CNPM évalue chaque observation et établie un lien de causalité entre l'effet observé et la prise du médicament, de vaccins etc.. Pour une observation donnée, le centre établit **l'imputabilité du** médicament et un lien de causalité pour le vaccin (Voir annexe).
- Une fois analysées, validées et imputées, les observations d'effets indésirables médicamenteux et post vaccinaux, sont enregistrées dans une base de données du CNPM.
- Des travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments, des vaccins : le CNPM est chargé des enquêtes et études sur la iatrogénie médicamenteuse.
- De l'information : le CNPM est aussi un centre de renseignement et d'information sur les effets des médicaments, des vaccins, etc.

e.3. Le rôle du comité ad hoc :
Le comité ad hoc a pour rôle de se réunir suite à la survenue d'un effet indésirable grave ou mortels ou alors trop fréquents afin d'évaluer les données des différents partenairespuis de transmettre un rapport au ministère de la santé pour :

- Enclencher une pharmacovigilance intensive ;
- Emettre des recommandations d'utilisation ;
- Retirer un lot ;
- Retirer tous les lots du médicament incriminé.

e.4 Les firmes pharmaceutiques :

Toute entreprise exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement, et l'évaluation

des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments. Ce service est placé sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance.

Le responsable de pharmacovigilance doit mettre en place et gérer le système de pharmacovigilance sur le territoire national et veiller au respect des obligations de pharmacovigilance, notamment de déclaration auprès du CNPM :

- Des effets indésirables des médicaments et des vaccins etc.
- Soumission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance sous format "PSURs (Periodic Safety Update report) ou PBRER* (Periodic Benefit Risk Evaluation Report)" contenant l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies sur le plan National et International par le laboratoire pendant la période considérée sous format CD.
- Soumission d'un plan de gestion des risques (PGR).
- Tenir informer le CNPM des décisions prises dans les différents pays concernant les produits qu'il commercialise notamment : toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes du pays pour des raisons de sécurité ou de problème d'efficacité.

GUIDE DE PHARMACOVIGILANCE

Le guide de pharmacovigilance est destiné aux titulaires d'AMM, à l'autorité de santé, aux professionnels de la santé et au grand public.
Ce guide a pour objectif d'orienter l'ensemble des acteurs du système de pharmacovigilance en détaillant le rôle de chacun dans ce système, les modalités de déclarations des effets indésirables, leur gestion et leur traitement. Il définit la manière dont les professionnels de santé, les autorités sanitaires et les titulaires d'AMM doivent remplir leurs obligations. Il définit aussi la manière dont le grand publique participe au système de pharmacovigilance.

I. Les professionnels de santé :

Les médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, infirmiers, sages-femmes et tout personnel de la santé doivent notifier au CNPM, le plus rapidement possible :

a) Tout effet indésirable survenant suite à l'utilisation d'un médicament, vaccins, etc.
b) Toute observation d'abus ou de mésusage d'un médicament.
c) Tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer (syndrome de sevrage, erreur thérapeutique, inefficacité thérapeutique, effet sur le produit de conception, réaction résultant d'un produit défectueux etc.).

Ils doivent :

- Répondre aux demandes du destinataire de la notification (CNPM) en confirmant et en complétant, les données initiales.
- Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.
- Coopérer avec le CNPM, notamment dans le cadre des enquêtes.
- Se tenir informer et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qui sont prescrits, dispensés, ou administrés.

II. Le Public :

Le CNPM est à l'écoute du public :

- Pour obtenir des informations sur l'innocuité d'un produit de santé,
- Pour s'informer si le produit de santé serait à l'origine de l'apparition d'un événement indésirable.
- L'information adressée au CNPM se fait soit par le téléphone du CNPM, par des consultations sur les lieux, par le biais du site web du CNPM ou le face book du CNPM. Il sera pris en charge par un médecin.

III. L'industrie pharmaceutique :

Tout laboratoire pharmaceutique doit être doté d'un département de Pharmacovigilance sous la responsabilité d'un médecin ou pharmacien qui doit s'assurer de :

- Déclarer au CNPM les cas d'effets indésirables qui leur ont été signalés selon les délais indiqués au Chapitre VI fixés par le CNPM et sous format CIOMS. Ainsi que de tout élément nouveau recueilli dans le cadre du suivi de ces effets indésirables selon les mêmes délais et sous le même format (transmissions par la boite professionnelle mise à disposition par le CNPM).
- Transmettre les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURS/PBRERS);
- Soumettre les Plan de Gestion des Risques,
- Soumettre le résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance (résume du PSMF),
- Soumettre le dossier permanent du système de pharmacovigilance européen (Pharmacovigilance system Master file/PSMF) à la demande,
- Répondre aux demandes de documentation du CNPM,
- Collaborer avec le CNPM pour le bon déroulement des enquêtes destinées à évaluer le rapport bénéfices/ risques des produits qu'il commercialise.

Par ailleurs, l'industrie pharmaceutique est encouragée à participer à la sensibilisation des professionnels de santé à la notification spontanée des effets indésirables.

Ils sont également tenus de transmettre, tous les effets indésirables survenus lors des essais cliniques de phase I, II, III ou IV se déroulant en Algérie (selon les délais et les modalités fixés par le CNPM).

Par ailleurs, les firmes doivent mentionner les coordonnées du CNPM sur les Notices/Résumé des caractéristiques pharmacologiques (RCP) locaux des produits de santé.

Un contrat peut être établit entre la firme et le CNPM mentionnant les détails sur les déclarations.

1. Les obligations de l'industrie pharmaceutique sont les suivantes :

a. Système de Pharmacovigilance :

Tout laboratoire pharmaceutique doit établir et maintenir un système de pharmacovigilance afin de s'acquitter des obligations qui lui incombe en matière de pharmacovigilance et visant à surveiller la sécurité des médicaments et à repérer toute modification du rapport entre les bénéfices et les risques

Pour ce faire, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent mettre en place et utiliser des systèmes de qualité appropriés et efficaces, dédiés à cette fin.

Comme tout autre système, un système de pharmacovigilance se caractérise par ses structures, ses processus et ses résultats.

b. Procédures du système de Pharmacovigilance :

Le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché (fabricant/exploitant nationaux ou internationaux) doit avoir des procédures bien établies pour son système de pharmacovigilance.

Note : *pour les multinationales, les procédures globales sont acceptées. Les spécificités locales sont à préciser dans des procédures locales.*

Les activités de pharmacovigilance suivantes doivent être considérées comme obligatoires et, notamment :

- Collecte, traitement, gestion, contrôle de la qualité, suivi des effets indésirables, codage, classification, détection des doublons, évaluation et déclaration en temps opportun des cas individuels de toute source ;
- Gestion du signal ;
- Planification, préparation (y compris évaluation des données et contrôle de la qualité), soumission et évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité ;
- Etablissement, évaluation et mise en œuvre de systèmes de gestion des risques et évaluation de l'efficacité de la minimisation des risques ;
- Le respect des engagements et modalités de réponses aux demandes des autorités compétentes ;
- Les différentes interactions entre la pharmacovigilance et le département en charge de la gestion des défauts qualité des produits ;
- La communication entre les détenteurs d'autorisations de mise sur le marché et les autorités compétentes
- Communication aux patients et aux professionnels de la santé d'informations de sécurité susceptibles de modifier le rapport bénéfices/risques d'un médicament et/ou ses conditions d'utilisation ;
- Maintien à jour les informations sur les produits, notamment suite à l'identification de nouvelles informations de sécurité.

c. Evaluation de la qualité du système de pharmacovigilance :

Les processus de contrôle de la performance et de l'efficacité d'un système de pharmacovigilance ainsi que son système de qualité devraient inclure :

- Une revue des systèmes par les responsables de la gestion via la mise en place des indicateurs de performance ;
- Des audits ;
- Des inspections.

d. Désignation d'une personne de référence en pharmacovigilance (RPV) :

Afin d'assurer les obligations et les responsabilités qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, le détenteur d'AMM doit avoir à sa disposition une personne qualifiée chargée de la pharmacovigilance dont l'identité et la qualité ainsi que les coordonnées doivent être inclus dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance (Pharmacovigilance system Master file/PSMF);

Les qualifications de la personne chargée de la pharmacovigilance (RPV) en Algérie sont les suivantes :

le RPV doit :

- Avoir une expérience en matière de pharmacovigilance;
- Avoir les compétences nécessaires en matière de gestion des systèmes de pharmacovigilance.
- Etre désignée par le détenteur de l'AMM, et être à sa disposition d'une manière permanente et continue.
- Résider et opter en Algérie pour les locaux.

  - Pour les multinationales titulaires d'AMM, les autorités de santé nationales exigent la nomination d'une **personne de référence** en matière de pharmacovigilance pour l'Algérie **distincte de la personne qualifiée responsable** en matière de pharmacovigilance au niveau du siège (QPPV). Le RPV doit collaborer avec le responsable pharmacovigilance au niveau global.
  - Si la personne de référence en matière de pharmacovigilance pour l'Algérie ne réside pas en Algérie, **un point de contact résidant** en Algérie faisant le lien entre le RPV et le CNPM devra être nommé.
  - Cette personne devra être formée en Pharmacovigilance soit par le laboratoire soit par le CNPM. Elle peut faire partie de la structure du distributeur du titulaire d'AMM.

e. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance (Pharmacovigilance system Master file (PSMF) et le résumé du système de pharmacovigilance :

e.1. Le Résumé du système de pharmacovigilance :

Le Résumé du système de pharmacovigilance contient les éléments suivants :

- Une preuve que le demandeur d'AMM a à sa disposition, un RPV et/ou un point de contact (le cas échéant) qui réside en Algérie ;
- Les coordonnées du RPV et du point de contact (le cas échéant) **(responsable local de pharmacovigilance)** ;
- Une déclaration signée par le demandeur d'AMM, indiquant qu'il dispose des moyens nécessaires pour remplir à l'échelle nationale ses tâches et responsabilités relatives à la pharmacovigilance mentionnée dans ce guide.

Le résumé du système de pharmacovigilance doit être déposé par les locaux et les multinationales lors de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Algérie.

e.2. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance :

Le PSMF est un document décrivant le système de pharmacovigilance mis en place par le titulaire d'AMM, il contient les informations et les documents clés sur tous les aspects des activités de pharmacovigilance, notamment les informations sur les tâches sous traitées. Il vise à permettre aux autorités nationales compétentes de vérifier la conformité du système sous tous ses aspects. Ce document est soumis à la demande du CNPM.

Le PSMF sera mis à la disposition des autorités en cas de demande.

- Le RPV doit être en mesure d'assurer et de vérifier que les informations contenues dans le PSMF soient précises et mises à jour.
- Le PSMF doit être accessible en permanence au RPV et aux autorités compétentes sur demande.
- L'information contenue dans le PSMF doit être succincte, précise et doit refléter le système actuel en place.
- La communication du document doit se faire dans les 7 jours suivant la demande des autorités compétentes à moins qu'un autre délai ne soit mentionné sur la demande.

e.3 Format et mise en page:

- Le PSMF peut être soumis sous format électronique ou sous format papier clairement imprimé ;
- Le PSMF doit être lisible et complet dans n'importe quel format;
- Le PSMF doit être rédigé en Français ou en Anglais ;
- La date de préparation/dernière mise à jour doit être clairement indiquée ;
- Le positionnement/l'ordre des sections, le contenu ainsi que le format du PSMF doit être conforme aux modalités prévues au module II des "Bonnes Pratiques Européennes de Pharmacovigilance".

e.4 Les informations à inclure dans le PSMF:

Le PSMF doit contenir tous les documents décrivant le système de pharmacovigilance.

1. Section sur la personne qualifiée en charge de la pharmacovigilance : l'identité, la qualification, et les coordonnées du QPPV/RPV ;
2. Section sur la structure organisationnelle du titulaire d'AMM : l'organigramme du service en charge de la pharmacovigilance ainsi que l'organigramme actualisé de l'entreprise indiquant les relations hiérarchiques et/ou fonctionnelles des différentes unités en charge de la pharmacovigilance en indiquant la position du QPPV/RPV dans l'organisation ;
    - *Le cas échéant, le PSMF doit contenir une description des activités, relatives au respect des obligations en matière de pharmacovigilance, sous-traitées par le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché.*
3. Section sur les données de sécurité ;
4. Section sur les systèmes informatisés et les bases de données ;
5. Section sur les processus/procédures écrites de pharmacovigilance ;

6. Section sur la performance du système de pharmacovigilance : Le PSMF doit contenir les données des suivis et des évaluations de performance du système de Pharmacovigilance notamment des preuves du respect de la conformité des principaux résultats et la liste d'indicateurs de performance ;
7. Section sur le système de management de la qualité relative à la pharmacovigilance ;
8. Les annexes au PSMF ;

- ✓ **Annexe A** : la personne qualifiée en charge de la pharmacovigilance (La liste des tâches déléguées au QPPV, Curriculum Vitae et documents associés).
- ✓ **Annexe B** : La structure organisationnelle du détenteur de l'AMM (liste des contrats et accords de sous-traitance concernant une ou plusieurs activités de pharmacovigilance, le cas échéant).
- ✓ **Annexe C** : Sources de données de sécurité (Listes associées à la description des sources de données de sécurité, par ex. les filiales et partenaires).
- ✓ **Annexe D** : Système informatisés et base de données (les différentes bases de données de pharmacovigilance et leur statut de validation).
- ✓ **Annexe E** : Processus et procédures écrite de Pharmacovigilance (liste des procédures en vigueur relatives à la pharmacovigilance).
- ✓ **Annexe F** : Performance du système de Pharmacovigilance (liste des indicateurs de performance, taux de conformité).
- ✓ **Annexe G** : système qualité (plan d'audit, liste d'audit réalisés et complétés).
- ✓ **Annexe H** : Produits (liste des produits couverts par le PSMF).
- ✓ **Annexe I** : Documenter et enregistrer les contrôles. Contrôle des modifications, registre, versions et archivage.

Toute modification apportée au PSMF doit être enregistrée, de sorte qu'un historique des modifications soit toujours disponible (spécifiant la date et la nature de la modification en question). Les modifications descriptives apportées au PSMF doivent être inscrites dans un registre.

La référence au/aux PSMF supplémentaire(s) devrait également figurer dans une annexe distincte, de sorte que, pour un détenteur d'AMM, l'ensemble du portfolio produits puisse être associé à l'ensemble des PSMFs de l'entreprise.

Le CNPM a pour rôle de vérifier les différentes informations contenues dans le PSMF.
Le CNPM peut à tout moment demander le dépôt du PSMF complet :

- ➢ Le CNPM échangera des informations sur les systèmes de Pharmacovigilance et utilisera l'information pour éclairer les programmes nationaux d'inspection basés sur une analyse de risques.

IV. Inspections de pharmacovigilance :

Le CNPM est habilité à effectuer des inspections de pharmacovigilance (**PhV**) afin de déterminer si les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (**MAH**) sont conformes aux exigences relatives à la pharmacovigilance en vigueur dans le pays (Algérie). Ces inspections concernent les locaux, les dossiers, les documents et le PSMF du MAH ou de toute entreprise employée par le MAH.

1. Objectifs des inspections de Pharmacovigilance :

Les objectifs des inspections sont les suivants :

- S'assurer que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché disposent des ressources humaines et matérielles nécessaires pour répondre aux obligations en matière de pharmacovigilance.
- Identifier, enregistrer et remédier à toute non-conformité susceptible de présenter un risque de santé publique.
- Utiliser les résultats de l'inspection de base pour la mise en application des actions lorsque cela est nécessaire.

2. Types d'inspection :

A- Inspections relatives aux produits et au système:

Les inspections du système de pharmacovigilance sont conçus pour:

- Examiner les procédures, les systèmes, le personnelet les installations en place.
- Déterminer leur conformité avec les exigences en vigueur.

Les inspections de pharmacovigilance liées aux produits sont principalement axées sur les questions/problèmes de pharmacovigilance.

B- Inspections de routine et inspection "pour cause":

Les inspections de routine sont prévues à l'avance dans le cadre de programmes d'inspections. Il n'existe pas de facteur déclenchant pour engager ces inspections.

Les inspections "Pour cause" peuvent survenir lorsqu'un ou plusieurs déclencheurs sont identifiés:

- **Balance bénéfices-risques du produit:**
  - Changement de la balance bénéfices/risques ;
  - Retard ou échec à identifier ou à communiquer un risque lié à un produit ;
  - Suspension ou retrait d'un produit sans préavis des autorités compétentes ;

- **Obligations de déclarations (accélérées et périodiques) :**
  - Retard ou omissions de déclaration ;
  - Rapports de déclaration incomplets ou de mauvaises qualités ;
  - Incohérences entre les rapports et autres sources d'information.

- **A la demande du CNPM dans les situations suivantes :**
  - Incapacité à fournir les informations demandées par le CNPM dans les délais fixés ;
  - Mauvaise qualité ou transmission inadéquate des données/informations ;
  - Non-respect des engagements :
    - A l'exécution du plan de gestion du risque (PGR) ;
    - Manquement aux obligations spécifiées au moment de l'octroi de l'AMM ;
    - Retard de mise en œuvre d'actions correctives et préventives.

C- Inspections pré-autorisation :

Ce sont des inspections réalisées avant qu'une autorisation de mise sur le marché ne soit accordée. Elles ne sont pas obligatoires mais peuvent être demandées dans des circonstances particulières dans le but d'examiner ce qui existe en matière de pharmacovigilance ou pour proposer un système de Pharmacovigilance.

D- Inspections post- autorisation :

Elles sont effectuées après qu'une autorisation de mise sur le marché ne soit accordée. Elles déterminent si le titulaire de l'AMM est conforme avec les exigences de la PhV.

E- Inspections annoncées et non annoncées :

Il est prévu que la majorité des inspections soient annoncées. Cependant, il peut être approprié de procéder à des inspections inopinées ou d'annoncer une inspection par un préavis court (l'inspection se fait dans un laps de temps court pour des raisons urgentes de sécurité).

F- Ré-inspection:

Elle peut être menée dans le cadre de programme d'inspection de routine.

La réinspection précoce peut avoir lieu en cas de non-conformité lié à un produit :

a. Pour vérifier et évaluer si les actions entreprises par le titulaire d'AMM sont en conformité avec les exigences en vigueur,

b. Quand la partie inspectée a échoué dans l'exécution des actions correctives et préventives.

V- Audits de pharmacovigilance :

En Algérie, les titulaires d'AMM doivent soumettre, régulièrement, leurs systèmes de pharmacovigilance à des audits axés sur le risque, y compris les audits de ses systèmes de qualité, afin de garantir que le système est conforme aux normes.

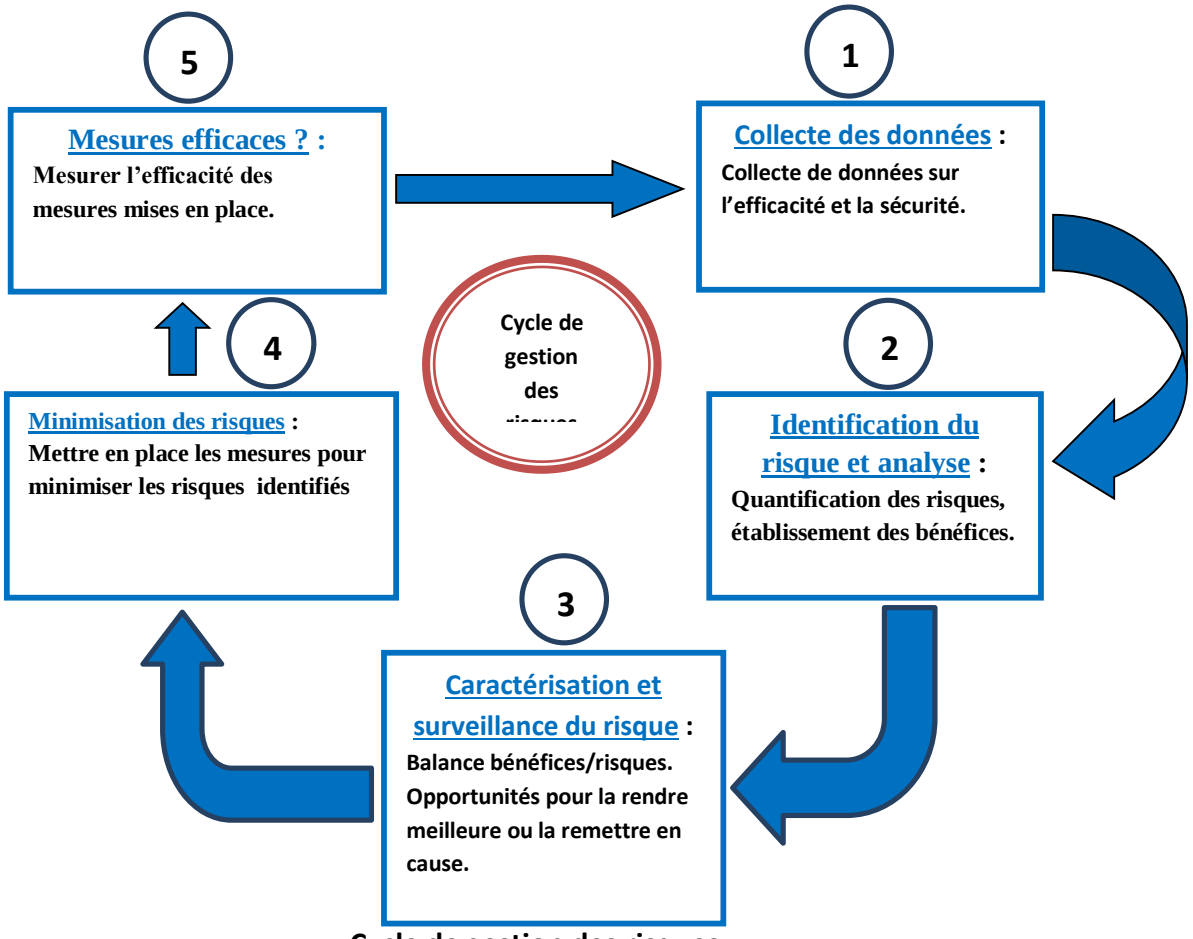
Le titulaire d'AMM doit intégrer au PSMF, une note concernant les non-conformités critiques et majeures de chaque audit de son système de pharmacovigilance.

Sur la base des résultats de l'audit, le titulaire d'AMM doit garantir l'élaboration et la mise en application d'un plan approprié détaillant les actions correctives et préventives.

VI. Gestion des risques :

1. **Le système de gestion des risques :** c'est un ensemble d'activités ayant pour but d'identifier et de décrire le profil de sécurité du médicament et le programme d'action de surveillance spécifique mis en place afin de mieux prévenir ou réduire les risques par l'obtention de données complémentaires. Les mesures proposées peuvent être la mise en place d'études, d'outils de réduction de risque (voir Mesures de réduction du risque) ou d'une pharmacovigilance renforcée.

2. **Le plan de gestion des risques** (PGR): description du système de gestion des risques (voir Système de gestion des risques).



Cycle de gestion des risques

3. **Rôle des titulaires de l'AMM / demandeurs d'AMM:**

Les titulaires de l'AMM ont pour rôle :

- Préparer un plan de gestion des risques.
- Surveiller en permanence les risques, le cas échéant les transmettre aux autorités compétentes, et leur communiquer toute nouvelle information disponible.

4. **Rôle du CNPM :**

Le CNPM a pour rôle :

- Evaluer les rapports présentés par les laboratoires pharmaceutiques.
- S'assurer de l'exactitude et de l'exhaustivité des informations présentées par les laboratoires pharmaceutiques ;
- Communiquer efficacement avec les parties prenantes lorsque de nouvelles informations sont disponibles.
- S'assurer que les titulaires d'AMM des génériques et / ou des bio similaires apportent des modifications semblables à celles apportées par le médicament de références lorsque des mesures de minimisation des risques lui sont appliquées.

5. **Structure du plan de gestion des risques :**

Il contient 07 parties *(détaillé en annexe)*:

<u>Partie I</u> : Présentation du produit

<u>Partie II</u> : Spécifications de sécurité (Profil de sécurité)

- Module SI : Epidémiologie (indications et population cible).
- Module SII : Partie non clinique des spécifications de sécurité.
- Module SIII. Exposition au cours des essais cliniques.
- Module SIV : Populations non étudiées au cours des essais cliniques.
- Module SV : Expérience post autorisation.
- Module SVI : Exigences supplémentaires sur le profil de sécurité en Algérie.
- Module SVII : Risques identifiés et potentiels.
- Module SVIII : Résumé des problèmes de sécurité.

<u>Partie III</u> : Plan de Pharmacovigilance

<u>Partie IV</u> : Plan des études d'efficacité post- autorisation

<u>Partie V</u> : Mesures de minimisation des risques

<u>Partie VI</u> : Résumé du plan de gestion des risques

<u>Partie VII</u> : Les annexes

La préparation du plan de gestion des risques doit suivre le modèle de PGR présenté au module V des Bonnes Pratiques Européennes de Pharmacovigilance**.**

6. **Situations où un plan de gestion des risques (PGR) doit être soumis :**

Le PGR fait partie du dossier soumis pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Il doit être soumis au CNPM lors de l'obtention de l'AMM en Algérie.

Les autres situations dans lesquelles un PGR ou une mise à jour de celui- ci doivent être soumis, sont les suivantes :

- En cas de changement significatif d'une AMM existante (nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau processus de fabrication d'un médicament biologique, indication pédiatrique ou autre changement significatif dans l'indication etc.)
- A la demande des autorités de santé lorsqu'il y a une préoccupation à propos d'un risque affectant la balance bénéfices-risques.

- En cas de résultats finaux d'études risquant d'impacter le PGR.
- Lorsque les nouvelles données d'un PSUR affectent directement le PGR.

Une mise à jour du PGR doit toujours être soumise s'il y a un changement dans la balance bénéfices-risques d'un produit.
"Le PGR est rédigé en Français et/ou en Anglais".

7. Formats des plans de gestion des risques PGR :

Le PGR peut être présenté sous 2 formats :

- Le PGR intégral: avec tous les modules en un seul document.
- Le PGR abrégé : approprié pour les médicaments génériques ou dont la sécurité est bien établie.

VII. Minimisation des risques :

1. Outil d'évaluation et de surveillance à visée sécuritaire :

Le plan de minimisation des risques (PMR) ou mesure de minimisation des risques (MMR) est une stratégie de surveillance et de minimisation des risques, adaptée et spécifique à chaque risque important identifié, dont le but est d'assurer une approche proactive de la gestion des risques. Il se fait tout au long de la vie d'un médicament en pré et en post AMM.

Le plan de minimisation des risques est une partie intégrante du PGR, il doit prendre en compte les points suivants :

- ✓ Justifier la (les) activité(s) de minimisation de risques additionnelles liées à des problèmes de sécurité spécifiques.
- ✓ Proposer des actions claires pour chacun des risques.
- ✓ Décrire les mesures de minimisation ainsi que les outils mis en place.
- ✓ Evaluer l'efficacité des mesures mises en place

Les outils de Minimisation des risques :

On distingue :

- les mesures de routine : ils s'appliquent à tous les médicaments :
  - Le résumé des caractéristiques du produit (RCP).
  - La notice patient.
  - L'étiquetage.
  - Le conditionnement (taille, forme).
  - Le statut de prescription.

- Les mesures de minimisation additionnelles : ils s'appliquent aux :
  - ✓ Programmes d'éducation.
  - ✓ Programmes d'accès contrôlé.

- ✓ Autres :
  - Systèmes de délivrances contrôlées.
  - Programmes de contraception.
  - Communication directe aux professionnels de santé.
  - Outils destinés aux patients ou entourage aidant.

2. Les mesures de minimisation additionnelles :

Elles sont mises en place lorsqu'un besoin est identifié dans le cadre du plan de gestion des risques. Ils ont pour objectifs :

- ✓ Optimiser l'utilisation sure et efficace d'un médicament tout au long de son cycle de vie.
- ✓ Optimiser le rapport bénéfices-risques des médicaments.
- ✓ Faire contribuer tous les intervenants de la chaine de soins: titulaires d'AMM, patients et professionnels de la santé.
- ✓ Facteurs à considérer dans le choix des outils et des stratégies de mise en œuvre sont :
  - La nature des risques.
  - Les besoins thérapeutiques.
  - La population cible.
  - Actes cliniques nécessaires pour minimiser les risques

a. Programme éducatif :

Définition:

Communication ciblée pour compléter et enrichir les sources d'informations classiques (RCP, notice patient, etc.) en utilisant des messages clairs et concis sur les actions destinées au bon usage des médicaments.

Buts:

- ✓ Améliorer l'utilisation d'un médicament en influençant positivement les actions à destination des professionnels de la santé, des patients en vue de minimiser les risques et optimiser la balance bénéfices/risques.
- ✓ Fournir des recommandations spécifiques sur :
  - Le bon usage, les contre-indications et les mises en garde liés à l'utilisation du médicament.
  - Les risques spécifiques nécessitant des mesures de minimisation de risque additionnelles incluant la sélection de patients, la gestion du traitement, les procédures d'administration spécifique ou de délivrance particulière, les détails des informations à transmettre aux patients

Outils:

Guide d'aide à la prescription, ou Guide sur la gestion notamment certains risques (à l'attention des professionnels de santé/patients, guide d'aide à la déclaration des effets indésirables d'intérêt spécial).

Format de l'outil dépend du message à délivrer:

- ✓ Checklist (plusieurs actions avant de prescrire) ;
- ✓ Brochure avec informations sur les risques spécifiques ;
- ✓ Poster (aide pour les dosages).

b. Autres mesures :

Lettre aux professionnels de santé (direct health care professional communication/DHPC):

Communication par laquelle une information importante est délivrée directement aux professionnels de la santé par un titulaire d'AMM ou une autorité compétente afin de les informer sur la nécessité de prendre certaines mesures ou d'adapter leurs pratiques pour réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux médicaments.

Programme de prévention de grossesse :

Ils englobent les éléments suivants :

- ✓ Outils d'éducation sur le risque tératogène.
- ✓ Accès contrôlé à la prescription et délivrance.
- ✓ Limitation de la durée de traitement sur ordonnance.
- ✓ Conseils en cas de grossesse.

c. Mise en œuvre de mesures de minimisation des risques:

- Les mesures additionnelles de minimisation de risques peuvent consister en une ou plusieurs interventions devant être implémenter de manière durable auprès d'un groupe cible défini. Une attention particulière doit être accordée à la fois au timing, fréquence de l'intervention et aux procédures pour atteindre la population cible.
- La soumission des mesures additionnelles de minimisation des risques à l'autorité compétente doit être séparée du matériel promotionnel. Une lettre d'accompagnement doit indiquer clairement l'objectif du document. La soumission doit se faire au niveau du ministère de la santé selon les procédures en vigueur.

d. Efficacité des mesures de minimisation des risques:

L'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques est nécessaire pour établir si une intervention est efficace ou non (exemple : efficacité des moyens mis en œuvre, efficacité sur la prévention ou limitation des risques, etc.), et si des mesures correctives sont nécessaires.

e. Le système de qualité des mesures de minimisation des risques:

Bien que de nombreux experts puissent être impliqués dans l'élaboration et la mise en œuvre de réduction des risques, la responsabilité finale de la qualité, l'exactitude et l'intégrité scientifique de ces mesures incombent aux titulaires d'AMM et aux personnes qualifiées responsables de la pharmacovigilance dans le pays.

B. Rôle et responsabilités du CNPM et du titulaire d'AMM pour la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques:

B.1. Responsabilités du CNPM :

Un représentant du CNPM siège dans le comité de validation des MMR. Il a pour rôle :

- Le suivi des mesures de minimisation des risques,
- L'évaluation scientifique des résultats des mesures de minimisation des risques.
- L'évaluation des résultats et l'efficacité des mesures de minimisation des risques et formuler des recommandations appropriées.

B.2. Responsabilités des titulaires d'AMM :

- Assurer une mise à jour des mesures de minimisation des risques lorsque de nouvelles informations sont disponibles.
- Maintenir un système de gestion du risque et un plan de minimisation des risques pouvant être soumis à des vérifications ou inspections.
- Veiller à ce que tous les professionnels de la santé et les patients reçoivent les différentes mises à jour des risques dans les délais impartis.
- Garder une traçabilité de la distribution de tous les outils de minimisation des risques, et vérifier à ce que tous les mécanismes soient mis en place pour rendre compte des résultats d'étude ou d'analyse pour l'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques sachant que ces dossiers peuvent faire objet de vérification et d'inspection.

VIII. Gestion et déclaration des effets indésirables des médicaments :

1. Introduction :

Il est exigé des titulaires d'AMM :

La collecte, l'enregistrement, la gestion des données et la déclaration des effets indésirables et des situations particulières suspectés être dus aux médicaments autorisés dans le pays.

Conformément à l'ICH-E2D, deux types de rapports de sécurité sont distingués dans la phase post-autorisation: les rapports provenant de sources non sollicitées (rapports spontanés) et ceux rapportés de façon sollicités.

La soumission des cas de pharmacovigilance est requise uniquement pour les produits enregistrés et commercialisés sur le territoire Algérien.

2. Rapports non sollicités :

a. Rapports spontanés :

- Un Rapport spontané est une communication non sollicitée provenant d'un professionnel de santé, ou d'un consommateur à une autorité compétente, un titulaire d'AMM ou toute autre organisation. Le rapport spontané décrit un ou plusieurs effets indésirables suspectés chez un patient ayant reçu un ou plusieurs médicaments, en dehors de tout système de collecte organisée de données ex. essais clinique, étude de marché, etc.
- Sont également considérés comme des rapports spontanés : les rapports obtenus suite à une communication directe avec un professionnel de la santé, les rapports issus de publications dans la presse, l'interrogatoire de professionnels de santé par des représentants de l'entreprise, les rapports obtenus suite à la communication avec des membres d'organisations de patients.
- Le titulaire d'AMM doit enregistrer tous les rapports d'événements indésirables, portés à son attention spontanément.

b. Rapports issus de la littérature :

- Le titulaire d'AMM doit surveiller toutes les substances actives pour lesquelles il détient une autorisation d'AMM.
- Les titulaires d'AMM sont tenus d'assurer une revue systématique de la littérature scientifique et médicale locale et internationale selon la fréquence de publication des revues. Des bases de données de référence peuvent être utilisées (ex. Medline/Embase)

Les titulaires d'AMM sont tenus de déclarer au CNPM les rapports d'effets indésirables suspectés être liés à un ou plusieurs de leur (s) produit (s)survenus sur le territoire algérien.

c. Effets indésirables liés à un défaut de qualité ou médicaments contrefait :

- Dans ce cas, un cas valide doit être rapporté.
- Afin de protéger la santé publique, il est nécessaire de mettre en œuvre des mesures urgentes (exemple : rappel d'un ou plusieurs lots de médicaments défectueux du marché).
- Les titulaires d'AMM doivent veiller à ce que les défauts de qualité confirmés soient notifiés séparément au fabricant et au CNPM.

d. Suspicion de transmission d'un agent infectieux à travers un médicament :

- Définition d'un agent infectieux : tout organisme, virus ou particule infectieuse, pathogène ou non pathogène.
- Toute suspicion de transmission d'un agent infectieux via un médicament (ou un vaccin) doit être considérée comme un effet indésirable grave et doit être signalée dans les 15 jours.

e. Nouveau Signal Urgent de Sécurité (Emerging safety Issues):

En cas d'identification par le titulaire d'AMM d'un signal confirmé urgent de sécurité pouvant entraîner une modification du rapport bénéfices/risques d'une spécialité et nécessitant une communication urgente auprès des patients et des professionnels de la santé celui-ci doit être communiqué au CNPM par écrit comme de nouveaux problèmes de sécurité **en 3 jours** ouvrés. Ces évènements doivent également être analysés dans les PSURs.

En plus de la notification au CNPM comme Nouveau signal Urgent de sécurité, il doit être soumis comme cas individuels, lorsque le problème de sécurité émergent est associé à un effet indésirable.

f. Période après la suspension, la révocation ou le retrait de l'AMM :

Le titulaire de l'AMM continuera à recueillir les rapports d'effets indésirables du médicament concerné, et les transmettra au CNPM.

g. Période entre le dépôt de la demande et l'octroi de l'AMM :

Le demandeur d'AMM doit veiller à ce que toute information pouvant avoir un impact sur la balance bénéfices-risques du médicament, en cours d'évaluation, soit immédiatement transmise au CNPM.

h. Rapports issus d'une poursuite en justice en recours collectif :

Les titulaires d'AMM peuvent demander, dans des circonstances exceptionnelles, une exemption en vue de soumettre les cas graves d'effets indésirables dans les 30 jours (au lieu de 15 jours). Le délai de 90 jours pour les cas non graves reste inchangé. La demande doit être faite au département de pharmacovigilance du CNPM.

i. Rapports provenant d'autres sources :

Source non-médicale (ex. rapports de presse ou d'autres médias) : ces rapports doivent être traités comme des rapports spontanés, et tous les efforts doivent être déployés pour suivre le cas et obtenir les informations minimales qui constituent un cas valide.

j. Informations sur les effets indésirables issus d'Internet ou de médias numériques:

Les titulaires d'AMM doivent régulièrement contrôler Internet ou les media numériques sous leur responsabilité afin de détecter les rapports potentiels d'effets indésirables.

3. Rapports sollicités :

Ce sont des rapports dérivés de systèmes de collecte organisée de données,

Exemples :

- Les essais cliniques,
- Les études non interventionnelles,
- Les registres,
- Les programmes d'usages compassionnels ou suite à l'octroi d'autorisation temporaire d'utilisation,

- Les enquêtes menées auprès des patients ou des professionnels de santé ex. étude de marché ou programme patient.

4. Validation des rapports :

Seuls les cas valides se qualifient pour la déclaration au CNPM, les critères minimaux de validation d'un cas sont :

- Un rapporteur identifiable ou plus (source primaire) (qualification, nom, initiales, adresse).
- Un patient identifiable (initiales, numéro d'identification du patient, date de naissance, âge, groupe d'âge ou de sexe).
- Une ou plusieurs substances actives ou médicament suspectés.
- Une ou plusieurs réactions indésirables suspectées.
- Si la source primaire exclue un lien de causalité entre le médicament et l'événement indésirable et que le destinataire (Autorité Compétente ou titulaire d'AMM) est d'accord avec cela, le rapport ne constitue pas un cas valide et ne se qualifie pas pour la déclaration.
- L'absence de l'un de ces 4 critères de validité signifie que le cas est considéré comme cas incomplet et donc, ne se qualifie pas pour la déclaration.
- Les rapports, pour lesquels les informations minimales sont incomplètes, devraient néanmoins être enregistrés dans le système de pharmacovigilance et un suivi de cas doit être effectué pour collecter les informations manquantes à la validation du cas.

5. Suivi des rapports :

- Les rapports d'effets indésirables sont parfois incomplets, ils doivent être suivis pour obtenir des informations importantes supplémentaires pour l'évaluation scientifique des cas.
- Toute tentative d'obtention d'informations de suivi doit être documentée.
- Lorsque l'information est reçue directement d'un consommateur/patient suggérant qu'un effet indésirable s'est produit et que l'information est incomplète, il convient de faire un suivi auprès du consommateur/patient afin d'obtenir son consentement à contacter le professionnel de santé désigné pour obtenir de plus amples informations.

6. Gestion des données :

- Les données électroniques et les documents sources papier relatifs à des effets indésirables doivent être archivés et traités dans le respect de la confidentialité. Afin d'assurer la confidentialité et la sécurité des données de pharmacovigilance, des contrôles d'accès stricts aux documents et aux bases de données doivent être appliquées uniquement au personnel autorisé.
- Lors du transfert de données de pharmacovigilance au sein d'une organisation ou entre organisations ayant mis en place des accords contractuels, un processus de confirmation de réception et/ou de réconciliation doit être entrepris.
- L'archivage électronique des données doit permettre la traçabilité de toutes les données saisies ou modifiées.

7. Situations particulières :

A. Grossesse/ allaitement :

- Les rapports d'exposition aux médicaments pendant la grossesse (exposition maternelle ou transmission d'un médicament par le sperme après l'exposition paternelle) doivent être collectés et suivis, afin de recueillir des informations sur les résultats de la grossesse et le développement de l'enfant après la naissance.
- Les cas avec une issue anormale sont classés comme des rapports de cas graves et doivent être déclarés selon les mêmes délais de déclaration que les cas graves fixés par le CNPM. Cela concerne particulièrement les :
  - ✓ Rapports d'anomalies congénitales ou retard de développement chez le fœtus ou l'enfant ;
  - ✓ Rapports de mort fœtale et d'avortement spontané ;
  - ✓ Rapports d'effets indésirables en néonatologie, classés comme grave.
- Le signal d'un effet tératogène possible doit être immédiatement notifié au CNPM.
- Les effets indésirables se produisant chez les nourrissons après une exposition à un médicament à partir du lait maternel doivent être signalés selon les délais fixés par le CNPM.

  Ces rapports sont à adresser au CNPM.

B. Population pédiatrique/ personnes âgées :

Les enfants et les personnes âgées constituent une population particulière, d'où l'importance d'obtenir le groupe d'âge du patient quand un cas est signalé, afin de pouvoir identifier les signaux potentiels de sécurité spécifiques à ces populations.

C. Surdosage, abus, utilisation hors AMM, mésusage, erreur médicamenteuse et exposition professionnelle :

- Sans effets indésirables associés : ces situations particulières sont analysées dans les PSURs (ne sont pas à déclarer comme cas valide).
- Sans effets indésirables associés mais avec impact sur la balance bénéfices-risques du médicament : notification au CNPM dans les **90 jours calendaires**
- Avec effets indésirables associé : notification au CNPM **selon les délais fixés** en fonction de la gravité de l'effet indésirable.

Remarque : *Les cas d'effets indésirables doivent être analysés parla pharmacovigilance (CNPM) avant d'être publiés ou exposés par les praticiens lors de conférences ou congrès.*

D. Manque d'efficacité thérapeutique :

Ces rapports doivent être enregistrés

- Ils sont signalés à travers les PSURs s'ils ne sont pas associés à des effets indésirables, autrement ils sont notifiés au CNPM selon les délais fixés en fonction de la gravité de l'effet indésirable.

- Dans certaines circonstances (médicaments utilisés dans des conditions critiques ou pour le traitement des maladies engageant le pronostic vital, vaccins, contraceptifs…), ces rapports doivent être signalés dans un délai bien définit (voire tableau des délais).
- Cas des vaccins : les cas de manque d'efficacité thérapeutique doivent être signalés, en vue de souligner les signaux potentiels d'une immunogénicité réduite dans un sous-groupe de sujets vaccinés, ou d'une souche de remplacement.

8. Déclaration des Observations individuelles d'effets indésirables (ICSR) :

Seuls les cas valides doivent être déclarés au CNPM.

- Le délai de déclaration commence dès que l'information contenant les données minimales portée à l'attention du titulaire d'AMM est disponible.
- Cette date est considérée comme le jour zéro (1er jour où un destinataire prend connaissance d'un cas valide, les délais de déclaration sont basés sur des jours civils).
- Pour les cas décrits dans la littérature scientifique et médicale, le jour zéro est considéré comme le jour où le titulaire d'AMM prend connaissance d'une publication contenant les informations minimales de déclaration.

9. Modalités de déclaration :

- Les cas doivent être soumis par voie électronique ou sous format CD.

Remarque : *le CNPM a créé une boite E-mail et un mot de passe pour chaque firme pharmaceutique destiné à l'envoi des déclarations, afin d'assurer la confidentialité des rapports.*

A- **Délais de déclaration :**

Délais de déclaration des effets indésirables dits spontanés ou sollicités (hors études cliniques) survenus en Algérie et en dehors de l'Algérie.

Désignation du cas	Cas survenus en Algérie	Cas survenus à l'étranger
Cas graves	**15 jours calendaires (CIOMS).**	**Analyse des ICSRs dans les PBRER/PSUR**
Cas non graves	**90 jours calendaires (CIOMS)**	**Analyse des ICSRs dans les PBRER/PSUR**

B- Déclaration des cas au cours des essais cliniques:

- Si un essai clinique, mené, pose des problèmes de sécurité impactant la balance bénéfices-risques d'un médicament autorisé, le CNPM doit en être informé immédiatement.

Règles de déclaration pour les essais cliniques

1. Rôle du promoteur

Le promoteur doit déclarer au CNPM et au comité d'éthique :

- Tous les SARs* (Serious Adverse Reactions) et SUSARs* (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) survenus en Algérie et relatif au cas de Décès et/ou Mise en jeu du pronostic vital dans les 7 jours calendaires sous format CIOMS pour les premières informations avec possibilité de compléter sous 8 jours calendaires.

Pour toutes nouvelles informations complémentaires, cette déclaration se fait sous 15 jours calendaires sous format CIOMS.

- Tous les autres SARs et SUSARs survenus en Algérie sous 15 jours calendaires sous format CIOMS

Le promoteur devra également déclarer sous forme de listing tous les SUSARs survenus à l'étranger tous les 6 mois.

Le promoteur doit déclarer aux investigateurs sous forme de listing tous les SUSARs survenus sur le territoire Algérien et à l'étranger tous les 6 mois.

Une analyse complète de tous les SUSARs/SAEs* (Serious Adverse Event) (domestiques et étrangers) est faite dans les rapports périodiques (DSUR) soumis annuellement au CNPM et au Comités d'Ethiques.

2. Rôle de l'Investigateur

L'investigateur doit déclarer tous les évènements indésirables graves survenus au cours de l'étude au promoteur dans les 24h et/ou selon le protocole d'étude.

- Lorsqu'une réponse nocive et non désirée survenant lors d'un essai clinique est soupçonnée d'être liée uniquement au médicament non-expérimental. Le promoteur (sponsor)/titulaire d'AMM doit signaler le cas au CNPM. Ce rapport doit être considéré comme spontané.

Les rapports actualisés sur la sécurité des médicaments en cours de développement sont les suivants :

- **DSUR (Development Safety Update Report):**
- Les DSUR sont transmis annuellement (format CD-ROM) et doivent contenir une analyse des données sur la tolérance issue des études cliniques sponsorisées par le promoteur à travers le monde et relatifs au produit principal à l'étude (cela inclus également les produits biologiques) avec ou sans autorisation de mise sur le marché.
- La préparation des DSUR doit suivre le modèle présenté au module E2F de l'ICH.

Destinataire	Domestiques		Etrangers
	Type de SUSAR et SAR	Délais de soumission	
CNPM /Comités d'éthique	SUSARs et SARs : Décès/ Mise en jeu du pronostic vital	Initial : **7 jours calendaires** (CIOMS) pour les premières informations avec possibilité de **compléter sous 8 jours** calendaires Follow up : **15 jours** calendaires (CIOMS)	Une fois par an DSURs
	Autres SUSARs et SARs	**15 jours** calendaires (CIOMS)	
Investigateurs	Tous SUSARs	Tous les **6 mois** : SUSARs line listings	

C. Règles de déclaration pour les études post-autorisation non interventionnelles :

C.1.Etudes post-autorisation non interventionnelles avec collecte de données primaires

Lors des études post AMM, non interventionnelles, la déclaration des effets indésirables au CNPM est exigée selon les modalités de la déclaration spontanée.

C.2 Le titulaire de l'AMM doit :

- Collecter tous les évènements indésirables
- Effectuer une évaluation de la causalité de chaque évènement

➢ **Exigences de déclaration des événements indésirables :**

- Tous les événements indésirables recueillis au cours de l'étude doivent être résumés dans l'analyse de sécurité dans le rapport d'étude final. Ce dernier doit être soumis au CNPM.

D. Collecte des rapports

Responsabilités du CNPM :

- Le CNPM collecte et enregistre les rapports d'effets indésirables non sollicités et sollicités portés à son attention, survenant sur son territoire.
- Les données et documents de pharmacovigilance relatifs aux médicaments autorisés doivent être conservés aussi longtemps que le produit est autorisé et pendant au moins 10 ans après que l'AMM ait expiré.

- Le CNPM facilite la notification des effets indésirables par des systèmes alternatifs simples de déclaration, accessibles aux professionnels de santé et aux consommateurs (fiche de déclaration en ligne, face book par exemple).
- Le CNPM peut impliquer le titulaire d'AMM dans le suivi des rapports qui ont été soumis par ce dernier.

10. Rapport périodique actualisé de sécurité (PBRER) :

A. Introduction :

Document d'évaluation de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité d'un médicament recueillies au niveau local et international par le titulaire de l'AMM sur une période donnée et rédigé par celui-ci. Le nouveau format est appelé PBRER pour "Periodic Benefit-Risk Evaluation Report ".

Les Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PBRER) sont des documents ayant pour but de fournir une évaluation de la balance bénéfices-risques d'un médicament autorisé.

B. Calendrier de soumission des rapports périodiques de sécurité actualisés (PBRER) :

Chaque titulaire d'AMM est chargé de soumettre les PBRERs au CNPM selon le calendrier suivant:

Rapports périodiques de sécurité actualisés (PBRER) :

Dans les **90 jours calendaires** à compter du point de verrouillage des données.

i. Les PBRERs peuvent être soumis conformément à la liste des dates de référence EU,

ii. Concernant les molécules ne figurant pas sur cette liste, la soumission des PBRERs se fait comme suit :

- Tous les 6 mois pour les médicaments nouvellement autorisés jusqu'à sa commercialisation ;
- Puis une fois par an durant les 2 années suivantes
- Puis tous les 3 ans.
- La soumission des PBRER/PSUR est alignée selon la Eurd List sous format E2c 'L'international birth date' est à prendre en considération.

C. Objectifs du rapport périodique de sécurité actualisé de pharmacovigilance (PBRERs) :

L'objectif principal est de présenter une analyse complète, concise et critique des risques et bénéfices dans les indications approuvées, afin de permettre une évaluation du rapport bénéfices-risques du médicament sur la base des données disponibles à un moment défini du cycle de vie du médicament.

Le titulaire d'AMM doit préparer un seul PBRERpour tous ses médicaments contenant la même substance active, couvrant toutes les indicationsautorisées, les voies d'administration, les formes posologiques ainsi que les dosages.

D. Format et contenu des PBRERs :

Les contenus des PBRERs sont les suivants :

Partie I : Page de garde et signature.

Partie II : Résumé.

Partie III : Table des matières.

Les sections du PBRER (Sections 1 à 20) :

1. Introduction.
2. Statuts de l'AMM à l'échelle internationale.
3. Actions entreprises pendant l'intervalle considéré pour des raisons de sécurité.

a. Actions relatives à des fins expérimentales (non applicable pour les génériques).

b. Actions relatives à la commercialisation.

4. Changements apportés aux informations de sécurité de référence.
5. Données sur l'exposition estimée.

5.1. Exposition cumulée des sujets lors d'essais cliniques (non applicable aux génériques).

5.2. Exposition cumulée et par intervalles des patients en post AMM.

6. Tableaux récapitulatifs des données.

6.1. Informations de référence.

6.2. Tableaux récapitulatifs cumulés des effets indésirables graves survenus lors d'essais cliniques (non applicable aux génériques).

6.3. Tableaux récapitulatifs cumulés et par intervalles à partir de sources de données post-commercialisation.

7. Récapitulatifs des principaux résultats des essais cliniques pendant l'intervalle considéré (non applicable aux génériques).
8. Résultats provenant d'études non interventionnelles.
9. Informations provenant d'autres sources et essais cliniques.
10. Données non cliniques (non applicable aux génériques).
11. Littérature.
12. Autres rapports périodiques.
13. Absence d'efficacité lors d'essais cliniques contrôlés (non applicable auxgénériques).
14. Informations de dernière minute.
15. Aperçu des signaux : nouveaux, en cours ou clôturés.
16. Evaluation des signaux et des risques.
17. Evaluation des bénéfices.
18. Analyse intégrée du rapport bénéfices-risques pour les indications autorisées.
19. Conclusions et actions.
20. Annexes au PBRER.

La soumission des PBRER pour les médicaments génériques n'est pas requise sauf dans les situations suivantes :

- Soumission du PBRER est clairement indiquée comme condition de l'AMM.
- A la demande des autorités selon une périodicité prédéfinie.

La préparation du PBRER doit suivre le modèle présenté au module VII des Bonnes Pratiques Européennes de Pharmacovigilance.

11. Systèmes de qualité mis en place par les titulaires d'AMM pour les rapports périodiques actualisé de sécurité de pharmacovigilance.

Tout titulaire d'une AMM doit mettre en place un système de contrôle de qualité pour la préparation, la revue, la soumission et le suivi pré/post évaluation des rapports périodiques actualisé de sécurité de pharmacovigilance (PSURs/PBRER).

Un système qualité approprié doit être mis en place afin d'éviter le non-respect des exigences de pharmacovigilance relatifs aux PSURs/PBRERs telles que :

- La non-soumission ou soumission non conforme aux exigences des PSURs/PBRERs.
- L'omission injustifiée d'informations.
- Des rapports de mauvaises qualités : insuffisances dans la documentation ou des informations ou dans l'évaluation des bénéfices/risques, l'absence d'utilisation d'une terminologie médicale normalisée.
- Le défaut de fournir une évaluation explicite de la balance bénéfices-risques du médicament ;

12. Formation des membres du personnel lié au processus de préparation/gestion des PSURs/PBRERs

Pour toutes les organisations, il est de la responsabilité de la personne responsable du système de pharmacovigilance de veiller à ce que toute personne impliquée (personnel médical), dans la préparation, la revue, le contrôle qualité, la soumission et l'évaluation des PSURs/PBRERs, soit suffisamment qualifiée, expérimentée et formée selon les directives en vigueur. Le cas échéant, une formation spécifique pour les tâches et les responsabilités relatives à la préparation/gestion des PSURs/PBRERs doit être mises en place.

- Formation pour la mise à jour des connaissances et des compétences.
- Formation sur la législation, les lignes directrices, l'évaluation scientifique et les procédures relatives au processus de préparation et de gestion des PSURs/PBRERs.
- La formation doit être délivrée avant l'exécution des activités liées aux PSURs/PBRERs.

13. Etudes de sécurité en post-autorisation (Post autorisation safety study : PASS) :

a. Introduction :

Une étude de sécurité en post-autorisation (PASS) : est toute étude portant sur un médicament autorisé.

b. But de l'étude PASS :

Étude conduite avec un médicament ayant une AMM dont l'objectif principal est d'identifier, caractériser ou quantifier un risque afin de confirmer son profil de sécurité d'emploi ou de mesurer l'efficacité des mesures de gestion de risques prises. Cette étude peut être une étude non interventionnelle (observationnelle) ou interventionnelle.

c. Déclenchement de l'étude PASS :

L'étude PASS peut être initiée (gérée ou financée) par le détenteur de l'AMM, elle est soit volontaire ou demandée par le CNPM.

Les études PASS peuvent être :

- Interventionnelles
- Non interventionnelles (Etudes cas témoins, études transversales, études de cohorte ou autres types d'études).

d. Objectifs des études de sécurité en post autorisation :

Une étude PASS est motivée par l'un des objectifs suivants :

- Quantifier les risques potentiels (les facteurs de risques 'FDR', l'incidence etc).
- Evaluer les risques d'un médicament utilisé chez des populations de patients pour lesquelles les données de sécurité sont insuffisantes (personnes âgées, grossesse,…).
- Donner des preuves sur l'absence de risques concernant le médicament.
- Evaluer les risques d'un médicament après une longue durée d'utilisation.
- Evaluer les méthodes d'utilisation du médicament.
- Evaluer l'efficacité d'une activité de minimisation des risques.

e. Le protocole de l'étude :

Le protocole de l'étude doit être soumis au CNPM dans le cas des études demandées.

f. Format et contenu du protocole de l'étude :

- Le titre de l'étude,
- Nom et adresse du détenteur de l'AMM,
- Les parties responsables de l'étude : l'auteur principal du protocole, l'investigateur principal, les investigateurs coordinateurs de chaque pays,
- Un résumé de l'étude,
- Les amendements et les mises à jour (le cas échéant),
- Les étapes importantes : début et fin de la collecte des données, déroulement de l'étude,
- L'historique et description du problème de sécurité,
- Les objectifs de la recherche,
- Les méthodes de la recherche : conception de l'étude, les paramètres, les variables, les sources de données, la taille de l'étude, la gestion des données, analyse des données, le contrôle de la qualité, la limitation des méthodes de recherche.
- La protection des informations concernant les patients,
- Le management et rapport des événements et effets indésirables,
- Les plans pour la diffusion des résultats,
- Les références.

La préparation du protocole d'une étude de sécurité en post autorisation doit suivre le modèle présenté au module VIII des Bonnes Pratiques Européennes de Pharmacovigilance.

g. Modification du protocole de l'étude

- Au cours de l'étude, le protocole peut être modifié ou mis à jour selon le besoin,
- Les modifications apportées au protocole une fois l'étude entamée doivent être consignés dans le protocole en mentionnant les dates,
- En cas de modifications, informer, le CNPM des nouvelles données pour les études imposées.

h. Déclaration au CNPM des rapports d'études :

Les différents rapports d'étude sont :

- **Le rapport intermédiaire des résultats de l'étude imposée :**

Il peut être demandé par le CNPM, à n'importe quel moment de l'étude,

1. Le calendrier des délais de soumission de ces rapports est convenu avec le CNPM et doit être mentionné dans le protocole.
2. La progression de l'étude est consignée dans les PSURs et les mises à jour du plan de gestion des risques (PGR).
3. Le contenu de l'étude : les données jugées pertinentes pour la progression de l'étude, exemple: le nombre de personnes exposées et le nombre présentant l'événement, les écarts au protocole, peuvent aussi être contenu dans les résultats intermédiaires,
4. Des informations additionnelles peuvent être demandées par le CNPM.

- **Le rapport final d'étude imposée :**
  - Il doit être soumis dans les 12 mois suivant la fin de l'étude,
  - Si l'étude est interrompue, un rapport final doit mentionner les raisons de cet arrêt.

IX. Gestion des Signaux :

1. Définition du signal :

Un signal est toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation.
On parlera de signal quand un paramètre (nombre de cas d'un événement, le taux d'incidence, etc.) s'écarte de ce qui était attendu ou admis.

2. Détection du signal :

Le titulaire de l'AMM met en place les mesures nécessaires à la détection et à la validation des signaux et coopère à l'évaluation d'un signal.

3. **Rôles et responsabilités du titulaire d'AMM :**

Les titulaires d'AMM doivent :

- Surveiller en permanence la sécurité de leurs médicaments.
- Evaluer tout signal détecté et prendre les mesures adéquates de déclaration des signaux confirmés via les soumissions de variations pour modifier l'information.
- Tous les autres signaux (en cours d'évaluation, réfutés et confirmés) seront adressés via les PBRER

4. **Rôle du CNPM** :

En cas de détection d'un signal par le CNPM, ce dernier doit :

- Décrire de façon détaillée les cas marquants et formuler une hypothèse,
- Faire une recherche bibliographique exhaustive sur le sujet,
- Compléter les éléments manquants pour avoir des observations de qualité et défendre l'hypothèse formulée (suivi des patients, etc.),
- Consulter Uppsala Monitoring Center (UMC),
- Contacter le fabricant pour étudier le dossier d'AMM,
- Evaluer et réévaluer les données disponibles,
- Présenter un rapport complet de toutes ces informations qui constituent une base de données afin de prendre les décisions adéquates, informer les prescripteurs et enfin la publier.

ANNEXES

Méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments

a) **Score d'informativité (NI)**

Le niveau d'information des données disponibles constitue l'une des difficultés dans l'interprétation et l'exploitation du score final d'imputabilité. Le niveau d'informativité(NI) est classé en trois catégories NI0, NI1 et NI2 en fonction des informations disponibles, elles-mêmes définies telles que :

A : délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament

B : notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie.

Ainsi, NI0 correspond à la situation où ni a ni b ne seront renseignés.

NI1 verrait soit A soit B renseigné.

NI2 correspond à la situation où à la fois A et B seraient renseignés.

b) Imputabilité intrinsèque(I)

L'imputabilité intrinsèque(I) repose sur sept critères répartis en deux groupes : les critères chronologiques(c) et sémiologiques(s).

Elle repose sur la combinaison de ces deux critères vis à vis du couple effet indésirable-médicament considéré.

Cependant, cette nouvelle méthode d'imputabilité propose une imputabilité intrinsèque(I) plus discriminante, avec une définition précise des critères chronologiques(C) et sémiologiques(S) et une séparation des différentes situations permettant d'obtenir un score affiné.

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'événement						
	Suggestive			Compatible(ni suggestif ni incompatible)			Incompatible
Evolution de l'effet	Ré-administration du médicament						
	R(+)	**R(0)**	**R(-)**	**R(+)**	**R(0)**	**R(-)**	
«Suggestive » : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution pour un effet dose-dépendant.	**C3**	**C3**	**C1**	**C3**	**C2**	**C1**	**C0**
«Non concluante» : -Lésions irréversibles ou décès - Evolution inconnue - Recul insuffisant après arrêt du médicament - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration unique	**C3**	**C2**	**C1**	**C3**	**C1**	**C1**	**C0**
«Non suggestive» : **-**Absence de régression de manifestation de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. -Régression complète malgré la poursuite du médicament.	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	**C0**

Tableau 7 : Table de décision des critères chronologiques(C), d'après Armone Y ; Bidault I ; Dutertre J.P ; et coll : Thérapie (6)

Sémiologie clinique ou paraclinique	Evocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple EI/M			Evocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple EI/M			Nisémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé		
	*Evocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés.								
Autre cause non médicamenteuse	**Examen complémentaire spécifique fiable(L) du couple EI/M ou réponse à un antidote spécifique**								
	L(+)	**L(0)**	**L(-)**	**L(+)**	**L(0)**	**L(-)**	**L(+)**	**L(0)**	**L(-)**
Absente après bilan approprié	**S3**	**S3**	**S2**	**S3**	**S3**	**S1**	**S3**	**S2**	**S1**
Non recherché (ou bilan incomplet)	**S3**	**S3**	**S1**	**S3**	**S2**	**S1**	**S3**	**S1**	**S1**
Présente	**S2**	**S2**	**S1**	**S2**	**S1**	**S1**	**S1**	**S1**	**S0**

Tableau 8- table de décision des critères sémiologiques(S), d'après Armone Y ; Bidault I ; Dutertre J.P ; et coll : Thérapie 6

d. Score d'imputabilité intrinsèque(I)

On retrouve dans cette méthode un nouveau calcul du score d'imputabilité intrinsèque, élargi à 7 niveaux de I0 à I6 et s'exprimant de façon graduée **sans dénomination** qui étaient autrefois sources de confusion avec les autres méthodes d'imputabilité utilisant les mêmes adjectifs.

Combinaison des scores chronologique intrinsèque et sémiologique	Score d'imputabilité
C0 ou S0	I0
C1S1	I1
C1S2 ou C2S1	I2
C2S2	I3
C1S3 ou C3S1	I4
C2S3 ou C3S2	I5
C3S3	I6

Tableau 9 :*Score d'imputabilité intrinsèque(I), d'après Armone Y ; Bidault I ; Dutertre J.P ; et coll : Thérapie 6*

e. Imputabilité extrinsèque(B)

Cette nouvelle classification s'étale de B4 à B1, comme suit :

B4 : L'effet est attendu, c'est un effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit(RCP).

B3 : L'effet est référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de références (Martindale, Meyler's side effect of drugs…) et/ou des bases de données comme Embase ou Medline.

B2 : L'effet a été publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales).

B1 : L'effet n'a pas été publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

Le niveau B0, correspondant à une analyse bibliographique exhaustive négative a été supprimé devant l'impossibilité pratique d'accéder à toutes les sources de documentation permettant d'aboutir à la cotation B0.

EVALUATION DES MANIFESTATIONS POST VACCINALES

Évaluation du lien de causalité des manifestations post-vaccinales indésirables: liste de contrôle (enquête)

I. Des données solides étayent-elles d'autres causes?	O N Inc. SO	observations
Un examen clinique ou des examens de laboratoire sur le patient confirment-ils une autre cause ?	□ □ □ □	
• Y a-t-il un lien de causalité connu avec le vaccin ou la vaccination?		
Produit(s) vaccinal(aux)		
Trouve-t-on dans la littérature des données indiquant que ce(s) vaccin(s) pourrai(en)t causer la manifestation rapportée même s'il(s) étai(en)t administré(s) correctement ?	□ □ □ □	
Un test spécifique a-t-il mis en cause le vaccin ou l'un ou l'autre des ingrédients ?	□ □ □ □	
Erreur de vaccination		
Y a-t-il eu erreur de prescription ou non-respect des recommandations d'utilisation du vaccin (par exemple utilisation au-delà de la date de péremption, mauvais sujet vacciné, etc.) ?	□ □ □ □	
Le vaccin administré (ou l'un de ses ingrédients) était-il non stérile ?	□ □ □ □	
Les caractéristiques physiques du produit (couleur, turbidité, présence de substances exogènes, etc.) étaient-elles anormales au moment de l'administration ?	□ □ □ □	
Le vaccinateur a-t-il commis une erreur dans la reconstitution ou la préparation du vaccin (par exemple mauvais produit ou mauvais diluant, mélange incorrect, remplissage inadéquat de la seringue, etc.) ?	□ □ □ □	
Y a-t-il eu une erreur dans la manipulation du vaccin (par exemple rupture de la chaîne du froid durant le transport, le stockage et/ou la séance de vaccination, etc.) ?	□ □ □ □	
Le vaccin a-t-il été administré de manière incorrecte (par exemple erreur dans la dose, le site ou la voie d'administration, la taille de l'aiguille, etc.) ?	□ □ □ □	
Anxiété à l'égard de la vaccination		
La manifestation pourrait-elle être due à l'anxiété à l'égard de la vaccination (dans le cas, par exemple, d'un épisode vasovagal, d'une hyperventilation ou d'un trouble associé au stress) ?	□ □ □ □	

II. (Déroulement dans le temps) En cas de réponse affirmative («Oui»)à une question quelconque de la section II : la manifestation est-elle survenue dans la période de temps où le risque était accru?		
La manifestation est-elle survenue dans un délai approprié suivant l'administration du vaccin ?	□ □ □ □	
III. Des données solides réfutent-elles l'existence d'un lien de causalité?		
Des données solides réfutent-elles l'existence d'un lien de causalité ?	□ □ □ □	
IV. Autres facteurs de classification		
La manifestation pourrait-elle survenir indépendamment de la vaccination (taux de base) ?	□ □ □ □	
La manifestation pourrait-elle traduire une autre affection ?	□ □ □ □	
Une manifestation comparable est-elle déjà survenue après une dose d'un vaccin similaire ?	□ □ □ □	
Y a-t-il eu avant la manifestation une exposition à un facteur de risque potentiel ou à une toxine ?	□ □ □ □	
Une pathologie aiguë a-t-elle précédé la manifestation ?	□ □ □ □	
La manifestation est-elle survenue dans le passé indépendamment de la vaccination ?	□ □ □ □	
Le patient prenait-il des médicaments avant la vaccination ?	□ □ □ □	
Est-il biologiquement plausible que le vaccin soit à l'origine de la manifestation ?	□ □ □ □	

FORMULAIRE D'INVESTIGATION MAPI

Uniquement en cas de MAPI Graves-Décès / Incapacité Permanente / Hospitalisation / Grappe

Section A- Information de base

Province/Etat **District** **N°d'identification de cas**

Lieu devaccination*(✓)*: Etablissement de santé public Etablissement desanté privé Autre (préciser)_____

Vaccinationen *(✓)*: Campagne Routine Autre (spécifier)

Adresse du site de vaccination:

Nom du responsablede l'investigation:

Date de l'investigation:_____/ / _____

Date de remplissage deceformulaire: /_____/ _____

Titre/Fonction: Ce rapport est: *Préliminaire* *Intermédiaire* *Final*

N° de téléphonefixe(avec code pays):

Nom dupatient Sexe: M F

(utiliser un formulaire pour chaque cas dans une grappe)

Date de naissance(JJ/MM/AAAA): / /_____

OU *Age au moment du déclenchement* (JJ/MM/AAAA):_____/ / ***OU*** *Tranche d'âge:* *< 1 an* *1–5ans* *>5 ans*

Adresse complète du patient avec points de reconnaissance*(Nom de rue, numéro de maison, localité, numéro de téléphone, etc.)*:

Nom du vaccin/diluant administrés au patient	Date de vaccination	Heure de vaccination	Dose (ex.1ere,2eme,etc.)	Batch/N° de lot	Date de péremption
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant

Type desite*(✓)* Fixe Mobile Stratégie avancée Autre _____

Date du premier symptôme *(JJ/MM/AAAA)*:/ / Heure du 1ersymptôme (*hh/mm):* /

_____Date d'hospitalisation *(JJ/MM/AAAA)*: /

/ _____

Date de la première notification à l'autorité sanitaire *(JJ/MM/AAAA)*: /_____/ _____

Statut à la date de l'investigation (✓): Décès Incapacité En voie de guérison Guérison complèteInconnu En cas de décès, date et heure du décès *(JJ/MM/AAAA)*: /_____/ (*hh/mm):* / _____

Autopsie réalisée?(✓) Oui(date)_____ Non Prévue le (date)_____heure_____Joindre le rapport (le cas échéant)

Section B- Information à propos du patient avant la vaccination		
Critères	**Résultat**	**Remarque (dansl'affirmative, préciser)**
Antécédents d'évènements similaires	Oui/ Non/ Inc.	
Manifestations indésirables après une (des) vaccination(s) antérieure(s)	Oui / Non/ Inc.	
Antécédent d'allergieà un vaccin,àun médicamentouà unaliment	Oui / Non/ Inc.	
Maladie préexistante (30 jours)/ pathologie congénitale	Oui / Non/ Inc.	
Antécédents d'hospitalisation au cours des 30 derniers jours (indiquez la cause)	Oui / Non/Inc.	
Patient actuellement sous traitement? (Si oui, nom du médicament indication, doses &dates de traitement)	Oui / Non/ Inc.	
Antécédents familiaux d'une maladie ou d'une allergie(en rapport avec la MAPI)	Oui / Non/ Inc.	
Dans le cas de femmes adultes • Actuellement enceinte ? Oui(semaines)_____/ Non / Ne sait pas • Actuellement allaitante ? Oui/ Non		
Dans le cas de nourrissons Naissance ☐ à terme ☐avant terme☐après terme Poids de naissance: Accouchement ☐Normal ☐Césarienne ☐Assisté (forceps, aspiration etc.) avec complications (préciser)		

Section C-Détails du premier examen**du cas de MAPI grave		
Sourced'information (✓ *tout s'applique*): **Examen par l'investigateur** **Documents** **Autopsie verbale** **Autre**_____ *En cas d'autopsie verbale, préciser la source*		
Nom de la personne qui a examiné/traité le patient en premier:_____ Nom des autres personnes ayant traité le patient:_____ Autres sources ayant fourni des informations (préciser): _____		
Signes et symptômes par ordre chronologique à partir du moment de la vaccination:		
Nom et coordonnées de la personne ayant rempli ce formulaire avec les données cliniques détaillées:	Fonction :	Date/Heure

****Instructions – Joindre les copies de TOUS les documents disponibles (y compris la fiche de notification de cas, le résumé de diagnostic de sortie, les notes sur le cas, les rapports de laboratoire et les rapports d'autopsie)et les informations complémentaires complètes NON DISPONIBLES dans les documents existants, à savoir**

- ***Si le patient a reçu un traitement médical*** – joindre les copiesde tous les documents disponibles (y compris la fiche de notification de cas, le résumé de diagnostic de sortie, les rapports de laboratoire et les rapports d'autopsie, le cas échéant)et écrire uniquement les informations qui ne sont pas disponibles dans les documents attachés ci-dessous
- ***Si le patient n'a pas reçu de traitement médical***– obtenir les antécédents, examiner le patient et écrire vos observations ci-après (ajouter des feuilles additionnelles si nécessaire)

NOM

Diagnostic provisoire/ final:

section D-Informations détaillées sur les vaccins fournis sur site en rapport avec les MAPI le jour correspondant										
Nombre de personnes vaccinées pour chaque antigène sur le site de la séance de vaccination. Joindre le dossier	Nom du vaccin									
	Nombre de doses									

b) Quand le patient a-t-il été vacciné? (✓ **le** ci-dessous et répondre à TOUTES les questions)	
a. Pendant les premières vaccinations de la séance Pendant les dernières vaccinations de la séance Inconnu	
b. Dans le cas de flacons multidoses, le vaccin a-t-il été administré parmi les premières doses provenant du flacon? parmi les dernières doses? inconnu	
b) Ya-t-il eu une erreur de prescription ou une non-observance des recommandations pour l'utilisation de ce vaccin?	Oui* / Non
c) Sur la base de votre investigation, pensez-vous que le vaccin (les composants) administré(s) aurai(en)t pu ne pas être stérile(s)?	Oui* / Non / Impossible à évaluer
d) Sur la base de votre investigation, pensez-vous que l'état physique du vaccin (ex. coloration turbidité, présence de substances étrangères etc.) était anormal au moment de son administration?	Oui* / Non / Impossible à évaluer
e) Sur la base de votre investigation, pensez-vous qu'une erreur dans la reconstitution/la préparation du vaccin a été commise par le vaccinateur (par exemple produit erroné, diluant erroné, mélange inapproprié, remplissage de la seringue inapproprié etc.)?	Oui* / Non / Impossible à évaluer
f) Sur la base de votre investigation, pensez-vous qu'il y-a eu une erreur dans la manipulation du vaccin(par exemple rupture de la chaîne de froid pendant le transport, le stockage et/ou la séance de vaccination, etc.)?	Oui* / Non / Impossible à évaluer
g) Sur la base de votre investigation, pensez-vous que le vaccin n'a pas été administré correctement (par exemple dose incorrecte, site ou voie d'administration incorrecte) pratique d'injection incorrecte etc.)?	Oui* / Non / Impossible à évaluer
h) Nombre de personnes ayant reçu le vaccin provenant du flacon/de l'ampoule concerné	
i) Nombre de personnes vaccinées avec le vaccin concerné pendant la même séance	
j) Nombre de personnes vaccinées avec le vaccin concerné portant le même numéro de lot dans d'autres lieux. Préciser les lieux :	
k) Ce cas fait-il partie d'une grappe?	Oui* / Non /Inc.
a. Dans l'affirmative, combien d'autres cas ont été détectés dans la grappe?	
b. Tous les cas dans la grappe ont-ils reçu le vaccin du même flacon ?	Oui* / Non /Inc.
c. Dans la négative, nombre de flacons utilisés dans la grappe (saisir les informations séparément)	

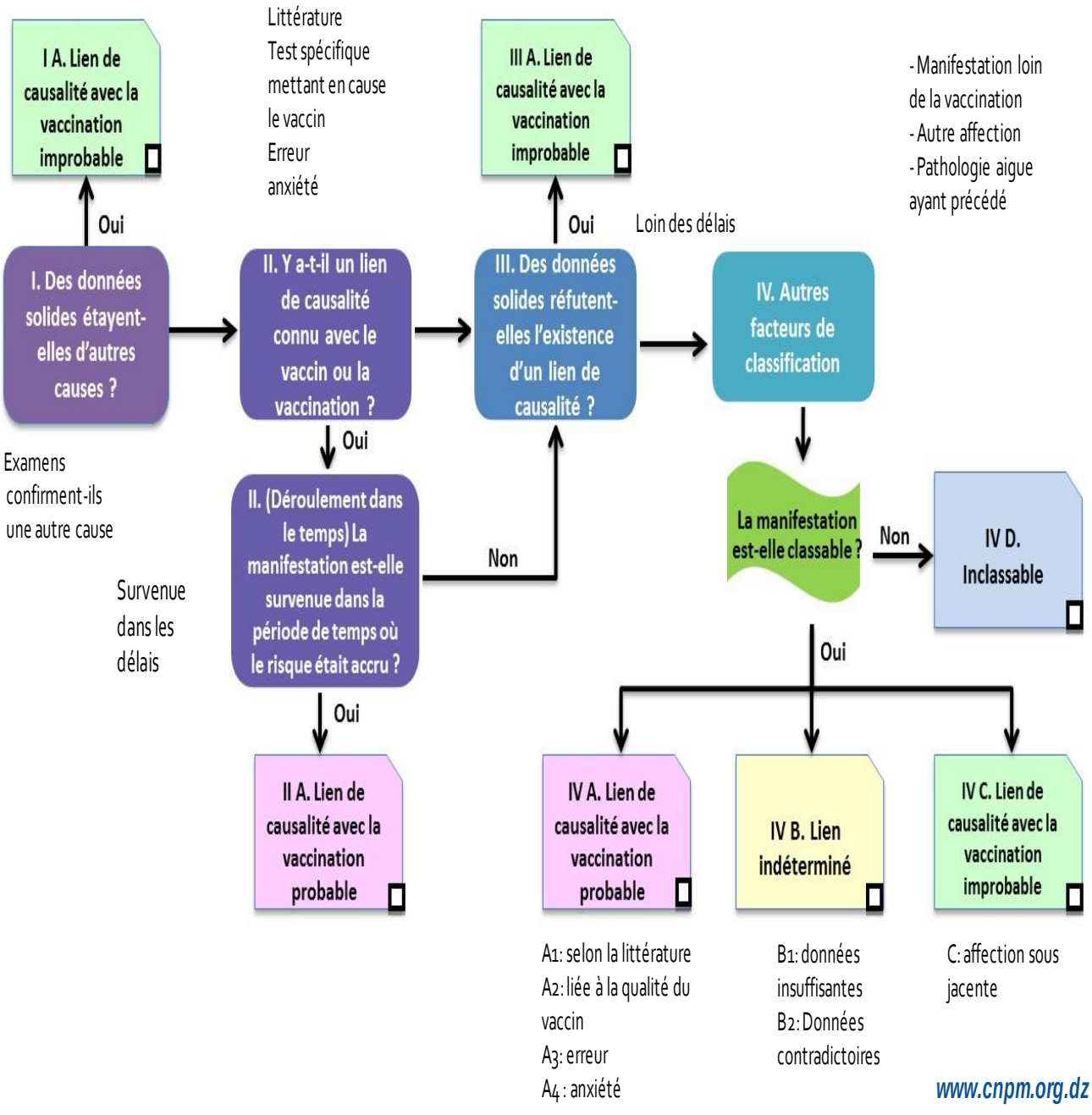
Vous devez fournir des explications à ces questions séparément

Section E- Pratiques de vaccination à (aux) l'endroit(s)où le vaccin concerné a été utilisé *(Remplir cette section en interrogeant et/ou en observant la façon de procéder)*			
Seringues et aiguilles utilisées:			
• Des aiguilles autobloquantes sont-elles utilisées pour la vaccination?			Oui/ Non/ Inc.
Dans la négative, spécifier le type de seringues utilisées: Verre Jetable Jetable recyclées Autre _____			
Observations clés spécifiques/ Observations supplémentaires et commentaires:			
Reconstitution: (remplir uniquement si pertinent, sinon cocher SO (sans objet)			
• Procédures de reconstitution (✓)	Statut		
Même seringue utilisée pour la reconstitution de plusieurs flacons du même vaccin?	Oui	Non	SO
Même seringue utilisée pour la reconstitution de plusieurs flacons de différents vaccins? Seringues différentes pour la reconstitution de chaque flaconde vaccin?	Oui	Non	SO
Seringuesdifférentespour la reconstitution à chaque vaccination?	Oui	Non	SO
	Oui	Non	SO
• Les vaccins et les diluants utilisés sont-ils les mêmes que ceux qui sont recommandés parle fabricant?	Oui	Non	SO
Observations clés spécifiques/ Observations supplémentaires et commentaires			

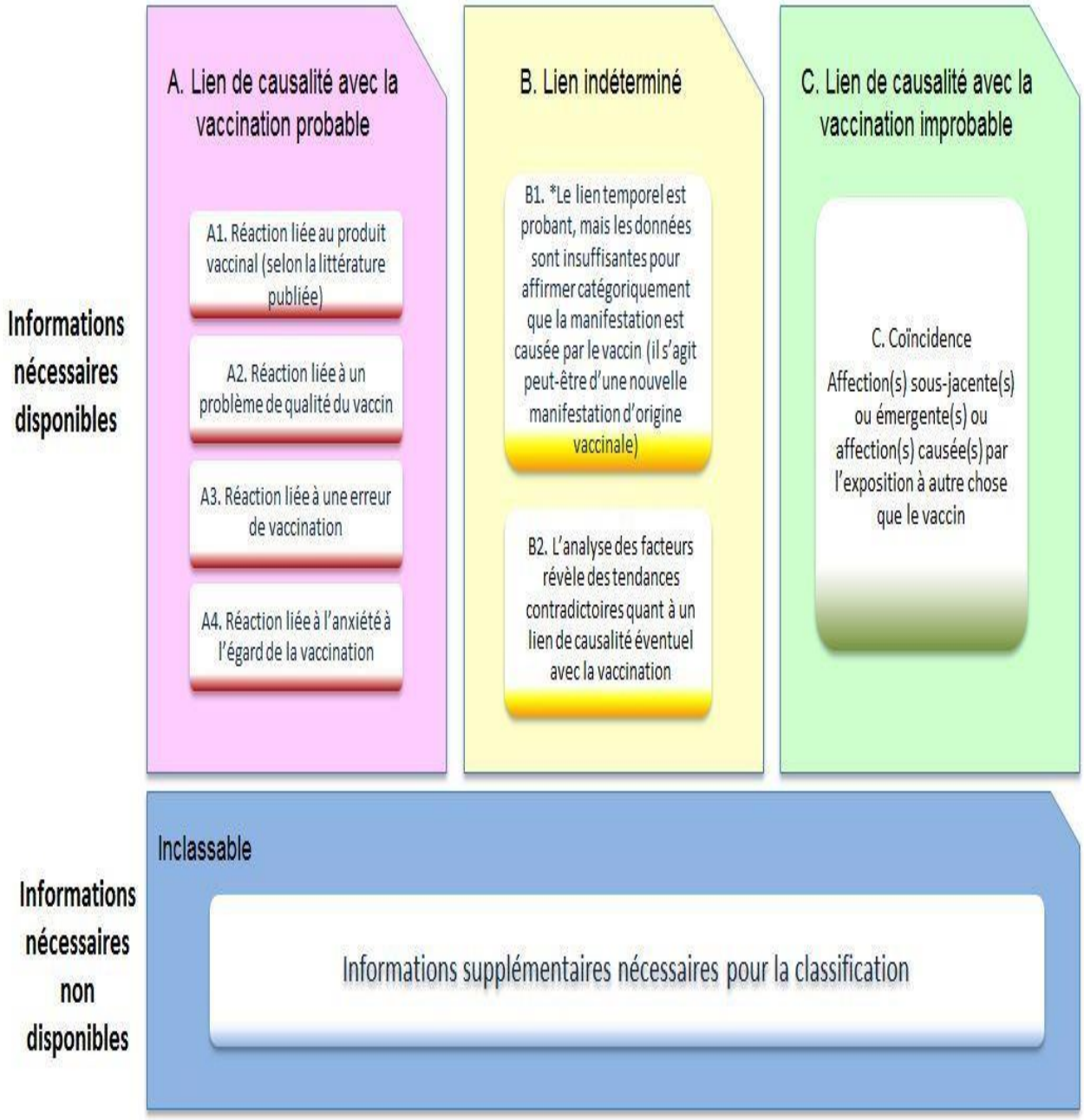
Section F-Chaîne du froid et transport *(Remplir cette section en interrogeant et/ou en observant la façon de procéder)*	
Dernier point de stockage du vaccin:	
• La température du réfrigérateur utilisé pour le stockage du vaccin est-elle surveillée?	Oui/ Non
○ Dans l'affirmative, un écart supérieur à2-8°C a-t-il été constaté après que le vaccin ya été	Oui / Non
○ Dans l'affirmative, fournir séparément des données de surveillance	
• La procédure correcte pour le stockage des vaccins, des diluants et des seringues a-t-elle été suivie?	Oui/ Non/ Inc.
• Y avait-il d'autres choses (autres que des vaccins et diluants du PEV) stockées dans le réfrigérateurou le congélateur?	Oui / Non/ Inc.
• Y'avait-il des vaccins reconstitués partiellement utilisés dans le réfrigérateur?	Oui / Non/ Inc.
• Y'avait-il des vaccins inutilisables (périmés, sans étiquette, pastille de contrôle (PCV) au stade 3 ou4, congelés) dansle réfrigérateur?	Oui / Non/ Inc.
• Des diluants inutilisables (périmés, différents de ceux préconisés par le fabricant, ampoules fêlées, sales) étaient- ilsconservés ?	Oui / Non/ Inc.
Observations clés spécifiques/ Observations supplémentaires et commentaires	
Transport des vaccins :	
• Type de porte-vaccins utilisé?	
• Le porte-vaccins a-t-il été envoyé au site de vaccination le jour où a eu lieu la vaccination?	Oui / Non/ Inc.
• Le porte-vaccins a-t-il été renvoyé depuis le site de vaccination le jour où a eu lieu la vaccination?	Oui / Non/ Inc.
• Un emballage isotherme a-t-il été utilisé?	Oui / Non/ Inc.
Observations clés spécifiques/ Observations supplémentaires et commentaires	

Section G-Investigation auprès de la communauté **(*Veuillez-vous rendre sur place et interroger les parents/autres*)**
Des événements similaires ont-ils été notifiés au même moment et dans la même localité? Oui/ Non / Ne sait pas Si oui, décrivez: …… …… …… ……
Si oui, combien d'évènements/d'épisodes? ……
Parmi les personnes affectées, combien sont: • Vaccinées:…….. • Non vaccines:…….. • Ne sait pas:……..
Autres commentaires:…… ....

Algorithme d'évaluation du lien de causalité :



Classification pour l'évaluation du lien de causalité



*B1 : signal potentiel pouvant donner lieu à enquête.

Plan de gestion de risque :

Partie I : Présentation du produit

Devrait inclure des :

1. Informations sur le principe actif ;
2. Informations administratives du PGR ;
3. Informations sur chaque médicament inclus dans le PGR.

Partie II : Spécifications de sécurité

Le but de la spécification de sécurité est de fournir un résumé du profil du médicament. Il devrait inclure:

1. Un résumé des risques identifiés ;
2. Un résumé des risques potentiels ;
3. Les informations manquantes ;
4. Relever des populations potentiellement à risque.

La spécification de sécurité constitue la base du plan de Pharmacovigilance et du plan de minimisation des risques. Il se compose de **08 modules** :

Module 1 : Epidémiologie (indications et population cible)

- Données sur : l'incidence, prévalence, mortalité, comorbidité stratifiées par âge, sexe, race et / ou origine ethnique.
- Epidémiologie dans les différentes régions ;
- Comorbidité dans la population cible ;
- Place du médicament dan l'arsenal thérapeutique normale.

Module 2 : Données non clinique des spécifications de sécurité

- Résultats non cliniques importants : toxicité et information relatives à la toxicité, pharmacologie générale, interactions médicamenteuses.
- Population cible ;
- Expérience avec d'autres composés similaires ou des thérapies de la même classe ;
- Informations sur la substance active ou à ses impuretés.

Module 3 : Exposition au cours des essais cliniques

- Les données doivent être fournies dans le format le plus approprié (tableaux, graphes) ;
- Les données sur les patients étudiés ;
- Les données sur la taille de la population de l'étude ;
- Données sur la stratification : âge et sexe, les indications, la dose, l'origine raciale ;
- La durée de l'exposition ;
- L'exposition des populations particulières (degré d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'insuffisance cardiaque ainsi que le polymorphisme génétique) ;
- Age : les catégories doivent être pertinente à la population cible ;
- Données pédiatriques doivent être divisées par catégories ;
- Patients âgés : 65 – 74 ; 75- 85 ans ; 85 et plus.
- Médicaments tératogènes : stratification en catégories d'âge relative à procréer.

Quand un PGR est soumis à une demande d'une nouvelle indication, nouvelle forme pharmaceutique, nouvelle voie d'administration, les données cliniques spécifiques à l'application doivent être présentés séparément au début du module et être aussi inclus dans un tableau récapitulatif.

<u>Module 4</u> : Populations non étudiées au cours des essais cliniques

- Sous population non étudiées ou étudiées de manière limitée ;
- Limites de l'essai clinique : critères d'inclusions et critères d'exclusions
- Limites de la base des données :
    - Nombre de patients étudiés ;
    - Exposition cumulée (exemple de toxicité spécifique d'organe) ;
    - Utilisation à long terme (exemple de cancer)

- Les populations à prendre en considération :
    - Population pédiatrique ;
    - Population âgée ;
    - Femme enceinte ou allaitante ;
    - Patients présentant une insuffisance hépatique ;
    - Patients présentant une insuffisance rénale ;
    - Patients avec d'autres comorbidités ;
    - Patient atteint d'un stade de gravité de la maladie différent de celui de la population étudiée ;
    - Sous population présentant un polymorphisme connue ;
    - Origine raciale et / ou ethnie différente.

<u>Module 5</u> : Expérience post autorisation :

- Nombre de patients exposés après l'autorisation ;
- Utilisation du médicament dans la pratique ;
- Nombre de patients inclus dans les études d'observation ;
- Observation dans les populations particulières et celle non ou peu exposées ;
- Utilisation hors AMM

Le titulaire de l'AMM doit fournir une liste des études épidémiologique qui inclus la collecte de données de sécurité.

<u>Module 6</u> : Exigences supplémentaires sur le profil de sécurité en Algérie

- effets indésirables en cas de surdosage ;
- Potentiel de transmission d'agents infectieux ;
- Potentiel de détournement à des fins illicites ;
- Potentiel d'erreurs de médication : lisibilité de la notice, différenciation visuelle ;
- Moyens de limiter les erreurs observées ;
- Si le produit doit être administré avec un dispositif médical (DM) intégré ou non, il faut tenir compte de tous les problèmes de sécurité qui pourraient représenter un risque pour le patient (du mauvais fonctionnement du DM)

- Les questions pédiatriques spécifiques :
  1. Plan d'investigations pédiatriques (détaillé) ;
  2. Utilisation en dehors de l'AMM

<u>Module 7 :</u> Risques identifiés et potentiels

- **Ils comprennent :**
  - Réactions et évènements identifiés et potentiel ;
  - Interaction indésirable identifiée et potentiel avec d'autres médicaments, aliments ou autres substances ;
  - Effets pharmacologiques de la classe.

- **Problème de sécurité nouvellement identifiés :**
  - Recensés depuis le dernier dépôt du PGR ;
  - Doivent être énumérés ;
  - S'ils sont importants, des mesures de minimisation de risques doivent être entreprises.

- **Détails des risques importants, identifiés et potentiels :**

  Un risque important dépend de plusieurs facteurs :
  - Impact sur le patient ;
  - Gravité du risque ;
  - Impact sur la santé publique ;
  - Tout risque susceptible d'être inclus dans les contre indications ou mises en garde et précautions ;
  - Interactions qui ont une importance clinique significative ;
  - Effets importants de la classe pharmaceutique ;
  - Risque non décrit comme grave, mais importants de par leur proportion significative et leur affection de la qualité de vie des patients et leurs conséquences graves si non traités (exemple des vomissements au cours d'une chimiothérapie anticancéreuse).

- **Présentation des données de risque :**

  Elles doivent inclure :
  - La fréquence ;
  - L'impact sur la santé publique ;
  - L'impacte sur le patient ;
  - Les facteurs de risques ;
  - Evitable ou pas.
  - Mécanisme potentiel ;
  - Source de la preuve.

- **Classement des risques :**
    - Risques liés à la substance active ;
    - Risques liés à la voie d'administration ;
    - Risques liés à une population cible spécifiques ;
    - Risque liés à la commutation de la prescription.

Module 8 : Résumé des problèmes de sécurité

Un problème de sécurité peut être classé :

- Risque identifié important ;
- Risque important potentiel ;
- Information manquante importante.

Parti III : Plan de pharmacovigilance :

- Le titulaire de l'AMM doit fournir aussi un plan structuré :
- des données de nouveaux problèmes de sécurité, les facteurs de risque, les informations manquantes ;
- Il comprend :
- Les problèmes de sécurité identifiés dans la spécification de sécurité ;
- Les études de sécurité de post autorisation ;
- Les études de pharmaco épidémiologie ;
- Les études de pharmacocinétiques ;
- Les essais cliniques,
- Et autres travaux précliniques.
- Le protocole des études ;
- Le résumé des rapports d'études des activités de pharmacovigilance ;
- L'évaluation de l'impacte des nouvelles données sur la balance bénéfices –risques.

Parti IV : Plan des études d'efficacité post autorisation :

Mesure de l'efficacité des mesures de gestion des risques.

Elles comprennent :

- **Les études sur l'utilisation des médicaments :** elles concernent la démographie des populations cibles
- **Les études conjointes :** dans le cas ou il y a un problème de sécurités concernant plus d'un médicament, le nombre de patient limités (maladie rare, effets indésirables rares..),
- **Les registres :** comprennent les registres d'études de cohortes non interventionnelles prospectives.

Parti V : Mesures de minimisation des risques :

- Elles sont nécessaires pour chaque problème de sécurité ;
- Elles doivent être fournis avec détail ;

- Elles sont examinés au cas par cas et cela dépendra de la gravité du risque, de l'établissement de santé, de l'indication, de la forme pharmaceutique, de la population cible.
- Elles peuvent concerner plus d'un risque ;
- Il faudra faire une évaluation de leur efficacité.

<u>Parti VI</u> : Résumé du plan de gestion du risque
<u>Parti VII</u> : Annexes.
Annexe II : Le résumé des caractéristiques du médicament actuel ou proposé
Annexe III : Situation de commercialisation dans le monde par pays
Annexe IV : Synopsis du programme d'essais cliniques
Annexe V : Synopsis des programmes des études pharmaco épidémiologiques
Annexe VI : Protocoles des études en cours
Annexes VII : Suivi des Effets indésirables spécifiques
Annexe VIII : Protocoles des études de la partie IV
Annexe IX : Synopsis des nouveaux rapports des études de la partie III et IV
Annexe X : Détails des propositions de minimisation des risques Additionnelles
Annexe XI : Exemples de maquettes
Annexe XII : Autres données

MATERIOVIGILANCE

Modalités de déclaration des incidents ou risques d'incident mettant en cause un dispositif médical

I- Déclarer au Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance (CNPM) tout incident ou risque d'incident provoqué ou pouvant être provoqué par l'usage d'un dispositif médical (à titre diagnostic, thérapeutique ou prophylactique) Art.177 de la loi sanitaire 2018.

- Le fabricant, les utilisateurs d'un dispositif et les tiers ayant connaissance d'un incident ou un risque d'incident mettant en cause un dispositif médical, ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort, ou la dégradation de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers, doivent le signaler sans délai.

Délais de soumission des cas de Matériovigilance

- **Voir Art.212 et Art.213 de la loi sanitaire 2018 pour la définition du dispositif médical.**

Degré de gravité de l'incident	Délais de déclaration de cas survenus en Algérie	Délais de déclaration de cas survenus à l'étranger
Incident dangereux*	**Déclaration immédiate sans délai, dans les 24h.**	**15jours calendaires**
Incident majeur**	**Déclaration dans les 08 jours calendaires.**	**Evaluation des cas non graves soumise via les rapports de matériovigilance du laboratoire.**
Incident mineur***	**Déclarations dans les 60 jours calendaires maximum.**	

II-Les incidents à signaler :

- Réaction nocive et non voulue se produisant lors de l'utilisation d'un DM conformément à sa destination ;
- Réaction nocive et non voulue résultant d'une utilisation d'un DM ne respectant pas les instructions du fabricant ;
- Tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou des performances d'un DM ;
- Toute indication erronée, omission et insuffisance dans la notice d'instruction, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance.

III-Aspects pratiques des déclarations d'incidents ou risques d'incidents :

Il est possible de signaler directement au CNPM, tout incident ou risque d'incident lié aux DM sur son site web: www.cnpm.org.dz
La déclaration peut se faire par toute personne y compris le patient.
En cas d'incident ou risque d'incident mettant en cause le DM, il est important :

1. De conserver en l'état le DM en cause, dans un endroit où il ne sera pas utilisé et ne représentant pas de danger ;
2. Noter les circonstances précises de l'incident (geste en cours, contraintes exercées sur le dispositif, branchements électriques, etc.) ;
3. Ne pas jeter le(s) consommable(s) mis en cause ;
4. Logiciels : ne pas supprimer les données mémorisées ;
5. Pour les DM à batterie, évité de perdre les données par batterie vide ;
6. Le fabricant d'un Dispositif ou son fournisseur est tenu d'informer le CNPM de tout rappel de ce dispositif du marché que ce soit à l'internationale ou en Algérie.

Définitions :
Incident dangereux*: lésion sérieuse même transitoire mettant la vie du patient en danger et effet notoire sur l'activité thérapeutique du DM ;
Incident majeur**: sans mise en danger de la vie du patient et effet notoire sur l'activité thérapeutique du DM;
Incident mineur***: sans mise en danger de la vie du patient et sans effet notoire sur l'activité thérapeutique du DM.

Glossaire

1- <u>Evénement indésirable</u> (EI) :

Un événement indésirable peut être n'importe quel signe défavorable et imprévu (un résultat anormal d'un laboratoire); symptôme ou maladie associée temporairement à l'utilisation d'un médicament(4).

Dans le contexte de la pharmacovigilance et en dehors d'un essai clinique: tout événement médical indésirable chez un patient auquel un médicament est administré et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec ce traitement.

Dans le cadre d'un essai clinique: tout événement médical indésirable chez un sujet traité par un médicament administré et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec ce traitement.

2- <u>Effet indésirable,</u> contrairement à un événement indésirable,un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. (OMS, 1972).

Un effet indésirable, c'est également toute réaction résultant d'un :

- Mésusage.
- Usage abusif.
- Syndrome de sevrage.
- Pharmaco dépendance.
- Erreur médicamenteuse.
- Inefficacité thérapeutique.
- Produit défectueux ou de mauvaise qualité.

(OMS, 2000).

3- <u>Manifestations post-vaccinales indésirables</u> (MAPI) :

Réaction liée au produit vaccinal, ou liée au défaut de qualité du vaccin, à l'erreur d'immunisation, ou à l'anxiété de l'immunisation (4).

4- <u>Réaction indésirable Synonymes</u>:

Effets indésirables du médicament (EI), réaction indésirable (médicamenteuse) suspectée, effet indésirable(4).

Une réponse à un médicament qui est nocif et imprévu.

La réponse dans ce contexte signifie qu'une relation de causalité entre un médicament et un événement indésirable est au moins une possibilité raisonnable.

1. **<u>Utilisation en dehors de l'autorisation de mise sur le marché</u>** : inclut l'utilisation hors notice, les surdoses, la mauvaise utilisation, l'abus et les erreurs de médication(4).

2. **<u>Causalité</u>:** la définition d'une réaction indésirable (EI) implique au moins **une possibilité raisonnable d'un lien de causalité** entre un événement indésirable et un médicament suspecté(4).

3. **<u>Surdosage</u> :** quantité d'un médicament (donnée/administration ou cumulativement) supérieur à la dose maximale recommandée (selon les informations du produit autorisé) (4).

4. **<u>Mésusage</u> :** médicament utilisé intentionnellement de façon inappropriée et non conforme avec les informations relatives au produit autorisé(4).

5. **<u>Abus</u> :** usage intentionnel excessif, persistant ou intermittent du médicament, accompagné d'effets physiques ou psychologiques néfastes (4).

6. **<u>Source principale (primaire):</u>**la (les)personne(s) qui rapporte (ent) les faits (professionnels de santé, consommateur) (4).

7. **<u>Gravité/sévérité</u>** ***:*** une **réaction indésirable grave ou sévère** correspond à tout événement médical **nocif** qui entraine **la mort**, **engage le pronostic vital, nécessite une hospitalisation** ou **la prolongation de l'hospitalisation, entraîne une invalidité** ou **une incapacité persistante** ou **importante**, ou **une anomalie / malformation congénitale**(4). D'autres situations peuvent être considérées comme des réactions graves (jugement médical).

8. **<u>Observations individuelles d'effets indésirables (ICSR):</u>**fait référence au **format et au contenu** de la **déclaration d'une ou plusieurs réactions indésirables suspectées** en relation avec **un médicament**, chez **un seul patient** à un point de temps spécifique(4).

9. **<u>PBRER</u>**: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (4).

Bibliographie :

1. Huges F.C"Thérapeutique générale. Pharmacovigilance" Ed. frison-roche, Paris : 277.
2. Moulin M et coll "Pharmacologie, connaissance et pratique. Risque médicamenteux en pratique médicale" Ed Masson : 109.
3. "Guideline on good pharmacovogilance practices (GVP)". European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, 2017.
4. "Guideline on good pharmacovogilance practices (GVP)". Annex I. Définitions (Rev 4). European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, 2017.
5. Soulaymanie-Bencheikh R "Identification, évaluation d'un signalement et déclenchement d'une alerte". Cours Francophone Inter pays de pharmacovigilance.