



ANPP

CNPM



GUIDE ALGERIEN des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

Préface

Ce document constitue un cadre de référence pour l'application des bonnes pratiques de pharmacovigilance en Algérie. Il s'agit de la première version officielle de la réglementation algérienne en matière de pharmacovigilance, élaborée dans le but d'harmoniser les pratiques nationales avec les standards internationaux tout en répondant aux spécificités du système de santé algérien.

Le cadre juridique encadrant la pharmacovigilance des produits pharmaceutiques à usage humain, y compris les médicaments biologiques, est défini par un arrêté Interministériel (**AIM**). Ce guide vise à renforcer la sécurité des patients à travers une surveillance des effets indésirables liés aux produits pharmaceutiques, en facilitant l'organisation et l'exécution des activités de pharmacovigilance à l'échelle nationale.

Il s'applique à l'ensemble des parties prenantes : professionnels de santé, patients et leurs familles, établissements de santé, détenteur de décisions d'enregistrement, et plus largement au grand public. L'autorité nationale compétente joue un rôle central dans la coordination, la supervision et l'évaluation des activités de pharmacovigilance, en partenariat avec les différents acteurs du système de santé.

La législation algérienne impose des responsabilités précises tant aux professionnels de santé qu'aux détenteurs de décisions d'enregistrement et exploitants, notamment en ce qui concerne la détection, l'évaluation, la déclaration et la prévention des risques liés aux produits pharmaceutiques. Des obligations spécifiques sont également prévues en matière de communication, de gestion des risques et de documentation.

Ce guide s'inspire des **Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) ou (GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTIC GVP)** établies par l'Union Européenne, ainsi que des ICH tout en tenant compte des réalités et besoins du système algérien. Il est important de souligner que ces références internationales ne limitent en rien le droit de l'autorité algérienne compétente à définir et à appliquer des exigences additionnelles ou adaptées au contexte local.

À ce titre, les détenteurs de décisions d'enregistrement, y compris ceux appartenant à des groupes multinationaux, sont tenus de respecter la réglementation algérienne en vigueur, d'en informer leurs sièges et de mettre en œuvre toutes les mesures nécessaires pour s'y conformer.

L'adoption et l'application rigoureuse de ces bonnes pratiques visent à promouvoir une utilisation sûre, efficace et rationnelle des médicaments, dans l'intérêt de la santé publique en Algérie.

Table des matières

Introduction générale.....	1
Champ d'application	2
CHAPITRE 1 : Le Système National de Pharmacovigilance	3
1. Principes, Objectifs et Intérêt de la Pharmacovigilance :.....	3
1.1. Définition de la pharmacovigilance :	3
1.2. Besoin en Pharmacovigilance :.....	3
1.3. Objectifs de la pharmacovigilance :.....	3
1.4. Intérêt de la pharmacovigilance.....	4
1.4.1 Pour le patient :.....	4
1.4.2. Pour le professionnel de la santé :	4
1.4.3. Pour la communauté :	5
2. Organisation du Système National de Pharmacovigilance en Algérie :.....	5
2.1. Cadre général :	5
2.2. Les acteurs du système national de pharmacovigilance et leurs rôles :	6
2.2.1. Le Ministère de la Santé :	6
2.2.2. Ministère de l'Industrie Pharmaceutique (MIPh) :	6
2.2.3. Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM) :	6
2.2.3.1 Création du CNPM :	6
2.2.3.2 Missions du CNPM :	7
2.2.4. Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) :.....	7
2.2.4.2. Création de l'ANPP :	7
2.2.4.2. Missions de l'ANPP :.....	7
2.2.5. Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) :	8
2.2.6. Établissements de santé (publics et privés) :	9
2.2.6.1. Mettre en place une organisation claire en interne :	9
2.2.6.2. Collaborer avec le CNPM :	9
2.2.7. Les professionnels de la santé :	9
2.2.7.2. Modalités de déclaration :	10
2.2.7.3. Importance de la notification :	10
2.2.8. Les patients et associations de patients :	10
2.2.8.1. Déclarer tout effet indésirable suspecté :	10
2.2.8.2. Fournir des informations précises :	11
2.2.8.3. Situations concernées :	11
2.2.8.4. Participer à la sensibilisation et à l'éducation :	11
2.2.8.5 Finalité du signalement :	11

2.2.9. Établissements pharmaceutiques :	12
3. Déclaration des événements indésirables – Principes et procédures :	13
3.1. Sources de déclaration :	13
3.2. Événements à déclarer :	13
3.3. Outils et canaux de déclaration :	13
3.3.1. Formats papier :	13
3.3.2. Formats électroniques :	14
3.4. Procédure de gestion des déclarations.....	14
3.4.1. Réception et validation :	14
3.4.2. Investigation du (des) cas (follow-up) :	14
3.4.3. Évaluation de l'imputabilité :	15
3.4.4. Évaluation de la reproductibilité de l'effet indésirable (enquête) :	15
3.4.5. Réponse au déclarant de cas de pharmacovigilance :	15
4. Fonctionnement du Système National de Pharmacovigilance :	15
4.1. Le Comité Technique Consultatif (CTC) :	15
4.2. Le Comité de Causalité (CC) :	17
4.3. Commission Intersectorielle de Concertation (CIC) :	17
CHAPITRE 2 : Rôles et responsabilités des établissements pharmaceutiques en matière de pharmacovigilance	19
1. SYSTEME QUALITE :	19
1.1. Structures et processus	19
1.1.1. Système de pharmacovigilance	19
1.1.2. Exigences et objectifs du système qualité	19
1.1.3. Cycle de qualité	20
1.1.4. Objectifs qualité globaux pour la pharmacovigilance.....	20
1.1.5. Principes des bonnes pratiques de pharmacovigilance	20
1.1.6. Responsabilités du système qualité au sein d'une organisation	21
1.1.7. Formation du personnel en pharmacovigilance.....	21
1.1.8. Locaux et équipements pour la pharmacovigilance	22
1.1.9. Procédures et processus spécifiques du système qualité	22
1.1.9.1. Gestion de la conformité par les détenteurs et/ou exploitants de la décision d'enregistrement	22
1.1.9.2. Gestion de la conformité par les institutions du système national de pharmacovigilance:.....	23
1.1.10. Gestion des enregistrements	23
1.1.11. Documentation du système qualité.....	23
1.1.11.1. Documentation supplémentaire par les détenteurs et/ou exploitants de la DE ...	24

1.1.11.2. Processus critiques de pharmacovigilance et continuité d'activité	24
1.1.12. Surveillance de la performance et de l'efficacité du système de pharmacovigilance et de son système qualité	25
1.1.13. Prévention et gestion de crise.....	26
1.2. Considérations pratiques :.....	26
1.2.1. Responsabilités globales en matière de pharmacovigilance du demandeur et du détenteur et/ou exploitant de la décision d'enregistrement en Algérie	26
1.2.1.1 Responsabilités du détenteur et/ou exploitant de la décision d'enregistrement en relation avec la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance en Algérie	26
1.2.1.2 Qualifications de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance en Algérie	27
1.2.1.3 Rôle de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance en Algérie	28
1.2.1.4 Processus qualité spécifiques du détenteur et/ou exploitant de la décision d'enregistrement en Algérie.....	29
1.2.1.5 Exigences relatives au système qualité pour les tâches de pharmacovigilance sous-traitées par le détenteur et/ou exploitant.....	30
1.2.2 Gestion et prévention de crise.....	30
1.2.3 Planification de la préparation pharmacovigilance pour les urgences de santé publique en Algérie.....	31
2. Dossier Maître du Système de Pharmacovigilance PSMF :.....	31
2.1. Structures et processus	31
2.1.1. Objectifs.....	31
2.1.2 Enregistrement et maintenance	32
2.1.2.1 Résumé du système de pharmacovigilance du demandeur.....	32
2.1.2.2 Localisation	32
2.1.2.3 Enregistrement.....	32
2.1.2.4 Transfert de responsabilités pour le PSMF	33
2.1.3 Représentation des systèmes de pharmacovigilance	33
2.1.4 Informations devant figurer dans le PSMF.....	34
2.1.4.1. Section du PSMF sur la Personne Qualifiée Responsable de la Pharmacovigilance (QPPV)	34
2.1.4.2. Section du PSMF sur la structure organisationnelle du détenteur et/ou exploitant de la DE	36
2.1.4.3. Section du PSMF sur les sources des données de sécurité	37
2.1.4.4. Section du PSMF sur les systèmes informatisés et bases de données.....	37
2.1.4.5. Section du PSMF sur les processus de pharmacovigilance.....	38
2.1.4.6. Section du PSMF sur la performance du système de pharmacovigilance.....	39
2.1.4.7. Section du PSMF sur le système qualité	40
2.1.4.8. Annexes du PSMF	41

2.1.5. Contrôle des changements, registre, versions et archivage.....	42
2.1.6. Présentation du PSMF	43
2.1.6.1. Format et mise en page.....	44
3. Inspection de pharmacovigilance	45
3.1. Introduction	45
3.2. Structures et processus.....	45
3.2.1. Types d'inspections	45
3.2.1.1. Inspections des systèmes et des produits.....	45
3.2.1.2. Inspections de pharmacovigilance de routine et « pour motif ».....	46
3.2.1.3. Inspections annoncées et inopinées	47
3.2.1.4. Réinspections.....	47
3.2.1.5. Inspections à distance	47
3.2.3. Sites à inspecter	48
3.2.4. Portée de l'inspection.....	48
3.2.4.1. Inspections de pharmacovigilance de routine :	49
3.2.4.2. Inspections motivées	50
3.2.4.3. Réinspections.....	50
3.2.5. Processus d'inspection	51
3.2.6. Suivi des inspections	51
3.2.7. Mesures réglementaires et sanctions.....	51
3.2.8. Gestion et archivage des dossiers	51
3.2.9. Qualification et formation des inspecteurs.....	52
3.2.10. Gestion de la qualité du processus d'inspection.....	52
4. Audits de pharmacovigilance	52
4.1. Introduction	52
4.2. Structures et processus :	52
4.2.1. Audit de pharmacovigilance et ses objectifs :	52
4.2.2. L'approche fondée sur les risques pour les audits de pharmacovigilance :	53
4.2.2.1. Planification d'audit au niveau stratégique	53
4.2.2.2. Planification des audits au niveau tactique :	54
4.2.2.3. Planification et reporting des audits opérationnels :	54
4.2.3. Système qualité et pratiques de gestion des dossiers :	55
4.2.3.1. Compétence des auditeurs et gestion de la qualité des activités d'audit.....	55
5. Systèmes de Gestion des Risques	56
5.1. Structures et processus	56
5.1.1. Principes de gestion des risques.....	56

5.1.2. Responsabilités en matière de gestion des risques	57
5.1.2.1. Titulaires d'autorisation de mise sur le marché et demandeurs	57
5.1.2.2. L'autorité.....	58
5.1.3. Objectifs d'un plan de gestion des risques	58
5.1.4. Vue d'ensemble du format et du contenu du plan de gestion des risques (PGR).....	59
5.1.5. Description détaillée de chaque partie du plan de gestion des risques	59
5.1.6. Partie I du PGR « Vue d'ensemble du/des produit(s) »	60
5.1.6.1. Informations sur la/les substance(s) active(s) :	60
5.1.6.2. Informations administratives sur le PGR :	60
5.1.6.3. Brève description du produit comprenant :	60
5.1.7. Partie II du PGR « Spécification de sécurité ».....	60
5.1.7.1. Partie II du PGR, module SI « Épidémiologie de/des indication(s) et population(s) cible(s) »	61
5.1.7.2. RMP Partie II, module SII « Partie non clinique de la spécification de sécurité »	61
5.1.7.3. RMP Partie II, module SIII « Exposition aux essais cliniques »	62
5.1.7.5. PGR partie II, module SV « Expérience post-autorisation ».....	62
5.1.7.6. PGR partie II, module SVI « Exigences supplémentaires pour la spécification de sécurité »	63
5.1.7.7. PGR Partie II, Module SVII « Risques identifiés et potentiels ».....	63
5.1.7.8. Partie II du PGR, module SVIII « Résumé des préoccupations en matière de sécurité »	64
5.1.8. Partie III du PGR « Plan de pharmacovigilance (y compris les études de sécurité post-autorisation) »	64
5.1.8.1. Partie III du PGR – Section « Activités de pharmacovigilance de routine»	65
5.1.8.2. Partie III du PGR – « Activités additionnelles de pharmacovigilance »	66
5.1.9. Partie IV du PGR – « Études d'efficacité post-AMM »	66
5.1.10. Partie V du PGR – « Mesures de minimisation des risques »	66
5.1.10.1. Mesures de minimisation des risques de routine	67
5.1.10.2. Activités additionnelles de minimisation des risques	68
5.1.11. Partie VI du RMP – Résumé du plan de gestion des risques	69
5.1.12. Partie VII du PGR : « Annexes au plan de gestion des risques ».....	70
5.1.12.1. Annexe 1 du PGR	70
5.1.12.2. Annexe 2 du PGR : Résumé sous forme de tableau des études de pharmacovigilance planifiées, en cours et achevées	70
5.1.12.3. Annexe 3 du PGR : Protocoles des études proposées, en cours et achevées dans le plan de pharmacovigilance	70
5.1.12.4. Annexe 4 du PGR : Formulaire de suivi d'effets indésirables spécifiques	71

5.1.12.5. Annexe 5 du PGR : Protocoles des études proposées et en cours dans la partie IV du PGR 71

5.1.12.6. Annexe 6 du PGR : Détails des activités additionnelles proposées de minimisation des risques71

5.1.12.7. Annexe 7 du PGR : autres données justificatives (y compris les documents référencés)71

5.1.12.8. Annexe 8 du PGR : « Résumé des modifications apportées au plan de gestion des risques au fil du temps ».....71

5.2. Mise en œuvre en Algérie71

5.2.1. Situations où un plan de gestion des risques doit être soumis72

5.2.2. Mises à jour du plan de gestion des risques73

5.2.3. Mise en œuvre des activités additionnelles de minimisation des risques.....73

5.2.4. Justification de l'absence de soumission d'un PGR74

5.2.5. Présentation Algérienne pour les détenteurs de la DE ou demandeurs disposant d'un PGR européen/mondial74

6. Collecte, gestion et soumission des rapports de cas individuels de sécurité (ICSRs).....78

6.1. Structures et processus78

6.1.1. Traitement des ICSR.....78

6.1.1.1. Collecte des Rapports Individuels de Cas de Sécurité :78

6.1.1.2. Validation des ICSR :81

6.1.1.3. Suivi des rapports84

6.1.1.4. Confirmation Médicale86

6.1.1.5. Codage MedDRA :86

6.1.1.6. Évaluation de la Gravité86

6.1.1.7. Évaluation de la Causalité.....87

6.1.1.8. Introduction des données dans la base de données.....87

6.1.1.9. Rapports en double.....87

6.1.1.10. Narratif du cas89

6.1.1.11. Détection de signal89

6.1.1.12. Évaluation de la balance bénéfice/risque.....89

6.1.1.13. Communication de sécurité concernant les ICSR89

6.1.2. Soumission des ICSR.....90

6.1.2.1. Réception des ICSR.....90

6.1.2.2. Délais de soumission des ICSR91

6.1.3. Modification du rapport.....92

6.1.5. Situations spéciales93

6.1.5.1. Utilisation d'un produit pharmaceutique pendant la grossesse ou l'allaitement ..93

6.1.5.2. Utilisation d'un produit pharmaceutique dans une population pédiatrique ou gériatrique	94
6.1.5.3. Rapports de surdosage, d'abus, de mésusage, d'erreur médicamenteuse ou d'exposition professionnelle	94
6.1.5.4. Manque d'efficacité thérapeutique	94
6.1.5.5. Rapports de réactions indésirables suspectées publiés dans la littérature médicale .	
6.1.5.6. Réactions indésirables suspectées liées à un défaut de qualité ou à des produits pharmaceutiques falsifiés	96
6.1.5.7. Transmission suspectée d'un agent infectieux via un produit pharmaceutique....	98
6.1.5.8. Rapports de réactions indésirables suspectées provenant de systèmes de collecte de données organisés et d'autres systèmes	98
6.1.5.9. Réception des informations minimales manquantes	99
6.2. Considérations pratiques	100
6.2.1. Rôles et responsabilités des détenteur et / ou exploitant de DE :	100
6.2.2. Rôles et responsabilités du CNPM :	100
6.2.3. Échange électronique d'informations de sécurité :	101
6.2.4 Déclaration des cas issus des essais cliniques	103
7. Rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) - Rapport périodique d'évaluation des bénéfices et des risques (PBRER)	104
7.1 Introduction.....	104
7.2 Structures et processus.....	105
7.2.1. Objectifs du PBRER.....	105
7.2.2. Principes d'évaluation du rapport bénéfice/risque dans le cadre du PBRER et étendue des informations à inclure	105
7.3. Préparation des PBRERs	106
7.3.1. Informations de référence.....	106
7.3.2. Format et contenu du PBRER.....	107
7.3.3. Page de titre du PBRER	109
7.3.4. Résumé du PBRER	109
7.3.5. Table des matières du PBRER.....	110
7.3.6 Annexes du PBRER	124
7.4 RAPPORTS ACTUALISES SUR LA SECURITE DES produits pharmaceutiques EN COURS DE DEVELOPPEMENT (DSUR : Development Safety Update Report).....	126
8. Gestion des signaux – Signal Management	127
8.1 Structures et processus.....	128
8.1.1 Sources de données et d'informations	128
Détection des signaux	128
8.1.1.1 Détection qualitative des signaux.....	129

8.1.1.2.	<i>Détection quantitative des signaux</i>	129
8.1.2	Priorisation des signaux	130
8.1.3	Validation du signal et évaluation approfondie	130
8.1.4	Recommandation d'action et échange d'informations	132
8.1.5.	Exigences de qualité.....	132
8.2	Considération pratique	132
8.2.1	Rôles et responsabilités du détenteur et / ou exploitant de DE	133
8.2.2	Rôles et responsabilités du Centre National de Pharmacovigilance et de Matéριοvigilance	133
8.2.3.	Confirmation et évaluation approfondie des signaux par le CNPM.....	135
8.2.4.	Notifications et options procédurales pour les signaux validés par un détenteur et / ou exploitant de DE à partir de la surveillance continue des données de PV issues de toute source de données	135
8.2.4.1.	<i>Notification autonome de signal</i>	135
8.2.4.2.	<i>Signaux constituant un problème de sécurité émergent (PSE)</i>	136
8.2.5.	Recommandations relatives aux actions sur les signaux par le CNPM.....	136
8.2.6.	Gestion des enregistrements de signaux	137
9.	Études de sécurité post-autorisation (PASS) – Post-Authorization Safety Studies.....	142
9.1	Structures et processus.....	143
9.1.1	Champ d'application.....	143
9.1.2	Principes.....	143
9.1.3.	Protocole :.....	144
9.1.3.1	Format et contenu du protocole d'étude	144
9.1.3.4	Modifications substantielles du protocole de l'étude.....	146
9.1.6.	Protection des données	150
9.1.7.	Systèmes de qualité, audits et inspections.....	151
9.1.8.	Impact sur le système de gestion des risques.....	151
10.	Communication sur la sécurité	151
10.1	Structures et processus	151
10.1.1	Objectifs de la communication sur la sécurité	151
10.1.2	Principes de la communication sur la sécurité :	152
	Publics cibles	152
10.1.3	Contenu de la communication de sécurité :	153
10.1.4	Moyens de communication en matière de sécurité :	153
10.1.4.1	Communication directe avec les professionnels de la santé (DHPC)	153
10.1.4.2	Documents de communication officiels émis par l'autorité compétente à l'intention des professionnels de santé :.....	154

10.1.4.3 Documents en langage courant destinés aux patients et au grand public :.....	154
10.1.4.4 Communication avec la presse	155
10.1.4.5 Sites web, médias sociaux et autres moyens de communications :.....	155
10.1.4.6 Bulletins d'information :.....	155
10.1.4.7 Communication inter-autorités :	155
10.1.4.8 Répondre aux demandes de renseignements du public :.....	155
10.1.4.9 Autres moyens de communication	156
10.1.5 Efficacité de la communication sur la sécurité :	156
10.1.6 Exigences du système de qualité pour la communication sur la sécurité.....	156
10.1.7 Considérations pratiques :	156
10.1.8 Exigences pour les détenteurs de la DE en Algérie.....	157
10.1.9 Traitement des communications relatives à la sécurité :	157
11. Surveillance supplémentaire (Additional Monitoring).....	159
11.1. Structures et processus	160
11.1.1. Principes d'attribution d'un statut de surveillance supplémentaire à un produit pharmaceutique	160
11.1.2. Communication et transparence.....	161
11.2. Considérations pratiques :	161
11.2.1. Critères d'inclusion d'un produit pharmaceutique dans la liste de surveillance supplémentaire.....	161
11.2.1.1. Champ d'application obligatoire	161
11.2.1.2. Champ d'application facultatif.....	162
11.2.2. Critères de définition de la période initiale de maintien dans la liste de surveillance supplémentaire	162
11.2.2.1. Champ d'application obligatoire	162
11.2.2.2. Champ d'application facultatif.....	162
11.2.3. Rôles et responsabilités.....	163
11.2.3.1. ANPP/ CNPM	163
11.2.3.2. Le détenteur de la DE	163
11.2.4. Symbole noir et mentions explicatives	163
12. Mesures de minimisation des risques : sélection des outils et indicateurs d'efficacité .	163
12.1. Structures et processus	165
12.1.1. Principes généraux.....	165
12.1.2. Mesures de minimisation des risques supplémentaires (MMRs)	166
12.1.2.1. Programme éducatif	167
12.1.2.2. Programme d'accès contrôlé	169
12.1.2.3. Autres mesures de minimisation des risques.....	170

12.1.3. Mise en œuvre des MMRs :.....	171
12.1.4. Efficacité des mesures de minimisation des risques	172
12.1.4.1. Indicateurs de processus	173
12.1.4.2. Indicateurs de résultats	175
12.1.5. Coordination	176
12.1.6. Systèmes qualité des mesures de minimisation des risques	176
12.2. Considérations pratiques	176
12.2.1. Rôles et responsabilités en Algérie concernant la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques supplémentaires	176
12.3.1.1. Rôles et responsabilités du CNPM	176
12.3.1.2. Demandeur ou détenteur de la DE	177
12.3.1.3. Professionnels de la santé et patients	178
12.3.2. Impact de l'efficacité des mesures de minimisation des risques sur le PGR/PBRER	178
ANNEXES.....	180

Liste des figures

Figure 1: Acteurs du système national de Pharmacovigilance	12
---	-----------

Liste des annexes

Annexe 1 : Éléments clés de la méthodologie d'enquête

Annexe 2 : Fiche de declaration de Pharmacovigilance

Annexe 3 : Fiche de notification de Manifestation post vaccinale indésirable

Annexe 4 : Dossier Malade

Annexe 5 : Formulaire de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu, ou tout fait nouveau de sécurité, survenant pendant ou après la fin de l'étude.

ACRONYMES

ADS : Algorithme de Détection de Signaux

AIM : Arrêté interministériel

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques

AMM : Autorisation de Mise sur le Marcher

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPPV : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

CNPM : Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance

CTR : collaborateurs techniques régionaux

CTC : comité technique consultatif

CC : Comité de Causalité

CIC : Commission Intersectorielle de Concertation

CV : Curriculum Vitae

CAPA : Action Correctives/ Actions Préventives

CIOMS : Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales

CME : Combinaison médicament-évènement

DILI : Drug Induced Liver Injury

DSUR : Development Safety Update Report EI

DLP : data lock point

DCI : dénomination commune internationale

DHPC : communication directe avec les professionnels de la santé

DE : Décision d'enregistrement

EMA : Agence Européenne des Médicaments

ECG : Electro-Cardio-Gramme

ESI : Problème de Sécurité Emergent

GVP : Guide des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

HLT : High Level Term

HLGT : High Level Group Term

ICH : International Council for Harmonisation

ICSR : Individual Case Safety Reports

ISO : International Organization for Standardization

IME : Important Medical Events

IBD : International BirthDay

LSR : Local Safety Responsible

LLT : Low Level Term

MSK : Masking Code

MIPh : Ministère de l'Industrie Pharmaceutiques

MPVI : Manifestation Post-Vaccinale Indésirable

MS : Ministère de la Santé

MMR : Mesures de Minimisation des Risques

MMRr : Mesures de Minimisation des Risques de routine

MMRs : Mesures de Minimisation des Risques supplémentaire.

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OMS-UMC : OMS – Upssala Monotoring Centre

OMS-AEFI : OMS- Adverse Events Following Immunization

PF : Point Focal

PGR : Plan de Gestion des Risques

PBRER : Periodic Benefit-Risk Evaluation Report

PSUR : Periodic Safety Update Report

PCH : Pharmacie Centrale des Hôpitaux

PS : personnel de santé

PSMF : Pharmacovigilance System Master File

PSSF : Pharmacovigilance Sub-System File

PASS : Post-Autorisation Safety Studies

PAES : Post-Autorisation Efficacy Studies

PT : Prefered Term

PDF : Portable Document Format

PEV : Programme Elargie de Vaccination

PPG : Programme de Prévention de la Grossesse

PV : Pharmacovigilance

QPPV : Qualified Person for Pharmacovigilance

RCP : Résumé des Caractéristiques des Produits

SDR : Signal de Disproportionnalité de Rapports

SER : Signal Evaluation Report.

SOP : Standard Operational Procedure

SUSAR : Suspected Unexpected Severe Adverse Reaction

SNS : Système de Notification Spontanée

SUSAR : Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

UNK : Unknown

UCUM : Unified Code for Units of Measure

UE : Union Européenne

XML : Extensible Markup Language

Introduction générale

La pharmacovigilance est un pilier essentiel de la surveillance et de l'évaluation de la sécurité des médicaments, visant à détecter, évaluer et prévenir les effets indésirables ou nocifs liés à leur utilisation, tant en contexte de développement clinique qu'après leur mise sur le marché. Son rôle est crucial pour garantir la sécurité des patients et améliorer la qualité des soins de santé par la collecte, l'évaluation et la gestion des données sur les réactions indésirables. En favorisant une utilisation plus efficace et sécurisée des médicaments, la pharmacovigilance joue un rôle clé dans la réglementation pharmaceutique, cherchant à minimiser les risques tout en maximisant les bénéfices des traitements.

Des incidents notables tels que ceux liés à la thalidomide, au diéthyl-stilbestrol et au benfluorex ont sensibilisé les groupes de défense des consommateurs et poussé les gouvernements à renforcer les règles de contrôle et de suivi des médicaments. En réponse, des autorités internationales ont mis en place des systèmes de collecte et d'évaluation des effets indésirables, permettant une mise à jour régulière des informations sur les produits destinés aux professionnels de santé et utilisés par les patients. Ces mesures renforcent la sécurité et l'efficacité des traitements médicamenteux, contribuant à une meilleure protection de la santé publique.

Ce guide de bonnes pratiques de pharmacovigilance offre aux professionnels de la santé, aux régulateurs, aux établissements pharmaceutiques et aux patients, des outils et les informations nécessaires pour une meilleure gestion des risques liés aux médicaments. En favorisant une collaboration efficace et une transparence accrue.

Ce guide contribue à un système de santé plus sûr et plus fiable, où les bénéfices des traitements sont maximisés et les risques minimisés.

Champ d'application

Le présent guide des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) en Algérie définit les exigences minimales applicables à l'ensemble des acteurs impliqués dans la sécurité des produits de santé à usage humain, tout au long de leur cycle de vie. Il vise à encadrer, harmoniser et renforcer les pratiques de pharmacovigilance à l'échelle nationale, conformément au cadre juridique en vigueur.

Le guide s'applique aux intervenants suivants :

- **Les détenteurs de décisions d'enregistrement**, y compris les représentants locaux des firmes multinationales et les exploitants ;
- **Les professionnels de santé** (médecins, pharmaciens, dentistes, sage-femmes, paramédicaux...) exerçant dans les secteurs public et privé ;
- **Les points focaux de pharmacovigilance dans les établissements de santé, ainsi que les collaborateurs techniques régionaux**
- **Les établissements de santé** publics et privés ;
- **Les directions de santé**
- **Les distributeurs et importateurs de produits pharmaceutiques ;**
- **Les comités d'éthique, centres de recherches cliniques et promoteurs d'études Cliniques ;**
- **Les patients, les associations de patients et leurs représentants**, dans le cadre du système de notification spontanée ;
- **Les autorités sanitaires nationales**, notamment le Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM), l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), et toute structure impliquée dans la régulation du médicament.

Le champ d'application couvre l'ensemble des activités de pharmacovigilance, notamment :

- **La détection, la collecte, l'enregistrement, l'évaluation** et le **suivi** des effets indésirables présumés liés aux produits pharmaceutiques ;
- **La gestion des risques**, y compris la mise en place et le suivi des plans de gestion des risques (PGR) ;
La soumission des rapports de sécurité périodiques (PBRER, rapports de signal, études post-AMM, etc.) ;
- **La communication des informations de sécurité** aux professionnels de santé, aux patients et au public ;
- **La mise en œuvre des mesures préventives, correctives** ou restrictives, le cas échéant, en concertation avec les autorités compétentes.

Le présent guide s'applique à l'ensemble des produits pharmaceutiques durant toute leur durée de vie en Algérie.

CHAPITRE 1 : Le Système National de Pharmacovigilance

1. Principes, Objectifs et Intérêt de la Pharmacovigilance :

1.1. 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 produits pharmaceutiques 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, 2005).

1.2. Besoin en Pharmacovigilance :

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

- Nos connaissances avant la commercialisation des produits pharmaceutiques sont insuffisantes ;
- Les études précliniques (expérimentation essentiellement menée sur l'animal) ne sont pas prédictives de la complète innocuité chez l'homme ;
- Les trois phases d'essais cliniques sont insuffisantes : les volontaires sont recrutés 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 cas rares ou les effets chroniques.
- Les essais cliniques écartent les populations à risque telles que les enfants, les sujets âgés, les femmes enceintes, celles qui allaitent, ce qui rend difficile l'utilisation de certains médicaments après leur mise sur le marché.
- En matière de vaccins, le besoin en surveillance est d'autant plus important que ces produits sont administrés à grande échelle à des personnes généralement en bonne santé, dans une démarche préventive. Ce contexte exige une sécurité maximale, car tout effet indésirable, même isolé, peut altérer la confiance du public et compromettre l'adhésion aux programmes de vaccination.

1.3. Objectifs de la pharmacovigilance :

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

- Détection des effets indésirables : Identifier et documenter les effets indésirables, rares ou graves, associés à l'utilisation de produits pharmaceutiques. Cela inclut la surveillance des réactions indésirables inattendues ou non précédemment documentées.
- Évaluation des risques : Évaluer la gravité et la fréquence des effets indésirables pour déterminer les risques potentiels liés à l'utilisation des produits pharmaceutiques
- Prévention des effets indésirables : Mettre en place des mesures pour minimiser les risques, notamment en élaborant des recommandations d'utilisation plus sûre des produits pharmaceutiques.

- Amélioration de la sécurité des patients : Contribuer à la sécurité des patients en identifiant et en atténuant les risques associés à l'utilisation des produits pharmaceutiques
- Surveillance des tendances : Identifier les tendances et les schémas de réactions indésirables, ce qui peut être utile pour la prise de décisions en matière de santé publique.
- Évaluation de l'efficacité : Évaluer l'efficacité des médicaments dans des conditions réelles d'utilisation, notamment en mesurant les avantages et les risques.
- Information des professionnels de la santé et du public : Fournir des informations et des avertissements sur la sécurité des produits pharmaceutiques aux professionnels de la santé et au grand public pour favoriser une utilisation éclairée des médicaments.
- Contribuer à la réglementation : Fournir des données essentielles pour l'approbation, la réévaluation et le retrait éventuel de médicaments du marché.
- Promotion de la qualité des soins de santé : Contribuer à l'amélioration de la qualité des soins de santé en garantissant l'utilisation appropriée et sécuritaire des produits pharmaceutiques.

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.

1.4. Intérêt de la pharmacovigilance

1.4.1 Pour le patient :

- *Sécurité* : La pharmacovigilance assure une surveillance continue des produits pharmaceutiques commercialisés afin d'identifier les effets indésirables et les risques potentiels, contribuant ainsi à renforcer la sécurité des patients.
- *Prévention des dommages* : Elle permet d'identifier et de réduire les risques liés à l'utilisation des produits pharmaceutiques, diminuant ainsi la probabilité d'effets indésirables graves ou de réactions nocives.
- *Information* : La pharmacovigilance garantit aux patients un accès à des informations claires et actualisées sur les effets indésirables, favorisant une meilleure compréhension et adhésion au traitement.
- *Confiance* : La surveillance rigoureuse de la sécurité des médicaments permet aux patients de faire confiance au système de santé et aux traitements qui leur sont prescrits. La transparence du dispositif de pharmacovigilance renforce cette confiance envers les médicaments, les vaccins et les institutions sanitaires.
- *Implication* : En déclarant les effets indésirables via les dispositifs de pharmacovigilance, les patients participent activement à l'amélioration de la sécurité des médicaments et à la prévention de risques pour d'autres usagers.

1.4.2. Pour le professionnel de la santé :

- *Information clinique* : Les professionnels de la santé ont accès à des informations actualisées sur la sécurité des produits pharmaceutiques ce qui les aide à prendre des décisions éclairées en matière de prescription et de traitement.

- *Identification précoce des problèmes* : La pharmacovigilance permet de repérer les signaux précoces d'effets indésirables, ce qui peut conduire à des interventions précoces pour prévenir des problèmes plus graves.
- *Gestion des risques* : Elle aide les professionnels de la santé à gérer les risques potentiels associés à l'utilisation des produits pharmaceutiques, en adaptant les thérapies ou en surveillant de près les patients à risque.
- *Amélioration des soins* : Les données de pharmacovigilance peuvent contribuer à l'amélioration de la qualité des soins en évitant les erreurs de médication et en minimisant les effets indésirables.
- *Confiance des patients* : En montrant leur engagement envers la sécurité des patients, les professionnels de la santé renforcent la confiance des patients dans leur pratique.
- Une prise en charge plus adaptée en cas de survenue d'effets indésirables.

1.4.3. Pour la communauté :

- *Sécurité publique* : La pharmacovigilance contribue à la sécurité publique en minimisant les risques liés à l'utilisation des produits pharmaceutiques.
- *Réponse aux crises sanitaires* : En situation de pandémie ou de crise sanitaire impliquant des produits pharmaceutiques, la pharmacovigilance joue un rôle central en permettant la détection rapide de problèmes de sécurité, la gestion des risques en temps réel, et la protection de la population à grande échelle
- *Protection des populations vulnérables* : Les données de pharmacovigilance aident à protéger les populations les plus vulnérables, notamment les enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes.
- *Optimisation des ressources de santé* : En contribuant à une utilisation plus sûre et plus efficace des produits pharmaceutiques, la pharmacovigilance peut aider à économiser des ressources en réduisant les admissions à l'hôpital et les complications médicales coûteuses.
- *Renforcement de la confiance dans les soins de santé* : Une pharmacovigilance efficace consolide la confiance du public dans le système de santé, en rassurant les patients sur la sécurité des traitements proposés. Elle favorise ainsi le recours aux soins et l'observance thérapeutique. Par ailleurs, elle contribue à réduire la morbidité et la mortalité liées aux effets indésirables médicamenteux. Les expériences passées amènent la pharmacovigilance à mieux protéger les patients.

2. Organisation du Système National de Pharmacovigilance en Algérie :

2.1. Cadre général :

Le système national algérien de pharmacovigilance repose sur une approche coordonnée impliquant les institutions du système national de pharmacovigilance (MS, MIPh, CNPM, ANPP), ainsi que les intervenants, notamment, les établissements de santé publics et privés, les établissements pharmaceutiques, les patients et les professionnels de Santé. Il a pour objectif principal d'assurer **la surveillance continue** de la sécurité, de l'efficacité et la performance des produits pharmaceutiques

et des dispositifs médicaux, et la détection de tout changement dans leur rapport bénéfice-risque, tout au long de leur cycle de vie de ces produits, et de mettre en œuvre des mesures appropriées de gestion des risques, en cohérence avec les exigences de santé publique et les standards internationaux en matière de pharmacovigilance et de matériovigilance.

Conformément aux dispositions de l'arrêté interministériel du 10 septembre 2025 portant organisation et fonctionnement du système national de pharmacovigilance et de matériovigilance, une répartition claire des rôles et une coordination structurée sont assurées au sein du système national de pharmacovigilance.

2.2. Les acteurs du système national de pharmacovigilance et leurs rôles :

2.2.1. Le Ministère de la Santé :

Le Ministère chargé de la Santé est chargé de :

- Communiquer les mesures correctives émises par l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance et de matériovigilance aux organismes concernés.
- Faire le suivi des activités de pharmacovigilance et de matériovigilance
- De suivre et d'évaluer les manifestations post-vaccinales
- De mettre en œuvre, de suivre et d'évaluer les programmes de lutte contre les effets indésirables liés aux soins,
- D'inspecter les établissements de santé dans le cadre des activités de pharmacovigilance et de matériovigilance.

2.2.2. Ministère de l'Industrie Pharmaceutique (MIPh) :

Le Ministère de l'industrie pharmaceutique est chargé d'assurer la veille en matière de pharmacovigilance et de matériovigilance, en relation avec le centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance et l'agence nationale des produits pharmaceutiques. Son rôle s'inscrit dans la stratégie nationale de développement et de régulation du secteur pharmaceutique, notamment à travers la prise de mesures nécessaires relatives à la régulation d'importation et de distribution en gros, ainsi qu'en matière de délivrance des différentes autorisations aux établissements pharmaceutiques, sur la base des signalements émis par les autorités nationales compétentes en matière de pharmacovigilance et de matériovigilance.

Il est chargé également de la transmission des signalements émanant des différents intervenants dans la chaîne pharmaceutique, ainsi que les associations représentants de malades.

2.2.3. Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance (CNPM) :

2.2.3.1 Création 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.

2.2.3.2 Missions du CNPM :

Conformément à ses missions, il est chargé notamment de :

- Recueillir, enregistrer, analyser, investiguer, exploiter les informations relatives aux effets indésirables des produits pharmaceutiques, émanant des Professionnels de la santé et de l'industrie pharmaceutique, et en informer l'ANPP, via un accès direct aux données.
- Évaluer les cas selon des méthodes d'imputabilité reconnues et standardisées.
- Recueillir, enregistrer, analyser, investiguer, évaluer, et exploiter les informations relatives aux incidents et risques d'incidents des dispositifs médicaux, émanant des professionnels de la santé et de l'industrie pharmaceutique, et en informer l'ANPP des résultats.
- Détecter les signaux de sécurité et leur gestion, et en informer l'ANPP des résultats.
- Évaluer les Plans de Gestions des Risques (PGR), et en informer l'ANPP des résultats.
- Évaluer et proposer des Mesures de Minimisation des Risques (MMR), et en informer l'ANPP des résultats.
- Envoyer aux tutelles, ainsi qu'à l'ANPP, l'Institut Pasteur, les rapports trimestriels des MAPI.
- Évaluer et analyser les cas de vigilance issus de toute étude menée sur les médicaments, et en informer l'ANPP des résultats.

2.2.4. Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) :

2.2.4.2. Création de l'ANPP :

Créée par la loi n°18-11 relative à la santé et organisée par l'arrêté du 28 juin 2022, l'ANPP est chargée de la régulation des produits pharmaceutiques. Elle recense les effets indésirables, traite les signalements relatifs à la qualité, à l'efficacité et à la sécurité des produits, et coopère étroitement avec le CNPM dans l'évaluation des risques liés à l'usage des médicaments.

2.2.4.2. Missions de l'ANPP :

Conformément à ses missions, l'ANPP est chargé notamment de :

- Traiter les signalements relatifs à la qualité, à l'efficacité des produits pharmaceutiques ainsi que les signalements relatifs à la performance des dispositifs médicaux à travers toute étude, évaluation technique de l'impact des facteurs pharmaceutiques, pharmacologiques et/ou en saisissant le comité des experts cliniciens installé auprès de l'ANPP, et en informer les CNPM des résultats.
- Expertiser ou procéder au contrôle de la qualité dans le cadre du traitement des signalements des défauts relatifs à la qualité des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux commercialisés, et en informer le CNPM des résultats.
- Assurer une veille sur les effets indésirables induits par l'usage des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux afin d'assurer l'évaluation continue de la balance bénéfice/risque en collaboration avec le CNPM

- Veiller à la mise en place d'un système de vigilance au niveau des établissements pharmaceutiques conformément aux référentiels en vigueur.
- Évaluer les bénéfices, les risques et la valeur thérapeutique des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux, et en informer le CNPM des résultats
- Entreprendre et de coordonner toute étude et/ou toute évaluation technique, dans le domaine de ses compétences, en collaboration avec les structures concernées.
- Effectuer des missions d'audits et d'inspections au niveau des établissements pharmaceutiques en matière de pharmacovigilance et de matériovigilance.
- Veiller au suivi des actions correctives et préventives mise en place par les établissements pharmaceutiques conformément aux référentiels en vigueur, et en informer le CNPM des résultats.
- Demander aux institutions du système national de pharmacovigilance de prendre les mesures nécessaires visant à préserver la santé publique lorsqu'un produit pharmaceutique ou un dispositif médical présente ou est soupçonné de présenter un danger pour la santé humaine.
- Proposer les mesures nécessaires à adopter en vue de renforcer la vigilance.
- Évaluer les actions entreprises en matière de vigilance et d'en établir les bilans.
- Prononcer le retrait de lots de produits pharmaceutiques et de dispositifs médicaux non conformes et assurer le suivi de leurs rappels et de leurs destructions auprès des établissements pharmaceutiques et en collaboration avec les différentes parties prenantes dans leurs domaines de compétence.

2.2.5. Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) :

La PCH est chargée de :

- Notifier, dans les plus brefs délais, le CNPM, en mettant en copie le ministère chargé de la santé, de tout effet indésirable relatif à l'usage d'un produit pharmaceutique.
- Fournir les informations relatives au conditionnement des produits pharmaceutiques signalés.
- Fournir des informations logistiques (numéros de lots, dates de distribution, traçabilité des stocks...) utiles à l'investigation de cas de pharmacovigilance.
- Diffuser rapidement des notes d'information ou d'alerte à l'ensemble des établissements de santé pour arrêter l'utilisation de certains produits.
- Mettre en œuvre les actions correctives et préventives conformément aux directives du ministre chargé de la santé.
- Proposer des alternatives thérapeutiques en cas de retrait de produits suspectés d'effets indésirables graves.

- Récupération et transmission des échantillons faisant objet de déclarations vers l'instance compétente pour expertise.

2.2.6. Établissements de santé (publics et privés) :

2.2.6.1. **Mettre en place une organisation claire en interne :**

- Chaque établissement doit désigner un point focal en pharmacovigilance, chargé de coordonner la surveillance interne et le signalement des EI, et faciliter leur travail de surveillance et d'investigation.
- Il doit exister des protocoles clairs pour la gestion des effets indésirables, l'administration sécurisée des produits pharmaceutiques et la traçabilité des traitements.
- Le personnel soignant doit bénéficier d'une formation continue à la reconnaissance et au signalement des EI, afin de garantir vigilance et rigueur dans le suivi.

2.2.6.2. **Collaborer avec le CNPM :**

- Les établissements transmettent au CNPM toutes les données relatives aux effets indésirables dont ils ont connaissance.
- En lien avec les CNPM, ils peuvent être sollicités pour participer à des enquêtes, études ou évaluations de pharmacovigilance, notamment sur les usages hors-AMM ou les tendances d'incidence des EI.
- Ils contribuent aux efforts d'information et de formation locale sur les bonnes pratiques en matière de produits pharmaceutiques et pharmacovigilance.

2.2.7. Les professionnels de la santé :

Conformément à la loi n° 18-11 du 2 juillet 2018, modifiée par l'ordonnance n° 20-02 du 30 août 2020 (art. 177), les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, et toute personne habilitée à prescrire ou administrer un médicament) ont l'obligation de signaler au Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM) :

- Tout effet indésirable suspecté lié à l'administration d'un produit pharmaceutique, qu'il soit :
 - Grave ou non grave ;
 - Mentionné ou non dans la notice ou le RCP ;
 - Survenant dans un usage conforme ou non conforme à l'AMM.
- *Autres situations à déclarer :*
 - Incident ou risque d'incident lié à un dispositif médical (diagnostic, traitement, prévention).
 - Intoxication aiguë ou chronique, effets toxiques avérés ou potentiels (produits naturels ou synthétiques).
 - Défaut de qualité, falsification, ou suspicion de transmission d'agents infectieux par un produit pharmaceutique.
 - Surdosage, mésusage, abus, usage détourné, erreur médicamenteuse (avec ou sans dommage), interaction médicamenteuse, exposition professionnelle.

- Exposition médicamenteuse pendant la grossesse ou l’allaitement (maternelle, paternelle ou antérieure à la conception).
- Suspicion d’inefficacité thérapeutique (vaccins, contraceptifs, traitements vitaux...).

2.2.7.2. Modalités de déclaration :

- Transmission au CNPM dans les plus brefs délais via fiche officielle (papier ou en ligne), par fax, courrier, e-mail, site web ou application mobile ;
- Fournir des informations précises et complètes pour faciliter l’analyse ;
- Collaborer aux investigations du CNPM.

2.2.7.3. Importance de la notification :

- Les déclarations alimentent le système national de pharmacovigilance.
- Elles permettent la détection de signaux de sécurité, l’évaluation du rapport bénéfice/risque, et la prise de mesures réglementaires (mise à jour du RCP, restrictions, retraits...).

Tout professionnel de santé, public ou privé, doit signaler sans délai au CNPM toute suspicion d’effet indésirable ou tout problème lié à produit pharmaceutique ou dispositif médical, même en l’absence de dommage, afin de protéger la santé publique et contribuer à la surveillance continue des produits de santé.

Il est à noter que des collaborateurs techniques régionaux et des points focaux sont désignés au niveau des établissements de santé à travers le pays, et dont les missions sont :

- Collecter les données sur les EI suspectés ou avérés des médicaments auprès des PS des patients ou d’autres sources ;
- Respect et application des procédures opérationnelle du CNPM en matière de collecte de données sur les effets indésirables ;
- Participation à la sensibilisation des PS en vigilance et l’importance de la déclaration ;
- Mener les investigations requises par le CNPM (formulaire investigation en annexe) ;
- Mener les enquêtes requises par le CNPM ;
- Rédiger et transmettre au CNPM des rapports détaillés sur les enquêtes réalisées.

2.2.8. Les patients et associations de patients :

2.2.8.1. Déclarer tout effet indésirable suspecté :

Tout patient, représentant légal ou association agréée est encouragé à signaler spontanément tout effet indésirable lié à un ou plusieurs médicaments, qu’il soit :

Grave ou non grave ;

- Attendu ou inattendu ;
- Survenu lors ou après une utilisation conforme ou non conforme.

Les déclarations peuvent être adressées directement au Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance (CNPM) via les outils disponibles (formulaire en arabe/français, site web, application, réseaux sociaux, fax, etc.).

Le patient peut également informer son médecin ou son pharmacien pour appuyer la déclaration par les canaux officiels.

2.2.8.2. Fournir des informations précises :

Lors du signalement, préciser :

- Les symptômes (nature, durée, intensité, contexte d'apparition) ;
- La chronologie (début des symptômes et du traitement) ;
- Les autres médicaments ou compléments pris simultanément ;
- Les données pertinentes (âge, antécédents, etc.).

2.2.8.3. Situations concernées :

La déclaration peut porter sur :

- Effets indésirables liés à surdosage, mésusage, abus, erreur médicamenteuse, exposition professionnelle, interaction, défaut de qualité ou falsification, exposition pendant la grossesse, l'allaitement ou via le père.
- Erreurs médicamenteuses sans effet indésirable (avérées ou interceptées).
- Suspicion d'inefficacité thérapeutique (ex. vaccins, contraceptifs, traitements de maladies graves).
- Suspicion de transmission d'agents infectieux liés à un médicament.
- Toute autre situation jugée pertinente par le patient ou un professionnel.

2.2.8.4. Participer à la sensibilisation et à l'éducation :

- Informer son entourage de l'importance du signalement.
- Partager des témoignages pour rapprocher la pharmacovigilance du vécu des patients.
- Participer à des enquêtes, sessions d'information ou campagnes publiques pour renforcer la culture de sécurité des soins.

2.2.8.5 Finalité du signalement :

La déclaration d'un effet indésirable :

- Complète les données de sécurité issues du terrain ;
- Permet la détection précoce de signaux de risque ;
- Contribue à la mise en place de mesures correctives (mise à jour des notices, restrictions, retraits du marché) ;
- Elle ne remet pas en cause la qualité d'un médicament mais constitue un acte de vigilance citoyenne participant à la prévention, la transparence et la confiance dans le système de santé.

2.2.9. Établissements pharmaceutiques :
Voir Chapitre 2.

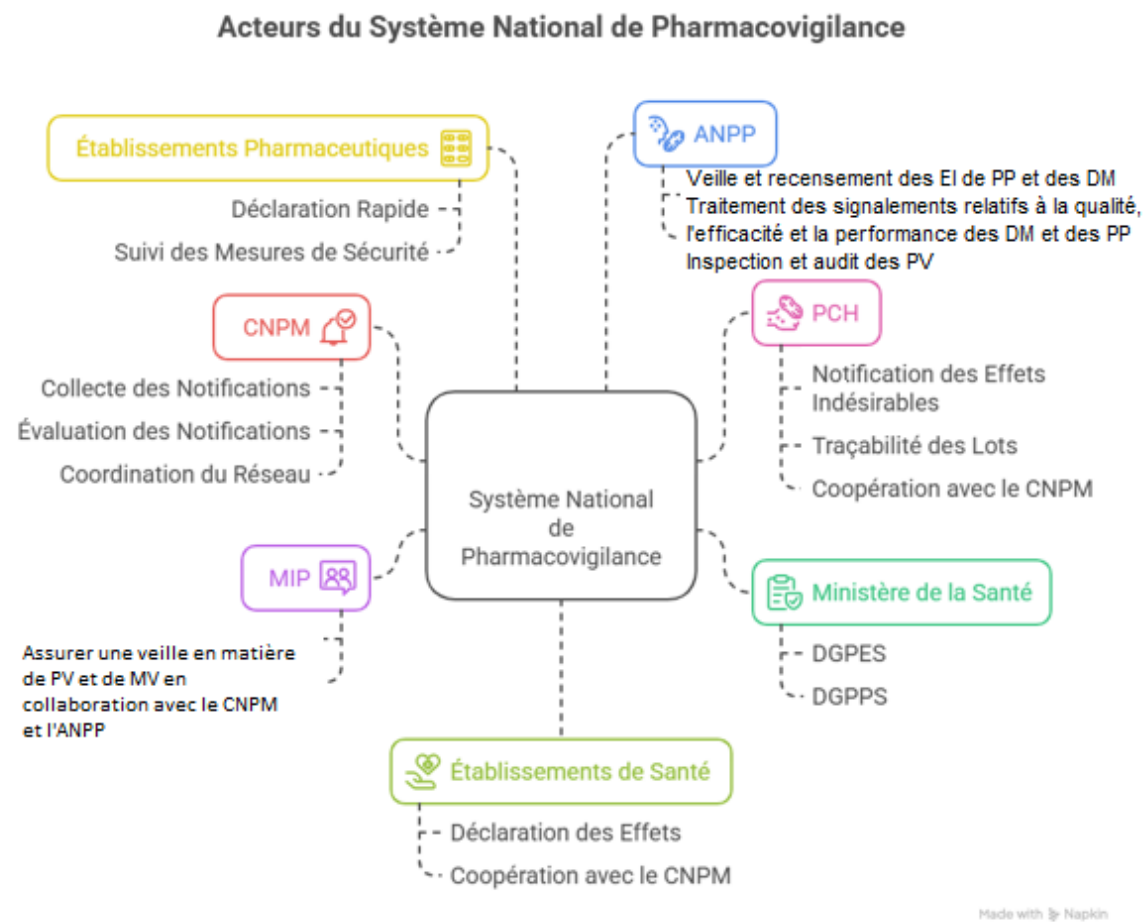


Figure 1: Acteurs du système national de Pharmacovigilance

3. Déclaration des événements indésirables – Principes et procédures :

Nota bene :

Cette rubrique est consacrée à la déclaration des événements indésirables provenant des professionnels de santé, des patients, des établissements publics et d'autres parties prenantes. Les déclarations des cas individuels (ICSRs) provenant des établissements pharmaceutiques, soumises conformément aux exigences réglementaires internationales (ICH E2B), feront l'objet d'un chapitre distinct.

3.1. Sources de déclaration :

Dans le cadre de la vigilance partagée, tout acteur du système de santé, public ou privé, peut contribuer à la sécurité des médicaments en signalant un événement indésirable au Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance (CNPM).

Sont habilités à déclarer :

- Professionnels de santé (médecins, pharmaciens, dentistes, sage-femmes, infirmiers, etc.) ;
- Autorités réglementaires et établissements sous tutelle ;
- Établissements pharmaceutiques ;
- Patients, familles, associations de patients ou de consommateurs ;
- Les organismes non gouvernementaux en relation avec la santé ;
- Toute autre source identifiable (médias, réseaux sociaux, plateformes numériques).

3.2. Événements à déclarer :

Tout effet indésirable suspecté, **grave ou non**, lié à l'utilisation d'un médicament ou vaccin, y compris :

- Réaction nocive et non voulue aux doses habituelles ;
- Erreur médicamenteuse (avec ou sans dommage) ;
- Usage abusif, mésusage, syndrome de sevrage, pharmacodépendance ;
- Inefficacité thérapeutique (notamment vaccins, contraceptifs, traitements vitaux) ;
- Exposition professionnelle ;
- Produit défectueux ou falsifié ;
- Exposition durant la grossesse ou l'allaitement.

3.3. Outils et canaux de déclaration :

3.3.1. Formats papier :

Fiche de pharmacovigilance (jaune), fiche de vaccinovigilance (blanche), fiche patient (arabe/français), fiche qualité, fiche oncologie.

3.3.2. Formats électroniques :

- Formulaire en ligne sur www.cnpm.org.dz ;
- Applications mobiles dédiées ;
- Autres moyens : courrier, courriel, téléphone.

3.4. Procédure de gestion des déclarations

3.4.1. Réception et validation :

Les informations minimales requises pour la validation d'une déclaration sont : identité du déclarant, patient identifiable (3 premières lettres du nom, initiale du prénom, sexe et âge), produit suspecté (DCI et nom commercial), description de l'événement.

3.4.2 Investigation du (des) cas (follow-up) :

En pharmacovigilance, il s'agit d'obtenir un complément d'information auprès du déclarant, si nécessaire ; afin d'établir le lien de causalité le plus précis possible.

En vaccinovigilance, l'investigation consiste à recueillir des informations complémentaires sur un cas de manifestation post-vaccinale indésirable (MPVI), dans le but de clarifier les circonstances de survenue et d'évaluer plus précisément le lien de causalité avec le vaccin administré. Selon l'OMS, l'investigation peut inclure : la vérification de l'histoire clinique, la revue du calendrier vaccinal, la consultation du dossier médical, l'examen des lots de vaccin, la recherche d'erreurs de vaccination ou de co-infections, la survenue de cas similaires et au contexte communautaire, et, si nécessaire, l'examen du patient ou la réalisation d'analyses complémentaires.

L'objectif est d'obtenir une image aussi complète que possible du cas pour permettre une évaluation rigoureuse, fiable et standardisée de l'imputabilité.

Les cas nécessitant une investigation en vaccinovigilance sont, notamment :

- **MPVI graves** : une MPVI est classée grave si elle entraîne :
 - Le décès.
 - La mise en jeu du pronostic vital.
 - Une hospitalisation (ou une prolongation d'hospitalisation).
 - Des séquelles ou une incapacité significative.
 - Une intervention médicale pour éviter une déficience ou un trouble permanent.
 - Des malformations ou des anomalies congénitales.
 - Tout autre événement jugé médicalement important, même s'il ne remplit pas les critères ci-dessus, s'il peut nécessiter une intervention médicale pour éviter l'un des résultats mentionnés.
- **Grappes de MPVI** : Deux ou plusieurs cas d'un même événement ou d'événements similaires associés temporellement, géographiquement (lieu), et/ou par l'administration d'un vaccin. Les grappes de MPVI sont habituellement associées à un fournisseur, un établissement de santé et/ou un flacon de vaccin ou un lot de vaccins particulier.

- **Fréquence élevée :** un taux inhabituellement élevé de MPVI, même si elles sont considérées comme modérées ou attendues.
- **Autres MPVI :**
 - Suspicion d'erreur d'immunisation.
 - Événement notable inexpliqué survenu dans les 30 jours suivant la vaccination.
 - Événement inquiétant les parents ou la communauté.

3.4.3 Évaluation de l'imputabilité :

Le lien de causalité est recherché selon les différentes méthodes d'imputabilité des produits pharmaceutiques (ex : Méthode française et/ou méthode OMS pour les médicaments, et la méthode standardisée de l'OMS pour les vaccins.).

3.4.4 Évaluation de la reproductibilité de l'effet indésirable (enquête) :

Cette étape permet d'évaluer la reproductibilité de l'effet indésirable lorsque ce dernier est inattendu (inhabituel), grave, ou paraît être plus fréquent que d'habitude. Elle consiste à obtenir des déclarations sollicitées auprès des :

- Collaborateurs techniques régionaux (CTR) du CNPM, et des points focaux (PF) de pharmacovigilance aux niveaux des établissements de santé, pour qu'ils recueillent d'autres cas ayant pu se produire dans les différentes structures de santé des autres wilayas du pays.
- Des praticiens hospitaliers et extra hospitaliers directement, qu'ils soient du secteur public ou privé.

Si l'effet indésirable est grave et/ou sa fréquence confirmée et/ou en cas de disparité dans les résultats de l'enquête, une réunion du comité technique consultatif est provoquée (voir rubrique Fonctionnement "4").

3.4.5 Réponse au déclarant de cas de pharmacovigilance :

Quel que soit l'origine, l'issue de la déclaration et les résultats de son traitement, une réponse est formulée aux déclarants, notamment, par adresse e-mail, fax ou, à défaut, par téléphone. Toutefois, les réponses orales ne permettant pas une traçabilité formelle, seules les communications écrites (électroniques ou papier) sont considérées comme valides dans le cadre du système qualité.

Synthèse : Le système national de pharmacovigilance repose sur la contribution active de tous les acteurs de santé et du public. Le CNPM centralise, analyse et évalue les déclarations d'événements indésirables afin de détecter précocement les signaux de sécurité, d'orienter les décisions réglementaires et de renforcer la protection de la santé publique.

4. **Fonctionnement du Système National de Pharmacovigilance :**

4.1. **Le Comité Technique Consultatif (CTC) :**

Le CTC est un organe permanent chargé d'apporter un appui scientifique et technique pour l'évaluation des effets indésirables (EI) des médicaments et incidents et risques d'incidents des dispositifs médicaux. Il contribue à l'expertise, à la prise de décision réglementaire et à la protection de la santé publique.

Il a pour mission, notamment :

- Évaluer les effets indésirables : Examiner les cas graves, inattendus ou répétés liés aux médicaments ou dispositifs médicaux, analyser leur imputabilité, et recommander des investigations complémentaires si nécessaire.
- Contribuer à la gestion des risques: Formuler des recommandations sur les mesures à prendre pour limiter les risques (modification d'usage, retrait, surveillance), et hiérarchiser les signaux selon leur gravité et impact.
- Analyser les signaux de sécurité : Participer à l'identification, validation et évaluation des signaux de vigilance, en priorité ceux à potentiel élevé, et proposer des actions de communication adaptées.
- Fournir un avis scientifique et technique : Répondre aux questions des autorités de santé sur les effets indésirables, en s'appuyant sur des données cliniques et scientifiques solides.
- Suivre et évaluer l'impact des décisions : Assurer le suivi des mesures mises en œuvre et évaluer leur efficacité sur la sécurité des patients et la diminution des effets indésirables.
- Contribution à la formation et à l'amélioration des pratiques: Contribuer à l'élaboration de guides, procédures, formations pour les professionnels de santé et les structures impliquées dans la vigilance. Et encourager le retour d'expérience sur les pratiques de déclaration et de gestion des EI.
- Décisions complémentaires: Le comité peut également formuler toute autre recommandation ou décision jugée pertinente dans le cadre de l'évaluation et du traitement des dossiers examinés.

Le CTC est composé de membres permanents, désignés par décision du Ministre Chargé de la Santé, et il peut, le cas échéant, faire appel à tout expert externe dont les compétences sont jugées utiles à l'analyse des dossiers ou à la conduite des travaux.

Le CTC se réunit sur convocation du Directeur du CNPM, en fonction des besoins identifiés, notamment :

Lorsque qu'il y a une large déclaration d'un ou de plusieurs événements indésirables/incidents suite à l'utilisation d'un produit donné (augmentation de la fréquence).

Lorsqu'un ou plusieurs événement(s) indésirable(s)/incident(s) GRAVE(S) est/sont notifié(s) au CNPM suite à l'utilisation d'un produit donné.

Lorsque les résultats de l'enquête de pharmacovigilance ou de matériovigilance ne sont pas concluants.

Les décisions prises au cours du comité seront appliquées par les parties prenantes au comité et autres partenaires du CNPM.

4.2. Le Comité de Causalité (CC) :

L'évaluation du lien de causalité pour les manifestations post vaccinales indésirables graves (MAPI graves) est effectuée par un comité pluridisciplinaire indépendant, désigné au sein du Centre National de Pharmacovigilance. Ce comité, composé de médecins cliniciens, de pharmaciens, d'épidémiologistes et d'experts en santé publique, a pour mission d'analyser les cas graves ou complexes signalés après l'administration de vaccins ou de produits immunologiques (sérum). L'évaluation repose sur les recommandations méthodologiques de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), notamment la méthode standardisée d'imputabilité des MAPI, qui comprend quatre étapes :

1. La vérification de la validité du cas,
2. L'identification d'autres causes plausibles,
3. L'évaluation de la concordance temporelle,
4. La classification finale du lien de causalité.

Le comité s'appuie sur l'ensemble des données disponibles issues de l'investigation (dossier médical, calendrier vaccinal, contexte clinique, résultats d'examens, informations sur le lot de vaccin, etc.) pour statuer sur le lien de causalité. La conclusion du comité est ensuite transmise aux autorités sanitaires et, le cas échéant, à l'OMS selon les mécanismes de notification internationaux.

Ce processus garantit une évaluation objective, transparente et conforme aux standards internationaux, dans le but d'assurer la sécurité vaccinale et de maintenir la confiance du public.

4.3. Commission Intersectorielle de Concertation (CIC) :

Dans le cadre du renforcement de la coordination entre les différentes parties prenantes du système national de vigilance, une commission de concertation est mise en place. Cette instance regroupe les représentants du MS, du MIPh, de l'ANPP, du CNPM ainsi que toute personne reconnue pour ses compétences, susceptible de l'éclairer dans ses travaux.

La CIC est chargée de :

- Renforcer la coordination entre les différentes parties prenantes du système national de vigilance ;
- Examiner certains dossiers de vigilance nécessitant une analyse partagée entre les institutions habilitées et donner un avis sur toutes autres questions relevant de sa compétence ;
- Donner un avis sur la suite réservée pour certaines décisions de mises en quarantaine prises par le Centre et/ou l'agence

Lorsque l'analyse des données met en évidence un risque potentiel ou avéré pour la santé publique, les institutions du système national de pharmacovigilance et de matériovigilance chacun dans son domaine de compétence, prend, sans délai, les mesures nécessaires pour prévenir ou limiter ce risque.

Ces mesures peuvent inclure, notamment :

- La suspension ou le retrait, de la décision d'enregistrement ou d'homologation ;

- Les prises de décisions relatives au rappel, retrait lots de produits pharmaceutiques et de dispositifs médicaux non conformes ;
- La modification des conditions d'utilisation, des étiquetages, notices ou instructions d'utilisation ;
- La diffusion d'alertes de sécurité ou de communications directes auprès des professionnels de santé et du public ;
- L'exigence de la réalisation d'études complémentaires ou d'enquêtes de pharmacovigilance ou de matériovigilance.

CHAPITRE 2 : Rôles et responsabilités des établissements pharmaceutiques en matière de pharmacovigilance

Les établissements pharmaceutiques, qu'ils soient détenteurs de la décision d'enregistrement, exploitants, fabricants ou distributeurs, sont des acteurs clés du système national de pharmacovigilance.

Ils ont l'obligation et la responsabilité éthique de garantir la surveillance continue de la sécurité de leurs produits, en conformité avec les exigences nationales en vigueur.

La mise en œuvre et le maintien d'un système de pharmacovigilance conforme au présent guide des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) constituent une exigence réglementaire.

Ce guide définit les obligations minimales attendues en matière d'organisation, de ressources, de gestion des données de sécurité, de communication, de documentation et de qualité.

Tout établissement pharmaceutique autorisé à exercer en Algérie doit s'y conformer strictement afin d'assurer la protection des patients, la détection précoce des risques, et le respect des principes de sécurité sanitaire établis par les autorités de tutelle.

1. SYSTEME QUALITE :

Cette rubrique définit les modalités pour l'établissement et le maintien des systèmes de pharmacovigilance assurant la qualité, destinés aux détenteurs et/ou exploitants de la décision d'enregistrement « DE » et aux institutions du système national de pharmacovigilance.

En suivant les objectifs de qualité globaux définis dans le point 1.1.4 et le principe du point 1.1.5 afin de répondre aux besoins des patients, des professionnels de santé et du public concernant la sécurité des médicaments, l'application du système qualité doit être adaptée à l'importance de chaque tâche de pharmacovigilance pour atteindre les objectifs qualité de chaque produit pharmaceutique couvert par ce système qualité.

1.1. Structures et processus

1.1.1. Système de pharmacovigilance

Un système de pharmacovigilance est défini comme un système utilisé par une organisation pour remplir ses tâches et responsabilités légales en matière de pharmacovigilance, conçu pour surveiller la sécurité des produits pharmaceutiques autorisés et détecter tout changement dans leur rapport bénéfice-risque.

Un système de pharmacovigilance, comme tout système, se caractérise par ses structures, ses processus et ses résultats.

1.1.2. Exigences et objectifs du système qualité

La qualité d'un système de pharmacovigilance peut être définie comme l'ensemble des caractéristiques du système considérées comme produisant, selon les probabilités estimées, des résultats pertinents par rapport aux objectifs de la pharmacovigilance.

Les exigences qualité sont les caractéristiques d'un système susceptibles de produire le résultat souhaité, ou objectifs qualité.

Le système qualité fait partie du système de pharmacovigilance et comprend ses propres structures et processus. Il doit couvrir la structure organisationnelle, les responsabilités, les procédures, les processus et les ressources du système de pharmacovigilance ainsi que la gestion appropriée des ressources, la gestion de la conformité et la gestion des enregistrements.

1.1.3. Cycle de qualité

Le système qualité doit être basé sur toutes les activités suivantes :

- **Planification de la qualité** : établir des structures et planifier des processus intégrés et cohérents ;
- **Adhésion à la qualité** : réaliser les tâches et responsabilités conformément aux exigences qualité ;
- **Contrôle et assurance qualité** : surveiller et évaluer l'efficacité de l'établissement des structures et processus ainsi que l'exécution des processus ;
- **Améliorations de la qualité** : corriger et améliorer les structures et processus si nécessaire.

1.1.4. Objectifs qualité globaux pour la pharmacovigilance

Les objectifs de qualité globaux d'un système de pharmacovigilance sont :

- Se conformer aux exigences légales relatives aux tâches et responsabilités de pharmacovigilance ;
- Prévenir les dommages causés par des réactions indésirables chez l'homme résultant de l'utilisation de produits pharmaceutiques autorisés, dans ou hors des conditions d'autorisation de mise sur le marché, ou par exposition professionnelle ;
- Promouvoir l'utilisation sûre et efficace des produits pharmaceutiques, notamment en fournissant des informations en temps utile sur la sécurité des produits aux patients, professionnels de santé et au public ;
- Contribuer à la protection des patients et de la santé publique.

1.1.5. Principes des bonnes pratiques de pharmacovigilance

Afin d'atteindre les objectifs de qualité globaux, les principes suivants doivent guider la conception de toutes les structures et processus ainsi que l'exécution de toutes les tâches et responsabilités :

- Les besoins des patients, professionnels de santé et du public en matière de sécurité des produits pharmaceutiques doivent être satisfaits ;
- La direction doit fournir un leadership dans la mise en œuvre du système qualité et motiver l'ensemble du personnel en lien avec les objectifs qualité ;
- Toutes les personnes au sein de l'organisation doivent être impliquées et soutenir le système de pharmacovigilance en fonction de la propriété des tâches et responsabilités qui leur sont assignées ;
- Tous les intervenants doivent s'engager dans une amélioration continue de la qualité selon le cycle décrit au point 1.1.3 ;
- Les ressources et tâches doivent être organisées en structures et processus favorisant une conduite proactive, proportionnée aux risques, continue et intégrée de la pharmacovigilance ;
- Toutes les preuves disponibles sur le rapport bénéfice-risque des produits pharmaceutiques doivent être recherchées et tous les aspects pertinents susceptibles d'impacter ce rapport et l'utilisation du produit doivent être pris en compte pour la prise de décision ;
- Une bonne coopération doit être encouragée entre les détenteurs et/ou exploitants de la DE, institutions du système national de pharmacovigilance, les organisations de santé publique,

les patients, les professionnels de santé, les sociétés savantes et autres organismes concernés conformément aux dispositions légales applicables.

1.1.6. Responsabilités du système qualité au sein d'une organisation

Un nombre suffisant de personnels compétents, qualifiés et formés doit être disponible pour réaliser les activités de pharmacovigilance. Leur responsabilité inclut le respect des principes définis au point 1.1.5.

Pour une approche systématique de la qualité selon le cycle qualité, le personnel de gestion (ayant des responsabilités managériales) doit :

- Veiller à ce que l'organisation documente le système qualité comme décrit au point 1.1.11 ;
- S'assurer que les documents décrivant le système qualité soient soumis à un contrôle documentaire relatif à leur création, révision, approbation et mise en œuvre ;
- Garantir la disponibilité des ressources adéquates et la formation du personnel (voir 1.1.7) ;
- Veiller à la disponibilité de locaux, équipements et installations adaptés (voir 1.1.8) ;
- Assurer une gestion adéquate de la conformité (voir 1.1.9) ;
- Assurer une gestion appropriée des enregistrements (voir 1.1.10) ;
- Réviser régulièrement le système de pharmacovigilance, y compris le système qualité, selon une approche basée sur les risques pour vérifier son efficacité (voir 1.1.12) et mettre en place des mesures correctives et préventives si nécessaire ;
- Veiller à l'existence de mécanismes de communication rapide et efficace, y compris les processus d'escalade des préoccupations de sécurité liées aux produits pharmaceutiques au sein de l'organisation ;
- Identifier et enquêter sur les préoccupations relatives au non-respect supposé des exigences des systèmes qualité et pharmacovigilance et prendre les mesures correctives, préventives et d'escalade nécessaires ;
- Veiller à la réalisation d'audits (voir 1.1.12).

La direction générale doit assurer le leadership par :

- La motivation de tout le personnel, fondée sur des valeurs partagées, la confiance, la liberté d'expression et d'action responsable, ainsi que la reconnaissance des contributions des membres du personnel ;
- L'attribution des rôles, responsabilités et autorités selon les compétences, et la communication et mise en œuvre de ces attributions dans toute l'organisation.

Elle doit aussi s'assurer que le document descriptif du système de pharmacovigilance reflète la réalité et la robustesse du système.

1.1.7. Formation du personnel en pharmacovigilance

La qualité requise pour la conduite des processus de pharmacovigilance et leurs résultats est intrinsèquement liée à la disponibilité d'un personnel compétent, qualifié et formé.

Tout le personnel impliqué dans les activités de pharmacovigilance doit recevoir une formation initiale et continue. Pour les détenteurs et/ou exploitants de la DE, cette formation doit porter sur les rôles et responsabilités du personnel, avec une évaluation continue de l'efficacité des formations dispensées.

L'organisation doit conserver des plans et registres de formation pour documenter, maintenir et développer les compétences du personnel. Ces plans doivent être basés sur une évaluation des besoins et faire l'objet d'un suivi.

La formation doit soutenir l'amélioration continue des compétences, l'application des progrès scientifiques et le développement professionnel, et garantir que le personnel possède les qualifications, la compréhension des exigences de pharmacovigilance et l'expérience appropriées pour les tâches assignées.

Un processus doit être en place pour vérifier que la formation conduit aux niveaux appropriés de compréhension et de conduite des activités de pharmacovigilance ou pour identifier les besoins non satisfaits, conformément aux plans de développement professionnel.

Une formation adéquate doit également être envisagée pour le personnel sans tâches spécifiques de pharmacovigilance mais dont les activités peuvent avoir un impact sur le système ou la conduite de la pharmacovigilance (ex. essais cliniques, plaintes techniques, information médicale, affaires réglementaires et juridiques, audits).

1.1.8. Locaux et équipements pour la pharmacovigilance

La qualité requise pour la conduite des processus de pharmacovigilance dépend aussi des locaux et équipements appropriés.

Ils comprennent les espaces de bureau, systèmes informatiques et espaces de stockage (électroniques). Ils doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus pour leur usage prévu, conformément aux objectifs qualité et disponibles pour la continuité des activités (voir 1.1.11.2).

Les locaux et équipements critiques pour la pharmacovigilance doivent faire l'objet de contrôles, qualifications et/ou validations appropriés pour prouver leur adéquation.

1.1.9. Procédures et processus spécifiques du système qualité

1.1.9.1. Gestion de la conformité par les détenteurs et/ou exploitants de la décision d'enregistrement

Les détenteurs et/ou exploitants de la décision d'enregistrement doivent disposer de procédures spécifiques pour :

- La surveillance continue des données de pharmacovigilance, l'examen des options de minimisation et prévention des risques, et la mise en œuvre de mesures appropriées ;
- L'évaluation scientifique de toutes les informations sur les risques des produits, notamment les réactions indésirables humaines dans ou hors des conditions d'autorisation ou liées à l'exposition professionnelle ;
- La soumission de données exactes et vérifiables sur les réactions indésirables graves et non graves au CNPM dans les délais légaux ;
- La qualité, intégrité et exhaustivité des informations sur les risques, y compris les processus pour éviter les doublons et valider les signaux ;
- La communication efficace avec les institutions du système national de pharmacovigilance, chacun de son domaine de compétence, notamment sur les nouveaux risques, le dossier permanent de pharmacovigilance, les systèmes de gestion des risques, les mesures de minimisation des risques, les rapports périodiques actualisés de sécurité, les actions correctives et préventives et les études post-autorisation ;

- La mise à jour des informations du produit pharmaceutique à la lumière des connaissances scientifiques ;
- La communication appropriée des informations de sécurité aux professionnels de santé et patients

1.1.9.2. Gestion de la conformité par les institutions du système national de pharmacovigilance:

Les institutions du système national de pharmacovigilance, chacun dans son domaine de compétence, doivent établir des procédures pour :

- Assurer l'évaluation de la qualité et de l'exhaustivité des données soumises ;
- Assurer l'évaluation et le traitement des données dans les délais ;
- Garantir l'indépendance dans les activités de pharmacovigilance ;
- Assurer une communication efficace avec patients, professionnels, détenteurs et/ou exploitants de DE et public ;
- Réaliser des inspections selon une approche basée sur les risques.

L'indépendance signifie que toutes les décisions réglementaires sont prises dans l'intérêt exclusif des patients et de la santé publique.

1.1.10. Gestion des enregistrements

L'organisation doit enregistrer toutes les informations de pharmacovigilance et garantir leur gestion et stockage.

Un système de gestion des enregistrements doit être mis en place pour tous les documents liés à la pharmacovigilance, assurant leur accessibilité, la traçabilité des mesures d'investigation, des délais et des décisions, incluant dates et processus décisionnels.

Ce système doit soutenir :

- La gestion de la qualité des données (exhaustivité, exactitude, intégrité) ;
- L'accès rapide à tous les documents ;
- Une communication interne et externe efficace ;
- La conservation des documents.

Les détenteurs et/ou exploitants de la DE doivent établir des mécanismes pour la traçabilité et le suivi des rapports de réactions indésirables.

La protection des données personnelles doit être pleinement garantie conformément à la loi, avec traitement justifié et limité aux besoins, à chaque étape. Des mesures spécifiques doivent assurer la sécurité et la confidentialité des données, avec accès restreint au personnel autorisé.

Des structures et processus doivent protéger les données contre la destruction pendant la période de conservation.

Le système doit être décrit dans une politique de gestion des enregistrements.

1.1.11. Documentation du système qualité

Tous les éléments, exigences et dispositions du système qualité doivent être documentés de manière systématique dans des politiques et procédures écrites, telles que plans qualité, manuels qualité et enregistrements qualité.

Un plan qualité fixe les objectifs qualité et décrit les processus pour les atteindre. Une procédure est une méthode spécifiée pour réaliser un processus (ex. procédure opératoire standard). Un manuel qualité décrit le périmètre du système qualité, ses processus et leurs interactions. Un enregistrement qualité est un document attestant des résultats ou des activités réalisées.

Pour une approche systématique, l'organisation doit définir à l'avance :

- Des objectifs qualité spécifiques en accord avec les objectifs globaux et spécifiques à chaque rubrique du présent guide ;
- Des méthodes pour surveiller l'efficacité du système (1.1.12).

La documentation doit inclure :

- Documents sur la structure organisationnelle et l'attribution des tâches (1.1.11.1) ;
- Plans et registres de formation (1.1.7) ;
- Instructions pour la gestion de la conformité (1.1.9) ;
- Instructions pour les processus d'urgence, y compris la continuité d'activité (1.1.11.2) ;
- Indicateurs de performance si utilisés ;
- Rapports d'audits et de suivi avec dates et résultats.

Les plans et registres de formation doivent être disponibles pour audits et inspections.

Il est recommandé d'inclure aussi :

- Méthodes de surveillance du fonctionnement efficace du système qualité ;
- Politique de gestion des enregistrements ;
- Enregistrements démontrant la réalisation des étapes clés des procédures ;
- Enregistrements relatifs aux locaux et équipements, incluant contrôles fonctionnels, qualifications et validations ;
- Enregistrements montrant que les écarts et déficiences sont surveillés, que des actions correctives et préventives ont été prises et leur efficacité vérifiée.

1.1.11.1. Documentation supplémentaire par les détenteurs et/ou exploitants de la DE

En plus de la documentation générale, les détenteurs et/ou exploitants de la DE doivent documenter :

- Leur gestion des ressources humaines dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF) ;
- Les descriptions de postes des cadres et superviseurs ;
- Un organigramme définissant les relations hiérarchiques ;
- Les instructions sur les processus critiques dans le PSMF ;
- Leur système de gestion des enregistrements dans le PSMF.

Il est recommandé d'inclure aussi les structures organisationnelles et l'attribution des tâches, responsabilités et autorités à tout le personnel impliqué directement en pharmacovigilance.

Voir rubrique 2 pour les exigences relatives au PSMF.

1.1.11.2. Processus critiques de pharmacovigilance et continuité d'activité

Les processus critiques comprennent :

- La surveillance continue du profil de sécurité et l'évaluation bénéfice-risque des produits autorisés, la mise en place, l'évaluation et la mise en œuvre des systèmes de gestion des risques, et l'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation du risque ;
- La collecte, traitement, gestion, contrôle qualité, suivi des informations manquantes, codage, classification, détection des doublons, évaluation et transmission électronique rapide des rapports individuels de cas (ICSR) ;
- La gestion des signaux ;
- La planification, préparation (évaluation des données et contrôle qualité), soumission et évaluation des rapports périodiques de sécurité ;

- Le respect des engagements et réponses aux demandes des institutions du système national de pharmacovigilance y compris la fourniture d'informations correctes et complètes ;
- L'interaction entre les systèmes de pharmacovigilance et de défauts relatifs à la qualité produit ;
- La communication des préoccupations de sécurité entre détenteurs et/ou exploitants de la DE et institutions du système national de pharmacovigilance, notamment la notification des changements du rapport bénéfice-risque ;
- La communication aux patients et professionnels des changements du rapport bénéfice-risque pour assurer l'usage sûr et efficace ;
- La mise à jour des informations produit selon les connaissances scientifiques actuelles, incluant les conclusions et recommandations des institutions du système national de pharmacovigilance ;
- La mise en œuvre des variations d'autorisation pour raisons de sécurité selon l'urgence.

Les plans de continuité doivent être établis selon une approche basée sur les risques et inclure :

- Des dispositions pour les événements pouvant affecter gravement le personnel, l'infrastructure ou les processus de pharmacovigilance ;
- Des systèmes de secours pour l'échange urgent d'informations au sein de l'organisation, entre organisations partageant des tâches de pharmacovigilance, ainsi qu'entre détenteurs et/ou exploitants de la DE et **institutions du système national de pharmacovigilance**.
- La collecte et gestion des plaintes qualité produit avec respect des délais de déclaration.

1.1.12. Surveillance de la performance et de l'efficacité du système de pharmacovigilance et de son système qualité

Les processus de surveillance comprennent :

- Les revues du système par les responsables de la gestion ;
- Les audits ;
- La surveillance de la conformité ;
- Les inspections ;
- L'évaluation de l'efficacité des actions prises pour minimiser les risques et soutenir l'usage sûr et efficace des produits.

L'organisation peut utiliser des indicateurs de performance pour surveiller en continu la bonne exécution des activités selon les exigences qualité.

Les exigences pour le système qualité sont exposées dans cette rubrique et son efficacité doit être surveillée par la direction, qui doit réviser la documentation à intervalles réguliers selon une approche basée sur les risques. Des programmes prédéfinis doivent être en place. Ces revues incluent l'examen des procédures, écarts, rapports d'audits et inspections, ainsi que l'utilisation des indicateurs.

Des audits basés sur les risques doivent être réalisés régulièrement pour vérifier la conformité et l'efficacité du système qualité, incluant la gestion des ressources humaines, la conformité, la gestion des enregistrements et la conservation des données. Les audits portent aussi sur le système de pharmacovigilance lui-même.

Pour les détenteurs et/ou exploitants de la DE, un rapport d'audit doit être établi et transmis à la direction, incluant les audits des organisations ou personnes auxquelles des tâches ont été déléguées. À la suite de la surveillance (y compris audits), des mesures correctives et préventives doivent être mises en œuvre si nécessaire.

L'ANPP doit aussi surveiller la conformité des titulaires aux obligations légales, notamment par des inspections.

1.1.13. Prévention et gestion de crise

Une crise est un événement soudain et dramatique porté à la connaissance du public et menaçant la santé ou la sécurité des individus ou groupes. Elle nécessite une réponse et une communication rapides et efficaces. Voir section 1.3.3 pour la prévention et gestion des crises.

1.1.14. Planification de la préparation en pharmacovigilance pour les urgences de santé publique

Tout système de pharmacovigilance doit être adaptable aux urgences de santé publique et des plans de préparation doivent être développés selon les besoins.

1.2. Considérations pratiques :

1.2.1. Responsabilités globales en matière de pharmacovigilance du demandeur et du détenteur et/ou exploitant de la décision d'enregistrement en Algérie

Le détenteur et/ou exploitant de la décision d'enregistrement en Algérie est responsable des tâches et responsabilités respectives en pharmacovigilance afin de garantir la responsabilité et la redevabilité pour ses produits pharmaceutiques autorisés, et de s'assurer que des actions appropriées puissent être prises si nécessaire.

À cet effet, le détenteur et/ou exploitant doit exploiter un système de pharmacovigilance et doit établir et utiliser un système qualité adéquat et efficace pour l'exécution de ses activités de pharmacovigilance.

Une description du système de pharmacovigilance doit être élaborée par le demandeur de DE sous la forme d'un dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF) et maintenue par le détenteur et/ou exploitant de la DE pour tous les produits pharmaceutiques autorisés.

Le demandeur ou le détenteur et/ou exploitant est également responsable de l'élaboration et de la maintenance des systèmes de gestion des risques spécifiques aux produits.

1.2.1.1 Responsabilités du détenteur et/ou exploitant de la décision d'enregistrement en relation avec la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance en Algérie

Dans le cadre du système de pharmacovigilance, les pharmaciens directeurs techniques sont responsables des activités de pharmacovigilance au niveau des établissements pharmaceutiques. Le détenteur et/ou exploitant doit disposer en permanence d'une personne qualifiée responsable de pharmacovigilance (QPPV).

Le détenteur et/ou exploitant de la DE doit soumettre le nom et les coordonnées de la QPPV aux institutions du système national de pharmacovigilance. Tout changement doit être immédiatement communiqué sous forme de lettre de nomination ou de dénomination.

Le poste de QPPV est à temps plein avec une description de poste définie. La personne nommée doit être pleinement dédiée à cette fonction. La relation hiérarchique de la QPPV doit être définie dans un organigramme avec les autres cadres et responsables.

Les informations relatives à la QPPV doivent être incluses dans le PSMF.

Chaque système de pharmacovigilance ne peut avoir qu'une seule QPPV. Une QPPV peut être employée par plusieurs détenteurs et/ou exploitants (en cas de sous-traitance) ou assumer plusieurs systèmes de pharmacovigilance de manière distincte ou commune, à condition de pouvoir remplir toutes ses obligations.

Le détenteur et/ou exploitant doit garantir que la QPPV dispose de l'autorité suffisante pour influencer la performance du système qualité et des activités de pharmacovigilance, avoir accès au PSMF, être informée de toute modification et pouvoir y apporter des changements, participer aux plans de gestion des risques et à la préparation d'actions réglementaires en cas de préoccupations de sécurité.

Le détenteur et/ou exploitant doit mettre en place les structures et processus permettant à la QPPV de remplir ses responsabilités (voir 1.2.1.3), et s'assurer qu'elle reçoit toutes les informations pertinentes y compris :

- Signaux émergents de sécurité et informations liées à l'évaluation bénéfice-risque des produits,
- Essais cliniques en cours ou achevés pouvant concerner la sécurité,
- Informations issues de sources tierces, en particulier celles liées aux contrats,
- Procédures pharmacovigilance en place à tous les niveaux.

Les résultats des revues régulières du système qualité doivent être communiqués à la QPPV. Les données de conformité doivent lui être fournies régulièrement. Elle doit être informée des audits planifiés et peut demander des audits. Après chaque audit, le plan d'actions corrective et préventive doit lui être communiqué.

Le détenteur et/ou exploitant doit également assurer l'accès en temps réel de la QPPV à la base de données des réactions indésirables, notamment pour répondre rapidement aux demandes des institutions du système national de pharmacovigilance.

Si un partenariat est envisagé avec un autre détenteur et/ou exploitant ou organisation impactant la pharmacovigilance, la QPPV doit être informée tôt et impliquée dans la préparation contractuelle pour garantir que toutes les dispositions nécessaires sont prises.

Le résultat des revues régulières du système qualité ainsi que les mesures mises en place doivent être communiqués par le personnel de direction à la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance (QPPV).

Des informations relatives à la conformité doivent être fournies à la QPPV de manière périodique. Ces informations peuvent également être utilisées pour assurer à la QPPV que les engagements pris dans le cadre des plans de gestion des risques et des systèmes de sécurité post-autorisation sont respectés.

Le personnel de direction doit également informer la QPPV des audits de pharmacovigilance prévus. La QPPV doit pouvoir déclencher un audit lorsque cela est approprié. Après chaque audit portant sur le système de pharmacovigilance dont la QPPV a la charge, le personnel de direction doit lui fournir une copie du plan d'actions correctives et préventives afin que la QPPV puisse s'assurer de la mise en œuvre effective des actions correctives adéquates.

Lorsque le titulaire de DE envisage d'établir un partenariat avec un autre titulaire de DE, organisation ou personne ayant un impact direct ou indirect sur le système de pharmacovigilance, la QPPV doit être informée suffisamment tôt et impliquée dans la préparation des accords contractuels correspondants afin que toutes les dispositions nécessaires relatives au système de pharmacovigilance soient incluses.

1.2.1.2 Qualifications de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance en Algérie

Le détenteur et/ou exploitant de la DE doit s'assurer que la QPPV a acquis des connaissances théoriques et pratiques adéquates pour l'exercice des activités de pharmacovigilance. La QPPV doit

disposer au minimum d'un diplôme de Docteur en pharmacie ou en médecine. Une formation de base en épidémiologie et biostatistique est souhaitable.

Il est attendu que le demandeur ou le détenteur et/ou exploitant de la DE évalue les qualifications de la QPPV avant sa nomination, par exemple en vérifiant les diplômes universitaires, la connaissance des exigences nationales en pharmacovigilance et l'expérience. (Les institutions du système national de pharmacovigilance acceptent, pour une période transitoire uniquement, que les qualifications de la QPPV puissent être exprimées par sa formation en pharmacovigilance plutôt que par son expérience pratique en pharmacovigilance. Dans ces circonstances, une fois la QPPV nommée, le détenteur et/ou exploitant doit lui fournir les formations manquantes.

1.2.1.3 Rôle de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance en Algérie

La personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance (QPPV) est une personne physique.

La QPPV nommée par le détenteur et/ou exploitant doit être dûment qualifiée et doit être mise à la disposition permanente et continue du détenteur et/ou exploitant. Des procédures de suppléance en cas d'absence de la QPPV doivent être mises en place, accessibles via les coordonnées de la QPPV. La QPPV doit s'assurer que la personne de suppléance dispose de toutes les informations nécessaires pour remplir ce rôle.

La QPPV est responsable de l'établissement et du maintien du système de pharmacovigilance du détenteur et/ou exploitant et doit donc disposer d'une autorité suffisante pour influencer la performance du système qualité et des activités de pharmacovigilance, et pour promouvoir, maintenir et améliorer la conformité aux exigences légales. Par conséquent, la QPPV doit avoir accès au dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF) et être en position d'autorité pour s'assurer et vérifier que les informations contenues dans le PSMF reflètent fidèlement et de manière actualisée le système de pharmacovigilance sous sa responsabilité.

En ce qui concerne les produits pharmaceutiques couverts par le système de pharmacovigilance, les responsabilités spécifiques supplémentaires de la QPPV incluent :

- Avoir une vue d'ensemble des profils de sécurité des produits pharmaceutiques et de toute préoccupation de sécurité émergente ;
- Être consciente des conditions ou obligations adoptées dans le cadre des autorisations de mise sur le marché et autres engagements relatifs à la sécurité ou à l'utilisation sûre des produits ;
- Être informée des mesures de minimisation des risques ;
- Avoir conscience et une autorité suffisante sur le contenu des plans de gestion des risques ;
- Participer à la révision et à l'approbation des protocoles des études de sécurité post-autorisation menées en Algérie ou selon un plan de gestion des risques approuvé en Algérie ;
- Avoir connaissance des études de sécurité post-autorisation demandées par les institutions du système national de pharmacovigilance, y compris des résultats ;
- Veiller à la réalisation des activités de pharmacovigilance et à la soumission de tous les documents liés à la pharmacovigilance conformément aux exigences légales nationales ;
- Assurer la qualité nécessaire, incluant l'exactitude et l'intégralité, des données de pharmacovigilance soumises aux institutions du système national de pharmacovigilance ;
- Garantir une réponse complète et rapide à toute demande de l'ANPP pour des informations complémentaires nécessaires à l'évaluation bénéfice-risque d'un produit pharmaceutique ;
- Apporter une contribution à la préparation des actions réglementaires en réponse à des préoccupations de sécurité émergentes (variations, restrictions de sécurité urgentes, communication aux patients et professionnels de santé) ;

- La QPPV agit comme point de contact unique pour la pharmacovigilance auprès des institutions du système national de pharmacovigilance 24 heures sur 24 et comme point de contact pour les inspections de pharmacovigilance.

Cette responsabilité implique que la QPPV supervise le fonctionnement du système dans tous les aspects pertinents, y compris son système qualité (procédures opérationnelles standard, accords contractuels, opérations des bases de données, données de conformité relatives à la qualité, complétude et rapidité des rapports accélérés, rapports périodiques actualisés, audits et formation du personnel en pharmacovigilance).

Plus précisément, concernant la base de données des réactions indésirables, la QPPV doit être informée du statut de validation de la base de données, des éventuels échecs survenus lors de la validation et des actions correctives mises en œuvre. Elle doit également être informée de changements significatifs apportés à la base de données (par exemple ceux pouvant affecter les activités de pharmacovigilance).

La QPPV peut déléguer, sous supervision, des tâches spécifiques à des personnes qualifiées et formées, par exemple en tant qu'experts en sécurité pour certains produits, à condition de conserver la supervision du système et une vue d'ensemble des profils de sécurité de tous les produits. Cette délégation doit être documentée.

1.2.1.4 Processus qualité spécifiques du détenteur et/ou exploitant de la décision d'enregistrement en Algérie

En appliquant les exigences définies en 1.1.9.1., le titulaire de DE doit mettre en place les processus qualité supplémentaires suivants afin de garantir :

- La soumission des données de réactions indésirables au CNPM dans les délais ;
- Le suivi de l'utilisation correcte de la terminologie par évaluation systématique ou aléatoire régulière ;
- La conservation des éléments minimaux du PSMF aussi longtemps que le système décrit dans le PSMF existe, et pour au moins 5 ans après que ce système a été formellement arrêté par le détenteur et/ou exploitant ;
- La conservation des données et documents de pharmacovigilance relatifs aux produits pharmaceutiques autorisés aussi longtemps que l'autorisation existe, et au moins 10 ans après la cessation de l'autorisation ;
- La conservation des rapports individuels de cas (ICSR) de manière permanente.

Pendant ces périodes de conservation, la possibilité de retrouver les documents doit être assurée. Les documents peuvent être conservés au format électronique, à condition que le système électronique ait été convenablement validé et que des mesures adéquates existent pour la sécurité du système, l'accès et la sauvegarde des données.

Si des documents papier sont transférés en format électronique, la procédure doit garantir que toutes les informations originales sont conservées de manière lisible et que le support de stockage reste lisible dans le temps.

Utilisation de la terminologie internationale reconnue

Pour la classification, la recherche, la présentation, l'évaluation bénéfice-risque, l'échange électronique et la communication d'informations pharmacovigilance et pharmaceutiques, les détenteurs et/ou exploitants, les institutions du système national de pharmacovigilance doivent utiliser les terminologies harmonisées et normalisées.

1.2.1.5 Exigences relatives au système qualité pour les tâches de pharmacovigilance sous-traitées par le détenteur et/ou exploitant

Le détenteur et/ou exploitant peut sous-traiter certaines activités du système de pharmacovigilance à des organisations prestataires de services en Pharmacovigilance. Cela peut inclure le rôle de la QPPV. Cependant, la responsabilité finale de la complétude et l'exactitude du PSMF revient toujours au détenteur et/ou exploitant. La responsabilité ultime de l'exécution de toutes les tâches et responsabilités de pharmacovigilance ainsi que de la qualité et de l'intégrité du système de pharmacovigilance revient toujours au détenteur et/ou exploitant.

Lorsqu'un détenteur et/ou exploitant a sous-traité certaines tâches, il doit s'assurer qu'un système qualité efficace s'applique à ces tâches. Toutes les orientations fournies dans le guide national s'appliquent à l'organisation sous-traitante.

Lors de la sous-traitance à une organisation prestataire de services en pharmacovigilance, le détenteur et/ou exploitant doit rédiger des contrats, détaillés, à jour, documentant clairement les accords contractuels, décrivant les arrangements de délégation et les responsabilités de chaque partie. Une description des activités et/ou services sous-traités doit être incluse dans le PSMF ainsi qu'une liste des contrats en annexe, précisant les produits concernés.

L'organisation sous-traitante peut être inspectée à l'appréciation de l'ANPP.

Les contrats doivent être préparés afin de permettre le respect des exigences légales par chaque partie. Ils doivent inclure des descriptions suffisamment détaillées des tâches déléguées, des interactions et échanges de données, ainsi que des définitions, outils, missions et échéances convenues.

Les contrats doivent aussi préciser la gestion pratique de la pharmacovigilance ainsi que les processus associés, y compris la maintenance des bases de données. Ils doivent indiquer les moyens pour vérifier de manière continue le respect des accords. Dans ce cadre, il est recommandé que le détenteur et/ou exploitant réalise des audits périodiques fondés sur les risques de l'organisation sous-traitante ou mette en place d'autres méthodes de contrôle.

Pour les responsabilités du détenteur et/ou exploitant vis-à-vis de la QPPV dans ce contexte, voir 1.2.1.1.

1.2.2 Gestion et prévention de crise

Prévention

La prévention des crises de sécurité repose sur trois aspects principaux :

- Un système pharmacovigilance proactif (notamment par la mise en œuvre des plans de gestion des risques, ainsi que la collecte, gestion, analyse et communication des données),
- Maintenir un état d'alerte élevé pour détecter précocement des signaux faibles potentiels : (quelques rapports de réactions indésirables (RI), un article de presse sur un préjudice subi par un patient, de nouvelles inquiétudes de sécurité dans un autre pays, un échec inexpliqué de traitement, ou tout élément pouvant évoluer dans le temps vers une crise majeure),
- La réputation : une communication ouverte et claire réduit l'impact d'une crise.

Gestion

La gestion de crise nécessite de :

- Résoudre l'événement mais aussi de gérer les émotions et réactions du public,
- Exemple courant : soudaine apparition de réactions indésirables graves inattendues,
- Le Processus fondamental de gestion de crise :
 - Identifier le risque, évaluer sa gravité,
 - Mettre en place mesures préventives (état d'alerte permanent),

- Mettre en place des procédures d'investigation rapide, de revue, d'analyse et de prise de décision concernant les problèmes, ainsi que de communication avec toutes les parties prenantes (ce qui peut nécessiter un accès immédiat à des experts techniques désignés pour une intervention sur le terrain)
- Revoir et répéter ces procédures avant la survenue d'une crise.

1.2.3 Planification de la préparation pharmacovigilance pour les urgences de santé publique en Algérie

Les systèmes pharmacovigilance des détenteurs et/ou exploitant et des institutions du système national de pharmacovigilance doivent pouvoir s'adapter aux urgences de santé publique.

Des plans de préparation doivent être élaborés, selon les besoins.

Une urgence de santé publique est une menace de santé publique reconnue officiellement soit par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), soit par une des institutions du système national de pharmacovigilance.

Les exigences pharmacovigilance pour ces urgences sont évaluées au cas par cas par les institutions du système national de pharmacovigilance et à travers la commission intersectorielle de concertation. Les institutions du système national de pharmacovigilance publient ces notifications sur leurs sites web.

2. Dossier Maître du Système de Pharmacovigilance PSMF :

Les détenteurs et/ou exploitants de la décision d'enregistrement « DE » maintiennent et mettent à disposition, sur demande, un dossier permanent du système de pharmacovigilance (Pharmacovigilance System Master File - PSMF) afin de renforcer la conduite des activités de pharmacovigilance en Algérie.

Le PSMF est une description détaillée du système de pharmacovigilance utilisé par le détenteur et / ou exploitant de DE concernant un ou plusieurs produits pharmaceutiques autorisés.

Le PSMF doit être situé soit sur le site où se déroulent les principales activités de pharmacovigilance du détenteur, soit sur le site où exerce la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance (QPPV).

Cette rubrique fournit des instructions détaillées sur les exigences relatives au PSMF, y compris sa maintenance, son contenu, et les soumissions associées à l'ANPP.

2.1. Structures et processus

Cette section décrit les exigences relatives au PSMF applicables à tout produit pharmaceutique autorisé en Algérie. Le contenu et la gestion du PSMF s'appliquent indépendamment de la structure organisationnelle du détenteur et/ou l'exploitant de la DE, y compris sous-traitance, délégation ou localisation des activités.

Le contenu du PSMF doit refléter la disponibilité globale des informations de sécurité pour les produits pharmaceutiques autorisés en Algérie, sans être limité aux seules activités locales ou régionales.

2.1.1. Objectifs

Le PSMF doit décrire le système de pharmacovigilance et documenter sa conformité aux exigences en vigueur. Outre le respect des prescriptions nationales, il doit contribuer à la planification et la conduite d'audits par le détenteur et/ou l'exploitant de la DE ou candidat détenteur de la DE, à la supervision par le QPPV, ainsi qu'aux inspections ou investigations par l'ANPP.

Le PSMF offre une vue d'ensemble du système de pharmacovigilance, qui peut être demandé et évalué par l'ANPP tout au long du cycle de vie du produit pharmaceutique.

Au travers de la production et la gestion du PSMF, le détenteur et/ou l'exploitant de la DE et le QPPV doivent pouvoir :

- S'assurer qu'un système de pharmacovigilance conforme aux exigences est mis en place ;
- Confirmer la conformité de certains aspects du système ;
- Obtenir des informations sur des défauts ou non-conformités du système ;
- Obtenir des informations sur les risques ou dysfonctionnements effectifs dans la réalisation d'aspects spécifiques de la pharmacovigilance.

Ces informations contribuent à une gestion appropriée et à l'amélioration du système.

Les exigences de soumission d'un résumé du système de pharmacovigilance du le détenteur et/ou l'exploitant de la DE, la fourniture du contenu du PSMF et l'historique des changements doivent permettre à l'ANPP de planifier efficacement ses inspections, selon une approche d'évaluation des risques.

2.1.2 Enregistrement et maintenance

2.1.2.1 Résumé du système de pharmacovigilance du demandeur

Sauf dans les cas prévus relatifs à l'accessibilité du PSMF, lorsqu'une soumission est demandée, seul un résumé accompagné des nominations du personnel de pharmacovigilance est requis. Ce résumé doit inclure notamment :

- Les coordonnées complètes et données des membres clés du personnel de pharmacovigilance (Carte d'identité, lettre officielle de nomination, certificats, changements éventuels...) ;
- La preuve que le demandeur dispose d'un QPPV ;
- Les coordonnées complètes du QPPV ;
- Une déclaration signée par le demandeur attestant qu'il dispose des moyens nécessaires pour remplir les responsabilités de pharmacovigilance énoncées dans ce guide ;
- La localisation du PSMF pour le produit pharmaceutique concerné.

2.1.2.2 Localisation

Le PSMF doit être situé soit sur le site où s'effectuent les principales activités de pharmacovigilance, soit sur le site où exerce le QPPV, peu importe le format (papier ou électronique).

La localisation du PSMF doit être communiquée à l'ANPP et tout changement doit être déclaré immédiatement pour mise à jour. L'adresse doit correspondre à un bureau physique du détenteur et/ou exploitant de la DE. En cas de dossier électronique, l'adresse indique le site où les données sont accessibles.

Dans le choix du site principal des activités de pharmacovigilance, le détenteur et/ ou exploitant de la DE doit retenir le site le plus pertinent pour le système global, avec une justification appropriée.

En l'absence de site principal déterminé, le site d'exercice du QPPV fait foi.

2.1.2.3 Enregistrement

L'ANPP tient une liste/base de données nationale centralisée recensant les PSMF des détenteurs et/ou exploitants de DE, leur statut, localisation, les contacts du QPPV et les produits concernés.

Tous les PSMF doivent y être enregistrés. Le détenteur et/ ou exploitant de la DE doit soumettre les informations et notifier immédiatement tout changement (notamment la localisation du PSMF pour chaque produit) à l'ANPP.

2.1.2.4 Transfert de responsabilités pour le PSMF

Le système de pharmacovigilance peut évoluer. Tout transfert ou délégation de responsabilités et activités liées au PSMF doit être documenté et géré, afin d'assurer que le détenteur et/ou exploitant respecte ses obligations.

Le QPPV doit être informé de tout changement impactant le PSMF pour lui permettre d'exercer son autorité afin d'améliorer le système.

Les changements à notifier sans délai au QPPV incluent :

- Mises à jour du PSMF ou son emplacement ; communiqués à l'ANPP ;
- Ajout de mesures correctives/préventives (ex. : suite à des audits ou inspections) ;
- Accès du QPPV à toutes informations sur écarts dans le système qualité de pharmacovigilance ;
- Changements dans le contenu qui affectent l'efficacité, la conformité ou la capacité du système ;
- Changements dans les modalités de fourniture du PSMF à l'ANPP ;
- Transfert à un exploitant d'activités de pharmacovigilance significatives (ex. : externalisation de la production des PSUR) ;
- Inclusion de nouveaux produits ;
- Modifications apportées aux produits existants qui peuvent nécessiter un changement ou une charge de travail accrue en relation avec l'activité de pharmacovigilance, par exemple de nouvelles indications, des études ou l'ajout de territoires.

Le QPPV récepteur doit accepter expressément par écrit tout transfert de responsabilité du système de pharmacovigilance.

Le QPPV doit garantir que les informations du PSMF sont exactes et à jour.

2.1.3 Représentation des systèmes de pharmacovigilance

Le PSMF est une description détaillée du système de pharmacovigilance utilisé par le détenteur et/ou exploitant de la DE pour un ou plusieurs produits autorisés.

Pour différentes catégories de produits, le détenteur et/ou exploitant de la DE peut appliquer des systèmes distincts, chacun décrit dans un PSMF séparé, qui cumulativement couvrent tous les produits autorisés.

Un seul QPPV est nommé responsable de l'établissement et de la maintenance de chaque système décrit.

Si un système est partagé par plusieurs détenteurs de la DE, chacun est responsable de s'assurer qu'un PSMF existe pour ses produits. Un détenteur et / ou exploitant de DE peut déléguer via un accord écrit une partie ou la totalité des activités pharmacovigilance. Le PSMF du détenteur et / ou exploitant de DE peut référencer tout ou une partie du PSMF à l'exploitant, sous réserve d'accord d'accès aux informations pour le détenteur et / ou exploitant de DE et l'ANPP.

Le détenteur doit pouvoir garantir le contenu des dossiers référencés par rapport au système de pharmacovigilance applicable à son ou ses produits.

La maintenance et l'accessibilité du PSMF à jour et accessible peuvent être déléguées.

Une liste de tous les PSMF du même détenteur de la DE, avec leur localisation, QPPV responsable et produits concernés, doit être fournie en annexe.

Le résumé soumis à l'ANPP ne peut indiquer plusieurs locations pour un PSMF unique. L'adresse fournie doit être un bureau où s'exercent les principales activités pharmacovigilance ou où travaille le QPPV.

En cas de délégation, le détenteur et / ou exploitant de DE reste responsable en dernier ressort du système et de ses obligations, notamment fournir le PSMF et les informations nécessaires à l'ANPP. Des accords écrits décrivant rôles et responsabilités doivent être en place.

En cas de fin de contrat de pharmacovigilance, tous les partenaires doivent informer l'ANPP immédiatement. Le détenteur et / ou exploitant de DE reste responsable du suivi de sécurité de ses produits, que ce soit via son propre système ou un nouvel exploitant.

Lorsqu'un système est partagé, il est conseillé aux partenaires d'accorder leur maintenance mutuelle des sections pertinentes dans leurs PSMF respectifs. L'accessibilité du PSMF à tous les détenteurs de la DE concernés et sa fourniture à l'ANPP doivent être clairement définies dans des accords écrits. Il est essentiel que chaque détenteur et / ou exploitant de DE puisse s'assurer que le système utilisé est approprié et conforme.

2.1.4 Informations devant figurer dans le PSMF

Le PSMF doit contenir au minimum tous les documents mentionnés dans les sous-sections suivantes. Le PSMF doit décrire le système de pharmacovigilance ; son contenu doit refléter la disponibilité globale des informations de sécurité pour les produits autorisés en Algérie.

Il est accepté que lorsqu'aucune autorisation préalable (et master file) n'existait en Algérie, certaines informations compliances puissent ne pas être disponibles initialement, mais une description des mesures qui seront mises en œuvre doit être fournie.

2.2.4.1. Section du PSMF sur la Personne Qualifiée Responsable de la Pharmacovigilance (QPPV)

Pour la QPPV, les coordonnées doivent être fournies à l'ANPP.

Les informations relatives à la QPPV devant être fournies dans le PSMF incluent :

- **Une description des responsabilités** garantissant que la personne qualifiée dispose d'une autorité suffisante sur le système de pharmacovigilance afin de promouvoir, maintenir et améliorer la conformité ;
- **Un curriculum vitae résumé** contenant les informations clés sur le rôle de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance ;
- **Les coordonnées complètes** (nom, adresse postale, téléphone, fax et e-mail) ;
- **Les détails des dispositions de remplacement** applicables en cas d'absence de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance ; et

Une check-list des expériences pratiques / formations suivantes est requise.

Une fois la QPPV et le personnel de pharmacovigilance nommés, le détenteur et/ou exploitant de la DE est responsable de fournir les formations non réalisées au vu de la liste ci-dessous.

Thématique	Expérience pratique (insérer √ ou X dans la case correspondante)
Méthodes de pharmacovigilance (ex : surveillance active...)	
Traitement des rapports spontanés d'ICSR (incluant : codage MedDRA, évaluation de la causalité, rédaction de narratifs pour déclaration d'effets indésirables...)	
Médecine fondée sur les preuves, comment effectuer une recherche bibliographique	
Gestion de la qualité en pharmacovigilance	
Pharmaco-épidémiologie	
Biostatistiques	
Détection de signaux	
Aspects médicaux des effets indésirables	
Évaluation du rapport bénéfice-risque en pharmacovigilance	
Réglementation nationale en pharmacovigilance	
Comment préparer le PBRER	
Planification de la pharmacovigilance et plans de gestion des risques	
Comment préparer le PSMF	
Communication des risques, Déploiement de communications spécifiques aux risques (DHPC)	

Les détenteurs et/ou exploitants de DE peuvent rajouter une 3e colonne pour mettre en évidence les formations durant une période transitoire nécessaire pour la mise en place du système de pharmacovigilance ; l'en-tête du tableau sera le suivant (insérer √ ou X dans la case correspondante) :

Thématique	Expérience pratique	Formation

Une liste des tâches déléguées par la personne responsable de la pharmacovigilance doit également être annexée (voir 2.1.4.8). Cette liste doit préciser les activités déléguées, à qui elles le sont, et inclure l'accès à une personne qualifiée si applicable. Cette liste peut simplement être une copie d'un document procédural écrit contenant les informations requises.

Les détails fournis en relation avec la QPPV doivent aussi inclure une description des qualifications, expériences, et enregistrements pertinents pour la pharmacovigilance.

Les coordonnées fournies doivent comprendre nom, adresse postale, téléphone, fax et e-mail et représenter l'adresse de travail habituelle de la QPPV, qui peut être différente de celle du détenteur de la DE.

2.1.4.2. Section du PSMF sur la structure organisationnelle du détenteur et/ou exploitant de la DE

Une description de la structure organisationnelle du détenteur et/ou exploitant de la DE, pertinente pour le système de pharmacovigilance, doit être fournie.

La description doit donner une vue claire de(s) l'établissement(s) impliqué(s), des principaux départements de pharmacovigilance et des relations entre organisations et unités opérationnelles impliquées dans la réalisation des obligations de pharmacovigilance.

Plus précisément, le PSMF doit décrire :

- La structure organisationnelle du(des) détenteur(s) et/ ou exploitants de la DE, montrant la position de la QPPV dans l'organisation.
- Le(s) site(s) où sont exercées les fonctions de pharmacovigilance, couvrant notamment la collecte des rapports individuels de sécurité (ICSR), leur évaluation, la saisie des données dans la base de données de sécurité, la production des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR), la détection et analyse des signaux, la gestion des plans de gestion des risques, les études pré- et post-autorisation, et la gestion des variations de sécurité. Les diagrammes peuvent être particulièrement utiles ; le nom du département ou exploitant doit être indiqué.

Activités déléguées

Le dossier permanent doit, le cas échéant, contenir une description des activités et/ou services délégués relatifs à l'exécution des obligations de pharmacovigilance. Cela inclut des arrangements avec d'autres parties dans n'importe quel pays, dans le monde entier, et si applicable, pour le système de pharmacovigilance appliqué aux produits autorisés en Algérie.

Les liens avec d'autres organisations, tels que des accords de co-marketing ou des contrats de pharmacovigilance, doivent être décrits.

Une description de la localisation et de la nature des contrats et accords relatifs à ces obligations doit être fournie. Celle-ci peut prendre la forme d'une liste ou tableau présentant les parties impliquées, les rôles assurés, les produits concernés et les territoires.

La liste doit être organisée selon :

- Prestataires de services (ex : information médicale, auditeurs, fournisseurs de programmes d'aide aux patients, gestion des données des études, etc.)
- Accords commerciaux (fabrication, distributeurs, partenaires sous licence, co-marketing, etc.)
- Autres prestataires techniques (hébergement de systèmes informatiques, etc.)

Les contrats individuels doivent être annexés au PSMF lors de sa soumission. Ils doivent aussi être disponibles à la demande de l'ANPP à tout moment ou lors d'inspections et audits. La liste doit être fournie dans les Annexes (voir 2.1.4.8).

2.1.4.3. Section du PSMF sur les sources des données de sécurité

La description des principales unités de collecte des données de sécurité doit inclure toutes les parties responsables, globalement, de la collecte sollicitée et spontanées des cas pour les produits autorisés en Algérie.

Cela doit inclure les sites d'information médicale ainsi que les bureaux affiliés. Cette description peut prendre la forme d'une liste décrivant le pays, la nature de l'activité, les produits concernés (si l'activité est spécifique à un produit), ainsi que les contacts (adresse, téléphone et e-mail).

Cette liste peut être placée dans les Annexes du dossier permanent.

Les informations concernant des tiers (partenaires sous licence, ou accords locaux de distribution/marketing) doivent aussi être incluses dans la section décrivant les contrats et accords (voir 2.1.4.2 et 2.1.4.8).

Des diagrammes de flux sont recommandés pour illustrer les principales étapes, les délais et les parties impliquées.

La description du processus des ICSRs, de la collecte jusqu'au signalement au CNPM doit indiquer les départements et/ou exploitants impliqués.

Pour inspection et audit du système de pharmacovigilance, les sources incluent aussi les données issues d'études, y compris études, registres, programmes de surveillance ou d'aide sponsorisés par les détenteurs de la DE, via lesquels les ICSRs peuvent être signalés.

Les détenteurs de la DE doivent être capables de produire et rendre disponibles une liste de ces sources pour soutenir inspections, audits et supervision par la QPPV.

Il est recommandé que cette liste couvre de manière complète les produits autorisés en Algérie, indépendamment de l'indication, de la présentation ou de la voie d'administration.

La liste décrit par ailleurs, à l'échelle mondiale, le statut de chaque étude/programme, le(s) pays applicables, les produits et l'objectif principal.

Elle doit distinguer les études interventionnelles et non interventionnelles, et être organisée par principe actif.

La liste doit être exhaustive, incluant les études/programmes en cours et celles achevées depuis moins de deux ans, et peut être incluse dans une annexe ou fournie séparément.

2.1.4.4. Section du PSMF sur les systèmes informatisés et bases de données

La localisation, la fonctionnalité et la responsabilité opérationnelle des systèmes informatiques et bases de données utilisées pour recevoir, collecter, enregistrer et rapporter les informations de sécurité, ainsi qu'une évaluation de leur adéquation à leur usage, doivent être décrites dans le dossier permanent.

Lorsque plusieurs systèmes ou bases de données informatiques sont utilisés, leur applicabilité aux activités de pharmacovigilance doit être décrite de façon à fournir un aperçu clair de l'étendue de l'informatisation au sein du système de pharmacovigilance.

L'état de validation des aspects clés de la fonctionnalité des systèmes doit également être décrit ; le contrôle des modifications, la nature des tests, les procédures de sauvegarde et les dépôts électroniques des données, cruciaux pour la conformité pharmacovigilance, doivent être résumés, et la nature des documents disponibles décrite.

Pour les systèmes non-électroniques (où un système électronique peut uniquement être utilisé pour la soumission accélérée des ICSRs), la gestion des données et les mécanismes garantissant l'intégrité et l'accessibilité des données de sécurité, et en particulier la collecte des informations sur les effets indésirables, doivent être décrits.

Il est entendu que, pour les détenteurs multinationaux, cette base de données mondiale de sécurité peut se situer en dehors de l'Algérie (dans le site où les principales activités globales de pharmacovigilance sont menées, par exemple le siège).

Cependant, le QPPV doit avoir un accès en ligne aux cas de sécurité nationaux et à toutes les données nationales de pharmacovigilance Algériennes ; sinon, au minimum, une base de données de secours contenant ces données nationales doit toujours être conservée dans le bureau local.

2.1.4.5. Section du PSMF sur les processus de pharmacovigilance

Un élément essentiel de tout système de pharmacovigilance est la présence de procédures écrites claires. Une description des documents procéduraux disponibles (procédures opératoires standard, manuels, à un niveau global et/ou national, etc.), la nature des données détenues (par exemple le type de données de cas conservées pour les ICSRs) et une indication de la façon dont les dossiers sont conservés (par exemple base de données de sécurité, dossier papier au site de réception) doivent être inclus dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance.

Une description des processus, de la gestion des données et des enregistrements pour la réalisation des activités de pharmacovigilance doit couvrir les aspects suivants :

- La surveillance continue du profil bénéfice-risque des produits appliqués, les résultats de l'évaluation et le processus décisionnel pour prendre les mesures appropriées ; cela peut inclure plusieurs procédures écrites et instructions concernant les sorties de base de données de sécurité, les interactions avec les départements cliniques, etc. ;
- Le ou les systèmes de gestion des risques et la surveillance des résultats des mesures de minimisation du risque ; plusieurs départements peuvent être impliqués dans ce domaine et les interactions doivent être définies par des procédures ou accords écrits ;
- La collecte, la compilation, le suivi, l'évaluation et la notification des ICSRs ; les procédures appliquées doivent clarifier ce qui est local et ce qui est global ;
- La planification, la production et la soumission des PSUR ;
- La communication des préoccupations de sécurité aux consommateurs, professionnels de santé et aux institutions du système national de pharmacovigilance ;
- La mise en œuvre des variations de sécurité aux résumés des caractéristiques du produit (RCP) et aux notices patients ; les procédures doivent couvrir les communications internes et externes.

Dans chaque domaine, le détenteur doit pouvoir fournir la preuve d'un système qui soutient une prise de décision et une action appropriées et en temps utile.

La description doit être accompagnée d'une liste des processus de gestion de conformité, ainsi que des interfaces avec d'autres fonctions :

- surveillance continue des données de pharmacovigilance,
- examen des options de minimisation et prévention des risques,
- et mesures appropriées prises par le détenteur de la DE,
- évaluation scientifique par le détenteur de toutes les informations sur les risques liés aux produits pharmaceutiques,

- soumission de données précises et vérifiables sur les réactions indésirables graves et non graves aux institutions du système national de pharmacovigilance dans les délais impartis,
- Qualité, intégrité et exhaustivité des informations soumises concernant les risques, y compris les processus pour éviter les doublons et valider les signaux,
- Communication efficace entre détenteur et institutions du système national de pharmacovigilance, y compris sur les nouveaux risques ou risques modifiés, le PSMF, les systèmes de gestion des risques, les mesures de minimisation du risque, les rapports périodiques de sécurité, les actions correctives/préventives, et les études post-autorisation,
- Mise à jour des informations des produits par le détenteur à la lumière des connaissances scientifiques et de la surveillance continue des informations publiées par les institutions du système national de pharmacovigilance,
- Communication appropriée par le détenteur des informations pertinentes sur la sécurité aux professionnels de santé et patients.

Ces interfaces avec d'autres fonctions comprennent notamment : Les rôles et responsabilités de la QPPV, La réponse aux demandes d'information des institutions du système national de pharmacovigilance, La recherche documentaire, la gestion du changement des bases de données de sécurité, les accords d'échange de données de sécurité, l'archivage des données de sécurité, les audits de pharmacovigilance, le contrôle qualité et la formation. La liste, qui peut être située en annexes, doit comporter pour chaque sujet cité : le nom du sujet, la référence du document procédural, son titre, sa date d'entrée en vigueur et son type (procédures opératoires standard, instructions de travail, manuels, etc). Les procédures appartenant à des prestataires de services ou autres tiers doivent être clairement identifiées. Les documents spécifiques aux procédures locales/pays n'ont pas à être listés, mais une liste peut être demandée par pays. Si seules certaines procédures locales sont utilisées dans certains pays, cela doit être indiqué avec les noms des pays concernés.

2.1.4.6. Section du PSMF sur la performance du système de pharmacovigilance

Le PSMF doit contenir des preuves du suivi continu de la performance du système de pharmacovigilance, y compris la conformité des principaux résultats.

Le PSMF doit inclure une description des méthodes de surveillance appliquées et contenir au minimum :

- Une explication sur la façon dont l'exactitude des notifications d'ICSR est évaluée. En annexe, des chiffres/graphes doivent être fournis pour montrer la rapidité des notifications à 15 jours et 90 jours au cours de la dernière année ;
- Une description des indicateurs utilisés pour surveiller la qualité des soumissions et la performance de la pharmacovigilance, y compris les retours des institutions du système national de pharmacovigilance sur la qualité des rapports ICSR, PSUR ou autres soumissions ;
- Un aperçu de la ponctualité de la soumission des PSUR à l'ANPP (avec en annexe les derniers chiffres utilisés par le détenteur et / ou exploitant de DE pour évaluer la conformité) ;
- Un aperçu des méthodes utilisées pour assurer la ponctualité des soumissions des variations de sécurité par rapport aux délais internes et ceux fixés par les institutions du système national de pharmacovigilance, y compris le suivi des variations de sécurité identifiées mais pas encore soumises ;
- La description et l'explication des objectifs de performance du système de pharmacovigilance (l'objectif accepté est d'au moins 90%, avec une amélioration attendue au fil du temps) ;

- Une liste des indicateurs de performance doit être annexée au PSMF, accompagnée des résultats des mesures de performance réelles.

Toute déviation ou non-conformité détectée par le détenteur et / ou exploitant de DE ou par l'ANPP doit être mentionnée et justifiée, avec les actions correctives et préventives appropriées prises et décrites dans le PSMF.

2.1.4.7. Section du PSMF sur le système qualité

Une description du système de gestion de la qualité appliqué à la pharmacovigilance doit être fournie. Cela inclut notamment :

Contrôle des documents et des enregistrements

- Une description des modalités d'archivage des versions électroniques et/ou papier des différents types de documents et enregistrements relatifs à la pharmacovigilance et au système qualité.

Documents de procédure

- Une description générale des types de documents utilisés en pharmacovigilance (normes, procédures opératoires standard, instructions de travail, etc.), la portée d'application de ces documents au niveau global, régional ou local dans l'organisation, ainsi que les contrôles appliqués sur leur accessibilité, mise en œuvre et maintien.
- Des informations sur les systèmes documentaires appliqués aux documents procéduraux relevant de tiers.
- Une liste spécifique des procédures et processus liés aux activités de pharmacovigilance et aux interfaces avec d'autres fonctions, précisant comment les procédures peuvent être consultées. (Voir section 2.1.4.5).

Formation

Le personnel doit être formé de manière appropriée pour réaliser les activités de pharmacovigilance, ce qui comprend non seulement le personnel des départements pharmacovigilance, mais aussi toute personne susceptible de recevoir des rapports de sécurité.

Les formations doivent être dispensées selon un plan de formation, ce plan devant être présenté dans la section correspondante du PSMF.

- Une description sommaire du concept de formation est nécessaire, incluant où sont stockés les dossiers de formation, registres et supports pédagogiques.
- Une description de la gestion des ressources pour la réalisation des activités de pharmacovigilance est attendue, avec un organigramme indiquant le nombre de personnes (équivalents temps plein) impliquées en pharmacovigilance (qui peut être présenté dans la section de la structure organisationnelle).
- Des informations sur les sites où le personnel est localisé sont requises ; ces informations figurent sous les sections 2.1.4.2 et 2.1.4.3, en relation avec la structure organisationnelle et les sources des données.
- Il faut fournir une description expliquant l'organisation de la formation par rapport au personnel et aux sites.

Audit

- Des informations relatives aux audits qualité du système de pharmacovigilance doivent être incluses dans le PSMF.
- Il doit être décrit l'approche basée sur les risques utilisée pour planifier les audits de pharmacovigilance, ainsi que les mécanismes de rapport et les échéances.

- Une liste à jour des audits planifiés et réalisés en rapport avec le système de pharmacovigilance, couvrant les cinq dernières années, doit être tenue dans l'annexe correspondante (voir 2.1.4.8).
- Cette liste doit mentionner les dates (de réalisation et de rapport), la portée et l'état d'achèvement des audits des prestataires de services, les activités ou sites liés à la pharmacovigilance, ainsi que leurs interfaces opérationnelles.
- Toute note associée à un audit avec des constats importants (majeurs ou critiques selon les critères nationaux) doit être mentionnée dans le PSMF.
- Le rapport d'audit doit être documenté dans le système qualité ; dans le PSMF, il suffit de fournir une description brève des actions correctives et/ou préventives associées à ces constats, avec la date de leur identification et les dates de résolution anticipées, en lien avec le rapport d'audit et le plan d'action documenté.
- Dans la liste des audits de l'annexe, ceux liés à des notes non résolues doivent être clairement identifiés.
- La note et ses actions associées doivent être maintenues dans le PSMF jusqu'à ce que les actions soient entièrement mises en œuvre, convaincant d'une amélioration suffisante ou vérifiées de manière indépendante.
- Toute modification (ajout, modification ou suppression) des notes doit être enregistrée dans un registre.

Le PSMF doit aussi décrire le processus de gestion des écarts (non-conformités) par rapport au système qualité et la façon dont ils sont enregistrés, suivis et résolus.

Les écarts relatifs aux procédures de pharmacovigilance, leur impact et gestion jusqu'à résolution, peuvent être documentés sous forme de liste avec référence au rapport d'écart, la date et la procédure concernée.

Les rapports d'audit ou tout autre document lié aux audits doivent être disponibles à tout moment sur demande de l'ANPP, soit dans le PSMF, soit lors d'inspection.

2.1.4.8. Annexes du PSMF

Une annexe au dossier permanent du système de pharmacovigilance doit contenir les documents suivants :

- **Une liste des produits pharmaceutiques couverts par le PSMF**, incluant :
 - Le nom du produit pharmaceutique,
 - Le(s) nom(s) du(des) principe(s) actif(s),
 - Le(s) pays dans lesquels l'autorisation est valide.
- **La liste des produits autorisés en Algérie** doit également inclure :
 - Le numéro de la décision d'enregistrement en Algérie,
 - Le nom du produit pharmaceutique,
 - Le(s) nom(s) du(des) principe(s) actif(s),
 - La forme pharmaceutique,
 - La concentration,
 - Le statut de commercialisation en Algérie (présence effective),
 - Les autres pays où le produit est autorisé ou commercialisé.

Cette liste doit être organisée par principe actif et, le cas échéant, indiquer les exigences spécifiques liées à la sécurité des produits (par exemple, les mesures de minimisation des risques dans le plan de

gestion des risques, la périodicité non standard des PSUR, etc.). Ces informations de suivi peuvent être fournies dans une liste secondaire.

Lorsque les autorisations sont incluses dans un autre système de pharmacovigilance (par exemple si le détenteur dispose de plusieurs systèmes, ou s'il existe des accords de délégation), la référence aux autres dossiers maître doit être fournie sous forme de liste distincte dans les annexes. Cela permet de relier, pour un détenteur, tout le portefeuille des produits aux différents PSMF.

Lorsque les systèmes de pharmacovigilance sont partagés, tous les produits couverts par le système doivent être inclus afin que l'ensemble des produits couverts soit disponible. Ces listes peuvent être présentées séparément par le détenteur ou regroupées en indiquant pour chaque produit le(s) détenteur(s) concerné(s), ou encore par une note expliquant cette organisation.

- **Une liste des politiques et procédures écrites** pour la gestion de conformité (voir section 2.1.4.5).
- **Une liste des contrats couvrant les activités déléguées**, incluant les produits pharmaceutiques et les territoires concernés.
- Une copie des contrats individuels pertinents pour l'Algérie doit également être annexée au PSMF lors de sa soumission.
- **Une liste des tâches déléguées par la QPPV.**
- **Une liste de tous les audits réalisés sur une période de cinq ans**, ainsi qu'une liste des audits programmés.
- **Une liste des indicateurs de performance**, le cas échéant (voir 2.1.4.6).
- **Une liste des autres dossiers permanents** détenus par le même détenteur, le cas échéant. Cette liste doit comporter les numéros PSMF, les noms des détenteurs et celui de la QPPV correspondant au système de pharmacovigilance utilisé.

Si le système de pharmacovigilance est géré par un prestataire tiers non détenteur d'autorisation, le nom du prestataire doit être aussi indiqué.

Un registre (logbook) des changements apportés au contenu du PSMF au cours des cinq dernières années, à l'exception des changements dans les annexes. Les informations relatives à la QPPV suivantes doivent être incluses :

- Curriculum vitae,
- Coordonnées,
- Dispositions de remplacement,
- Personne de contact pharmaco-surveillance au niveau national.

Tout document de gestion de modification doit également être annexé, le cas échéant. Les changements documentés doivent inclure au minimum la date du changement, la personne responsable et la nature du changement.

2.1.5. Contrôle des changements, registre, versions et archivage

Il est nécessaire pour les détenteurs de la DE de mettre en place des systèmes de contrôle des changements robustes et d'avoir des processus efficaces leur permettant d'être continuellement informés des modifications pertinentes afin de maintenir à jour le PSMF.

L'ANPP peut solliciter des informations à propos des changements importants intervenus dans le système de pharmacovigilance, tels que (sans s'y limiter) :

- Les modifications concernant les bases de données de pharmacovigilance, y compris le changement de la base elle-même ou des bases associées, le statut de validation de la base ainsi que des informations sur les données transférées ou migrées ;

- Les modifications dans la fourniture de services significatifs pour la pharmacovigilance, en particulier les accords contractuels majeurs concernant la transmission des données de sécurité ;
- Les changements organisationnels, tels que les acquisitions, fusions, les sites où s'exercent les activités de pharmacovigilance, ou la délégation/transfert de la gestion du PSMF.

En plus d'être consignés dans le PSMF pour le contrôle des changements (dans le registre), ces changements doivent systématiquement être portés à la connaissance de la QPPV.

Les modifications apportées au PSMF doivent être enregistrées de façon détaillée, afin de disposer d'un historique complet des changements (avec la date, la nature du changement et la personne responsable), et les modifications descriptives du contenu du PSMF doivent être consignées dans un registre.

L'historique des modifications des informations contenues dans les annexes peut être enregistré sur demande ; dans ce cas, le registre indiquera la date de révision du contenu du PSMF et/ou des mises à jour des annexes. L'historique des modifications des annexes sera également mis à jour.

Les informations régulièrement mises à jour et contenues dans les annexes (comme les listes de produits, les listes des procédures standards ou les indicateurs de conformité) peuvent provenir de systèmes contrôlés (par exemple des systèmes électroniques de gestion documentaire ou des bases de données réglementaires). Les versions remplacées de ce contenu peuvent être gérées en dehors du contenu principal du PSMF, à condition que l'historique des changements soit maintenu et disponible sur demande à l'ANPP.

Si le dossier permanent n'a pas été sollicité ou est resté inchangé pendant une certaine période (par exemple si les modifications des annexes sont gérées indépendamment du PSMF), il est recommandé d'effectuer périodiquement un contrôle.

Les détenteurs de la DE doivent être en mesure de justifier leur démarche et de disposer de procédures de contrôle documentaire pour régir la maintenance du PSMF. En tant que base pour les audits et inspections, le PSMF fournit une description du système de pharmacovigilance à un instant donné, mais le fonctionnement et la portée du système de pharmacovigilance dans le passé peuvent également nécessiter une compréhension.

Les modifications apportées au PSMF doivent également prendre en compte les systèmes de pharmacovigilance partagés et les activités déléguées. Un enregistrement de la date et de la nature des notifications des modifications mises à disposition de l'ANPP, du QPPV et des tiers concernés doit être conservé afin d'assurer la pleine mise en œuvre du contrôle des modifications.

Le PSMF doit être conservé de manière à garantir sa lisibilité et son accessibilité.

2.1.6. Présentation du PSMF

Le PSMF doit être continuellement accessible à la QPPV et à l'ANPP sur demande.

Les informations doivent être succinctes, exactes, et refléter le système actuellement en place, ce qui signifie que, quel que soit le format utilisé, il doit être possible de maintenir ces informations à jour et de les réviser si nécessaire pour tenir compte de l'expérience acquise, des progrès techniques, scientifiques, et des modifications réglementaires.

Bien que la fourniture du document suivant la demande de l'ANPP soit exigée, les détenteurs doivent être conscients que l'ANPP peut aussi demander un accès immédiat au PSMF, soit sur le lieu indiqué (PSMF) soit sur le site de la QPPV (si différent).

2.1.6.1. Format et mise en page

Le PSMF peut être en format électronique à condition qu'une copie imprimée, clairement organisée, puisse être fournie à l'ANPP sur demande.

Dans tous les formats, le dossier permanent doit être lisible, complet, présenté de façon à garantir l'accessibilité de la documentation et permettre une traçabilité complète des modifications.

Par conséquent, il peut être approprié de restreindre l'accès au PSMF afin d'assurer un contrôle adéquat du contenu et d'attribuer des responsabilités spécifiques à la gestion du contrôle des changements et à l'archivage.

Le PSMF doit être rédigé et indexé conformément aux titres décrits dans cette rubrique afin d'en faciliter la navigation.

En général, les documents incorporés ne sont pas recommandés.

L'utilisation de signets électroniques et de textes consultables est préconisée.

Les documents tels que les copies des déclarations signées ou des accords doivent être inclus en annexes décrites dans l'index.

Page de garde

La page de garde doit inclure :

- Le numéro unique attribué par l'ANPP au PSMF (le cas échéant), ainsi que le numéro de profil de l'entreprise et le numéro de registre commercial.
- Le nom du détenteur, du détenteur de la QPPV responsable du système décrit (si différent), ainsi que le nom de l'exploitant de la QPPV, le cas échéant.
- Le nom d'autres détenteurs concernés partageant le système de pharmacovigilance.
- La liste des dossiers permanents du système de pharmacovigilance du détenteur (concernant des produits ayant un système différent).
- La date de préparation / dernière mise à jour.

Titres et structure

Les titres utilisés dans la section 2.1.4 doivent être employés pour le contenu principal du PSMF.

Le contenu minimal requis pour les annexes est décrit dans la section 2.1.4.8, des informations supplémentaires peuvent être incluses dans les annexes, à condition que les exigences relatives au contenu principal soient également respectées.

Si une annexe n'est pas utilisée, il n'est pas nécessaire de prévoir des pages blanches avec les titres, mais elle doit être marquée comme « inutilisée » dans l'index afin de garantir aux destinataires du PSMF qu'aucun contenu n'a été omis par erreur.

Exemple d'organisation des annexes :

- **Annexe A : QPPV**
Documents relatifs aux qualifications et expériences de tout le personnel PV, liste des tâches déléguées, CV et coordonnées de la QPPV.
- **Annexe B : Structure organisationnelle**
Contrats, organigrammes officiels, copies des contrats pertinents pour l'Algérie.
- **Annexe C : Sources de données de sécurité**
Listes d'affiliés, contacts, diagrammes montrant les étapes et parties impliquées dans la collecte des données de sécurité.
- **Annexe D : Systèmes informatiques et bases de données**
Informations sur les systèmes utilisés.

- **Annexe E : Processus de pharmacovigilance et procédures écrites**
Listes des documents procéduraux (SOP, instructions, manuels, etc.).
- **Annexe F : Performance du système de pharmacovigilance**
Listes d'indicateurs de performance avec preuve de leur respect et résultats.
- **Annexe G : Système qualité**
Calendriers d'audit, listes d'audits réalisés.
- **Annexe H : Produits**
Liste des produits couverts par le PSMF.
- **Annexe I : Contrôle des documents et des enregistrements**
Registre des changements, documentation de l'historique des modifications, preuves des notifications et signatures liées au PSMF.

3. Inspection de pharmacovigilance

3.1. Introduction

Ce chapitre fournit des orientations sur la planification, la conduite, la notification et le suivi des inspections de pharmacovigilance en Algérie.

Afin de s'assurer que les établissements pharmaceutiques respectent les obligations de pharmacovigilance établies en Algérie et de faciliter cette conformité, l'ANPP procède à des inspections de pharmacovigilance auprès des établissements pharmaceutiques ou de toute entreprise employée pour remplir ces obligations, en s'assurant qu'ils disposent des ressources nécessaires pour gérer efficacement les risques liés aux produits pharmaceutiques.

Les inspections de pharmacovigilance ont pour objectifs de:

1. Déterminer si le détenteur de la décision d'enregistrement dispose du personnel, des systèmes et des installations nécessaires pour respecter ses obligations en matière de pharmacovigilance.
2. Identifier, enregistrer et traiter les non-conformités susceptibles de représenter un risque pour la santé publique.
3. Utiliser les résultats des inspections pour déterminer les actions correctives nécessaires.

Il incombe à l'ANPP de vérifier que l'établissement pharmaceutique satisfait aux exigences nationales de pharmacovigilance. Les inspections sont réalisées tout au long du cycle de vie des produits pharmaceutiques pour examiner des suspicions de non-conformité. Elles peuvent être planifiées de manière régulière ou déclenchées par des préoccupations spécifiques, notamment liées à certains produits.

Les résultats des inspections seront communiqués avec les entités inspectées, qui doivent corriger les non-conformités identifiées via un plan d'action correctif et préventif. La communication entre les inspecteurs et les évaluateurs de pharmacovigilance est cruciale pour assurer un suivi efficace et formuler les recommandations appropriées.

3.2. Structures et processus

3.2.1. Types d'inspections

3.2.1.1. Inspections des systèmes et des produits

Les inspections de pharmacovigilance se divisent en deux types principaux : **les inspections du système** et **les inspections liées aux produits**.

Les inspections du système de pharmacovigilance visent à examiner les procédures, les systèmes, le personnel et les installations en place, afin de déterminer leur conformité aux obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance.

Les inspections liées aux produits se concentrent sur les aspects de pharmacovigilance propres à un produit particulier, comme la documentation et les activités spécifiques à ce produit. Toutefois, certains éléments du système général peuvent également être vérifiés si cela est pertinent pour le produit concerné.

3.2.1.2. Inspections de pharmacovigilance de routine et « pour motif »

Les **inspections de pharmacovigilance de routine** sont programmées à l'avance dans le cadre de programmes d'inspection. Il n'existe pas de critère spécifique pour déclencher ces inspections, bien qu'une approche basée sur les risques soit mise en œuvre pour optimiser les activités de surveillance. Ces inspections sont généralement des inspections du système, mais un ou plusieurs produits spécifiques peuvent être examinés pour vérifier la mise en œuvre et la conformité du système. Elles peuvent également aborder des préoccupations soulevées par les évaluateurs.

Les **inspections de pharmacovigilance motivées** sont déclenchées par un critère particulier, souvent lié à un problème spécifique. Ces inspections se concentrent sur des processus particuliers ou des problèmes de conformité ayant un impact sur un produit. Des inspections motivées peuvent être effectuées lorsque, par exemple, un ou plusieurs des éléments déclencheurs listés ci-dessous sont identifiés :

- Rapport bénéfice/risque du produit :
 - Modification du rapport bénéfice/risque nécessitant un examen plus approfondi par le biais d'une inspection ;
 - Retards ou défaut d'identification ou de communication d'un risque ou d'une modification du rapport bénéfice/risque ;
 - Communication d'informations sur les préoccupations de pharmacovigilance au grand public sans notification préalable ou simultanée aux institutions de pharmacovigilance en Algérie, selon le cas ;
 - Problèmes de non-conformité ou de sécurité du produit identifiés lors du suivi des activités de pharmacovigilance par les institutions de pharmacovigilance en Algérie;
 - Suspension ou retrait du produit sans notification préalable à l'ANPP ;
- Obligations de déclaration (accélérées et périodiques) :
 - Retards ou omissions dans la déclaration ;
 - Déclarations de mauvaise qualité ou incomplètes ;
 - Incohérences entre les déclarations et d'autres sources d'information ;
- Demandes des institutions de pharmacovigilance en Algérie:
 - Non-fourniture des informations ou données demandées dans le délai imparti;
 - Mauvaise qualité ou fourniture inadéquate des données pour répondre aux demandes d'information;
- Respect des engagements :
 - Préoccupations concernant l'état d'avancement ou le respect des engagements du plan de gestion des risques (PGR) ;
 - Mauvaise qualité des rapports demandés au titre des obligations spécifiques ;
- Inspections
 - Retards dans la mise en œuvre ou mise en œuvre inappropriée des mesures correctives et préventives;
 - Informations telles que des non-conformités ou des problèmes de sécurité du produit provenant d'autres types d'inspections (BPC, BPF, BPL et BPD) ;
 - Informations d'inspection reçues d'autres autorités internationales, susceptibles de mettre en évidence des problèmes de non-conformité ;

- Autres :
 - Préoccupations suite à l'examen du dossier permanent du système de pharmacovigilance ;
 - Informations non liées à l'inspection reçues d'autres autorités, susceptibles de mettre en évidence des problèmes de non-conformité ;
 - Autres sources d'information ou de plaintes.

3.2.1.3. Inspections annoncées et inopinées

La plupart des inspections sont annoncées à l'avance pour assurer la disponibilité des personnes concernées. Toutefois, des inspections inopinées peuvent être réalisées si l'annonce compromettrait les objectifs ou si des raisons de sécurité urgentes le justifient.

3.2.1.4. Réinspections

Elles peuvent être planifiées dans le cadre du programme d'inspection de routine ou de manière anticipée après une non-conformité majeure. Une réinspection anticipée sert à vérifier la mise en œuvre des mesures correctives et évaluer la conformité continue, notamment lorsque les actions correctives précédentes sont insuffisantes.

3.2.1.5. Inspections à distance

Il s'agit d'inspections de pharmacovigilance réalisées par des inspecteurs à distance des locaux du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou des entreprises qu'il emploie. Des moyens de communication tels qu'Internet ou le téléphone peuvent être utilisés pour mener l'inspection. Ces inspections sont utilisées lorsque les sites de pharmacovigilance sont situés hors d'Algérie ou qu'un prestataire de services tiers n'est pas disponible sur le site d'inspection, il est possible d'organiser des entretiens avec le personnel concerné et l'examen de la documentation, notamment la base de données de sécurité, les documents sources et le dossier permanent du système de pharmacovigilance, par accès à distance. Cette approche peut également être adoptée en cas de difficultés logistiques pour une inspection sur site dans des circonstances exceptionnelles (par exemple, une pandémie ou des restrictions de voyage). Les aspects logistiques de l'inspection à distance seront examinés après consultation du titulaire de la décision d'enregistrement.

Dans la mesure du possible, une inspection à distance peut donner lieu à une visite sur le site d'inspection si elle révèle des problèmes nécessitant une inspection sur place ou si les objectifs de l'inspection ne peuvent être atteints par une inspection à distance.

3.2.2. Planification des inspections

La planification des inspections de pharmacovigilance doit être systématique et axée sur les risques, pour optimiser l'utilisation des ressources tout en protégeant la santé publique. Cette approche détermine la fréquence, la portée et l'étendue des inspections.

Afin de garantir une utilisation efficace des ressources d'inspection, la planification et la conduite des inspections seront guidées par la préparation des programmes d'inspection. Le partage d'informations et la communication entre les inspecteurs et les évaluateurs de pharmacovigilance sont essentiels pour garantir la priorisation et le ciblage efficaces de ces inspections.

Les facteurs pouvant être pris en compte, le cas échéant, par l'ANPP lors de l'élaboration des programmes d'inspection de pharmacovigilance comprennent, sans s'y limiter :

- Concernant les inspections :
 - Historique de conformité identifié lors des inspections de pharmacovigilance précédentes ou d'autres types d'inspections (BPC, BPF, BPL et BPD) ;
 - Date de réinspection recommandée par les inspecteurs ou les évaluateurs suite à une inspection précédente ;
- Concernant le produit :

- Produit faisant l'objet d'activités de pharmacovigilance supplémentaires ou d'activités de minimisation des risques ;
- Autorisation assortie de conditions de sécurité, par exemple Exigence d'études de sécurité post-autorisation (PASS) ou désignation pour une surveillance supplémentaire ;
- Produit(s) à volume de vente important, c'est-à-dire associés à une exposition importante des patients en Algérie ;
- Produit(s) avec une alternative limitée sur le marché ;
- Lié au titulaire de la décision d'enregistrement :
 - Détenteur de la décision d'enregistrement disposant de nombreux produits sur le marché algérien.
 - Ressources mises à la disposition du détenteur de la décision d'enregistrement pour les activités de pharmacovigilance qu'il entreprend ;
 - Informations négatives et/ou préoccupations en matière de sécurité soulevées par l'ANPP, d'autres organismes/autorités pharmaceutiques hors Algérie concernés ou dans d'autres domaines (par exemple, BPC, BPF, BPL et BPD) ;
 - Changements dans l'organisation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, tels que fusions et acquisitions ;
 - Système de pharmacovigilance :
 - Titulaire de la décision d'enregistrement avec des activités de pharmacovigilance sous-traitées (fonction de personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance (QPPV) en Algérie, déclaration des données de sécurité, etc.) et/ou plusieurs entreprises employées pour réaliser des activités de pharmacovigilance ;
 - Changement de QPPV/responsable local de la sécurité (LSR) depuis la dernière inspection ;
 - Modifications apportées à la ou aux bases de données de pharmacovigilance, pouvant inclure une modification de la base de données elle-même ou des bases de données associées, de son statut de validation, ainsi que des informations sur les données transférées ou migrées ;
 - Modifications des accords contractuels avec les prestataires de services de pharmacovigilance ou les sites où la pharmacovigilance est effectuée ;
 - Délégation ou transfert de la gestion du dossier principal du système de pharmacovigilance.

La planification doit également favoriser une bonne communication entre inspecteurs et évaluateurs pour prioriser et cibler les inspections de manière efficace.

3.2.3. Sites à inspecter

Toute partie exerçant des activités de pharmacovigilance, en tout ou en partie, pour le compte ou en collaboration avec les établissements pharmaceutiques, peut être inspectée afin de confirmer sa capacité à assurer le respect des obligations de pharmacovigilance du détenteur de la décision d'enregistrement.

Les sites à inspecter peuvent être situés en Algérie ou à l'étranger. L'inspection de sites situés hors Algérie peut être appropriée lorsque le principal centre de pharmacovigilance, les bases de données et/ou les activités sont situés hors Algérie et qu'il serait inefficace, voire impossible, de confirmer la conformité depuis un site situé en Algérie. L'Algérie peut coopérer à la coordination des inspections dans d'autres pays.

Le type et le nombre de sites à inspecter doivent être sélectionnés de manière appropriée afin de garantir la réalisation des principaux objectifs de l'inspection.

3.2.4. Portée de l'inspection

La portée de l'inspection dépendra des objectifs de l'inspection, de la couverture des inspections précédentes de l'ANPP et du fait qu'il s'agisse d'une inspection de système ou d'un produit (une

description des types d'inspection, des déclencheurs d'inspection et des points à prendre en compte pour les différents types d'inspection est fournie au point 3.2.1). Les éléments suivants doivent être pris en compte lors de la préparation de la portée de l'inspection, le cas échéant :

- Informations fournies dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance ;
- Informations concernant le fonctionnement du système de pharmacovigilance, telles que la base de données nationale des rapports de pharmacovigilance et de sécurité ;
- Déclencheurs spécifiques ;

Il peut être judicieux de demander des données supplémentaires avant une inspection afin de sélectionner les sites appropriés ou de clarifier certains aspects du système de pharmacovigilance.

3.2.4.1. Inspections de pharmacovigilance de routine :

Les inspections de pharmacovigilance de routine visent à vérifier la conformité aux exigences internationales couvrant à la fois les processus techniques, réglementaires et organisationnels.

Le champ d'application de ces inspections doit inclure les éléments suivants, le cas échéant :

- Rapports de sécurité sur les cas individuels (ICSR) :
 - Collecte, réception et échange de rapports provenant de tous types de sources, sites et services du système de pharmacovigilance, y compris des entreprises chargées de remplir les obligations de pharmacovigilance du titulaire de la décision d'enregistrement et des services autres que ceux chargés de la sécurité des médicaments ;
 - Évaluation, y compris les mécanismes d'obtention et d'enregistrement des évaluations des déclarants, l'application par l'entreprise des termes relatifs aux événements, la gravité, le caractère prévisible et la causalité. Outre les exemples de ICSR nationaux (provenant d'Algérie), des exemples de ICSR signalés hors Algérie doivent être examinés dans le cadre de cet examen (le cas échéant) ;
 - Suivi et enregistrement des résultats, par exemple le résultat final des cas d'exposition pendant la grossesse et la confirmation médicale des événements signalés par les consommateurs ;
 - Rapports conformes aux exigences pour les différents types de rapports ICSR, y compris la transmission aux organismes compétents et la ponctualité de ces rapports ;
 - Tenue et archivage des rapports ICSR ;
- Rapports périodiques de sécurité (PSUR) ;
- Exhaustivité et exactitude des données incluses, pertinence des décisions concernant les données non incluses ;
- Traitement des sujets de sécurité, analyses et actions pertinentes ;
- Formatage conforme aux exigences ;
- Respect des délais de soumission ;
- Évaluation continue de la sécurité ;
- Utilisation de toutes les sources d'information pertinentes pour la détection des signaux ;
- Méthodologie d'analyse appliquée de manière appropriée ;
- Pertinence des investigations et des mesures de suivi, par exemple la mise en œuvre des recommandations suite à l'examen des données ;
- Mise en œuvre du PGR ou d'autres engagements, par exemple les conditions d'autorisation de mise sur le marché ;
- Mise en œuvre des modifications approuvées des communications sur la sécurité et des informations sur les produits, y compris la diffusion interne et la publication externe ;
- Essais cliniques non interventionnels ;

- Déclaration des effets indésirables graves inattendus suspectés (SUSAR) et des cas d'études non interventionnelles, conformément à la réglementation nationale ;
- Réception, enregistrement et évaluation des cas issus d'essais non interventionnels (voir ICSR) ;
- Soumission des résultats d'études et des informations de sécurité pertinentes (par exemple, informations incluses dans les PSUR), le cas échéant, soumissions d'études PASS ou d'études d'efficacité post-autorisation (PAES), en particulier lorsqu'elles sont associées à des obligations spécifiques ou à des engagements du PGR ;
- Sélection appropriée des informations de sécurité de référence, tenue à jour des brochures destinées aux investigateurs et des informations destinées aux patients concernant la sécurité ;
- Inclusion des données d'études dans l'évaluation continue de la sécurité ;
- Système de pharmacovigilance :
 - Rôles et responsabilités des QPPV/LSR, par exemple, accès au système qualité, au dossier permanent du système de pharmacovigilance, indicateurs de performance, rapports d'audit et d'inspection, et capacité à prendre des mesures pour améliorer la conformité ;
 - Rôles et responsabilités du détenteur de la décision d'enregistrement dans le cadre du système de pharmacovigilance ;
 - Exactitude, exhaustivité et tenue à jour du dossier principal du système de pharmacovigilance ;
 - Qualité et adéquation de la formation, des qualifications et de l'expérience du personnel ; - couverture et respect du système qualité en matière de pharmacovigilance, y compris les processus de contrôle et d'assurance qualité ;
 - adéquation des systèmes informatisés ;
 - les contrats et accords avec toutes les parties concernées reflètent de manière appropriée les responsabilités et les activités liées à la pharmacovigilance et sont respectés.

3.2.4.2. Inspections motivées

La portée de l'inspection dépendra du ou des déclencheurs spécifiques. Certains éléments, mais pas tous, suivants, peuvent être pertinents :

- Implication des QPPV/LSR et sensibilisation aux problématiques spécifiques au produit ;
- Examen approfondi des processus, de la prise de décision, des communications et des actions liés à un déclencheur et/ou un produit spécifique.

3.2.4.3. Réinspections

Elles visent à évaluer les évolutions depuis une précédente inspection. La portée dépend de l'historique et peut inclure :

- Le **suivi des plans d'actions correctives et préventives (CAPA)** mis en place après l'inspection précédente.
- L'examen des **changements majeurs** apportés au système de pharmacovigilance (nouvelle base de données, fusion, changement de QPPV, etc.).
- La **revue de problèmes non traités ou nouveaux** identifiés depuis la dernière inspection.
- Une **inspection complète** peut être justifiée si beaucoup de temps s'est écoulé depuis la dernière visite.

Ces inspections sont ciblées (motivées) ou de suivi (réinspections), en fonction des risques, des antécédents et des évolutions du système.

3.2.5. Processus d'inspection

Les inspections de pharmacovigilance doivent être **planifiées, menées, rapportées, suivies et documentées** selon les procédures nationales en vigueur. Le processus couvre plusieurs étapes clés :

- **Partage d'informations** entre parties concernées.
- **Planification** et préparation des inspections, y compris celles avant autorisation.
- **Conduite** des inspections proprement dites.
- **Rédaction des rapports** et suivi des mesures correctives.
- **Communication** des priorités et résultats.
- **Archivage** des documents liés aux inspections.
- Réalisation d'**inspections inopinées** si nécessaire.
- **Formation et qualification** des inspecteurs.

Ces procédures sont régulièrement révisées et mises à jour, avec la possibilité d'en créer de nouvelles selon les besoins détectés.

3.2.6. Suivi des inspections

- Lorsqu'une **non-conformité** en pharmacovigilance est détectée lors d'une inspection, un **suivi est obligatoire** jusqu'à la mise en place d'un plan d'actions correctives et préventives (CAPA).
- Les actions de suivi possibles comprennent :
 - Examen du plan CAPA proposé par le détenteur de la décision d'enregistrement.
 - Suivi périodique via des rapports d'avancement.
 - Réinspection pour vérifier la mise en œuvre des actions correctives.
 - Demandes de soumission de données ou modifications réglementaires (ex : variations d'information produit).
 - Demandes de communication sur la sécurité (y compris modifications marketing/publicité).
 - Organisation de réunions avec le détenteur de la décision d'enregistrement pour discuter des lacunes et plans d'action.
 - Autres mesures selon l'impact des non-conformités (rappels, modifications de la décision d'enregistrement ou autorisation d'essais cliniques).
- La collaboration entre inspecteurs et évaluateurs à l'ANPP est essentielle pour un suivi efficace.

3.2.7. Mesures réglementaires et sanctions

Conformément aux législations et réglementations nationales, afin de protéger la santé publique, les institutions en charge de la vigilance en Algérie veillent au respect des obligations de pharmacovigilance. En cas de non-respect de ces obligations, les mesures nécessaires seront prises au cas par cas. Les mesures prises dépendront de l'impact négatif potentiel de la ou des non-conformités sur la santé publique

3.2.8. Gestion et archivage des dossiers

Les principes et exigences à suivre seront décrits dans la procédure relative à la tenue des dossiers et à l'archivage des documents obtenus ou résultant des inspections de pharmacovigilance visée au point 3.2.5.

3.2.9. Qualification et formation des inspecteurs

Les inspecteurs participant à la conduite des inspections de pharmacovigilance demandées par l'ANPP doivent être des fonctionnaires ou nommés par l'ANPP, conformément à la réglementation nationale et respecter les dispositions de l'ANPP.

Les inspecteurs doivent suivre une formation suffisante pour garantir leur compétence dans les domaines requis pour la préparation, la conduite et la rédaction des rapports d'inspection. Ils doivent également être formés aux processus et exigences de pharmacovigilance afin d'être en mesure, de comprendre les différents aspects d'un système de pharmacovigilance.

Des processus documentés doivent être mis en place pour garantir le maintien des compétences en matière d'inspection.

En particulier, les inspecteurs doivent être tenus informés de l'état actuel de la législation et des orientations en matière de pharmacovigilance.

La formation et l'expérience doivent être documentées individuellement et évaluées conformément aux exigences du système qualité applicable de l'ANPP.

3.2.10. Gestion de la qualité du processus d'inspection

La qualité du processus d'inspection de pharmacovigilance est gérée par l'ANPP et couverte par ses systèmes de pharmacovigilance et les systèmes qualité associés.

4. Audits de pharmacovigilance

4.1. Introduction

Ce chapitre traite des audits en pharmacovigilance, qui comprennent les audits des systèmes de pharmacovigilance eux-mêmes et les audits du système qualité lié aux activités de pharmacovigilance.

Il donne des orientations pratiques sur la planification, la réalisation et la gestion des audits requis par la loi mais aussi le rôle et le contexte des audits dans le cadre de la pharmacovigilance. Il vise à harmoniser les pratiques, à assurer une cohérence et à simplifier les processus d'audit.

Ce chapitre recommande une approche fondée sur les risques pour planifier et mener les audits. Les principes sont alignés avec les normes d'audit internationales reconnues, émises par des organismes de normalisation compétents.

4.2. Structures et processus :

La structure des audits repose sur une approche stratégique, conforme et documentée, axée sur les risques et la qualité.

Les audits de pharmacovigilance en Algérie sont réalisés conformément aux Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BVP).

Plusieurs éléments clés doivent être pris en compte lors de la mise en œuvre :

- Objectifs de l'audit de pharmacovigilance.
- Approche fondée sur les risques, pour cibler les audits sur les zones les plus critiques.
- Pratiques de gestion du système qualité, garantissant la conformité et l'amélioration continue.
- Gestion rigoureuse des dossiers liés aux audits.

4.2.1. Audit de pharmacovigilance et ses objectifs :

L'audit de pharmacovigilance consiste à vérifier la pertinence et l'efficacité du système de pharmacovigilance, y compris le système qualité associé. C'est un processus systématique, rigoureux, indépendant et documenté visant à :

- Obtenir des preuves objectives.
- Évaluer dans quelle mesure les critères d'audit sont remplis.

L'audit de pharmacovigilance contribue à l'amélioration des processus liés à la gestion des risques, au contrôle et à la gouvernance.

Les preuves d'audit sont composées de dossiers, déclarations ou autres informations pertinentes et vérifiables.

Les critères d'audit constituent, pour chaque objectif d'audit, les normes de performance et de contrôle par rapport auxquelles l'audit et ses activités seront évalués. Dans le cadre de la pharmacovigilance, les critères d'audit doivent refléter les exigences du système de pharmacovigilance, y compris son système qualité pour les activités de pharmacovigilance, telles que définies dans la législation et les orientations.

4.2.2. L'approche fondée sur les risques pour les audits de pharmacovigilance :

L'approche fondée sur les risques consiste à identifier les domaines à risque dans le système de pharmacovigilance, où le risque est défini par :

- La probabilité qu'un événement survienne.
- L'impact potentiel de cet événement sur les objectifs.
- La gravité du résultat et la probabilité de non-détection par d'autres méthodes.

L'audit se concentre sur les zones à risques élevés, en particulier celles ayant un impact important sur la santé publique. Cela inclut le système qualité du système de pharmacovigilance.

Le risque peut être évalué aux étapes suivantes :

- Planification stratégique : Une stratégie d'audit à long terme doit être approuvée par la direction.
- Planification tactique : Un programme d'audit est établi, définissant les objectifs, la portée et les limites des audits.
- Planification opérationnelle : Un plan d'audit détaillé hiérarchise les tâches selon les risques, utilisant des échantillons et des tests basés sur les risques. Les résultats sont rapportés en fonction du niveau de risque.

L'évaluation des risques doit être documentée pour chaque niveau de planification (stratégique, tactique et opérationnel).

4.2.2.1. Planification d'audit au niveau stratégique :

La stratégie d'audit est un plan à long terme (2-5 ans), visant à définir la manière dont les audits de pharmacovigilance seront réalisés. Elle couvre les domaines d'audit, les thèmes, les méthodes et les hypothèses de l'audit, y compris l'évaluation des risques.

La stratégie d'audit doit couvrir la gouvernance, la gestion des risques et les contrôles internes de tous les éléments du système de pharmacovigilance, notamment :

- Processus et tâches de pharmacovigilance.
- Système qualité des activités de pharmacovigilance.
- Interactions avec d'autres services (internes ou externes), y compris des tiers (sous-traitants, autres organismes affiliés).

Il s'agit d'une liste non hiérarchisée et non exhaustive d'exemples de facteurs de risque pouvant être pris en compte dans le cadre d'une évaluation des risques :

- Modifications législatives et réglementaires.
- Réorganisations majeures (fusions, acquisitions, etc.).

- Changements de gestion clés.
- Risque lié au personnel (rotation importante, manque de formation, etc.).
- Modifications du système de pharmacovigilance (introduction de nouvelles bases de données, mises à jour des processus).
- Produits pharmaceutiques nouveaux ou spécifiques (produits soumis à des mesures de minimisation des risques, première demande d'enregistrement).
- Criticité du processus pour la santé publique et pour l'efficacité du système.
- Résultats d'audits précédents et leur impact sur le calendrier des audits futurs.
- Lacunes procédurales identifiées dans certains processus.
- Indicateurs de conformité (plaintes, audits externes, inspections, etc.).
- Changements organisationnels affectant les fonctions support, comme l'informatique.

La stratégie d'audit doit intégrer ces facteurs de risque pour établir une priorisation des audits, en tenant compte de la criticité des processus et des domaines.

4.2.2.2. Planification des audits au niveau tactique :

Un programme d'audit tactique est un ensemble d'audits planifiés sur une période spécifique, généralement un an. Il doit être élaboré en accord avec la stratégie d'audit à long terme et approuvé par la direction générale, qui est responsable de la structure opérationnelle et de la gouvernance.

Le programme d'audit axé sur les risques doit s'appuyer sur une évaluation des risques appropriée et se concentrer sur :

1. Système qualité des activités de pharmacovigilance.
2. Processus critiques de pharmacovigilance.
3. Systèmes de contrôle clés utilisés pour les activités de pharmacovigilance.
4. Domaines à haut risque (identifiés après la mise en place de mesures d'atténuation ou de contrôles).

Le programme d'audit doit également inclure des domaines ayant fait l'objet d'une couverture d'audit insuffisante par le passé ainsi que des domaines à haut risque identifiés par la direction ou les responsables de la pharmacovigilance doivent également être inclus.

Chaque programme d'audit doit avoir une documentation détaillée, comprenant :

- Une brève description du plan de l'audit.
- L'aperçu de sa portée et de ses objectifs.

Le calendrier, la périodicité et la portée des audits doivent être justifiés par une évaluation des risques documentée.

Des modifications du programme d'audit peuvent survenir et nécessitent une documentation appropriée.

4.2.2.3. Planification et reporting des audits opérationnels :

Planification des audits opérationnels :

1. Procédures écrites : L'organisation doit disposer de procédures formalisées pour la planification et la réalisation des audits individuels.
2. Délais définis : Les délais pour chaque étape de l'audit doivent être établis dans les procédures d'audit.
3. Conformité : Les audits doivent être menés conformément aux procédures écrites et respecter les lignes directrices.

Les audits de pharmacovigilance doivent être réalisés conformément au programme d'audit axé sur les risques (voir 4.2.2.2).

L'auditeur doit évaluer les risques associés au domaine examiné lors de la planification de l'audit. Il doit utiliser des méthodes d'échantillonnage et des tests les plus appropriées, documentant ainsi l'approche d'audit dans un plan d'audit.

Rapports d'audit :

Les conclusions des auditeurs doivent être documentées dans un rapport d'audit et communiquées rapidement à la direction.

Le processus d'audit doit inclure des mécanismes pour communiquer les résultats à l'audité, à la direction et aux responsables des systèmes de pharmacovigilance, conformément aux exigences légales.

Les conclusions doivent être classées par niveau de risque (critique, majeur, mineur) en fonction de leur impact sur le système de pharmacovigilance, la sécurité des patients et la conformité réglementaire.

- Critique : Faiblesse fondamentale pouvant mettre en danger la santé publique ou violer des exigences réglementaires (ex. fraude, falsification).
- Majeure : Faiblesse significative qui pourrait affecter la sécurité des patients ou le système, sans être aussi grave que critique.
- Mineure : Faiblesse isolée qui n'affecte pas globalement le système de pharmacovigilance.

Les problèmes nécessitant une résolution urgente doivent être communiqués rapidement à la direction et à la haute direction de l'audité

Après un audit, les résultats doivent être rapportés clairement, les problèmes urgents doivent être traités immédiatement, et des actions correctives doivent être hiérarchisées selon la gravité des constats (critique, majeur, mineur). Elles doivent inclure une analyse des causes profondes et une analyse d'impact.

La direction doit veiller à la mise en place d'un mécanisme efficace pour résoudre les problèmes détectés lors de l'audit. L'avancement des actions correctives doit être suivi régulièrement et communiqué à la direction. Les preuves de la résolution des problèmes doivent être enregistrées.

Des audits de suivi peuvent être nécessaires pour vérifier que les actions convenues ont été mises en œuvre correctement.

4.2.3. Système qualité et pratiques de gestion des dossiers :

4.2.3.1. Compétence des auditeurs et gestion de la qualité des activités d'audit

Les auditeurs doivent être indépendants et objectifs dans leur travail. La direction garantit cette indépendance, permettant aux auditeurs de mener les audits sans ingérence. Ils peuvent consulter des experts mais doivent maintenir une attitude impartiale.

Qualifications et compétences des auditeurs et formation professionnelle continue :

Les auditeurs doivent être qualifiés et continuellement formés pour effectuer des audits efficaces. Ils doivent posséder des compétences en audit, pharmacovigilance, législation, et gestion des systèmes.

Évaluation de la qualité des activités d'audit :

L'organisation (autorité compétente ou le détenteur de la décision d'enregistrement) doit évaluer la qualité des audits à travers des évaluations continues, des retours d'audités, et des auto-évaluations des audits. Cela permet d'assurer la conformité avec les standards.

Audit réalisé par des prestataires d'audit externalisés :

La responsabilité finale du fonctionnement et de l'efficacité du système de pharmacovigilance incombe à l'organisation (c'est-à-dire à l'autorité compétente ou le détenteur de la décision d'enregistrement). L'organisation peut exiger le recours à un prestataire de services d'audit externalisé. Ce recours est accepté, mais ne remplace pas l'importance de la présence d'un service interne chargé du suivi de la qualité et de la conformité.

Si un prestataire externe est engagé pour effectuer un audit, il doit respecter les exigences internes de l'organisation en matière d'audit.

Les rapports d'audit doivent être conservés conformément aux exigences définies dans le système de pharmacovigilance.

5. Systèmes de Gestion des Risques

Un médicament est autorisé sur la base d'une évaluation favorable de la balance bénéfices-risques dans les indications spécifiées, et pour une population cible déterminée, au moment de l'octroi de l'autorisation. De manière générale, un médicament est associé à des effets indésirables, dont la gravité, la fréquence, les conséquences pour le patient et l'impact sur la santé publique peuvent varier. Toutefois, tous les risques et effets indésirables ne sont pas nécessairement identifiés lors de l'autorisation initiale. Certains ne seront découverts et caractérisés qu'après la mise sur le marché.

L'objectif principal d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) est de documenter le système de gestion des risques jugé nécessaire pour identifier, caractériser et réduire les risques importants associés à un médicament. À ce titre, le PGR comprend :

- **La spécification de sécurité**, qui repose sur l'identification et la caractérisation du profil de sécurité du produit, avec un accent particulier sur les risques importants identifiés, les risques importants potentiels et les informations manquantes. Elle définit également les aspects de sécurité qui nécessitent une gestion proactive ou une étude approfondie ;
- **Le plan de pharmacovigilance**, qui décrit les activités prévues pour mieux caractériser et quantifier les risques cliniquement pertinents, et pour identifier de nouveaux effets indésirables ;
- **Le plan de minimisation des risques**, qui prévoit les mesures nécessaires pour réduire les risques identifiés et évalue l'efficacité de ces mesures.

Le Plan de Gestion des Risques est un document évolutif qui doit être mis à jour à mesure que de nouvelles données sur le profil de sécurité du médicament deviennent disponibles.

Les demandeurs de la DE sont encouragés à planifier dès les premières étapes du cycle de vie d'un produit comment ils vont caractériser davantage et minimiser les risques associés au produit pendant la phase post-autorisation.

Ce chapitre inclut les principes de minimisation des risques et doit être lu conjointement avec le chapitre des BPPV intitulé « Mesures de minimisation des risques : sélection des outils et indicateurs d'efficacité ».

5.1. Structures et processus

5.1.1. Principes de gestion des risques

L'objectif global de la gestion des risques est de garantir que les bénéfices d'un médicament donné dépassent ses risques avec la plus grande marge possible. L'objectif principal du Plan de Gestion des Risques (PGR) reste la planification appropriée de la gestion des risques tout au long du cycle de vie du médicament. Le système de gestion des risques doit être proportionné aux risques identifiés, aux risques potentiels du médicament, ainsi qu'au besoin de données de sécurité après l'autorisation de mise sur le marché.

Le PGR est un document dynamique qui doit être mis à jour tout au long du cycle de vie du (des) produit(s). Cela inclut l'ajout de problèmes de sécurité lorsque nécessaire, mais également, à mesure que le profil de sécurité est mieux caractérisé, la suppression ou le reclassement de certains problèmes de sécurité.

Les orientations concernant la classification des risques fournies dans ce document peuvent permettre, au fil du cycle de vie des produits, de réduire la liste des préoccupations en matière de sécurité dans le PGR :

- Il se peut que certains risques potentiels importants soient supprimés des spécifications de sécurité du PGR (par exemple lorsque des données scientifiques et cliniques cumulées ne confirment pas l'hypothèse initiale, que l'impact sur les patients s'avère moindre qu'anticipé, rendant ainsi le risque potentiel non important, ou lorsqu'il n'existe aucune attente raisonnable que des activités de pharmacovigilance puissent mieux caractériser ce risque), ou qu'ils soient reclassés en risques identifiés importants (par exemple si les données scientifiques et cliniques renforcent l'association entre le risque et le produit).
- Dans certaines circonstances, lorsqu'un risque est pleinement caractérisé et géré de manière adéquate, un risque identifié important peut être retiré des spécifications de sécurité (par exemple pour des produits commercialisés depuis longtemps pour lesquels aucune activité additionnelle de pharmacovigilance n'est en attente et/ou lorsque les mesures de minimisation des risques recommandant des mesures cliniques spécifiques sont devenues une pratique clinique standard, comme leur inclusion dans les protocoles de traitement ou les lignes directrices cliniques).
- Compte tenu de l'objectif global d'obtenir plus d'informations sur le rapport bénéfices/risques dans certaines populations exclues lors de la phase pré-autorisation, il est attendu qu'à mesure que le produit arrive à maturité, la classification en tant qu'information manquante ne soit plus appropriée une fois que de nouvelles données sont disponibles, ou lorsqu'il n'existe aucune attente raisonnable que des activités de pharmacovigilance, actuelles ou futures, puissent mieux caractériser le profil de sécurité du produit pour ces domaines d'information manquante.

Le besoin de poursuivre les activités additionnelles de minimisation des risques peut évoluer, notamment lorsque les recommandations cliniques spécifiques pour traiter un risque deviennent des pratiques de routine, comme leur intégration dans des protocoles de traitement standards en Algérie, ou en réponse aux résultats des évaluations de l'efficacité des mesures de minimisation des risques (c'est-à-dire qu'elles peuvent devoir être remplacées par des mesures plus efficaces). Certaines activités de minimisation des risques pourraient devoir être maintenues pendant toute la durée de vie du médicament (par exemple les programmes de prévention de la grossesse).

5.1.2. Responsabilités en matière de gestion des risques

Les principales entités directement impliquées dans la planification de la gestion des risques des médicaments sont les demandeurs /détenteur et / ou exploitant de DE et l'Autorité qui réglemente les produits pharmaceutiques.

5.1.2.1. Titulaires d'autorisation de mise sur le marché et demandeurs

Concernant la gestion des risques de ses médicaments, un demandeur / détenteur et / ou exploitant de DE est responsable de :

- **Veiller à surveiller en permanence les risques liés à ses produits pharmaceutiques, en conformité avec la législation en vigueur, et à transmettre les résultats de cette surveillance, selon les exigences, à l'autorité.**
- Prendre toutes les mesures appropriées pour minimiser les risques du produit pharmaceutique et maximiser ses bénéfices, notamment en veillant à l'exactitude de toutes les informations produites par l'entreprise concernant ses produits pharmaceutiques, et en les actualisant activement et en les communiquant rapidement lorsqu'une nouvelle information devient disponible.

La rédaction d'un plan de gestion des risques (PGR) nécessite la contribution de différents spécialistes et départements, internes et/ou externes à l'organisation. L'élaboration des spécifications de sécurité peut exiger la participation de toxicologues, pharmacologues cliniques, médecins chercheurs cliniques, pharmacoépidémiologistes et experts en pharmacovigilance. Les éléments requis pour le plan de pharmacovigilance peuvent faire appel à l'expertise de l'un ou plusieurs de ces professionnels, en fonction des préoccupations de sécurité identifiées dans les spécifications et des activités prévues pour y répondre. La conception des mesures de minimisation des risques doit impliquer des personnes ayant une expertise en communication et, si pertinent, des patients et/ou professionnels de santé. Étant donné qu'un PGR est avant tout un document de pharmacovigilance, sa rédaction devrait idéalement être supervisée par du personnel formé en pharmacovigilance, appartenant soit au département de pharmacovigilance, soit au service réglementaire, selon l'organisation de l'entreprise.

Quelle que soit la personne en charge de l'élaboration du PGR, la responsabilité du contenu et de son exactitude incombe au demandeur ou au détenteur de la DE, qui doit s'assurer que le document est supervisé par une personne possédant des compétences scientifiques appropriées au sein de l'entreprise.

5.1.2.2. L'autorité

En matière de gestion des risques, la responsabilité principale de l'autorité est de surveiller en permanence le rapport bénéfice/risque des produits pharmaceutiques. Cela inclut l'évaluation des rapports soumis par les entreprises pharmaceutiques, les professionnels de santé, les patients, et, le cas échéant, d'autres sources d'information, ainsi que la mise en œuvre des actions réglementaires nécessaires pour minimiser les risques liés aux produits pharmaceutiques. Ceci comprend également la vérification de l'exactitude et de l'exhaustivité de toutes les informations produites par l'entreprise concernant ses produits pharmaceutiques et la garantie de la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques en Algérie, ainsi qu'une communication efficace avec les parties prenantes dès que de nouvelles informations sont disponibles. Cela inclut la mise à disposition d'informations appropriées aux patients et aux professionnels de santé lorsque nécessaire, ainsi que la garantie que les détenteur et / ou exploitant de DE de médicaments génériques et/ou de produits biologiques similaires procèdent aux mêmes modifications de leurs mesures de minimisation des risques lorsque celles-ci sont apportées au médicament de référence.

5.1.3. Objectifs d'un plan de gestion des risques

Le PGR doit contenir les éléments suivants :

- Identifier ou caractériser le profil de sécurité du ou des produits pharmaceutiques concernés ;
- Indiquer comment mieux caractériser le profil de sécurité du ou des produits concernés ;
- Documenter les mesures destinées à prévenir ou à minimiser les risques associés au produit pharmaceutique, y compris une évaluation de l'efficacité de ces interventions ;

- Documenter les obligations post-AMM imposées comme condition de l'autorisation de mise sur le marché.

Afin de remplir ces obligations, le PGR doit également :

- Décrire ce qui est connu et ce qui ne l'est pas encore concernant le profil de sécurité du ou des produits pharmaceutiques concernés.
- **Indiquer le niveau de certitude que l'efficacité démontrée dans les populations des essais cliniques sera observée lorsque le médicament sera utilisé dans les populations cibles plus larges rencontrées dans la pratique médicale courante, et documenter la nécessité d'études sur l'efficacité en phase post-autorisation (également appelées études d'efficacité) ;**
- Inclure une description de la manière dont l'efficacité des mesures de minimisation des risques sera évaluée.

5.1.4. Vue d'ensemble du format et du contenu du plan de gestion des risques (PGR)

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) se compose de sept parties. Le PGR soumis doit impérativement être présenté selon les formats prévus par les modèles de PGR intégré ou résumé. Lesdits modèles sont disponibles sur le site internet officiel du Centre National de Pharmacovigilance et de Matéριοvigilance (CNPM), auquel il convient de se référer pour leur utilisation.

La partie II du PGR – Spécification de sécurité – est subdivisée en modules, de sorte que le contenu puisse être adapté aux spécificités du produit pharmaceutique. Les modules de la partie II du PGR suivent généralement les titres des sections de la spécification de sécurité de l'ICH-E2E.

La structure modulaire vise à faciliter la mise à jour du PGR ; de plus, dans certaines circonstances spécifiques, certaines sections du PGR peuvent avoir des exigences de contenu réduites. Cependant, le document PGR doit être soumis comme un **document unique** comprenant **toutes les sections et annexes**, selon le cas.

Vue d'ensemble des parties et modules du PGR :

- **Partie I** : Vue d'ensemble du ou des produit(s)
- **Partie II** : Spécification de sécurité
 - Module SI** : Épidémiologie de la ou des indication(s) et population(s) cible(s)
 - Module SII** : Partie non clinique de la spécification de sécurité
 - Module SIII** : Exposition dans les essais cliniques
 - Module SIV** : Populations non étudiées dans les essais cliniques
 - Module SV** : Expérience post-autorisation
 - Module SVI** : Exigences supplémentaires pour la spécification de sécurité
 - Module SVII** : Risques identifiés et potentiels
 - Module SVIII** : Résumé des problèmes de sécurité
- **Partie III** : Plan de pharmacovigilance (y compris les études de **sécurité post-autorisation**)
- **Partie IV** : Plans d'études **d'efficacité post-autorisation**
- **Partie V** : Mesures de minimisation des risques (y compris l'évaluation de l'efficacité des activités de minimisation des risques)
- **Partie VI** : Résumé du plan de gestion des risques
- **Partie VII** : Annexes

5.1.5. Description détaillée de chaque partie du plan de gestion des risques

La description des parties et des modules d'un PGR fournit des orientations sur les principaux sujets devant être couverts dans chaque domaine spécifique. Cependant, certaines sections peuvent ne pas

être pertinentes pour tous les produits pharmaceutiques et il peut y avoir des sujets supplémentaires à inclure qui ne sont pas mentionnés. Le plan de gestion des risques (PGR) fait partie du dossier scientifique d'un médicament et, à ce titre, doit être fondé sur des bases scientifiques et ne doit pas avoir un caractère promotionnel.

5.1.6. Partie I du PGR « Vue d'ensemble du/des produit(s) »

Cette partie doit fournir les informations administratives relatives au PGR et un aperçu du/des produit(s). Les informations présentées doivent être actuelles et exactes par rapport à la demande en cours, telles qu'elles sont censées figurer dans la décision d'enregistrement. Les informations doivent inclure :

5.1.6.1. Informations sur la/les substance(s) active(s) :

- Substance(s) active(s) ;
- Groupe(s) pharmacothérapeutique(s) (code ATC) ;
- Nom du détenteur et / ou exploitant de DE ou du demandeur ;
- Date et pays de la première autorisation mondiale (le cas échéant) ;
- Date et pays de la première commercialisation mondiale (le cas échéant) ;
- Nombre de produits pharmaceutiques auxquels se réfère ce PGR.

5.1.6.2. Informations administratives sur le PGR :

- Point de verrouillage des données du PGR actuel ;
- Date de soumission et numéro de version ;
- Liste de toutes les parties et modules du PGR avec la date et la version du PGR lors de la dernière mise à jour de la partie/du module et de la dernière soumission du PGR.

5.1.6.3. Brève description du produit comprenant :

- Classe chimique ;
- Résumé du mode d'action ;
- Informations importantes sur sa composition (par exemple : origine de la substance active pour les produits biologiques, adjuvants ou résidus pertinents pour les vaccins) ;
- Indications : approuvées et proposées ;
- Posologie ;
- Formes pharmaceutiques et dosages ;
- Si le produit fait l'objet d'une surveillance supplémentaire (au moment de la conclusion de la demande d'autorisation initiale ou lors des mises à jour du PGR).

5.1.7. Partie II du PGR « Spécification de sécurité »

L'objectif de la spécification de sécurité est de fournir une discussion adéquate sur le profil de sécurité du/des produit(s) pharmaceutique(s), en mettant l'accent sur les aspects nécessitant des activités supplémentaires de gestion des risques. Elle doit inclure un résumé des risques importants identifiés d'un produit pharmaceutique, des risques potentiels importants et des informations manquantes. Elle doit également traiter des populations potentiellement à risque (où le produit est susceptible d'être utilisé, c'est-à-dire dans les indications autorisées comme en dehors), ainsi que de toute question de sécurité non résolue justifiant une enquête plus approfondie afin d'affiner la compréhension du rapport bénéfice/risque pendant la période post-autorisation. La spécification de sécurité constitue la base du plan de pharmacovigilance et du plan de minimisation des risques.

La spécification de sécurité se compose de huit modules du PGR, parmi lesquels les modules SI à SV, SVII et SVIII correspondent aux rubriques de spécification de sécurité de l'ICH-E2E.

5.1.7.1. Partie II du PGR, module SI « Épidémiologie de/des indication(s) et population(s) cible(s) »

Ce module du RMP doit inclure l'incidence, la prévalence, l'évolution de la maladie cible (non traitée) (c'est-à-dire les indications) et les comorbidités pertinentes, et doit, lorsqu'il est pertinent pour l'évaluation de la sécurité et la gestion des risques, être stratifié par âge, sexe et origine ethnique. Les facteurs de risque de la maladie ainsi que les principales options thérapeutiques existantes doivent également être décrits. L'accent doit être mis sur l'épidémiologie de l'indication proposée. Les différences dans l'épidémiologie selon les régions doivent être discutées (lorsque l'épidémiologie varie selon les régions).

Cette section doit également décrire les effets indésirables pertinents qui peuvent être anticipés dans la population cible (non traitée), leur fréquence et leurs caractéristiques. Le texte doit permettre d'anticiper et d'interpréter d'éventuels signaux et d'identifier des opportunités de minimisation des risques. Le texte doit rester concis et ne contenir aucun élément de nature promotionnelle.

5.1.7.2. RMP Partie II, module SII « Partie non clinique de la spécification de sécurité »

Ce module du RMP doit présenter un résumé de haut niveau des résultats significatifs de sécurité non cliniques, par exemple :

- Toxicité (principaux problèmes identifiés lors des études de toxicité aiguë ou à doses répétées, toxicité pour la reproduction/développementale, génotoxicité, cancérogénicité) ;
- Pharmacologie de sécurité (par exemple : système cardiovasculaire, y compris allongement de l'intervalle QT, système nerveux) ;
- Autres informations ou données liées à la toxicité.

Ce qui constitue une donnée importante de sécurité non clinique dépendra du produit pharmaceutique, de la population cible et de l'expérience avec d'autres composés ou thérapies similaires de la même classe.

Normalement, les domaines significatifs de toxicité (par système d'organes cibles) et la pertinence des résultats pour l'utilisation chez l'humain doivent être discutés. De même, les aspects liés à la qualité, s'ils sont pertinents pour la sécurité (par exemple : impuretés génotoxiques), doivent être abordés.

Si un produit est destiné à être utilisé chez des femmes en âge de procréer, les données sur la toxicité pour la reproduction/développementale doivent être explicitement mentionnées ainsi que les implications de l'utilisation dans cette population.

Lorsque la donnée de sécurité non clinique pourrait constituer un risque potentiel important pour la population cible, elle doit être incluse comme préoccupation de sécurité dans le module SVIII du RMP.

Lorsque la donnée de sécurité non clinique n'est pas jugée pertinente pour l'être humain, une brève explication doit être fournie, mais la donnée de sécurité n'est pas censée être reprise dans les modules SVII et SVIII comme préoccupation de sécurité.

Le contenu de cette section doit être évalué en termes de pertinence dans le temps. Après l'autorisation, cette section ne devrait être mise à jour que lorsque de nouvelles données non cliniques ont un impact sur la liste des préoccupations de sécurité. Les préoccupations de sécurité identifiées sur la base de données non cliniques qui ne sont plus pertinentes et/ou qui n'ont pas été confirmées une fois que suffisamment d'expérience et de preuves post-commercialisation ont été recueillies, peuvent être retirées de la liste des préoccupations de sécurité.

5.1.7.3. RMP Partie II, module SIII « Exposition aux essais cliniques »

Dans ce module du RMP, afin d'évaluer les limites de la base de données de sécurité humaine, des informations récapitulatives sur les patients inclus dans les essais cliniques doivent être fournies sous un format approprié (par exemple : tableaux/graphes) au moment de la soumission initiale du RMP ou lorsqu'une mise à jour majeure intervient en raison de nouvelles données d'exposition issues d'études cliniques (par exemple dans une nouvelle indication).

Le contenu de cette section doit être évalué en termes de pertinence dans le temps et, en l'absence de nouvelles données d'exposition clinique significatives, cette section ne doit pas être mise à jour.

La taille de la population étudiée doit être détaillée en utilisant à la fois le nombre de patients et, le cas échéant, le temps d'exposition des patients au produit pharmaceutique. Cela doit être stratifié par catégories pertinentes ; les stratifications incluront normalement :

- Âge et sexe ;
- Indication ;
- Dose ;
- D'autres stratifications doivent être fournies si elles ajoutent une information significative pour la planification de la gestion des risques.

Lorsque le PGR est soumis avec une demande pour une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration, les données d'essais cliniques spécifiques à la demande doivent être présentées séparément au début du module, ainsi qu'en tant que données regroupées couvrant toutes les indications.

5.1.7.4. PGR partie II, module SIV « Populations non étudiées dans les essais cliniques »

Les populations considérées comme informations manquantes doivent être décrites dans ce module du PGR.

Les informations sur la faible exposition de populations particulières ou l'absence d'exposition (par exemple : femmes enceintes, femmes allaitantes, patients atteints d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, populations présentant des polymorphismes génétiques pertinents, patients immunodéprimés et populations d'origines ethniques différentes) doivent être fournies, si disponibles et si cela est approprié. Le degré d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque doit être précisé, ainsi que le type de polymorphisme génétique, si disponible.

Si le produit est censé être utilisé dans des populations non étudiées et s'il existe une justification scientifique de soupçonner un profil de sécurité différent, mais que les informations disponibles sont insuffisantes pour déterminer si l'utilisation dans ces circonstances pourrait constituer un problème de sécurité, alors cela doit être inclus en tant qu'information manquante dans le PGR. Les populations exclues du programme de développement clinique doivent être incluses en tant qu'information manquante uniquement lorsqu'elles sont pertinentes pour les indications approuvées et proposées, c'est-à-dire « dans le cadre de l'autorisation », et si l'utilisation dans ces populations pourrait être associée à des risques cliniquement significatifs. En discutant des différences entre les populations cibles et celles exposées dans les essais cliniques, il convient de noter que certaines différences peuvent découler du contexte de l'essai (par exemple : hôpital ou médecine générale) plutôt que de critères d'inclusion/exclusion explicites. Lorsque de telles populations sont proposées en tant qu'information manquante, le module SIV du PGR doit également inclure une discussion sur les sous-populations concernées. S'il existe des preuves que l'utilisation dans des populations exclues est associée à un effet clinique indésirable, alors cet effet doit être inclus en tant que risque (potentiel) important.

5.1.7.5. PGR partie II, module SV « Expérience post-autorisation »

Si des données post-commercialisation sont disponibles à partir d'une expérience post-autorisation en dehors de l'Algérie, où le produit est déjà autorisé, ou à partir d'autres produits autorisés contenant la même substance active, du même détenteur de l'autorisation de mise sur le marché, ces données doivent être discutées dans ce module du PGR. Ce module doit uniquement fournir un aperçu de l'expérience en phase post-autorisation utile à la planification de la gestion des risques. Il ne s'agit pas de dupliquer les informations du PBRER. De plus, une discussion sur la manière dont le produit pharmaceutique est utilisé en pratique et sur les utilisations dans et hors du cadre de l'autorisation, y compris l'utilisation chez les populations particulières mentionnées dans le module SIV du PGR, peut également être incluse si elle est pertinente pour la discussion sur l'identification des risques dans le module SVII.

5.1.7.6. PGR partie II, module SVI « Exigences supplémentaires pour la spécification de sécurité »

En plus des sujets de sécurité requis, les éléments suivants doivent être abordés dans le PGR : le potentiel d'utilisation abusive à des fins illégales, et, le cas échéant, les mesures proposées de minimisation des risques, par exemple : taille limitée des conditionnements, programme d'accès contrôlé, prescription médicale spéciale.

5.1.7.7. PGR Partie II, Module SVII « Risques identifiés et potentiels »

Ce module du PGR doit fournir une discussion ciblée sur l'identification des risques importants identifiés et des risques potentiels importants, ainsi que des informations manquantes (c'est-à-dire les préoccupations en matière de sécurité).

Les sujets de sécurité suivants, dérivés de situations ou de sources de données spécifiques, sont considérés comme d'un intérêt particulier pour la discussion sur l'identification des risques dans le module SVII, et doivent être abordés lorsqu'ils conduisent à des risques liés au produit :

- Le préjudice potentiel lié au surdosage, qu'il soit intentionnel ou accidentel, par exemple dans les cas où il existe une marge thérapeutique étroite ou un risque de toxicité majeure liée à la dose, et/ou lorsqu'il existe un risque élevé de surdosage intentionnel dans la population traitée (par exemple, en cas de dépression). Si des préjudices liés à un surdosage sont survenus au cours des essais cliniques, cela doit être mentionné explicitement et, le cas échéant, les risques importants consécutifs au surdosage doivent être inclus comme préoccupations en matière de sécurité dans le module SVIII du PGR, et des mesures de minimisation des risques appropriées doivent être proposées dans la partie V du PGR ;
- Le potentiel de risques découlant d'erreurs médicamenteuses, définies comme un échec involontaire dans le processus de traitement médicamenteux qui conduit, ou peut conduire, à un préjudice pour le patient. Les erreurs médicamenteuses menant à des risques importants, identifiées durant le développement du produit y compris les essais cliniques, doivent être discutées et des informations sur les erreurs, leurs causes potentielles et les solutions possibles doivent être fournies. Le cas échéant, une indication doit être donnée sur la manière dont celles-ci ont été prises en compte dans la conception finale du produit ;
- Le potentiel de transmission d'agents infectieux en raison de la nature du procédé de fabrication ou des matériaux impliqués. Pour les vaccins vivants atténués, tout potentiel de transmission du virus vaccinal vivant muté, et le potentiel de provoquer la maladie chez des contacts immunodéprimés du vacciné doivent être discutés en vue de les considérer comme des risques potentiels importants ;

- Le potentiel d'utilisation hors AMM (off-label), lorsque des différences de préoccupations de sécurité entre la population cible et la population hors indication sont anticipées, les risques potentiels découlant de l'utilisation hors indication du produit doivent être envisagés pour inclusion dans les spécifications de sécurité ;
- Si un risque identifié ou potentiel important, commun à d'autres membres de la classe pharmacologique, n'est pas considéré comme un risque identifié ou potentiel important pour le produit pharmaceutique concerné, les éléments de preuve pour justifier cela doivent être fournis et discutés ;
- Les risques importants liés aux interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques identifiées ou potentielles doivent être discutés en lien avec les traitements de la pathologie, mais aussi en lien avec les médicaments couramment utilisés dans la population cible. Les preuves soutenant l'interaction et le mécanisme possible doivent être résumées, les risques pour la santé discutés pour différentes indications et populations, et les plans pour mieux caractériser et minimiser les risques décrits. Les risques importants dérivés des interactions doivent être inclus en tant que préoccupations en matière de sécurité ;
- Les risques chez les femmes enceintes et allaitantes, par exemple les risques tératogènes – directs ou via l'exposition au sperme : des recommandations contraceptives peuvent être envisagées comme mesures de minimisation des risques ;
- Les effets sur la fertilité – des mesures appropriées de minimisation des risques doivent être envisagées, par exemple une communication de risque de routine et/ou des activités supplémentaires recommandant la préservation de la fertilité : cryoconservation du sperme chez les hommes et cryoconservation d'embryons et d'ovocytes chez les femmes ;
- Les risques associés à l'élimination du produit utilisé (par exemple : patchs transdermiques contenant encore de la substance active ou résidus de diagnostics radioactifs) ;
- Les risques liés à la procédure d'administration (par exemple : risques liés à l'utilisation d'un dispositif médical – dysfonctionnement ayant un impact sur la dose administrée, risque de variabilité lors d'administrations complexes) ;
- Les problèmes de sécurité pédiatrique qui sont des causes particulières d'inquiétude dans la population pédiatrique, les problèmes potentiels de sécurité/efficacité à long terme en lien avec l'utilisation pédiatrique doivent être envisagés dans les activités de pharmacovigilance du PGR.

5.1.7.8. Partie II du PGR, module SVIII « Résumé des préoccupations en matière de sécurité »

Dans ce module du PGR, une liste des préoccupations en matière de sécurité doit être fournie selon les catégories suivantes :

- Risques identifiés importants ;
- Risques potentiels importants ;
- Informations manquantes.

5.1.8. Partie III du PGR « Plan de pharmacovigilance (y compris les études de sécurité post-autorisation) »

L'objectif du plan de pharmacovigilance dans la partie III du PGR est de présenter une vue d'ensemble et d'expliquer comment le demandeur / détenteur et / ou exploitant de DE prévoit de mieux caractériser les préoccupations en matière de sécurité listées dans la spécification de sécurité.

Il s'agit d'un plan structuré pour :

- examiner si un risque potentiel est confirmé comme un risque identifié ou écarté ;

- mieux caractériser les préoccupations en matière de sécurité, notamment la gravité, la fréquence et les facteurs de risque ;
- rechercher les informations manquantes ;
- mesurer l'efficacité des mesures de minimisation des risques.

Cette section **n'inclut pas** les actions destinées à réduire, prévenir ou atténuer les risques ; celles-ci sont abordées dans la partie V du PGR.

Le plan de pharmacovigilance doit porter sur les préoccupations en matière de sécurité résumées dans le module SVIII des spécifications de sécurité du PGR et doit être proportionné aux bénéfices et aux risques du produit.

Des discussions précoces entre l'autorité et le demandeur / détenteur et / ou exploitant de DE sont recommandées pour identifier si des activités additionnelles de pharmacovigilance sont nécessaires, et, le cas échéant, des jalons doivent être convenus.

Les activités de pharmacovigilance peuvent être divisées en activités de pharmacovigilance **routine** et **additionnelles**.

5.1.8.1. Partie III du PGR – Section « Activités de pharmacovigilance de routine »

La pharmacovigilance de routine constitue l'ensemble minimal / de base d'activités exigé pour tous les médicaments et doit être mise en œuvre pour toutes les préoccupations en matière de sécurité. Elle inclut, par exemple, sans s'y limiter :

- la rédaction du PBRER (rapport périodique actualisé de l'évaluation des bénéfices et des risques),
- la notification des effets indésirables,
- le suivi et l'évaluation continus du profil d'efficacité et de sécurité,
- la recherche bibliographique,
- la détection de signaux, qui fait partie de la pharmacovigilance de routine et représente un élément essentiel pour identifier de nouveaux risques pour tous les produits.

Questionnaires de suivi spécifiques pour certaines réactions indésirables

Lorsque le demandeur / détenteur et / ou exploitant de DE est invité ou envisage d'utiliser des questionnaires spécifiques afin d'obtenir des informations structurées sur des cas rapportés d'effets indésirables suspectés présentant un intérêt particulier, ces questionnaires de suivi sont nécessaires pour obtenir des données complémentaires importantes pour l'évaluation scientifique des cas.

Cela est particulièrement pertinent pour les événements surveillés présentant un intérêt particulier, les signalements prospectifs de tels risques, et doit couvrir – sans s'y limiter – les points suivants :

- Données démographiques du patient ;
- Détails du traitement médicamenteux et indication thérapeutique.
- **Durée du traitement (y compris les dates de début) et posologie**
- **Détails concernant l'effet indésirable**
- **Informations sur les autres médicaments administrés en concomitance**
- **Facteurs de risque actuels pouvant être liés à l'événement**
Veuillez ajouter des questions spécifiques en lien avec les facteurs de risque pertinents (par exemple – sans s'y limiter : consommation d'alcool, exposition à des produits de contraste, antécédents héréditaires, infections ou sepsis, maladie rénale, troubles cardiaques).
- **Résultats d'analyses biologiques ou examens de laboratoire**
Veuillez inclure une mention demandant au déclarant de fournir des copies des résultats

d'examen pertinent lié au risque (par exemple – sans s'y limiter : glycémie, enzymes cardiaques, bilan rénal, bilan hépatique, NFS, TSH).

- **Antécédents médicaux pertinents**
- **Informations sur les examens diagnostiques**
Veuillez inclure des questions ciblées sur les procédures diagnostiques pertinentes, ainsi qu'une demande au déclarant de joindre les comptes rendus de ces examens, en précisant la date de leur réalisation (par exemple – sans s'y limiter : ECG, échographie cardiaque, radiographie, scanner, IRM).
- **Coordonnées du déclarant**

Autres formes d'activités de pharmacovigilance de routine :

Les autres formes d'activités de pharmacovigilance prévues doivent être décrites dans la section correspondante, incluant notamment une description générale du système de surveillance passive renforcée, les analyses « observé versus attendu », ou les revues cumulatives des effets indésirables d'intérêt.

5.1.8.2. Partie III du PGR – « Activités additionnelles de pharmacovigilance »

Le demandeur ou détenteur et / ou exploitant de DE doit lister, dans cette section du Plan de Gestion des Risques (PGR), les activités additionnelles de pharmacovigilance envisagées, en précisant les informations qu'il est prévu de collecter afin d'éclairer davantage l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Les activités additionnelles de pharmacovigilance sont celles qui ne sont pas considérées comme de routine. Elles peuvent inclure des études non cliniques, des essais cliniques ou des études non interventionnelles.

Par exemple : un suivi à long terme des patients inclus dans des essais cliniques ou une étude de cohorte visant à caractériser davantage la sécurité à long terme d'un médicament.

En cas de doute sur la nécessité de telles activités, une consultation auprès de l'autorité compétente est recommandée.

Les études incluses dans le plan de pharmacovigilance doivent viser à identifier et caractériser les risques, à combler les lacunes dans les données disponibles, ou à évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques. Ces études doivent être en lien direct avec les préoccupations de sécurité identifiées dans la spécification de sécurité, être réalisables, et ne doivent comporter aucun objectif de nature promotionnelle.

5.1.9. Partie IV du PGR – « Études d'efficacité post-AMM »

Cette section du PGR doit inclure la liste des études d'efficacité post-autorisation (PAES) imposées comme condition de la DE ou lorsqu'elles sont exigées dans le cadre d'une autorisation conditionnelle ou exceptionnelle. Si aucune étude de ce type n'est requise, cette section peut rester vide.

5.1.10. Partie V du PGR – « Mesures de minimisation des risques »

Le PGR doit présenter en détail les mesures prévues pour minimiser les risques associés aux effets indésirables identifiés.

Les mesures de minimisation des risques sont des interventions mises en place pour prévenir ou réduire l'apparition des effets indésirables liés à l'exposition au médicament, ou pour en atténuer la gravité ou l'impact sur le patient, si de tels effets indésirables surviennent.

La planification et la mise en œuvre de mesures de minimisation des risques ainsi que l'évaluation de leur efficacité constituent des éléments clés de la gestion des risques. Les préoccupations liées à la sécurité d'un médicament sont généralement prises en charge de manière adéquate par des mesures de minimisation des risques dites « de routine ». Toutefois, dans certains cas exceptionnels, ces mesures de routine peuvent s'avérer insuffisantes pour certains risques, et des mesures de minimisation des risques additionnelles seront alors nécessaires pour gérer ces risques et/ou améliorer le rapport bénéfice/risque du médicament. La nécessité de maintenir les mesures de minimisation des risques doit être réévaluée à intervalles réguliers et l'efficacité des activités de minimisation des risques doit être analysée.

Les mesures de minimisation des risques peuvent inclure des **mesures de minimisation de routine** ou des **mesures de minimisation additionnelles**.

5.1.10.1. Mesures de minimisation des risques de routine

Les mesures de minimisation des risques de routine sont celles qui s'appliquent à tout médicament. Elles concernent :

- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- l'étiquetage ;
- la notice ;
- les formats de conditionnement ;
- le statut légal du médicament.

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et Notice

Le résumé des caractéristiques du produit et la notice constituent des outils importants de minimisation des risques, car ils offrent un format standardisé et encadré pour informer les professionnels de santé et les patients sur le médicament.

Le détenteur et / ou exploitant de DE doit veiller à ce que les informations incluses dans le PGR (Partie V concernant les « mesures de minimisation des risques de routine ») soient cohérentes avec les données proposées dans le RCP, en incluant toutes les sections pertinentes du RCP et en complétant les informations pour chaque préoccupation de sécurité identifiée.

Format de conditionnement

Étant donné que chaque format de conditionnement est spécifiquement autorisé pour un médicament donné, le choix du nombre d'unités posologiques par boîte et la diversité des formats disponibles peuvent être considérés comme une activité de gestion des risques de routine. En théorie, le contrôle du nombre d'unités posologiques disponibles permet de s'assurer que les patients consultent un professionnel de santé à intervalles réguliers, ce qui accroît les possibilités de surveillance et réduit la durée pendant laquelle le patient n'est pas suivi. Dans certains cas extrêmes, le médicament peut être disponible dans un seul format de conditionnement afin de conditionner la prescription à un suivi médical. Un petit format peut également s'avérer utile, notamment en cas de risque important de surdosage ou de mésusage (détournement).

Statut légal

Le contrôle des conditions dans lesquelles un médicament est mis à disposition peut permettre de réduire les risques liés à son utilisation ou à son mésusage. Cela peut se traduire par une régulation des modalités de prescription ou des conditions dans lesquelles le patient peut accéder au médicament.

Lorsque la DE est accordée, elle doit inclure les détails de toute condition ou restriction imposée à la fourniture ou à l'utilisation du produit pharmaceutique, y compris les conditions dans lesquelles un

produit pharmaceutique peut être mis à disposition des patients. Les conditions dans lesquelles un produit pharmaceutique est mis à disposition sont communément appelées « statut légal » du produit pharmaceutique.

En général, cela inclut des informations sur le fait que le produit pharmaceutique soit ou non soumis à prescription médicale. Il peut également y avoir des restrictions concernant **le lieu d'administration** du produit (par exemple, à l'hôpital) ou **la catégorie de prescripteur** autorisé (par exemple, un spécialiste).

Pour les produits pharmaceutiques disponibles uniquement sur prescription, des conditions supplémentaires peuvent être imposées en les classant dans les catégories accessibles uniquement sur **prescription médicale restreinte** ou **prescription médicale spéciale**.

5.1.10.2. Activités additionnelles de minimisation des risques

Des **activités additionnelles de minimisation des risques** ne doivent être proposées **que si elles sont essentielles à l'utilisation sûre et efficace** du produit pharmaceutique. Si de telles activités sont proposées, **elles doivent être détaillées** et une **justification** de leur nécessité doit être fournie. Le besoin de maintenir ces mesures doit être **réévalué périodiquement**.

Tout **matériel éducatif** doit être **non promotionnel**, et tout **programme éducatif** doit être **entièrement séparé des activités promotionnelles**. Les informations de contact des médecins ou des patients collectées dans le cadre de ces programmes éducatifs **ne doivent pas être utilisées à des fins promotionnelles**.

Les **mesures supplémentaires de minimisation des risques** peuvent inclure :

- Des **programmes éducatifs** (outils éducatifs destinés aux professionnels de santé et outils éducatifs destinés aux patients et/ou à leurs aidants) ;
- Des **programmes d'accès contrôlé** ;
- D'autres mesures de minimisation des risques, telles que : **systèmes de distribution contrôlée ; Programmes de prévention de la grossesse ; Communications directes avec les professionnels de santé (DHPC)**.

Communication directe avec les professionnels de santé (DHPC)

Le **contenu de la DHPC** ainsi que les **modalités de distribution** doivent être soumis au Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM) – pour approbation **avant toute distribution**.

La distribution de la DHPC commence **après approbation** par le CNPM

Après la distribution de la DHPC, un **rapport de suivi** doit être soumis pour **attester de la distribution complète** de la DHPC à tous les professionnels de santé figurant sur la liste.

Matériel éducatif

Tout **matériel éducatif** doit être **non promotionnel**. Il est recommandé de **consulter des experts en communication, des patients et des professionnels de santé** pour la conception et la rédaction du matériel éducatif, et, si nécessaire, de le **tester en amont** avant son utilisation.

La **Centre National de Pharmacovigilance (CNPM)** validera les **éléments clés** à inclure dans le matériel éducatif, et ces éléments deviendront, une fois convenus, **des conditions de l'autorisation de mise sur le marché**.

En outre, la **version finale** du matériel éducatif devra être **approuvée par le CNPM** afin de vérifier qu'elle contient bien les éléments clés, dans un format et un design appropriés, **et qu'elle n'a pas un caractère promotionnel**.

Pour des raisons de santé publique, les demandeurs/Détenteurs de la DE d'une même substance active peuvent être tenus de fournir du matériel éducatif ayant une **présentation, un contenu, une couleur et un format aussi similaires que possible** afin d'éviter toute confusion chez le patient. Cette exigence peut également s'appliquer à d'autres supports destinés aux patients tels que les **cartes d'alerte patient** et les **cartes de suivi patient**.

Pour cette raison, il est **fortement recommandé** aux demandeurs/détenteurs et / ou exploitants de DE d'éviter l'utilisation de logos d'entreprise ou de tout autre élément protégé par un droit de propriété intellectuelle dans les documents éducatifs.

Dans le cas où la **mesure additionnelles de minimisation des risques** est destinée à être **distribuée au patient**, elle doit être **préparée et soumise en arabe et en français**.

Le **contenu du matériel éducatif** ainsi que les **détails de sa distribution** doivent être soumis au CNPM pour approbation **avant toute distribution**.

La **distribution du matériel éducatif ne peut commencer qu'après approbation**.

Une fois la distribution effectuée, un **rapport de suivi de la distribution** doit être soumis , **attestant de la distribution complète** du matériel éducatif.

Pour plus de détails et d'orientations supplémentaires concernant les mesures additionnelles de minimisation des risques, se référer au **chapitre du BPPV "Mesures de minimisation des risques : sélection des outils et indicateurs d'efficacité."**

- Efficacité des mesures de minimisation des risques

L'**évaluation de l'efficacité** des mesures additionnelles de minimisation des risques est **nécessaire** pour déterminer si une intervention a été efficace ou non, et, le cas échéant, **pourquoi** elle ne l'a pas été et **quelles mesures correctives** doivent être envisagées.

L'**évaluation** doit être réalisée **pour chaque outil** de minimisation des risques individuellement ainsi que pour l'ensemble du **programme** de minimisation des risques.

Elle doit être conduite **au moment le plus opportun**, en tenant compte du **temps nécessaire au déploiement** des mesures, de **l'estimation de l'utilisation du produit** dans le système de santé et d'autres **circonstances pertinentes**.

Pour évaluer l'efficacité des mesures additionnelles, **deux catégories d'indicateurs** doivent être prises en compte :

- les **indicateurs de processus** ;
- les **indicateurs de résultats**.

Si une **étude visant à évaluer l'efficacité** des activités de minimisation des risques est requise, elle doit être **incluse dans le plan de pharmacovigilance**, partie III du RMP.

Des **orientations** sur le **suivi et l'évaluation de l'efficacité** des activités de minimisation des risques, ainsi que sur **l'impact** de cette évaluation sur le **RMP/PBRER**, sont fournies dans le chapitre « **Mesures de minimisation des risques : sélection des outils et indicateurs d'efficacité** ».

5.1.11. Partie VI du RMP – Résumé du plan de gestion des risques

Le **résumé du RMP** doit être **mis à jour** lorsqu'une **modification importante** est apportée au RMP complet. Une modification est considérée comme importante si elle concerne :

- un **nouveau risque identifié ou potentiel important** ;
- une **modification majeure** ou une **suppression** d'un problème de sécurité ;

- l'ajout ou la suppression de mesures supplémentaires de minimisation des risques ou d'activités de minimisation de routine, en particulier celles **recommandant des mesures cliniques spécifiques** pour gérer le risque ;
- des **modifications importantes du plan de pharmacovigilance** (par exemple, l'ajout de nouvelles études ou l'achèvement d'études en cours).

Le **résumé de la partie VI du RMP** doit être **cohérent** avec les informations figurant dans :

- les **modules SVII, SVIII de la partie II du RMP** ;
- les **parties III, IV et V du RMP**.

Il doit inclure les informations suivantes :

- le **produit pharmaceutique** concerné et son **indication thérapeutique**.
- **Résumé des préoccupations en matière de sécurité et des informations manquantes** ;
- **Mesures de minimisation des risques de routine et additionnelles** ;
- **Activités additionnelles de pharmacovigilance**.

5.1.12. Partie VII du PGR : « Annexes au plan de gestion des risques »

Le plan de gestion des risques (PGR) doit contenir les annexes énumérées ci-dessous (si applicable). Si le PGR concerne plusieurs produits pharmaceutiques, il est généralement attendu que les annexes soient pertinentes pour l'ensemble des produits. Les aspects particuliers non applicables à tous les produits doivent être spécifiquement signalés (par exemple, un formulaire de suivi figurant dans l'annexe 4 pourrait ne concerner que les produits contenant la substance active liée causalement à l'événement).

5.1.12.1. Annexe 1 du PGR

L'annexe 1 du PGR est la représentation électronique structurée du plan de gestion des risques. Cette annexe peut rester vide dans le document PGR.

5.1.12.2. Annexe 2 du PGR : Résumé sous forme de tableau des études de pharmacovigilance planifiées, en cours et achevées

Cette annexe doit inclure un tableau des études figurant dans le plan de pharmacovigilance (actuel ou dans les versions précédentes du PGR ; catégories 1, 2 et 3), comme suit :

- Études planifiées et en cours, y compris les objectifs, les problèmes de sécurité concernés, ainsi que les dates prévues de soumission des résultats intermédiaires et finaux.
- Études achevées, y compris les objectifs, les problèmes de sécurité concernés, ainsi que la date de soumission des résultats à l'autorité (effective, prévue ou indiquer la raison de la non-soumission des résultats).

5.1.12.3. Annexe 3 du PGR : Protocoles des études proposées, en cours et achevées dans le plan de pharmacovigilance

L'annexe 3 ne doit pas inclure de protocoles d'études qui ne sont ni imposées ni demandées par l'autorité (c'est-à-dire non incluses dans le plan de pharmacovigilance).

- **Partie A** : Protocoles demandés d'études incluses dans le plan de pharmacovigilance, soumis pour examen réglementaire avec cette version actualisée du PGR.
- **Partie B** : Modifications demandées de protocoles précédemment approuvés d'études incluses dans le plan de pharmacovigilance, soumises pour examen réglementaire avec cette version actualisée du PGR.
- **Partie C** : Protocoles précédemment approuvés pour des études en cours et protocoles finaux non examinés par l'autorité.

5.1.12.4. Annexe 4 du PGR : Formulaire de suivi d'effets indésirables spécifiques

Cette annexe doit contenir tous les formulaires de suivi utilisés par le détenteur et / ou exploitant de DE pour collecter des données supplémentaires sur des problèmes de sécurité spécifiques. L'utilisation des formulaires de suivi inclus dans cette annexe doit être détaillée dans le plan de pharmacovigilance du PGR, en tant qu'activités de pharmacovigilance de routine. Ces formulaires peuvent être appelés « questionnaire de suivi d'événement », « aide à la collecte des données d'effets indésirables » ou « formulaire de suivi de réaction indésirable ».

5.1.12.5. Annexe 5 du PGR : Protocoles des études proposées et en cours dans la partie IV du PGR

Cette annexe doit inclure les protocoles des études d'efficacité imposées déjà incluses, pour les études figurant dans la partie IV du PGR.

5.1.12.6. Annexe 6 du PGR : Détails des activités additionnelles proposées de minimisation des risques

Le cas échéant, cette annexe doit inclure l'ébauche proposée (et approuvée, si applicable) des messages clés des activités additionnelles de minimisation des risques.

5.1.12.7. Annexe 7 du PGR : autres données justificatives (y compris les documents référencés)

Tous les documents de référence utilisés pour l'élaboration du PGR doivent être soumis, en veillant à joindre les documents complets (et non uniquement les titres ou les liens hypertextes), qu'il s'agisse de ceux ayant servi à définir et classer les problèmes de sécurité ou de ceux utilisés pour définir les activités de minimisation des risques.

5.1.12.8. Annexe 8 du PGR : « Résumé des modifications apportées au plan de gestion des risques au fil du temps »

Une liste de toutes les modifications significatives apportées au PGR, présentée dans l'ordre chronologique, doit figurer dans cette annexe. Elle doit inclure une brève description des modifications ainsi que la date et le numéro de version du PGR correspondant, notamment lorsque :

- Des problèmes de sécurité ont été ajoutés, supprimés ou reclassés ;
- Des études ont été ajoutées ou retirées du plan de pharmacovigilance ;
- Des activités de minimisation des risques, recommandant des mesures cliniques spécifiques pour gérer les risques, ou des activités supplémentaires de minimisation des risques ont été modifiées dans le plan de minimisation des risques.

➤ Systèmes qualité et gestion documentaire

Bien que plusieurs experts puissent participer à la rédaction du PGR, la responsabilité finale de sa qualité, de son exactitude et de son intégrité scientifique incombe au détenteur de la DE. À ce titre, le QPPV doit avoir connaissance du contenu et disposer d'une autorité suffisante à son égard. Le détenteur et / ou exploitant de DE est responsable de la mise à jour du PGR en fonction des nouvelles informations disponibles, et doit appliquer les principes de qualité. Il doit également conserver un enregistrement des dates de soumission des différentes versions du PGR à l'autorité, ainsi qu'un historique des changements significatifs entre ces versions. Ces enregistrements, les PGR, ainsi que tout document lié aux informations contenues dans le PGR, peuvent faire l'objet d'un audit ou d'une inspection par les inspecteurs de pharmacovigilance.

5.2. Mise en œuvre en Algérie

La gestion des risques s'est historiquement concentrée sur une approche de réduction des risques, exclusivement axée sur la gestion de ceux-ci. Cependant, pour évaluer ou optimiser le rapport bénéfice/risque, les risques doivent être envisagés dans le contexte des bénéfices.

Comme indiqué précédemment, l'objectif global de la gestion des risques est de garantir que les bénéfices d'un produit pharmaceutique donné (ou d'une série de produits) l'emportent sur les risques, et ce, par la plus grande marge possible, tant pour le patient individuel que pour la population cible dans son ensemble.

Ainsi, bien que les dispositions légales concernent principalement les risques, la santé publique sera mieux servie par une approche équilibrée prenant en compte à la fois les bénéfices et les risques. C'est pourquoi la réglementation prévoit également, dans certains cas, la réalisation d'études d'efficacité post-AMM, en plus des études de sécurité post-AMM, comme condition à l'octroi de la DE.

Les exigences mentionnées ci-dessus sont liées aux produits pharmaceutiques. Cependant, afin d'éviter les duplications en matière de planification et d'utilisation des ressources, il est possible d'établir des PGR spécifiques à une substance. Pour un demandeur ou un détenteur de la DE, tous les produits contenant la même substance active doivent être inclus dans un seul PGR, sauf si l'autorité exige des présentations distinctes ou accepte cette option à la demande du demandeur ou du titulaire.

5.2.1. Situations où un plan de gestion des risques doit être soumis

Un PGR (ou une mise à jour de celui-ci, le cas échéant) peut être soumis à tout moment au cours du cycle de vie d'un produit, c'est-à-dire pendant les phases **pré-AMM et post-AMM**.

Pour toutes les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché : le plan de gestion des risques décrivant le système de gestion des risques que le demandeur mettra en place pour le produit pharmaceutique concerné devra être soumis.

Les situations dans lesquelles un PGR ou une mise à jour du PGR est généralement attendue comprennent :

- Lors d'une demande impliquant une modification significative d'une autorisation de mise sur le marché existante :
 - Nouvelle forme pharmaceutique;
 - Nouvelle voie d'administration ;
 - Nouveau procédé de fabrication pour un produit d'origine biotechnologique ;
 - Indication pédiatrique ;
 - Autre modification significative de l'indication. Une **modification significative de l'indication** correspond à une modification des indications autorisées d'un médicament pour laquelle la nouvelle population cible diffère de manière substantielle de celle pour laquelle le médicament avait été précédemment autorisé. Cela inclut (sans s'y limiter) : un nouveau domaine thérapeutique, un nouveau groupe d'âge (par exemple, une indication pédiatrique), ou une transition d'une population atteinte d'une forme grave de la maladie vers une population atteinte d'une forme moins sévère. Cela peut aussi inclure un passage de traitement de deuxième ligne à un autre traitement, ou, pour un produit en oncologie, une modification du médicament concomitant spécifié dans l'indication.
- À la demande de l'autorité lorsqu'il existe une préoccupation concernant un risque affectant l'équilibre bénéfices-risques ;
- Lors de la soumission des résultats finaux d'une étude ayant un impact sur le PGR ;

- Lors de la soumission d'un PBRER pour un médicament, lorsque les modifications du PGR résultent directement des données présentées dans le PBRER ;
- Au moment du renouvellement de la DE si le produit dispose déjà d'un plan de gestion des risques.

Un **PGR mis à jour doit toujours être soumis** en cas de changement significatif de l'équilibre bénéfices-risques d'un ou de plusieurs médicaments inclus dans le PGR.

5.2.2. Mises à jour du plan de gestion des risques

Si un PGR a déjà été soumis par le demandeur / détenteur et / ou exploitant de DE pour la substance active, toutes les soumissions ultérieures devront se faire sous forme de **mise à jour**, sauf demande contraire. Chaque soumission du PGR devra comporter un **numéro de version distinct** et être datée. Lorsqu'il est techniquement possible, des versions **propre et avec modifications apparentes** (track changes) devront être soumises, accompagnées d'une **lettre de couverture** détaillant les modifications apportées depuis la dernière version soumise.

Il n'y a **pas de calendrier prédéfini** pour les mises à jour « de routine » du PGR. Dans des cas exceptionnels, lorsqu'un risque le justifie, l'autorité peut encore spécifier une **date de soumission** du prochain PGR comme condition de décision d'enregistrement.

Il est de la **responsabilité du détenteur et / ou exploitant de DE** de surveiller le profil de sécurité du ou des produits concernés, de mettre à jour et de soumettre le PGR en cas de **changement significatif de l'équilibre bénéfices-risques**. Un changement significatif inclurait notamment :

- l'extension des indications,
- des modifications cliniquement importantes du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit),
- en cas de réalisation d'une avancée significative dans le suivi de la sécurité du médicament, comme la détection d'un nouveau risque important ou la validation d'une mesure de minimisation efficace,
- un **nouveau dosages ou une nouvelle formulations**.

Un **PGR mis à jour devra être soumis** :

- À la demande de l'autorité ;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, en particulier à la suite de nouvelles informations pouvant entraîner un **changement significatif de l'équilibre bénéfices-risques**, ou à la suite de l'atteinte d'une **étape importante en matière de pharmacovigilance ou de minimisation des risques**.

Si, lors de la préparation d'un **PBRER**, des **modifications du PGR s'avèrent nécessaires** en raison de nouvelles préoccupations en matière de sécurité ou d'autres données, un **PGR mis à jour devra être soumis en même temps**. Dans ce cas, **aucune variation autonome du PGR** n'est nécessaire.

Cependant, si la soumission des deux documents (PBRER et PGR) coïncide seulement dans le temps, sans qu'il y ait de lien entre les modifications, alors la soumission du PGR sera traitée comme une variation distincte.

Lorsqu'un PGR est mis à jour, le plan de minimisation des risques doit inclure une évaluation de l'impact des activités de minimisation des risques, qu'elles soient de routine ou additionnelles, selon le cas.

Pour les titulaires ou demandeurs d'une DE disposant d'un PGR européen ou mondial, ainsi que de sa version algérienne, toute mise à jour du PGR européen ou mondial doit être répercutée sur la version algérienne.

5.2.3. Mise en œuvre des activités additionnelles de minimisation des risques

Pour les produits nécessitant des activités additionnelles de minimisation des risques, il appartient au détenteur et / ou exploitant de DE et à l'autorité de s'assurer que toutes les conditions ou restrictions liées à l'utilisation sûre du produit sont respectées avant l'autorisation du produit. L'autorité doit également veiller à ce que toute condition ou restriction liée à l'utilisation sûre et efficace du produit autorisé soit appliquée sur son territoire, quel que soit le pays d'origine du produit. Pour les PGR couvrant plusieurs produits présentant des différences significatives en matière de risques identifiés ou potentiels importants, il peut être pertinent de subdiviser le résumé des problèmes de sécurité sous des rubriques spécifiques, chacune regroupant les risques identifiés et potentiels correspondants. Ces rubriques peuvent inclure :

- Les problèmes de sécurité liés à la substance active ;
- Les problèmes de sécurité liés à une formulation spécifique ou à une voie d'administration particulière ;
- Les problèmes de sécurité propres à une population cible ;
- Les risques associés au passage en statut de médicament non soumis à prescription.

La catégorisation des problèmes de sécurité selon ces rubriques ne doit être envisagée que lorsque les risques ne s'appliquent manifestement pas à certains produits, afin d'éviter toute confusion qu'une liste unique pourrait engendrer.

5.2.4. Justification de l'absence de soumission d'un PGR

La justification de la non-soumission d'un PGR doit comporter les éléments suivants, (accompagnés des documents de référence utilisés pour l'élaboration des données):

- Une déclaration claire indiquant que le titulaire du brevet (innovateur) ne dispose pas de PGR, avec des preuves en provenance des pays de référence ;
- Un tableau récapitulatif des problèmes de sécurité mis à jour;
- Un tableau des activités de minimisation des risques de routine proposées, expliquant en quoi ces activités sont suffisantes pour gérer les problèmes de sécurité du produit ;
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) proposé doit être joint,

Tous les documents de référence utilisés pour la préparation de la justification doivent être annexés.

Remarque : dans le cas des produits biologiques, une déclaration claire indiquant que l'entreprise ne dispose pas de PGR, avec une justification appropriée, est requise.

5.2.5. Présentation Algérienne pour les détenteurs de la DE ou demandeurs disposant d'un PGR européen/mondial

La gestion des risques est une activité mondiale. Toutefois, en raison de différences dans les indications, les systèmes de santé et les populations cibles, les activités de minimisation des risques doivent être adaptées au système en place. De plus, des différences dans la prévalence et la gravité des maladies peuvent impliquer que les bénéfices d'un produit pharmaceutique varient selon les régions. Par conséquent, un produit peut nécessiter des activités différentes ou supplémentaires dans le cadre du PGR pour chaque région, bien qu'il existe des éléments de base communs à tous. Par exemple, une grande partie de la spécification de sécurité sera identique quel que soit le lieu

d'utilisation du médicament, mais l'épidémiologie de la maladie peut varier, par exemple, entre l'Afrique et l'Europe, et certaines préoccupations de sécurité supplémentaires ou moindres peuvent exister en fonction de la population cible et de l'indication.

En outre, chaque pays peut avoir un système de santé différent, et la pratique médicale peut varier entre pays, de sorte que les conditions et les restrictions de l'autorisation de mise sur le marché peuvent être mises en œuvre différemment selon les usages nationaux.

Les détenteur et / ou exploitant de DE / demandeurs sont tenus de soumettre un PGR en tenant compte du fait que les éléments fondamentaux du PGR du produit sont communs, étant donné que cette directive est fondée sur les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance européennes, et dans un souci de simplification,

Les détenteurs/ demandeurs de la DE disposant d'un PGR européen/mondial doivent soumettre la version la plus récente (PGR de référence, y compris ses annexes), *accompagnée* de la **Présentation Algérienne du PGR** (y compris ses annexes). Dans ce cas (soumission du PGR européen/mondial et de la présentation Algérienne), les conditions suivantes s'appliquent :

- Lorsque le PGR européen / mondial de référence est mis à jour, la présentation Algérienne du PGR doit également être mise à jour en conséquence.
- Des différences mineures peuvent exister entre cette directive et le PGR européen / mondial. Dans ce cas, le détenteur / demandeur peut être invité à fournir des informations supplémentaires, à utiliser des tableaux différents, ou à fournir des clarifications, etc.
- Le PGR européen / mondial soumis doit être la version la plus récente disponible.
- Le PGR européen / mondial doit être soumis avec ses annexes et documents de référence.

En règle générale, il est requis que toutes les activités de gestion des risques appliquées au niveau mondial soient également mises en œuvre en Algérie, notamment les mesures de minimisation des risques, y compris l'évaluation de leur efficacité. Par conséquent, toutes les activités, plans d'action et détails, notamment ceux liés à la minimisation des risques (y compris l'évaluation de leur efficacité) mentionnés dans le PGR européen / mondial soumis, doivent être respectés par le détenteur, SAUF si une exception est clairement mentionnée et justifiée par le détenteur / demandeur dans la présentation Algérienne du PGR, et acceptée par le CNPM.

➤ **L'objectif de la présentation Algérienne du PGR est le suivant :**

Mettre en évidence dans quelle mesure les activités de gestion des risques proposées pour l'Algérie sont alignées avec le plan appliqué à l'échelle mondiale ;

- Mettre en évidence dans quelle mesure les activités de gestion des risques proposées pour mise en œuvre en Algérie sont alignées avec le plan appliqué à l'échelle mondiale ;
- Fournir une justification pour toute divergence éventuelle par rapport aux activités mises en œuvre dans l'Union européenne ou à l'échelle mondiale, y compris les adaptations nécessaires au contexte national, le cas échéant ;
- Inclure une évaluation permettant de déterminer s'il existe des risques spécifiques au niveau national ou régional, accompagnée, le cas échéant, d'une description des activités supplémentaires envisagées pour gérer ces risques ;
- Fournir la preuve que le RPV (Représentant Local de Pharmacovigilance) ou le QPPV (Qualified Person for Pharmacovigilance) a une compréhension claire des activités à mettre en œuvre en Algérie, ainsi qu'un engagement quant à leur exécution concrète.

Remarques :

- Dans le cas où un PGR européen/ mondial est disponible, une présentation Algérienne de ce PGR doit également être soumise ;

- Si aucun PGR européen ou mondial n'est disponible, une déclaration signée au niveau mondial attestant de cette absence doit être soumise.
- Le modèle de la "Présentation Algérienne du Plan de Gestion des Risques" pour les détenteurs et / ou exploitants de DE ou les demandeurs disposant d'un PGR européen/mondial est disponible sur le site internet officiel du Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM).

Remarques générales concernant le PGR :

- Le Plan de Gestion des Risques (PGR) fait partie du dossier scientifique du produit. À ce titre, il doit être fondé scientifiquement et ne doit contenir aucun élément à caractère promotionnel.
- Tout programme éducatif doit être strictement séparé des activités promotionnelles. Les coordonnées des professionnels de santé ou des patients recueillies dans le cadre de ces programmes ne doivent en aucun cas être utilisées à des fins promotionnelles.
- Un suivi régulier des activités liées au produit pharmaceutique (activités de pharmacovigilance de routine ou additionnelles, ainsi que les mesures de minimisation des risques) est exigé. Toute mise à jour du profil de sécurité du produit de référence doit être prise en compte et proposée dans le PGR.
- Les documents doivent être préparés et revus avec soin afin d'être soumis dans une qualité optimale, car la qualité des documents transmis par le détenteur **reflète sa performance**.
- Le PGR doit être signé par la personne qualifiée en pharmacovigilance (QPPV).
- Pour un produit non de référence, le détenteur et / ou exploitant de DE doit inclure des données spécifiques dans les modules suivants :
 - Module SVI intitulé « Exigences supplémentaires relatives à la spécification de sécurité »
 - Module SVII intitulé « Risques identifiés et potentiels »
- En cas de renouvellement d'enregistrement d'un produit non encore commercialisé ou lancé, une déclaration officielle (sur papier à en-tête du détenteur de la DE) signée par le Directeur Général attestant que le produit n'a jamais été mis sur le marché ni commercialisé via des appels d'offres, accompagnée d'une justification adéquate, doit être soumise.
- Pour les produits présentant un risque d'abus ou de dépendance, une analyse spécifique des cas d'abus, d'usage détourné et de dépendance doit être incluse dans les PBRER (rapports périodiques actualisés sur le rapport bénéfice/risque).
- Si le PGR couvre plusieurs produits contenant le même principe actif (avec des formes galéniques ou des dosages différents), un seul PGR doit être soumis. Les parties suivantes : Partie I, Partie VI et Annexe 3 doivent présenter séparément les données propres à chaque produit (à répéter pour chaque forme/dosage).
- La notice du produit doit être continuellement mise à jour en fonction des évolutions de l'étiquetage du produit de référence, et ce dans des délais appropriés.
- Si le produit est soumis à une surveillance additionnelle :
 - Cela doit être précisé dans la section « votre produit est-il soumis à une surveillance additionnelle ? », et les éléments suivants doivent être inclus dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) :
 - Le symbole de surveillance additionnelle (triangle noir inversé)

- La mention suivante : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra une identification rapide de nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique ... pour les modalités de déclaration des effets indésirables. »
- Tous les documents de référence utilisés pour élaborer le PGR doivent être joints, en veillant à fournir les documents dans leur intégralité (et non uniquement les titres ou liens hypertextes), notamment ceux ayant servi à définir et classifier les préoccupations de sécurité ou à définir les mesures de minimisation des risques, par exemple – sans s'y limiter :
 - Le rapport public d'évaluation
 - Le RCP du produit de référence
 - Les résultats de recherches documentaires

Remarque importante

Conformément aux dispositions du présent guide, les modèles de Plan de Gestion des Risques (PGR) suivants sont mis à la disposition des opérateurs sur le site internet officiel du Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM) :

- Modèle de présentation algérienne du PGR pour les détenteurs/demandeurs de la DE disposant d'un PGR européen ou mondial ;
- Modèle algérien de PGR au format intégré ;
- Modèle de PGR pour les génériques – format abrégé.

Il appartient aux détenteurs / demandeur de la DE de s'y référer pour la préparation et la soumission de leur PGR conformément aux exigences en vigueur.

6. Collecte, gestion et soumission des rapports de cas individuels de sécurité (ICSRs)

Cette rubrique sur les Rapports Individuels de Cas de Sécurité (ICSR) fait référence au format et au contenu pour la déclaration d'une ou plusieurs réactions indésirables suspectées en relation avec un produit pharmaceutique survenant chez un seul patient à un moment précis.

Les détenteurs de la DE doivent prendre les mesures appropriées pour collecter et compiler tous les rapports de réactions indésirables suspectées associés aux produits pharmaceutiques à usage humain.

Les détenteurs de la DE doivent soumettre les ICSR au Centre National de Pharmacovigilance et matériovigilance CNPM.

Remarque :

- La déclaration des réactions indésirables par les patients ainsi que par les professionnels de santé ne relève pas du périmètre de la présente rubrique. Les modalités, les responsabilités et les canaux de déclaration sont détaillés dans le chapitre 1 du présent guide.
- Le présent chapitre n'aborde pas les modalités de collecte, de gestion et de transmission des déclarations individuelles relatives à une utilisation particulière du médicament ne s'accompagnant d'aucun effet indésirable suspecté.

Cela inclut, entre autres, les cas de surdosage asymptomatique, de mésusage, d'abus, ou d'erreur médicamenteuse n'ayant entraîné aucune manifestation clinique. Ces situations ne donnent pas lieu à la soumission d'un rapport de cas de sécurité individuel (ICSR). Néanmoins, ces informations peuvent présenter un intérêt pour l'analyse du profil de sécurité du médicament. Elles doivent, le cas échéant, être documentées et intégrées aux rapports périodiques actualisés de sécurité (PBRER), afin de contribuer à l'évaluation du rapport bénéfice/risque du produit. À cet effet, il convient de se conformer aux dispositions du chapitre 7 du présent guide.

6.1. Structures et processus

Les structures et les processus de collecte, de gestion et de soumission des Rapports Individuels de Cas de Sécurité en Algérie doivent être mis en œuvre conformément aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Cette partie explique plusieurs éléments qui doivent être pris en compte dans la mise en œuvre, tels que : la collecte des ICSR, la validation des ICSR, le suivi des ICSR, la gestion des données, la gestion de la qualité, les situations spéciales, et enfin, la soumission des ICSR au CNPM.

6.1.1. Traitement des ICSR

6.1.1.1. Collecte des Rapports Individuels de Cas de Sécurité :

Le CNPM et les détenteurs de la DE doivent collecter et compiler les rapports **nationaux** provenant de sources non sollicitées ou sollicitées.

Pour les produits fabriqués localement et commercialisés en dehors de l'Algérie, le détenteur et / ou exploitant de DE doit collecter et compiler les rapports des pays où le produit est commercialisé, afin qu'ils soient reflétés dans le tableau récapitulatif du PBRER.

Le CNPM peut partager les cas signalés par les professionnels de la santé ou les consommateurs concernant un produit spécifique, avec le détenteurs de la DE concerné, à la demande.

Les rapports collectés doivent être authentiques, lisibles, précis, cohérents, vérifiables et aussi complets que possible pour leur évaluation clinique.

➤ **Rapports Non Sollicités**

•*Rapports Spontanés :*

Un rapport spontané est une communication non sollicitée par un professionnel de la santé ou un consommateur au CNPM, au détenteurs de la DE ou à une autre organisation (par exemple, PCH, centre antipoison) qui décrit une ou plusieurs réactions indésirables suspectées chez un patient ayant reçu un ou plusieurs produits pharmaceutiques et qui ne provient pas d'une étude ou de tout système de collecte de données organisé où la déclaration des événements indésirables est activement recherchée.

Les déclarations stimulées qui surviennent à la suite d'une « Communication Directe aux Professionnels de la Santé », d'une publication dans la presse, d'un interrogatoire des professionnels de la santé par des représentants de l'entreprise, d'une communication d'organisations de patients à leurs membres, ou de recours collectifs, doivent être considérées comme des rapports spontanés.

Les déclarations de réactions indésirables émanant spontanément des patients ou des consommateurs doivent être traitées comme des déclarations spontanées, indépendamment de toute confirmation médicale ultérieure.

•*Rapports de la Littérature :*

La littérature scientifique et médicale est une source d'information importante pour le suivi du profil de sécurité et de la balance bénéfice-risque des produits pharmaceutiques, en particulier en ce qui concerne la détection de nouveaux signaux de sécurité ou de problèmes de sécurité émergents.

Les détenteurs de la DE sont donc censés se tenir informés des publications possibles par le biais d'une revue systématique de la littérature des bases de données de référence nationales et internationales largement utilisées (par exemple, Medline, Excerpta Medica ou Embase) et ce à une fréquence permettant la soumission, dans les délais réglementaires requis, des cas valides potentiels d'effets indésirables (ICSR) au CNPM.

Le détenteur et / ou exploitant de DE doit s'assurer que la revue de la littérature inclut l'utilisation de bases de données de référence qui contiennent la plus grande référence d'articles en relation avec les propriétés du produit pharmaceutique.

En outre, les détenteurs de la DE doivent mettre en place des procédures pour assurer la surveillance des publications scientifiques et médicales dans les revues locales des pays où leurs médicaments disposent d'une autorisation de mise sur le marché, et pour porter ces informations à l'attention du département de sécurité de l'entreprise, le cas échéant.

Les rapports de réactions indésirables suspectées provenant de la littérature scientifique et médicale, y compris les résumés publiés pertinents des réunions et les projets de manuscrits, doivent être

examinés et évalués par les détenteurs de la DE pour identifier et enregistrer les ICSR provenant de rapports spontanés ou d'études post-autorisation non interventionnelles.

Le dépistage et la surveillance des sites web des autorités réglementaires de référence pour les décisions réglementaires concernant le produit pharmaceutique des détenteurs de la DE doivent être effectués sur une base hebdomadaire.

Si plusieurs produits pharmaceutiques sont mentionnés dans la publication, seuls ceux qui sont identifiés par l'auteur (s) de la publication comme ayant au moins une relation causale possible avec la réaction indésirable suspectée doivent être pris en compte par le (s) détenteur (s) de la DE.

Un cas doit être créé pour chaque patient identifiable. Les informations médicales pertinentes doivent être fournies et l'auteur (s) de la publication doit être considéré comme la (les) source (s) principale (s).

•Rapports de sources non médicales :

Lorsqu'un détenteur et / ou exploitant de DE prend connaissance d'un cas suspecté de réaction indésirable provenant d'une source non médicale — par exemple la presse profane ou tout autre média — celui-ci doit être traité comme une déclaration spontanée.

Toute tentative doit être faite pour suivre le cas afin d'obtenir les informations minimales qui constituent un ICSR valide.

En ce qui concerne la soumission de ces ICSR, les mêmes modalités et délais doivent être appliqués que pour les autres rapports spontanés.

•Informations sur les réactions indésirables suspectées provenant d'Internet ou des médias numériques :

Les détenteurs de la DE doivent effectuer un suivi régulier d'Internet et des médias numériques placés sous leur responsabilité ou leur gestion, afin d'identifier d'éventuelles notifications d'effets indésirables suspectés.

La fréquence de ce suivi doit permettre la soumission des ICSRs valides au CNPM dans les délais réglementaires appropriés, calculés à partir de la date de publication de l'information sur le site Internet ou le média numérique concerné.

Les détenteurs de la DE peuvent également envisager d'utiliser leurs propres sites Internet pour faciliter la collecte de notifications d'effets indésirables suspectés.

Si un détenteur et / ou exploitant de DE prend connaissance d'un cas suspecté de réaction indésirable décrit sur un média numérique non sponsorisé par l'entreprise, ce signalement doit être évalué afin de déterminer s'il remplit les critères de soumission en tant qu'ICSR.

Les mêmes délais de soumission que ceux appliqués aux déclarations spontanées doivent être respectés.

En ce qui concerne les cas provenant d'Internet ou des médias numériques, l'identifiabilité du déclarant fait référence à la possibilité de vérifier l'existence réelle d'une personne à partir des informations disponibles — par exemple, une adresse e-mail au format valide.

➤ Rapports sollicités

Les rapports sollicités de réactions indésirables suspectées sont ceux dérivés de systèmes de collecte de données organisés, qui comprennent les essais cliniques, les études non interventionnelles, les registres, les programmes d'utilisation compassionnelle post-autorisation, d'autres programmes de soutien aux patients et de gestion des maladies, les enquêtes auprès des patients ou des professionnels de la santé, l'utilisation compassionnelle ou l'utilisation nominative, ou la collecte d'informations sur l'efficacité ou l'observance du patient.

Les rapports de réactions indésirables suspectées obtenus à partir de l'un de ces systèmes de collecte de données ne doivent pas être considérés comme spontanés. Ceci, à l'exception des réactions indésirables suspectées provenant de certaines utilisations compassionnelles ou nominatives où la déclaration des événements indésirables n'est pas activement recherchée.

En ce qui concerne la soumission en tant qu'ICSR, les rapports sollicités doivent être classés comme des rapports d'étude. Ils doivent faire l'objet d'une évaluation de causalité appropriée pour déterminer s'ils se réfèrent à des réactions indésirables suspectées et, par conséquent, s'ils répondent aux critères de validation minimaux.

Les ICSR doivent être soumis conformément aux délais et modalités prévus.

NB : les « événements zéro » doivent également être déclarés au CNPM, trimestriellement.

6.1.1.2. Validation des ICSR :

Seuls les ICSRs valides sont éligibles à la soumission. Conformément à la ligne directrice ICH-E2D. Ainsi, tous les rapports de réactions indésirables suspectées doivent être validés avant d'être soumis au CNPM pour s'assurer que les critères minimaux de déclaration sont inclus, à savoir :

a-Un ou plusieurs déclarants identifiables

Le déclarant doit être **identifiable**, c'est-à-dire que son identification repose sur des éléments tels que la **qualification** (par exemple : médecin, pharmacien, autre professionnel de santé, juriste, consommateur ou autre personne non professionnelle de santé), le **nom**, les **initiales**, ou l'**adresse** (organisation, service, rue, ville, wilaya ou province, code postal, pays, e-mail, numéro de téléphone). Les dispositions de la **loi n° 18-07**, complétée par la **loi n° 25-11** relative à la protection des personnes physiques dans le traitement des données à caractère personnel, doivent être respectées.

Conformément à la ligne directrice **ICH-E2D**, le terme « *identifiable* » signifie que l'organisme ayant reçu la déclaration dispose de **preuves suffisantes attestant de l'existence réelle du déclarant**, sur la base des informations disponibles.

De plus, selon **ICH-E2B**, **un ICSR n'est pas valide pour soumission** si les informations concernant **la qualification et le pays** ne sont pas disponibles **pour au moins un déclarant**.

Ainsi, un ICSR est considéré comme **valide** si :

- Les exigences de l'ICH-E2D concernant **l'identification du déclarant**, et
- Celles de l'ICH-E2B concernant **la qualification et le pays du déclarant** sont **remplies pour au moins un déclarant**.

Si la **qualification du déclarant** est absente, la déclaration est par défaut considérée comme émanant d'un **consommateur**.

Si le **pays** du déclarant n'est pas précisé, il convient d'indiquer **le pays dans lequel la déclaration a été reçue ou analysée** dans le rapport.

Dans la mesure du possible, les **coordonnées du déclarant** doivent être enregistrées pour faciliter d'éventuelles actions de **suivi**. Toutefois, si le déclarant refuse de fournir ses coordonnées, **le rapport reste valide**, à condition que l'organisme notifié puisse **confirmer directement le cas avec le déclarant**.

Afin de permettre les activités de **détection de doublons**, toutes les parties ayant fourni des informations sur le cas ou ayant été sollicitées doivent être enregistrées dans l'ICSR (et pas uniquement le déclarant initial).

Lorsque les informations proviennent de **sources indirectes** (*second-hand*) ou de **déclarations non vérifiées provenant de tiers** (*hearsay*), le rapport doit être considéré comme **non valide**, tant qu'il n'a pas été **confirmé directement** par le patient, son professionnel de santé, ou un déclarant ayant eu un **contact direct** avec le patient.

b-Un seul patient identifiable

Caractérisé par au moins l'un des éléments suivants : initiales, numéro de dossier médical (d'un médecin généraliste, spécialiste, hôpital ou enquête), date de naissance, âge, groupe d'âge, période de gestation ou sexe.

Conformément à la ligne directrice **ICH-E2D**, le terme « *identifiable* » désigne la **possibilité de vérifier l'existence d'un patient** sur la base des informations disponibles.

Les informations concernant le patient doivent être fournies de manière **aussi complète que possible**, tout en respectant la **lois 25-11** relative à la protection des personnes physiques dans le traitement des données à caractère personnel.

Un ICSR ne peut être considéré comme **valide pour soumission** que si **au moins un identifiant du patient** est renseigné (par exemple : initiales, âge, sexe, date de naissance, etc.).

En outre, comme le précise l'ICH-E2D, une déclaration mentionnant un **nombre déterminé de patients** ne saurait être considérée comme valide tant qu'il n'est pas possible de **caractériser au moins un patient individuellement** à l'aide d'un identifiant requis pour générer un ICSR valide.

c-Une ou plusieurs substances/produits pharmaceutiques suspectés

Les substances ou produits pharmaceutiques interagissant doivent également être considérés comme suspectés.

d-Une ou plusieurs réactions indésirables suspectées

Si la source primaire (principale) a explicitement déclaré qu'une relation causale entre le produit pharmaceutique et l'événement indésirable déclaré a été exclue et que le CNPM ou un détenteur et / ou exploitant de DE est d'accord avec cette évaluation, le rapport ne constitue pas un ICSR valide car les informations minimales pour la validation sont incomplètes (il n'y a pas de réaction indésirable suspectée).

Le rapport ne constitue pas non plus un ICSR valide :

- S'il est signalé que le patient a présenté une réaction indésirable non spécifiée et qu'il n'y a aucune information sur le type de réaction indésirable.

- Si seul un résultat (ou une conséquence) est notifié et

- i. Aucune information supplémentaire sur les circonstances cliniques n'est fournie pour la considérer comme une réaction indésirable suspectée, ou
- ii. La source primaire (principale) n'a pas indiqué de relation causale possible avec le produit pharmaceutique suspecté.

Par exemple, un détenteur et / ou exploitant de DE est informé qu'un patient a été hospitalisé ou est décédé, sans aucune information supplémentaire. Dans cette situation particulière, un jugement médical doit toujours être appliqué pour décider si l'information notifiée est une réaction indésirable ou un événement.

Par exemple, un rapport de mort subite devrait normalement être considéré comme un cas de réaction indésirable suspectée et l'ICSR valide doit être soumis.

L'absence de l'un des quatre éléments signifie que le cas est considéré comme incomplet et ne peut pas être soumis en tant qu'ICSR.

Le CNPM et les détenteurs de la DE sont censés faire preuve de diligence raisonnable dans le suivi du cas pour collecter les éléments de données manquants et les activités de suivi doivent être documentées. Les rapports, pour lesquels les informations minimales sont incomplètes, doivent être enregistrés dans le système de pharmacovigilance pour être utilisés dans les activités d'évaluation continue de la sécurité.

Un cas valide de réaction indésirable suspectée initialement notifié par un consommateur ne peut pas être déclassé en un rapport d'événement indésirable non lié si un professionnel de la santé contacté (désigné par le consommateur pour des informations de suivi) n'est pas d'accord par la suite avec la suspicion du consommateur. Dans cette situation, les opinions du consommateur et du professionnel de la santé doivent être détaillées dans la section narrative de l'ICSR.

De même, un rapport sollicité de réaction indésirable suspectée ne doit pas être déclassé en un rapport d'événement indésirable non lié, lorsque le destinataire notifié (CNPM ou le détenteur de la DE) n'est pas d'accord avec la possibilité raisonnable de relation causale exprimée par la source primaire (principale) sur le produit pharmaceutique fourni. Les opinions de la source primaire (principale) et du destinataire doivent être enregistrées dans la section narrative de l'ICSR.

Le même principe s'applique au critère de gravité d'un ICSR, qui ne doit pas être requalifié de « grave » à « non grave » si le destinataire notifié n'est pas d'accord avec l'évaluation de la gravité faite par la source primaire (principale).

En plus des éléments obligatoires précédemment mentionnés, un ICSR doit contenir des informations complémentaires indispensables, notamment celles relatives à l'identification du cas, à la date du rapport, au narratif du cas et aux coordonnées du détenteur de l'autorisation.

Par ailleurs, tous les champs obligatoires dans la plateforme de eReporting dédiée à l'industrie pharmaceutique doivent impérativement être renseignés. Pour plus de détails, se référer au **Manuel de l'utilisateur pour la plateforme du eReporting de l'industrie pharmaceutique**, disponible sur le **site officiel du CNPM**.

6.1.1.3. Suivi des rapports

Lorsqu'elles sont reçues pour la première fois, les informations contenues dans les rapports de réactions indésirables suspectées peuvent être incomplètes. Ces rapports doivent être suivis si nécessaire pour obtenir des informations supplémentaires détaillées significatives pour l'évaluation scientifique des cas.

Cela est particulièrement pertinent pour les **événements sous surveillance particulière**, les **déclarations prospectives de grossesse**, les **cas signalant le décès d'un patient**, ou encore les **cas rapportant de nouveaux risques ou des modifications des risques connus**.

Cela s'ajoute à toute tentative visant à **compléter les critères minimaux requis pour la validation des rapports**.

Toute démarche de demande d'informations complémentaires (follow-up) doit être documentée.

Les **méthodes de suivi (follow-up)** doivent être adaptées de manière à **optimiser la collecte des informations manquantes**.

Elles doivent être mises en œuvre de façon à **encourager la source primaire (principale)** à fournir de nouvelles informations utiles à l'évaluation scientifique d'un problème de sécurité donné.

L'utilisation de **formulaires ciblés et spécifiques**, doit permettre d'**éviter de demander à la source primaire (principale) de répéter des informations déjà fournies** dans le rapport initial ou de **remplir des questionnaires trop longs**, ce qui pourrait décourager les déclarations spontanées futures.

Il est donc recommandé de **pré-remplir certains champs** de ces formulaires de suivi afin de **faciliter leur complétion** par la source primaire (principale).

Informations significatives

Les détenteurs de la DE doivent soumettre des ICSR de suivi si de nouvelles informations médicales significatives ont été reçues.

Les informations significatives nouvelles se rapportent, par exemple, à une nouvelle réaction indésirable suspectée, à un changement dans l'évaluation de la causalité, et à toute information nouvelle ou mise à jour sur un cas qui a un impact sur son interprétation médicale. Un jugement médical doit donc être appliqué pour l'identification des nouvelles informations significatives nécessitant d'être soumises en tant qu'ICSR de suivi.

Les situations où les critères de gravité et/ou l'évaluation de la causalité sont déclassés (par exemple, les informations de suivi entraînent un changement des critères de gravité de grave à non grave, ou l'évaluation de la causalité est modifiée de liée à non liée) doivent également être considérées comme des changements significatifs et donc soumises en tant qu'ICSR.

En outre, le détenteur et / ou exploitant de DE doit également soumettre une nouvelle version d'un ICSR, lorsque de nouvelles informations administratives sont disponibles, qui pourraient avoir un impact sur la gestion du cas. Par exemple, si de nouveaux identifiants de cas sont devenus connus de l'expéditeur, qui ont pu être utilisés lors de soumissions précédentes. Ces informations peuvent être particulièrement pertinentes pour gérer les doublons potentiels.

N.B.

Dans chaque soumission, la date de réception des informations les plus récentes, le numéro d'identification de cas unique mondial et l'identifiant de l'expéditeur sont requis.

Lorsque des informations significatives supplémentaires sont reçues pour un cas précédemment soumis, le délai de soumission d'un rapport de suivi recommence à partir de la date de réception des informations de suivi pertinentes.

Informations non significatives

En revanche, un rapport de suivi qui contient des informations non significatives ne nécessite pas d'être soumis en tant qu'ICSR. Cela peut se référer, par exemple, à des changements mineurs de certaines dates sans implication pour l'évaluation ou la soumission du cas, ou à des corrections d'erreurs typographiques dans la version précédente du cas.

Un jugement médical doit être appliqué car un changement de la date de naissance peut constituer une modification significative (par exemple, avec des implications sur les informations d'âge du patient). De même, un changement du statut d'un code/terme MedDRA de courant à non courant, en raison d'un changement de version de MedDRA, peut être considéré comme un changement non significatif tant que ce changement n'a pas d'impact sur le contenu médical d'un cas.

N.B.

Toute tentative de collecte d'éléments de données manquants et d'obtention d'informations de suivi doit être documentée et conservée dans les registres du détenteur de la DE.

Niveaux de priorité pour le suivi :

Priorité 1 :

Une attention particulière doit être accordée aux cas graves inattendus ainsi qu'aux cas graves associés à des événements susceptibles de nécessiter une action réglementaire ou corrective. Cela inclut, par exemple, les cas impliquant des médicaments suspectés d'être falsifiés ou contrefaits, des défauts de qualité présumés, des erreurs médicamenteuses, une absence ou manque d'efficacité thérapeutique, des situations d'abus, de mésusage ou encore d'exposition professionnelle.

Les MPVI graves sont toujours considérés comme prioritaires 1.

Priorité 2 :

Cas **graves attendus** ainsi que cas **non graves** associés à des événements susceptibles de nécessiter une action réglementaire ou corrective, tels que : médicaments suspectés d'être falsifiés ou

contrefaits, défauts de qualité présumés, erreurs médicamenteuses, absence ou manque d'efficacité, abus, utilisation hors AMM (off-label), mésusage ou exposition professionnelle.

Priorité 3 :

Cas **non graves** (attendus ou inattendus) ne présentant pas de lien avec des événements nécessitant une action particulière.

6.1.1.4. Confirmation Médicale

Un consommateur peut fournir des documents médicaux (par exemple, données de laboratoire ou autres tests) qui confirment la survenue d'une réaction indésirable suspectée et qui indiquent qu'un professionnel de la santé identifiable suspecte une relation causale entre un produit pharmaceutique et la réaction indésirable signalée. De même, un rapport peut être notifié par un patient, un ami, un parent ou un soignant du patient ayant une qualification médicale. Dans ces situations, les informations signalées sont considérées comme médicalement confirmées.

De la même manière, lorsqu'une ou plusieurs réactions indésirables suspectées initialement signalées par un consommateur sont ensuite confirmées par un professionnel de la santé, l'ICSR doit être considéré comme médicalement confirmé.

6.1.1.5. Codage MedDRA :

Le Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementaires (MedDRA) doit être utilisé au niveau du terme le plus bas (LLT) dans les ICSR.

Le terme LLT de MedDRA correspondant le plus fidèlement à l'information rapportée doit être attribué à la ou aux réactions indésirables suspectées identifiées, conformément aux recommandations applicables figurant dans la dernière version du Guide d'utilisation de MedDRA. Lorsque des termes MedDRA sont utilisés, le numéro de version de MedDRA doit être précisé.

6.1.1.6. Évaluation de la Gravité

Une **réaction indésirable grave** correspond à tout événement médical indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne :

- la mort,
- met la vie en danger,
- nécessite une hospitalisation ou prolonge une hospitalisation existante,
- entraîne une incapacité ou un handicap important ou persistant,
- ou constitue une anomalie congénitale / un malformation à la naissance.

Les **caractéristiques ou conséquences** doivent être prises en compte **au moment de la survenue de la réaction** pour déterminer son caractère grave. Par exemple, l'expression « mettant la vie en danger » se réfère à une réaction au cours de laquelle le patient **était réellement en danger de mort au moment de la réaction**, et non à une réaction qui **aurait pu** entraîner la mort **dans un scénario hypothétique si elle avait été plus sévère**.

Un jugement médical doit être exercé pour décider si d'autres situations doivent être considérées comme graves. Certains événements médicaux peuvent mettre en danger le patient ou nécessiter une intervention pour prévenir l'une des caractéristiques/conséquences ci-dessus. Ces événements médicaux importants doivent être considérés comme graves.

Une **liste des termes IME (Important Medical Events)** (disponible sur le site web de l'EMA) vise à faciliter la classification des réactions indésirables suspectées, l'analyse des données agrégées et l'évaluation des ICSR dans le cadre des activités de pharmacovigilance. La liste IME est destinée à des fins d'orientation uniquement pour les parties prenantes qui souhaitent l'utiliser pour leurs activités de pharmacovigilance. Elle est régulièrement mise à jour conformément à la dernière version de MedDRA.

6.1.1.7. Évaluation de la Causalité

Le degré de relation suspectée de chaque produit pharmaceutique avec chaque réaction indésirable signalée doit être présenté de manière structurée dans l'ICSR.

L'évaluation de la causalité peut être exprimé par plusieurs sources, notamment le déclarant, le CNPM ou le détenteur de la DE, en s'appuyant sur une ou plusieurs méthodes validées.

Les méthodes d'évaluation de la causalité recommandées sont :

- La méthode OMS-UMC (Organisation mondiale de la santé - Centre de surveillance d'Uppsala)
- La méthode française d'imputabilité
- La méthode OMS-AEFI (applicable aux vaccins)

6.1.1.8. Introduction des données dans la base de données

Les ICSRs valides reçus (graves et non graves) sont introduits par le CNPM dans la base de données nationale Vigiflow, un système de gestion de la pharmacovigilance basé sur le web, doté de flux de travail simplifiés et intuitifs. Ce système utilise des terminologies médicales normalisées intégrées, telles que **WHO Drug Global** et **MedDRA**.

6.1.1.9. Rapports en double

Un doublon fait référence au même cas individuel signalé par une source primaire (principale) pour décrire une ou plusieurs réactions indésirables suspectées liées à l'administration d'un ou plusieurs produits pharmaceutiques à un patient individuel à un moment donné. Ce cas individuel peut être signalé **plusieurs fois** par différents expéditeurs, par différentes voies de transmission avec des variations dans le traitement de l'information (ex. : pratiques de codage, suivi des données, gestion des informations personnelles), ce qui peut entraîner une gestion différente des informations du cas par le processeur du cas, ce qui rend difficile l'identification des cas signalés comme des doublons.

La présence de doublons dans toute base de données de pharmacovigilance peut créer des signaux trompeurs et, par conséquent, avoir un impact sur la surveillance de la sécurité et les actions réglementaires potentielles.

Exemples de causes courantes de rapports en double :

- Un consommateur et un professionnel de santé signalant le même événement indésirable.
- Plusieurs professionnels de santé impliqués dans la prise en charge d'un même patient rapportant le même événement.
- Un événement indésirable rapporté par la même source initiale à la fois au détenteur et / ou exploitant de DE et au CNPM.

- Une publication scientifique rapportant un même événement indésirable pour différents médicaments génériques.

La gestion des rapports en double implique généralement trois étapes :

- (1) Recherche/détection des doublons
- (2) Confirmation des doublons
- (3) Gestion des doublons

Détection des cas en double :

Les bases de données doivent être examinées régulièrement pour identifier les doublons. Le dépistage des doublons doit être effectué au moment de l'enregistrement d'un nouveau cas dans la base de données, c'est-à-dire soit lors de la saisie des données, soit lors de l'intégration d'une Déclaration Individuelle d'Effet Indésirable (ICSR) reçue par voie électronique.

La recherche de doublons repose généralement sur la similitude des données relatives au patient, à la réaction indésirable et au médicament suspecté. Différents critères de recherche peuvent être appropriés selon les ensembles de données traités.

Dans les systèmes de pharmacovigilance n'ayant pas à gérer un grand volume de données, un simple tableau classant les notifications par âge, sexe, médicaments suspectés/interagissants et effets indésirables peut suffire pour détecter d'éventuelles similarités.

Une recherche de doublons peut être basée sur le niveau du terme préféré (PT) de MedDRA, mais il peut être approprié de passer au terme de niveau supérieur (HLT) associé ou même au terme de groupe de niveau supérieur (HLGT).

Gestion des cas en double :

Les cas en double sont généralement gérés par un processus de fusion de deux ou plusieurs cas en un seul cas maître.

Ce processus peut consister en l'une des approches suivantes :

- Le cas maître peut être basé sur l'un des cas existants, avec des informations des autres cas en double subordonnés ajoutées, à moins que les mêmes informations, ou des informations plus précises, ne soient déjà présentes dans le cas maître (Attribution d'un cas maître),
- ou ;
- Le cas maître peut être créé comme un nouveau cas combinant les informations des cas en double subordonnés (Création d'un cas maître).

Quelle que soit l'approche choisie, le cas maître doit toujours contenir tous les numéros de référence de cas de tous les cas en double subordonnés, de manière à ce qu'ils puissent être facilement tracés. Le cas maître doit refléter les informations les plus précises et les plus à jour disponibles pour l'organisation.

Les deux concepts sont acceptables ; cependant, quelle que soit la méthode choisie, le processus doit être bien documenté.

Une gestion appropriée des dossiers doit garantir que tous les ICSR reçus pour tous les cas individuels peuvent être suivis de manière adéquate, y compris toutes les informations telles que signalées par les sources primaires, les déclarants et les expéditeurs de rapports. La « Date de première réception

du rapport de la source » et la « Date de réception des informations les plus récentes pour ce rapport » des doublons doivent rester inchangées à moins que de nouvelles informations ne soient reçues. Le narratif du cas doit refléter les informations des deux sources.

6.1.1.10. Narratif du cas

En Algérie, tous les ICSR soumis doivent être accompagnés d'un narratif de cas détaillé contenant toutes les informations détaillées concernant le cas. Les informations doivent être présentées dans un ordre chronologique logique, retraçant la chronologie de l'expérience du patient, y compris le l'évolution clinique, les mesures thérapeutiques, le résultat et les informations de suivi obtenues.

Le narratif du cas doit servir de « rapport médical » complet et autonome contenant toutes les informations cliniques et connexes pertinentes connues, y compris les caractéristiques du patient, les détails du traitement, les antécédents médicaux, l'évolution clinique des événements, les diagnostics, les réactions indésirables et leurs résultats, les résultats de laboratoire pertinents (y compris les valeurs normales) et toute autre information qui soutient ou réfute les réactions indésirables suspectées.

En ce qui concerne l'identifiabilité du patient, les informations doivent être fournies conformément aux la loi 18-07 sur la protection des données à caractère personnel.

6.1.1.11. Détection de signal

Lorsque l'ICSR est stocké dans la base de données nationale « Vigiflow », il est disponible pour la détection de signal et les analyses de qualité des données après recodage et détection des doublons.

6.1.1.12. Évaluation de la balance bénéfice/risque

Des événements/observations peuvent survenir en relation avec un produit pharmaceutique autorisé, ce qui peut avoir des impacts majeurs sur l'équilibre bénéfice-risque du produit et/ou sur les patients ou la santé publique.

Ils peuvent nécessiter une attention urgente de l'autorité compétente et pourraient justifier une action réglementaire rapide et une communication aux patients et aux professionnels de la santé.

Ces nouvelles données importantes doivent être considérées comme des **problèmes de sécurité émergents**. Elles doivent être **notifiées au CNPM** ; ceci s'ajoute à la soumission de l'ICSR lorsque le problème de sécurité émergent fait référence à un **cas individuel** d'effets indésirables suspectés.

6.1.1.13. Communication de sécurité concernant les ICSR

Objectifs de la communication de sécurité des ICSR :

- Fournir des informations opportunes et fondées sur des preuves concernant l'utilisation sûre et efficace des médicaments ;
- Faciliter les changements dans les pratiques de soins de santé (y compris les pratiques d'automédication) si nécessaire ;
- Changer les attitudes, les décisions et les comportements en relation avec l'utilisation des médicaments;
- Soutenir le comportement de minimisation des risques ;
- Faciliter les décisions éclairées sur l'utilisation rationnelle des médicaments. En plus de ce qui précède, une communication de sécurité efficace et de haute qualité peut renforcer la confiance du public dans le système réglementaire.

Moyens de communication de sécurité

- Communication directe aux professionnels de la santé (DHPC)
- Matériels de communication du CNPM et MS destinés aux professionnels de la santé
- Documents en langage clair pour les patients et le grand public
- Communication de presse
- Site web
- Médias sociaux et autres communications en ligne
- Bulletins et newsletters
- Communication inter-autorités
- Réponse aux demandes du public
- Autres moyens de communication, tels que les publications dans des revues scientifiques et des revues d'organismes professionnels.

6.1.2. Soumission des ICSR

6.1.2.1. Réception des ICSR

Les détenteurs de la DE ont l'obligation de notifier au Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM) tout cas de réaction indésirable suspectée lié à l'utilisation de leurs produits survenant en Algérie (c'est-à-dire les ICSRs nationaux)

Conformément aux exigences nationales en vigueur, **la soumission des ICSRs par l'industrie pharmaceutique doit se faire exclusivement via la plateforme nationale de e-Reporting**, mise en place par le CNPM.

Accès à la plateforme:

Pour obtenir un accès, le détenteur et / ou exploitant de DE doit adresser une **demande officielle au CNPM**, signée par le pharmacien directeur technique et/ou le QPPV/RPV, et accompagnée des informations suivantes :

- **Nom long** de l'entreprise (**Long name**)
- **Nom court** de l'entreprise (**Short name**)
- Identifiant de l'expéditeur (**Sender Identifier**)
- **Organisation d'expéditeur (Organisation identifier)**
- **Coordonnées de trois utilisateurs désignés** pour accéder à la plateforme, en précisant :
 - **Nom et prénom**
 - **Adresse e-mail professionnelle (distincte pour chaque utilisateur)**

Après vérification et validation des informations, le CNPM attribuera des **identifiants d'accès sécurisés** aux utilisateurs désignés.

Rappels importants

- Les ICSRs doivent être soumis conformément aux formats **E2B(R2/R3)**, ou saisie manuellement par l'entreprise sur la plateforme .
- Les détenteurs et / ou exploitants de DE sont tenus de veiller à la **qualité, l'exhaustivité et la ponctualité** des rapports soumis.
- Toute **modification des utilisateurs désignés** doit faire l'objet d'une demande officielle de mise à jour auprès du CNPM.

Modalités de soumission :

- Les ICSR doivent être soumis électroniquement sous forme de données structurées au format XML E2B (R2) ou E2B (R3).
- Pour les entreprises qui ne disposent pas d'une base de données capable de générer des fichiers XML au format E2B (R2) ou E2B (R3), les ICSRs peuvent être saisis manuellement via le module de saisie manuelle des données disponible sur la plateforme.
- La plateforme e-Reporting garantit une transmission électronique sécurisée, assurant une traçabilité complète des cas soumis. Elle permet l'envoi en temps réel des rapports transmis par les entreprises pharmaceutiques vers Vigiflow.
- Chaque ICSR doit contenir les **informations minimales requises**, notamment :
 - Un patient identifiable;
 - Un notificateur identifiable (source du rapport) ;
 - Un ou plusieurs médicaments suspectés ;
 - Un ou plusieurs effets indésirables suspectés ;
 - Des données cliniques pertinentes, y compris l'évolution du cas.

Les modalités détaillées de soumission des ICSRs via la plateforme e-Reporting sont expliquées dans le **Manuel de l'utilisateur pour la plateforme de l'e-Reporting de l'industrie pharmaceutique**, disponible sur le site officiel du **Centre National de Pharmacovigilance et de Matériorigilance (CNPM)**. Ce manuel fournit des instructions pas à pas concernant l'accès à la plateforme, la saisie des cas, ainsi que le format et les exigences techniques des fichiers soumis.

6.1.2.2. Délais de soumission des ICSR

Le délai de déclaration d'un ICSR valide commence dès que les informations contenant les critères de déclaration minimaux ont été portées à l'attention de tout personnel du détenteur de la DE, y compris les représentants médicaux et les sous-traitants. Cette date doit être considérée comme le jour zéro.

Lorsque des informations significatives supplémentaires sont reçues pour un cas précédemment signalé, le délai de déclaration recommence pour la soumission d'un rapport de suivi à partir de la date de réception des informations de suivi pertinentes.

ICSRs graves	Les ICSR graves valides doivent être signalés au CNPM par les détenteurs de la DE dans un délai de 15 jours à compter de la date de réception des rapports.
ICSRs non graves	Les ICSR non graves valides doivent être signalés au CNPM par les détenteurs de la DE dans un délai de 90 jours à compter de la date de réception des rapports.
Situations particulières	Dans certaines situations exceptionnelles, notamment pour les médicaments ou vaccins autorisés dans le cadre de procédures d'autorisation dérogatoire ou accélérée (ex : Emergency Use Listing – EUL), des délais spécifiques de notification doivent être respectés.

	Les détenteurs de la DE sont tenus de signaler : • Tout effet indésirable grave dans un délai maximal de 24 heures à compter de la prise de connaissance. • Tout effet indésirable non grave dans un délai ne dépassant pas 7 jours. • Le rapport final validé doit être soumis dans un délai n'excédant pas 15 jours. Ces exigences visent à garantir une surveillance renforcée et réactive des produits bénéficiant d'un accès anticipé au marché dans un contexte d'urgence sanitaire.
--	--

6.1.3. Modification du rapport

Il peut y avoir des cas où un ICSR déjà soumis doit être modifié, par exemple lorsque, après un examen interne ou selon l'avis d'un expert, certains éléments ont été corrigés (tels que les termes d'événement/réaction indésirable, la gravité, les critères de gravité ou l'évaluation de la causalité) mais sans réception de nouvelles informations qui justifieraient la soumission d'un rapport de suivi.

Il en serait de même lorsque des documents mentionnés dans un ICSR, des traductions ou des articles de littérature sont demandés par le CNPM et sont ensuite envoyés en pièces jointes conformément à l'ICH E2B(R3). Ces soumissions sont considérées comme des modifications de rapports.

Les modalités détaillées de modification des ICSRs via la plateforme e-Reporting sont expliquées dans le **Manuel de l'utilisateur pour la plateforme de l'e-Reporting de l'industrie pharmaceutique**, disponible sur le site officiel du **Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM)**.

6.1.4. Annulation du rapport

Dans certaines circonstances exceptionnelles, un rapport de cas déjà transmis peut nécessiter un retrait. Cette action est réservée aux situations où le rapport a été soumis de manière erronée ou en double, ou encore lorsqu'une erreur critique de saisie rend les données invalides.

Il est important de noter que cette opération ne doit pas être utilisée comme un mécanisme pour modifier les informations d'un rapport. Toute mise à jour des données doit se faire via un rapport de suivi (Follow-up).

Toute annulation d'un rapport doit impérativement être notifiée au CNPM, car les données qu'il contient peuvent avoir déjà été intégrées dans l'analyse de sécurité menée par le Centre.

Les modalités précises relatives à l'annulation d'un rapport sont décrites dans le *Manuel de l'utilisateur pour la plateforme du eReporting de l'industrie pharmaceutique*, disponible sur le site officiel du Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM).

Le rapport annulé doit être conservé dans la base de données de pharmacovigilance de l'expéditeur à des fins d'audit.

6.1.5. Situations spéciales

6.1.5.1. Utilisation d'un produit pharmaceutique pendant la grossesse ou l'allaitement

Ces cas doivent être signalés comme suit :

a. Si l'enfant/fœtus présente des réactions indésirables suspectées (autres que l'avortement spontané précoce/décès fœtal) :

- Lorsque l'enfant ou le fœtus, exposé à un ou plusieurs produits pharmaceutiques par l'intermédiaire de ses parents, présente une ou plusieurs réactions indésirables suspectées autres que l'avortement spontané précoce/décès fœtal, les informations sur les parents et l'enfant/fœtus doivent être fournies dans le même rapport.
- Le cas est appelé « rapport parent-enfant/fœtus ».
- Les caractéristiques du patient s'appliquent uniquement à l'enfant/fœtus.
- Les caractéristiques concernant la mère ou le père, qui était la source de l'exposition au produit pharmaceutique suspect, doivent être saisies dans le cadre des informations concernant le parent.
- Si les deux parents sont la source du ou des médicaments suspects, les informations structurées sur le parent dans le cas doivent refléter les caractéristiques de la mère ; les informations concernant le père doivent être fournies dans le narratif avec toutes les autres informations pertinentes.

b. Si le parent et l'enfant/fœtus présentent des réactions indésirables suspectées :

Lorsque le parent et l'enfant/fœtus exposé présentent des réactions indésirables suspectées autres que l'avortement spontané précoce/décès fœtal, deux rapports distincts, c'est-à-dire un pour le parent (mère ou père) et un pour l'enfant/fœtus, doivent être créés.

Les deux rapports doivent être liés.

c. Si aucune réaction n'affecte l'enfant/fœtus :

Lorsqu'aucune réaction n'est signalée pour l'enfant/fœtus exposé, le rapport parent-enfant/fœtus ne s'applique pas.

Un Rapport Individuel de Cas de Sécurité est soumis dans les situations suivantes d'exposition maternelle telles que :

- Rapports d'anomalies congénitales ou de retard de développement chez le fœtus ou l'enfant
- Rapports de décès fœtal et d'avortement spontané
- Rapports de réactions indésirables suspectées chez le nouveau-né qui sont classées comme graves
- Exposition maternelle avec d'autres Réactions Indésirables Médicamenteuses
- Exposition maternelle à des produits pharmaceutiques contre-indiqués pendant la grossesse

Sauf demande de CNPM, d'autres cas, tels que les rapports d'interruption thérapeutique de grossesse sans information sur la malformation congénitale, les rapports d'exposition pendant la grossesse sans

données sur le résultat, ou les rapports ayant un résultat normal ne doivent pas être soumis en tant qu'ICSR car il n'y a pas de réaction indésirable suspectée. Ces données sont reflétées dans la section spécifiée du PBRER.

d. Si une fausse couche ou un avortement spontané précoce est signalé :

Lorsqu'une fausse couche ou un avortement spontané précoce est signalé, seul un rapport parental est applicable avec les caractéristiques du patient à fournir pour la **mère**.

Cependant, si le produit pharmaceutique suspect a été pris par le père, cette information doit également être enregistrée.

6.1.5.2. Utilisation d'un produit pharmaceutique dans une population pédiatrique ou gériatrique

La collecte d'informations de sécurité dans la population pédiatrique ou gériatrique est importante. Des efforts raisonnables doivent donc être faits pour obtenir et soumettre l'âge ou le groupe d'âge du patient lorsqu'un cas est signalé par un professionnel de la santé ou un consommateur afin de pouvoir identifier les signaux de sécurité potentiels spécifiques à une population particulière.

6.1.5.3. Rapports de surdosage, d'abus, de mésusage, d'erreur médicamenteuse ou d'exposition professionnelle

Les rapports sans réaction indésirable suspectée associée ne doivent pas être soumis en tant qu'ICSR. Ils doivent être enregistrés dès qu'ils sont connus et pris en compte dans les rapports périodiques de sécurité, le cas échéant.

Lorsque ces rapports constituent des problèmes de sécurité ayant un impact sur l'équilibre bénéfice-risque des produits pharmaceutiques, ils doivent être notifiés au CNPM.

Les rapports associés à des réactions indésirables suspectées doivent être soumis. Ils doivent faire l'objet d'un suivi systématique pour s'assurer que les informations sont aussi complètes que possible en ce qui concerne les symptômes, le nom du produit pharmaceutique suspecté, les résultats, le contexte de survenue (par exemple, erreur de prescription, d'administration, de dispensation, de posologie, indication ou population non autorisée, etc.).

6.1.5.4. Manque d'efficacité thérapeutique

Les rapports de manque d'efficacité thérapeutique doivent être collectés et enregistrés lorsqu'ils sont notifiés et suivis s'ils sont incomplets. Ils ne doivent normalement pas être soumis en tant qu'ICSR s'il n'y a pas de réaction indésirable suspectée associée, mais ils doivent être discutés dans les rapports périodiques de sécurité, le cas échéant.

Dans certaines circonstances, les notifications de manque d'efficacité thérapeutique sans effets indésirables suspectés peuvent devoir être soumises dans un délai de 15 jours. C'est le cas, par exemple, des produits pharmaceutiques utilisés dans des situations critiques ou pour le traitement de maladies potentiellement mortelles, des vaccins et des contraceptifs. Cela ne s'applique pas si le notificateur a spécifiquement indiqué que l'issue était due à l'évolution de la maladie et n'était pas liée au produit pharmaceutique.

L'exigence de soumettre ces rapports spécifiques de manque d'efficacité ne s'applique pas lorsque la notification est survenue dans le cadre d'une étude d'efficacité post-autorisation non interventionnelle. Ceci est dû au fait qu'ils se réfèrent au critère d'évaluation principal de l'étude.

Un jugement clinique doit être exercé pour déterminer si les cas de manque d'efficacité thérapeutique sont admissibles à une soumission en tant qu'ICSR. Par exemple, un rapport signalant un manque d'efficacité d'un antibiotique dans une situation potentiellement mortelle, alors que ce médicament n'était en réalité pas approprié pour l'agent infectieux en cause, ne doit pas être soumis. En revanche, un rapport concernant une infection potentiellement mortelle attribuée à l'émergence d'une souche nouvellement résistante d'une bactérie auparavant sensible doit être soumis en tant qu'ICSR dans un délai de 15 jours.

Pour les vaccins, les cas de manque d'efficacité prophylactique doivent être soumis en tant qu'ICSR, en particulier en vue de mettre en évidence des signaux potentiels de réduction de l'immunogénicité dans un sous-groupe de vaccinés, d'immunité décroissante ou de remplacement de souche. En ce qui concerne ce dernier point, il est considéré que les cas de manque d'efficacité prophylactique signalés spontanément par un professionnel de la santé peuvent constituer un signal de remplacement de souche. Un tel signal peut nécessiter une action rapide et une enquête plus approfondie par le biais d'études de sécurité post-autorisation, le cas échéant.

6.1.5.5. Rapports de réactions indésirables suspectées publiés dans la littérature médicale

En ce qui concerne la soumission électronique des ICSR publiés dans la littérature médicale, les points suivants s'appliquent :

- Les références bibliographiques doivent être incluses dans l'élément de données « Référence(s) littéraire(s) » selon la Convention de Vancouver (connue sous le nom de « style Vancouver »), élaborée par le Comité International des Rédacteurs de Revues Médicales.
- Un résumé complet de l'article doit être fourni dans le « narratif du cas », y compris évolution clinique, les mesures thérapeutiques, le résultat et les informations pertinentes supplémentaires.
- Sur demande du CNPM, pour un examen de sécurité spécifique, une traduction complète et une copie de l'article de littérature pertinent doivent être fournies par le détenteur et / ou exploitant de DE qui a transmis le rapport initial, en tenant compte des restrictions de droits d'auteur.
- La version électronique du document (c'est-à-dire l'article de la revue et une copie de la traduction, le cas échéant) doit être jointe à l'ICSR dans l'élément de données C.4.r.2 « Documents inclus ».
- Si l'article et/ou la traduction ne sont pas fournis au moment de la soumission de l'ICSR, **les pièces jointes peuvent être transmises séparément.** Dans ce cas, la **fiche ICSR d'origine, accompagnée de toutes les informations médicales identiques saisies dans les éléments de données E2B(R3),** devra être **retransmise en tant que rapport "modifié"**. Toutefois, si **de nouvelles informations supplémentaires** sont fournies, alors **la fiche ICSR avec la pièce jointe** devra être **transmise en tant que rapport de suivi.**

Outre les réactions indésirables suspectées résultantes, un terme MedDRA LLT approprié correspondant le plus étroitement à la description du surdosage, de l'abus, de l'utilisation hors AMM, du mésusage, de l'erreur médicamenteuse ou de l'exposition professionnelle signalés doit être spécifié dans la section ICH-E2B « Réactions/Événements ». Cela doit être fait conformément aux recommandations applicables données dans la dernière version du Guide pour les utilisateurs de MedDRA.

- **De manière générale**, toute information pertinente concernant le médicament impliqué dans le cas doit être codée et documentée.
- le champ de données « nom du produit pharmaceutique » doit être rempli conformément aux informations signalées par la source primaire (principale).
- le champ de données « Informations supplémentaires sur le médicament » peut être utilisé pour spécifier toute information supplémentaire pertinente pour le cas (par exemple, surdosage, erreur médicamenteuse, mésusage, abus, exposition professionnelle, utilisation hors AMM). Ce champ de données peut également être utilisé pour fournir des informations supplémentaires concernant l'indication du médicament non couvertes dans le champ de données « Indication d'utilisation dans le cas ».
- Un terme MedDRA approprié doit être fourni pour la caractérisation du médicament dans le champ de données « Réaction/événement dans la terminologie MedDRA (Terme de niveau le plus bas) » ainsi que la réaction indésirable suspectée résultante. Le cas échéant, le champ de données « Diagnostic/syndrome de l'expéditeur et/ou reclassification de la réaction/événement » doit être complété par une justification fournie dans le champ de données « Commentaires de l'entreprise ».
- Si la source primaire (principale) n'a pas fourni de déclaration explicite concernant le surdosage, l'erreur médicamenteuse, le mésusage, l'abus, l'exposition professionnelle ou l'utilisation hors AMM, qui se transposerait clairement en un terme MedDRA dans le champ de données « Réaction/événement dans la terminologie MedDRA (Terme de niveau le plus bas) », mais qu'il y a une suggestion dans le contexte de la description du déroulement clinique, l'expéditeur peut fournir cette information dans le champ de données « Diagnostic de l'entreprise et/ou reclassification de la réaction/événement » avec une justification fournie dans l'élément de données « Commentaires de l'entreprise ». Le cas doit être suivi pour obtenir des informations supplémentaires.

6.1.5.6. Réactions indésirables suspectées liées à un défaut de qualité ou à des produits pharmaceutiques falsifiés

Défaut de qualité

Lorsqu'un rapport de réactions indésirables suspectées est associé à un défaut de qualité suspecté ou confirmé d'un produit pharmaceutique, le terme MedDRA LLT correspondant le plus étroitement au problème de qualité du produit doit être ajouté à la ou aux réactions indésirables suspectées observées, conformément aux recommandations applicables données dans la dernière version du Guide pour les utilisateurs de MedDRA.

Le champ de données « Informations supplémentaires sur le médicament » doit être utilisé pour spécifier toute information supplémentaire pertinente pour le cas (par exemple, au-delà de la date de péremption, lot testé et jugé conforme/non conforme aux spécifications). Ce champ de données peut également être utilisé pour fournir des informations supplémentaires concernant l'indication du médicament non couvertes dans l'élément de données « Indication d'utilisation dans le cas ».

Un terme MedDRA approprié doit être fourni pour la caractérisation du médicament dans le champ de données « Réaction/événement dans la terminologie MedDRA (Terme de niveau le plus bas) » ainsi que la réaction indésirable suspectée résultante.

Le cas échéant, l'élément de données « Diagnostic l'entreprise et/ou reclassification de la réaction/événement » doit être complété par une justification fournie dans l'élément de données « Commentaires de l'expéditeur ».

Il est recommandé de spécifier dans le narratif du cas si des informations sur le numéro de lot ont été demandées, lorsqu'elles sont manquantes dans l'ICSR initialement soumis.

Produits pharmaceutiques falsifiés

Lorsqu'un rapport de réactions indésirables suspectées est associé à un excipient, une substance active ou un produit pharmaceutique falsifié suspecté ou confirmé, le terme MedDRA LLT correspondant le plus étroitement aux informations signalées doit être ajouté à la ou aux réactions indésirables suspectées observées, conformément aux recommandations applicables données dans la dernière version du Guide pour les utilisateurs de MedDRA.

Des informations sur le produit pharmaceutique, la ou les substances actives ou l'excipient suspectés doivent également être fournies.

- En principe général, les caractéristiques supplémentaires liées aux médicaments qui sont pertinentes pour le cas doivent être codées et des informations supplémentaires relatives au produit pharmaceutique falsifié fournies en texte libre.
- Le nom de spécialité pharmaceutique doit être renseigné conformément aux informations fournies par la source primaire (principale).
- Le champs de données « Informations supplémentaires sur le médicament » doit être utilisé pour spécifier toute information supplémentaire pertinente pour le cas (par exemple, médicament falsifié, médicament acheté sur Internet). Cet élément de données peut également être utilisé pour fournir des informations supplémentaires concernant l'indication du médicament non couvertes dans l'élément de données « Indication d'utilisation dans le cas ».
- Un terme MedDRA approprié doit être fourni pour la caractérisation du médicament dans le champ de données « Réaction/événement dans la terminologie MedDRA (Terme de niveau le plus bas) » ainsi que la réaction indésirable suspectée résultante.
- Le cas échéant, le champ de données « Diagnostic de l'entreprise et/ou reclassification de la réaction/événement » doit être complété par une justification fournie dans l'élément de données « Commentaires de l'entreprise ».
- Si de nouvelles informations sont reçues pour confirmer que le produit n'est pas une contrefaçon, l'élément de données « Informations supplémentaires sur le médicament » doit être modifié de manière appropriée dans un suivi.

- Si le produit est confirmé comme une contrefaçon, le code MedDRA approprié doit être utilisé dans le champ de données « Diagnostic de l'entreprise » avec une justification fournie dans le champ de données « Commentaires de l'entreprise » et des informations doivent être fournies dans le narratif du cas.

6.1.5.7. Transmission suspectée d'un agent infectieux via un produit pharmaceutique

Le codage d'une transmission suspectée d'un agent infectieux via un produit pharmaceutique doit être effectué conformément à la dernière version du Guide pour les utilisateurs de MedDRA.

De plus, si l'agent infectieux est spécifié dans le rapport, le terme MedDRA LLT correspondant le plus étroitement à l'agent infectieux doit également être inclus dans l'ICSR.

Le terme MedDRA approprié doit être fourni dans le champ de données « Réaction/événement dans la terminologie MedDRA (Terme de niveau le plus bas) ».

6.1.5.8. Rapports de réactions indésirables suspectées provenant de systèmes de collecte de données organisés et d'autres systèmes

Les rapports individuels provenant d'études post-autorisation doivent contenir des informations sur le type d'étude, le nom de l'étude et le numéro d'étude du promoteur ou le numéro d'enregistrement de l'étude. Ces informations doivent être fournies dans la section **A.2.3** « Study Identification » de l'ICH E2B(R2) ou la Section **C.5** « Study Identification » de l'ICH E2B(R3).

Tous les ICSR provenant de systèmes de collecte de données organisés et d'autres systèmes doivent être soumis au CNPM.

Les règles de soumission suivantes pour les ICSR doivent être appliquées en fonction de :

- Le type de système de collecte de données, et
 - Si le produit pharmaceutique suspecté fait partie du champ d'application du système de collecte de données.
- **Pour tous les programmes de soutien aux patients, les études non interventionnelles avec collecte de données primaires auprès des consommateurs et des professionnels de la santé, et pour certaines utilisations compassionnelles ou nominatives où les événements indésirables sont activement recherchés :**

a) Lorsque la réaction indésirable est suspectée d'être liée au moins au produit pharmaceutique étudié (ou fourni) :

- Le rapport doit être considéré comme sollicité.
- Le champ de données ICH E2B(R2) **A.1.4 « Type de rapport »** doit être renseigné avec la valeur « Rapport d'étude ». Le champ de données **A.2.3.3 « Type d'étude dans laquelle la ou les réactions/événements ont été observés »**, selon ICH E2B(R2), doit être renseigné avec la valeur 'Autres études' ou 'Utilisation individuelle par le patient'
- Le champ de données ICH E2B(R3) **C.1.3 « Type de rapport »** doit être renseigné avec la valeur « **Rapport d'étude** ».

Le champ de données C.5.4 « **Type d'étude dans laquelle la(les) réaction(s)/événement(s) ont été observé(e)s** » doit être renseigné avec la valeur « **Autres études** » ou « **Utilisation individuel par patient** ».

b) Lorsque la réaction indésirable est seulement suspectée d'être liée à un produit pharmaceutique qui ne fait pas partie du champ d'application du système de collecte de données organisé et qu'il n'y a pas d'interaction avec le produit pharmaceutique étudié (ou fourni) :

- Le rapport doit être considéré comme un rapport spontané ; en tant que tel, il transmet la suspicion de la source primaire (principale) ;

- L'élément de données ICH E2B(R2) A.1.4 « Type de rapport » doit être renseigné avec la valeur « Spontané ». L'élément de donnée ICH E2B(R3) C.1.3 « **Type de rapport** » doit être renseigné avec la valeur « **Spontané** ».

➤ **Pour certaines utilisations compassionnelles ou nominatives où la déclaration des événements indésirables n'est pas sollicitée :**

- Le rapport doit être considéré comme un rapport spontané ; en tant que tel, il transmet la suspicion de la source primaire (principale) ;

- L'élément de données ICH E2B(R2) A.1.4 « Type de rapport » doit être renseigné avec la valeur « Spontané ». L'élément de donnée ICH E2B(R3) C.1.3 « **Type de rapport** » doit être renseigné avec la valeur « **Spontané** ».

➤ **Pour les essais cliniques et lorsque la réaction indésirable est seulement suspectée d'être liée à un produit pharmaceutique non expérimental (ou un autre produit pharmaceutique qui ne fait pas partie du champ d'application de l'essai clinique) et qu'il n'y a pas d'interaction avec le produit pharmaceutique expérimental :**

- Le rapport doit être considéré comme un rapport spontané ; en tant que tel, il transmet la suspicion de la source primaire (principale)

- L'élément de données ICH E2B(R2) A.1.4 « Type de rapport » doit être renseigné avec la valeur « Spontané ». L'élément de donnée ICH E2B(R3) C.1.3 « **Type de rapport** » doit être renseigné avec la valeur « **Spontané** ».

6.1.5.9. Réception des informations minimales manquantes

Lorsque des informations minimales manquantes ont été obtenues concernant un ICSR non valide, les règles suivantes doivent être appliquées :

- La date à laquelle le rapport a été reçu pour la première fois de la part du déclarant doit correspondre à la date de réception de l'ICSR initial non valide.

- La date de réception des informations les plus récentes pour ce rapport doit correspondre à la date à laquelle les quatre critères minimaux requis pour la validation de l'ICSR sont devenus disponibles.

- Une clarification doit être fournie dans le narratif du cas indiquant que certains des quatre éléments étaient manquants dans le rapport initial ;

- Comme pour tout cas soumis, le suivi de la conformité est effectué en fonction de la date de réception des informations les plus récentes pour ce rapport.

6.2. Considérations pratiques

Cette section met en évidence les exigences spécifiques de l'Algérie en ce qui concerne la collecte, la gestion et la déclaration des rapports de réactions indésirables suspectées (graves et non graves) associés aux produits pharmaceutiques à usage humain autorisés en Algérie, indépendamment de leurs conditions d'utilisation.

En ce qui concerne les essais cliniques de phase I, II et III, les déclarations doivent être effectuées auprès du CNPM, en utilisant le formulaire spécifique validé, et non via la plateforme d'e-reporting.

6.2.1. Rôles et responsabilités des détenteur et / ou exploitant de DE :

- Collecte des ICSRs
- Déclaration et soumission des ICSR au CNPM via la plateforme de e-Reporting
- Qualité et archivage
- Documentation des ICSR
- Vérification des doublons
- Confirmation médicale (pour les rapports des consommateurs)
- Codage MedDRA et conformité
- Coordonner la communication et l'échange d'informations avec le processus de gestion des problèmes de sécurité émergents, et préparer les tableaux récapitulatifs collectifs à intégrer dans le PBRER.
- Les rapports présentant des problèmes (utilisation hors AMM, mésusage, abus, erreur médicamenteuse, etc.) doivent être résumés dans le PBRER.

6.2.2. Rôles et responsabilités du CNPM :

- Le CNPM doit mettre en place un système de collecte et d'enregistrement des rapports non sollicités et sollicités de réactions indésirables suspectées qui surviennent sur son territoire et qui sont portés à son attention par les professionnels de la santé, les consommateurs ou les détenteurs de la DE. Dans ce contexte, le CNPM doit établir des procédures pour collecter et enregistrer tous les rapports de réactions indésirables suspectées qui surviennent sur son territoire. Les principes généraux ainsi que les modalités de déclaration doivent être appliqués à ces rapports.
- Les données et documents de pharmacovigilance relatifs aux patients (en particulier les rapports individuels de sécurité, ICSRs, etc.) doivent être conservés aussi longtemps que la DE existe, et au moins 10 ans après la cessation de DE. Toutefois, lorsque la législation nationale l'exige, ces documents doivent être conservés pendant une période plus longue.
- Le CNPM doit prendre toutes les mesures appropriées pour encourager les professionnels de la santé et les consommateurs à signaler les réactions indésirables suspectées.
- Le CNPM doit faciliter la déclaration des réactions indésirables suspectées au moyen de systèmes de déclaration alternatifs simples, accessibles aux professionnels de la santé et aux consommateurs, en plus des formats basés sur le web. Les informations sur les différentes façons de signaler les réactions indésirables suspectées liées aux produits pharmaceutiques doivent être rendues publiques, y compris au moyen de portails web nationaux sur les médicaments (sites web officiels). Pour accroître la sensibilisation aux systèmes de déclaration, les organisations représentant les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent être impliquées, le cas échéant.

• Le CNPM doit développer des formulaires structurés standard basés sur le web et une application mobile, le cas échéant, pour la déclaration des réactions indésirables suspectées par les professionnels de la santé et les consommateurs afin de collecter des informations harmonisées pertinentes pour l'évaluation des réactions indésirables suspectées sur l'ensemble du territoire Algérien, y compris les erreurs associées à l'utilisation des produits pharmaceutiques.

• En **présence de motifs dûment justifiés liés aux activités de pharmacovigilance sur le territoire national**, le CNPM peut imposer aux détenteurs de l'autorisation d'exploitation (DE) des obligations supplémentaires concernant la notification des réactions indésirables suspectées.

• En **sa qualité de participant au Programme de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments**, le CNPM transmet au Centre collaborateur de l'OMS l'ensemble des réactions indésirables suspectées survenues en Algérie.

6.2.3. Échange électronique d'informations de sécurité :

Pour la classification, la description, la récupération, la présentation, l'évaluation de la balance bénéfice-risque, l'échange électronique et la communication des informations de pharmacovigilance et de produits pharmaceutiques, le CNPM et les détenteurs de la DE doivent appliquer les « terminologies internationalement agréées » et les « formats et normes internationalement agréés » ci-après.

Pour la classification, la description, la récupération, la présentation, l'évaluation de la balance bénéfice-risque, l'échange électronique et la communication des informations de pharmacovigilance et de produits pharmaceutiques, le CNPM ainsi que les détenteurs de la DE sont tenus d'appliquer obligatoirement les « terminologies internationalement agréées » et les « formats et normes internationalement agréés » ci-après.

Utilisation de la terminologie internationalement agréée

- **Terminologie ICH M1 – Dictionnaire médical des activités de réglementation (MedDRA) ;**
- **Terminologie définie dans la norme EN ISO 11615 :2012, Informatique de santé – Identification des médicaments (IDMP), Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les médicaments (ISO/FDIS 11615 :2012) ;**
- **Terminologie définie dans la norme EN ISO 11616 :2012, Informatique de santé – Identification des médicaments (IDMP), Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les médicaments (ISO/FDIS 11616 :2012) ;**
- **Terminologie définie dans la norme EN ISO 11238 :2012, Informatique de santé – Identification des médicaments (IDMP), Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les substances (ISO/FDIS 11238 :2012) ;**
- **Terminologie définie dans la norme EN ISO 11239 :2012, Informatique de santé – Identification des médicaments (IDMP), Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les formes pharmaceutiques, les unités de présentation et les voies d'administration (ISO/FDIS 11239 :2012) ;**

- **Terminologie définie dans la norme EN ISO 11240 :2012, Informatique de santé – Identification des médicaments (IDMP), Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange des unités de mesure (ISO/FDIS 11240 :2012).**

Utilisation des formats et normes internationalement agréés

- **ICH E2B(R2) :** Maintenance de la ligne directrice ICH sur la gestion des données de sécurité clinique : éléments de données pour la transmission des rapports individuels de sécurité des cas. Les formats ICH-E2B(R2) et ICH-E2B(R3) sont acceptés pour la transmission des ICSRs, toutefois le format ICH-E2B(R3) est **préféré** et son utilisation est encouragée.
 - Norme ICH M2 « Spécification du message pour la transmission électronique des rapports individuels de cas de sécurité ».
 - EN ISO 27953-2 :2011 Informatique de santé, Rapports individuels de cas de sécurité (ICSR) en pharmacovigilance — Partie 2 : Exigences de déclaration des produits pharmaceutiques humains pour les ICSR (ISO 27953-2 :2011) ;
 - EN ISO 11615 :2012, Informatique de santé, Identification des produits pharmaceutiques (IDMP), « Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les produits pharmaceutiques » (ISO/FDIS 11615 :2012) ;
 - EN ISO 11616 :2012, Informatique de santé, Identification des produits pharmaceutiques (IDMP), « Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les produits pharmaceutiques » (ISO/FDIS 11616 :2012) ;
 - EN ISO 11238 :2012, Informatique de santé, Identification des produits pharmaceutiques (IDMP), « Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les substances » (ISO/FDIS 11238 :2012) ;
 - EN ISO 11239 :2012, Informatique de santé, Identification des produits pharmaceutiques (IDMP), « Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les formes pharmaceutiques, les unités de présentation et les voies d'administration » (ISO/FDIS 11239 :2012) ;
 - EN ISO 11240 :2012, Informatique de santé, Identification des produits pharmaceutiques (IDMP), « Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'unités de mesure » (ISO/FDIS 11240 :2012). EN L 159/14 Journal officiel de l'Union européenne 20.6.2012
- En outre, les lignes directrices suivantes doivent être appliquées :
- Sélection des termes MedDRA : Document « Points à considérer » - La dernière version du Guide pour les utilisateurs de MedDRA approuvé par l'ICH ;
 - Groupe de travail sur la mise en œuvre de l'ICH E2B (R5) - Questions et réponses (3 mars 2005) ;
 - La ligne directrice ICH-M5 « Vocabulaire contrôlé des voies d'administration » (CHMP/ICH/175860/2005), qui fournit des termes standard pour les voies d'administration ;

- La dernière version de ces documents doit toujours être prise en compte.

6.2.4 Déclaration des cas issus des essais cliniques

Tout effet indésirable grave et inattendu (SUSAR – Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) survenant au cours d'un essai clinique doit être déclaré au Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM) conformément aux délais réglementaires (*Références: ICH E2A – Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*)

- Sans délai et au plus tard dans les sept (7) jours suivant la date à laquelle le promoteur a eu connaissance du cas, pour les effets indésirables mortels ou mettant en jeu le pronostic vital, avec transmission des informations complémentaires disponibles dans un délai supplémentaire de huit (8) jours ;
- Dans un délai maximal de quinze (15) jours calendaires pour les autres SUSARs graves.

Les effets indésirables graves attendus ainsi que les effets indésirables non graves (attendus ou inattendus) ne font pas l'objet d'une notification immédiate. Ils doivent toutefois être consignés et présentés dans le Rapport Annuel de Sécurité (DSUR) ou dans le rapport final de l'étude.

La notification au CNPM doit être effectuée au moyen du formulaire de déclaration CIOMS FORM, dûment complété et transmis par le promoteur.

7. Rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) - Rapport périodique d'évaluation des bénéfices et des risques (PBRER)

7.1 Introduction

Le rapport périodique d'évaluation du bénéfice et du risque (PBRER), précédemment connu sous le nom de rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR), est un document de pharmacovigilance destiné à fournir une évaluation du rapport bénéfice/risque d'un produit pharmaceutique à soumettre par les détenteurs d'une décision d'enregistrement à des moments définis au cours de la phase post-autorisation.

Ce chapitre fournit des orientations sur la préparation, la soumission et l'évaluation des PSUR/PBRER.

Le format et le contenu requis pour les PBRER en Algérie sont basés sur ceux des PBRERs décrits dans les bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance ainsi que sur ceux (PBRER) décrits dans la ligne directrice ICH-E2C(R2).

La "liste des dates de référence de l'UE" est adoptée dans ce guide. Par conséquent, les PBRER soumis en Algérie doivent respecter les dates et la fréquence indiquées dans la version la plus récente de cette liste, bien que l'autorité nationale compétente en pharmacovigilance puisse demander la soumission de PBRER à tout moment ou modifier, le cas échéant, la fréquence de soumission au niveau national.

Chaque détenteur d'une décision d'enregistrement est responsable de la soumission des rapports PBRER, auprès de l'ANPP et du CNPM, pour tous ses produits, une fois qu'une décision d'enregistrement a été accordée, conformément aux délais suivants :

- Dans les 70 jours calendaires suivant le DLP (data lock point) (jour 0) pour les PBRER couvrant des intervalles allant jusqu'à 12 mois (y compris des intervalles d'exactly 12 mois) ; et
- Dans les 90 jours calendaires suivant le DLP (jour 0) pour les PBRER couvrant des intervalles de plus de 12 mois ;
- Pour les PBRER exceptionnels (demandés par l'autorité nationale compétente en PV): le délai de soumission sera précisé dans la demande ; sinon, les PBRER exceptionnels seront soumis dans les 90 jours calendaires suivant le DLP.

Les délais de soumission indiqués ci-dessus ne doivent pas être dépassés.

Il convient de noter que les listes détaillées des cas individuels ne doivent pas être incluses systématiquement. Le PBRER doit se concentrer sur les informations sommaires, l'évaluation scientifique de la sécurité et l'évaluation intégrée des bénéfices et des risques.

Les obligations imposées en ce qui concerne les rapports PBRER doivent être proportionnées aux risques posés par les produits pharmaceutiques. Les rapports PBRER doivent donc être liés aux systèmes de gestion des risques d'un produit pharmaceutique.

Afin d'éviter la duplication des efforts et de hiérarchiser l'utilisation des ressources limitées, une seule évaluation pour différents produits pharmaceutiques autorisés contenant la même substance active ou la même association de substances actives est réalisée.

Dans le cadre de l'évaluation, il convient d'examiner si d'autres enquêtes doivent être menées et si une action concernant la décision d'enregistrement de produits contenant la même substance active ou la même association de substances actives, ainsi que leurs informations sur le produit, est nécessaire.

Relation entre le PBREER et le PGR

Lors de la préparation d'un PBREER, le détenteur de la DE doit déterminer si les risques identifiés ou potentiels abordés dans le PBREER sont importants et nécessitent une mise à jour du PGR. Dans ce cas, un PGR révisé et actualisé incluant le nouveau problème de sécurité important est soumis avec le PBREER et évalué en parallèle.

Si l'autorité identifie d'importants problèmes de sécurité au cours de l'évaluation d'un PBREER et qu'aucun PGR mise à jour ou aucun PGR n'a été soumise, des recommandations sont formulées pour soumettre une mise à jour ou un nouveau PGR dans un délai défini.

7.2 Structures et processus

7.2.1. Objectifs du PBREER

Le principal objectif d'un PBREER est de présenter une analyse complète, concise et critique du rapport bénéfices/ risques du produit pharmaceutique en tenant compte des informations nouvelles ou émergentes dans le contexte des informations cumulées sur les bénéfices et les risques. Le PBREER est donc un outil d'évaluation post- autorisation à des moments précis du cycle de vie d'un produit pharmaceutique.

L'examen des données contenues dans le PBREER peut conduire à l'identification de nouveaux problèmes de sécurité.

7.2.2. Principes d'évaluation du rapport bénéfice/risque dans le cadre du PBREER et étendue des informations à inclure

L'évaluation comporte les éléments suivants

- a. L'examen critique des informations apparues au cours de l'intervalle du rapport afin de déterminer si elles ont généré de nouveaux signaux, conduit à l'identification de nouveaux risques potentiels ou identifiés ou contribué à la connaissance de risques précédemment identifiés.
- b. Résumer de manière critique les nouvelles informations pertinentes en matière de sécurité, d'efficacité et d'efficience qui pourraient avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du

produit pharmaceutique.

- c. Réaliser une analyse intégrée des bénéfices et des risques pour toutes les indications autorisées sur la base des informations cumulées disponibles depuis la date de naissance internationale du développement (DIBD), date de la première autorisation pour la conduite d'un essai clinique interventionnel dans n'importe quel pays. Lorsque la DIBD est inconnue ou que le détenteur de la DE n'a pas accès aux données de la période de développement clinique, la date applicable la plus proche possible doit être utilisée comme point de départ pour l'inclusion et l'évaluation des informations cumulées.
- d. Résumer toutes les mesures de minimisation des risques qui ont pu être prises ou mises en œuvre au cours de l'intervalle de référence, ainsi que les mesures de minimisation des risques qu'il est prévu de mettre en œuvre.
- e. Décrire les plans d'évaluation des signaux ou des risques, y compris les délais et/ou les propositions de mesures de pharmacovigilance supplémentaires.

7.3. Préparation des PBRERs

Sauf indication contraire, le détenteur et / ou exploitant de DE prépare un seul PBRER pour tous ses produits pharmaceutiques contenant la même substance active, avec des informations couvrant toutes les indications, voies d'administration, formes de dosage et schémas posologiques autorisés, qu'ils aient été autorisés sous des noms différents et selon des procédures distinctes ou non. Le cas échéant, les données relatives à une indication, une forme de dosage, une voie d'administration ou un régime posologique particuliers sont présentées dans une section distincte du PBRER et tout problème de sécurité est traité en conséquence.

Des descriptions de cas sont fournies dans la section de l'évaluation des risques du PBRER lorsqu'elles font partie intégrante de l'analyse scientifique d'un signal ou d'un problème de sécurité. Dans ce contexte, le terme "description narrative de cas" fait référence aux évaluations cliniques de cas individuels plutôt qu'aux descriptions des cas du CIOMS. Il n'est pas nécessaire de fournir le texte narratif du CIOMS figurant dans le rapport de sécurité de chaque cas (ICRS), mais plutôt une évaluation clinique de cas importants ou illustratifs dans le contexte de l'évaluation du problème ou du signal de sécurité.

Lorsque le détenteur de la DE reçoit des données d'un partenaire susceptibles de contribuer de manière significative aux analyses de la sécurité, des bénéfices et/ou des risques et d'influencer les informations sur le produit du détenteur de la DE, ces données doivent être incluses et discutées dans le PBRER.

7.3.1. Informations de référence

Les activités de minimisation des risques évaluées dans le PBRER comprennent des mises à jour des informations sur le produit. Les informations de référence sur le produit pour le PBRER doivent comprendre les composantes "sécurité de base" et "indications autorisées". Afin de faciliter l'évaluation du bénéfice et du rapport bénéfice/risque par indication dans les sections

d'évaluation du PBRER, le document d'information de référence sur le produit doit énumérer toutes les indications autorisées. L'évaluation des bénéfices se fonde sur les informations de base importantes en matière d'efficacité et d'efficience, résumées dans la section **17.1 du PBRER** ("Informations de base importantes en matière d'efficacité et d'efficience").

Les informations relatives à une indication, une formulation ou une voie d'administration spécifique doivent être clairement identifiées dans les informations de référence du produit.

Le détenteur de la DE évalue en permanence si une révision des informations de référence sur le produit/des informations de référence sur la sécurité est nécessaire chaque fois que de nouvelles informations sur la sécurité sont obtenues au cours de l'intervalle de référence et veille à ce que les changements importants apportés au cours de l'intervalle soient décrites **dans la section 4 du PBRER** ("Modifications des informations de sécurité de référence").

Ces modifications peuvent inclure :

- Modifications des sections relatives aux contre-indications, aux avertissements et aux précautions ;
- Ajout d'effets indésirables et d'interactions ;
- Ajout de nouvelles informations importantes sur l'utilisation en cas de surdosage ; et
- la suppression d'une indication ou d'autres restrictions pour des raisons de sécurité ou de manque d'efficacité.

Le détenteur et / ou de DE fournit une copie propre de toutes les versions des informations de référence sur le produit en vigueur à la fin de l'intervalle de référence (par exemple, différentes formulations incluses dans le même PBRER) en annexe du PBRER. Lorsque de nouvelles informations sur la sécurité susceptibles de justifier des modifications des informations autorisées sur le produit ont été ajoutées aux informations de référence sur la sécurité au cours de la période allant du point de verrouillage des données (DLP) à la soumission du PBRER, ces informations sont incluses **dans la section 14** du PBRER ("Informations de dernière minute"), si cela est possible.

7.3.2. Format et contenu du PBRER

Le rapport PBRER se fonde sur toutes les données disponibles et se concentre sur les nouvelles informations apparues depuis le point de verrouillage des données (DLP) du dernier rapport PBRER. Les informations cumulées sont prises en compte lors de l'évaluation globale de la sécurité et de l'évaluation intégrée des bénéfices et des risques. Étant donné que le développement clinique d'un produit pharmaceutique se poursuit souvent après l'autorisation de mise sur le marché, les informations pertinentes provenant d'études post-autorisation ou d'essais cliniques dans des indications ou des populations non autorisées doivent également être incluses dans le PBRER.

Le PBRER doit fournir des résumés des données relatives aux bénéfices et aux risques du produit pharmaceutique, y compris les résultats de toutes les études, en tenant compte de leur impact potentiel sur la DE .

Lors de la préparation du PBRER, la ligne directrice ICH-E2C(R2) doit être appliquée. Des indications sur les titres, l'ordre et le contenu des sections du PBRER sont données ci-dessous ; si aucune information pertinente n'est disponible pour l'une des sections, il convient de le préciser.

- Partie I : Page de titre avec signature
- Partie II : Résumé
- Partie III : Table des matières
 1. Introduction
 2. Statut de l'autorisation de mise sur le marché au niveau mondial
 3. Mesures prises dans l'intervalle de référence pour des raisons de sécurité
 4. Modifications des informations de référence en matière de sécurité
 5. Exposition estimée et des modes d'utilisation
 - 5.1. Exposition cumulée des sujets lors des essais cliniques
 - 5.2. Exposition cumulée et par intervalle des patients dans le cadre de l'expérience de commercialisation
 6. Données dans des tableaux récapitulatifs
 - 6.1. Informations de référence
 - 6.2. Tableaux récapitulatifs cumulés des événements indésirables graves issus des essais cliniques
 - 6.3. Tableaux récapitulatifs cumulés et par intervalle provenant de sources de données post-commercialisation
 7. Résumés des résultats significatifs des essais cliniques réalisés au cours de l'intervalle de référence
 - 7.1. Essais cliniques finalisés
 - 7.2. Essais cliniques en cours
 - 7.3. Suivi à long terme
 - 7.4. Autre utilisation thérapeutique du produit pharmaceutique
 - 7.5. Nouvelles données de sécurité relatives aux combinaisons thérapeutiques fixes
 8. Résultats d'études non interventionnelles
 9. Informations provenant d'autres essais cliniques et sources
 - 9.1. Autres essais cliniques
 - 9.2. Erreurs médicamenteuses
 10. Données non cliniques
 11. Littérature
 12. Autres rapports périodiques
 13. Manque d'efficacité dans les essais cliniques contrôlés
 14. Informations tardives
 15. Aperçu des signaux : nouveaux, en cours ou clôturés
 16. Évaluation des signaux et des risques
 - 16.1. Résumés des problèmes de sécurité

- 16.2. Évaluation des signaux
- 16.3. Évaluation des risques et des nouvelles informations
- 16.4. Caractérisation des risques
- 16.5. Efficacité de la minimisation des risques (le cas échéant)
- 17. Évaluation des bénéfices
- 17.1. Informations de base importantes sur l'efficacité et l'efficience
- 17.2. Informations nouvellement identifiées sur l'efficacité et l'efficience
- 17.3. Caractérisation des bénéfices
- 18. Analyse intégrée des bénéfices et des risques pour les indications autorisées
- 18.1. Contexte des bénéfices et des risques - Besoin médical et alternatives importantes
- 18.2. Évaluation de l'analyse des bénéfices et des risques
- 19. Conclusions et actions
- 20. Annexes au PBRER

7.3.3. Page de titre du PBRER

La page de titre comprend le nom du ou des produits pharmaceutiques et de la substance active, la date de naissance internationale (IBD) (date de la première autorisation de mise sur le marché d'un produit contenant la substance active accordée à une entreprise dans n'importe quel pays du monde), l'intervalle entre les rapports, la date du rapport, les coordonnées du détenteur de la DE et la déclaration de confidentialité des informations contenues dans le PBRER. La page de titre contient également la signature.

7.3.4. Résumé du PBRER

Un résumé est placé immédiatement après la page de titre et avant la table des matières. Il a pour objet de fournir un résumé concis du contenu et des informations les plus importantes du PBRER et contient les informations suivantes :

- Introduction et intervalle de déclaration ;
- Produit(s) pharmaceutique(s), classe(s) thérapeutique(s), mécanisme(s) d'action, indication(s), formulation(s) pharmaceutique(s), dose(s) et voie(s) d'administration ;
- Estimation de l'exposition cumulative aux essais cliniques ;
- Estimation de l'intervalle et de l'exposition cumulée à partir de la période de commercialisation ;
- Nombre de pays dans lesquels le produit pharmaceutique est autorisé ;
- Résumé de l'évaluation globale de l'analyse des bénéfices et des risques (sur la base de la sous-section 18.2 "évaluation de l'analyse des bénéfices et des risques" du PBRER)
- Évaluation de l'analyse bénéfice-risque" du PBRER) ;
- Mesures prises et proposées pour des raisons de sécurité (par exemple, modifications importantes des informations de référence du produit ou autres activités de minimisation des risques) ;
- les conclusions.

7.3.5. Table des matières du PBRER

Le résumé est suivi de la table des matières.

Section "Introduction" du PBRER

Le détenteur de la DE doit présenter brièvement le(s) produit(s) de manière à ce que le PBRER soit "clair", mais aussi à ce qu'il soit mis en perspective par rapport aux PBRERs précédents et aux circonstances. L'introduction doit contenir les informations suivantes :

- IBD et intervalle de référence (de soumission du PBRER) ;
- Produit(s) pharmaceutique(s), classe(s) thérapeutique(s),
mécanisme(s) d'action, indication(s)
autorisée(s), forme(s) pharmaceutique(s), dose(s) et voie(s) d'administration ;
- une brève description de la ou des populations traitées et étudiées .

Section du PBRER intitulée "Statut de l'autorisation de mise sur le marché dans le monde"

Cette section du rapport contient: la date de la première autorisation au niveau mondial (IBD), les indications, la ou les doses autorisées et le lieu d'autorisation.

Section du PBRER "Mesures prises dans l'intervalle de référence pour des raisons de sécurité".

Cette section du PBRER doit comprendre une description des mesures importantes liées à la sécurité qui ont été prises dans le monde entier au cours de l'intervalle de référence, en rapport avec les utilisations expérimentales ou au cours de la commercialisation, par le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché, les promoteurs d'essais cliniques, les comités de surveillance des données, les comités d'éthique ou les autorités compétentes.

Si elle est connue, la raison de chaque action doit être fournie et toute information pertinente supplémentaire doit être incluse le cas échéant. Les mises à jour pertinentes des actions précédentes sont également résumées dans cette section.

Section PBRER "Modifications des informations de référence en matière de sécurité"

Cette section du PBRER énumère toutes les modifications importantes apportées aux informations de référence sur la sécurité au cours de l'intervalle de référence. Ces modifications peuvent inclure des informations relatives aux contre-indications, aux mises en garde, aux précautions d'emploi, aux effets indésirables graves, aux interactions, aux résultats importants des essais cliniques en cours ou achevés et aux résultats non cliniques importants (par exemple, la cancérogénicité). Les informations spécifiques relatives à ces changements sont fournies dans les sections appropriées du PBRER.

Section du PBRER " **Exposition estimée et modes d'utilisation** "

Les PBRER doivent fournir une estimation précise de la population exposée au produit pharmaceutique, y compris toutes les données relatives au volume des ventes et au volume des prescriptions. Cette estimation de l'exposition est accompagnée d'une analyse qualitative et quantitative de l'utilisation réelle, qui indique, le cas échéant, en quoi l'utilisation réelle diffère de l'utilisation indiquée sur la base de toutes les données dont dispose le détenteur et / ou exploitant de DE , y compris les résultats d'études observationnelles ou d'utilisation des médicaments.

Cette section du PBRER fournit des estimations de la taille et de la nature de la population exposée au produit pharmaceutique, y compris une brève description de la ou des méthodes utilisées pour estimer l'exposition du sujet/patient et les limites de cette méthode.

*Sous-section "**Exposition cumulée des sujets lors des essais cliniques**" du PBRER*

Cette section du PBRER contient des informations sur les patients ayant fait l'objet d'essais cliniques sponsorisés par le détenteur de la DE ,le cas échéant, présentées sous forme de tableaux.

*Sous-section "**Exposition cumulée et par intervalle des patients résultant de l'expérience de la mise sur le marché**" du PBRER*

Des estimations distinctes seront fournies pour l'exposition cumulée (depuis la IBD), si possible, et pour l'exposition par intervalle (depuis le point de verrouillage des données du précédent *PBRER*). Bien qu'il soit reconnu qu'il est souvent difficile d'obtenir et de valider les données relatives à l'exposition, le nombre de patients exposés doit être indiqué dans la mesure du possible, ainsi que la (les) méthode(s) utilisée(s) pour déterminer l'estimation. Une justification doit être remise s'il n'est pas possible d'estimer le nombre de patients exposés.

Dans ce cas, d'autres estimations de l'exposition, si elles sont disponibles, sont présentées, ainsi que la ou les méthodes utilisées pour les obtenir.

Section "**Données sous forme de tableaux récapitulatifs**" du PBRER

L'objectif de cette section du PBRER est de présenter les données de sécurité sous forme de tableaux récapitulatifs des effets indésirables graves issus des essais cliniques, des réactions spontanées graves et non graves lors de la commercialisation (y compris les rapports des professionnels de la santé, des consommateurs, de la littérature scientifique, des autorités compétentes (dans le monde entier) et des réactions graves issues d'études non interventionnelles et d'autres sources non interventionnelles sollicitées. À la discrétion du détenteur de la DE, des

représentations graphiques peuvent être utilisées pour illustrer des aspects spécifiques des données lorsqu'elles sont utiles pour améliorer la compréhension.

Lorsque la terminologie du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) est utilisée pour coder les termes de l'événement/réaction indésirable, le niveau du terme privilégié (PT) et la classe de système-organe (SOC) doivent être présentés dans les tableaux récapitulatifs.

La gravité des événements/réactions indésirables figurant dans les tableaux récapitulatifs doit correspondre à la gravité attribuée aux événements/réactions figurant dans les rapports sur la sécurité des patients (ICSRs).

*Sous-section "**Informations de référence**" du PBRER*

Cette sous-section précise la ou les versions du dictionnaire de codage utilisées pour la présentation des événements/réactions indésirables.

*Sous-section "**Tableaux récapitulatifs cumulés des événements indésirables graves survenus au cours des essais cliniques**" du PBRER*

Cette sous-section fournit des informations de base pour l'annexe qui présente un tableau récapitulatif cumulatif des événements indésirables graves signalés au cours des essais cliniques du détenteur de la DE depuis la IBD jusqu'au point de verrouillage des données (DLP) du PBRER en cours.

*Sous-section "**Tableaux récapitulatifs cumulés et par intervalle provenant de sources de données post- commercialisation**"*

Cette sous-section du PBRER fournit des informations de base pour l'annexe qui présente des tableaux récapitulatifs cumulés et par intervalle des effets indésirables, depuis la IBD jusqu'au point de verrouillage des données DLP de l'actuel PBRER. Ces effets indésirables proviennent de rapports spontanés sur les effets indésirables, y compris les rapports des professionnels de la santé, des consommateurs, de la littérature scientifique, des autorités compétentes (dans le monde entier) et de rapports sollicités sur les effets indésirables non interventionnels, y compris ceux provenant d'études non interventionnelles. Les effets graves et non graves provenant de sources spontanées, ainsi que les effets indésirables graves provenant d'études non interventionnelles et d'autres sources non interventionnelles sollicitées sont présentés dans un tableau unique, les données d'intervalle et les données cumulatives étant présentées côte à côte. Le tableau doit être organisé par MedDRA SOC (dans l'ordre convenu au niveau international). Pour des questions ou des préoccupations particulières, des tableaux supplémentaires d'effets indésirables peuvent être présentés par indication, par voie d'administration ou par d'autres variables.

Pour les produits pharmaceutiques commercialisés, les effets indésirables signalés spontanément impliquent généralement au moins une suspicion de causalité de la part du déclarant et doivent être considérés comme des effets indésirables suspectés aux fins de la notification réglementaire.

L'analyse ou les conclusions basées sur les tableaux récapitulatifs ne doivent pas être fournies dans cette sous-section du PBREER.

Section du PBREER « Résumé des résultats significatifs des essais cliniques menés pendant l'intervalle de référence »

Cette section du PBREER fournit un résumé des nouveaux résultats cliniquement importants en matière d'efficacité et de sécurité obtenus dans le cadre des essais cliniques parrainés par le détenteur de la DE au cours de l'intervalle de référence.

Sous-section "Essais cliniques achevés" du PBREER

Cette sous-section du PBREER fournit un bref résumé des nouveaux résultats cliniquement importants en matière d'efficacité et de sécurité obtenus dans le cadre des essais cliniques achevés au cours de l'intervalle de référence. Ces informations sont présentées sous forme de texte. Elles peuvent inclure des informations qui confirment ou réfutent des problèmes de sécurité précédemment identifiés, ainsi que des preuves de nouveaux signaux de sécurité.

Sous-section "Essais cliniques en cours" du PBRE

Si le détenteur de la DE a pris connaissance des informations cliniquement importantes issues d'essais cliniques en cours (par exemple, tirées d'analyses de sécurité intermédiaires ou résultant de la levée de l'insu de sujets présentant des événements indésirables), cette sous-section résume brièvement le ou les problèmes. Elle peut inclure des informations qui confirment ou réfutent des problèmes de sécurité précédemment identifiés, ainsi que des preuves de nouveaux signaux de sécurité.

Sous-section PBRE "Suivi à long terme"

Cette sous-section fournit des informations sur le suivi à long terme des sujets ayant participé à des essais cliniques de médicaments expérimentaux, en particulier de produits de thérapie innovante.

Sous-section "Autre utilisation thérapeutique du produit pharmaceutique"

Cette sous-section du PBRE inclut les informations de sécurité cliniquement importantes provenant d'autres programmes menés par le détenteur de la DE qui suivent un protocole spécifique, avec des rapports sollicités (par exemple, les programmes d'accès élargi, l'utilisation par des patients particuliers et d'autres collectes de données organisées).

Sous-section "Nouvelles données de sécurité relatives aux combinaisons thérapeutiques fixes"

Les cas suivants peuvent être utilisés pour présenter les données relatives aux thérapies combinées :

- Si la substance active qui fait l'objet du rapport PBRE est également autorisée ou en cours de développement en tant que composant d'une association fixe ou d'un schéma thérapeutique à plusieurs médicaments, cette sous-section doit résumer les résultats importants en matière de sécurité obtenus lors de l'utilisation de l'association thérapeutique.
- Si le produit lui-même est une association fixe, cette sous-section du PBRE résume les informations importantes relatives à la sécurité des composants individuels, qu'ils soient autorisés ou en cours de développement. Les informations spécifiques à l'association peuvent être incorporées dans une ou plusieurs sections distinctes du PBRE pour un ou tous les composants individuels de l'association.

Section "Résultats des études non interventionnelles"

Cette section résume également les informations pertinentes en matière de sécurité ou les informations ayant un impact potentiel sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque provenant d'études non interventionnelles parrainées par le détenteur de la DE et devenues disponibles pendant l'intervalle de référence (par exemple, études observationnelles, études épidémiologiques)

Section "Informations provenant d'autres essais cliniques et d'autres sources".

Sous-section "Autres essais cliniques" du PBRER

Cette sous-section du PBRER résume les informations pertinentes pour l'évaluation des bénéfices et des risques du produit pharmaceutique provenant d'autres sources d'essais cliniques auxquelles le détenteur de la DE a accès pendant l'intervalle de référence (par exemple, les résultats d'une analyse de groupe ou d'une méta-analyse d'essais cliniques randomisés).

Sous-section "Erreurs médicamenteuses" du PBRER

Cette sous-section résume les informations pertinentes sur les schémas d'erreurs médicamenteuses et les erreurs de médication potentielles, même lorsqu'elles ne sont pas associées à des résultats indésirables. Une erreur médicamenteuse potentielle est la reconnaissance de circonstances qui pourraient conduire à une erreur médicamenteuse et qui peuvent impliquer ou non un patient. Ces informations peuvent être pertinentes pour l'interprétation des données de sécurité ou pour l'évaluation globale du rapport bénéfice/risque du produit pharmaceutique. Une erreur de médication peut survenir à n'importe quel stade du processus d'utilisation du médicament et peut impliquer des patients, des consommateurs ou des professionnels de la santé.

Section "Données non cliniques"

Cette section du PBRER résume les principaux résultats en matière de sécurité des études non cliniques in vivo et in vitro (par exemple, études de cancérogénicité, de reproduction ou d'immunotoxicité) en cours ou achevées au cours de l'intervalle de référence. Les résultats des études destinées à répondre à des préoccupations spécifiques en matière de sécurité sont inclus dans le PBRER, quel qu'en soit le résultat. Les implications de ces résultats sont examinées dans les sections d'évaluation pertinentes du PBRER.

section "Littérature"

Cette section du PBRER comprend un résumé des résultats nouveaux et significatifs en matière de sécurité, publiés dans la littérature scientifique évaluée par les experts ou mis à disposition

sous la forme de manuscrits non publiés dont le détenteur de la DE a eu connaissance pendant l'intervalle de référence, lorsqu'ils sont pertinents pour le produit pharmaceutique.

Les recherches bibliographiques concernant les PBRER sont plus larges que celles portant sur des cas individuels d'effets indésirables, car elles incluent également des études faisant état de résultats en matière de sécurité pour des groupes de sujets et d'autres produits contenant la même substance active.

Les informations particulières sur la sécurité qui doivent être incluses, mais qui peuvent ne pas être trouvées par une recherche conçue spécifiquement pour identifier des cas individuels, sont notamment les suivantes :

- Résultats de la grossesse (y compris l'interruption) sans effets indésirables ;
- l'utilisation dans les populations pédiatriques ;
- Approvisionnement compassionnel, utilisation par des patients désignés ;
- Manque d'efficacité ;
- Surdosage asymptomatique, abus ou mésusage ;
- Erreur de médication en l'absence d'effets indésirables ;
- Résultats importants en matière de sécurité non clinique.

Section "Autres rapports périodiques"

Cette section du PBRER ne s'appliquera que dans certaines circonstances concernant des produits à combinaison fixe ou des produits à indications et/ou formulations multiples lorsque plusieurs PBRERs sont préparés en accord avec l'autorité compétente.

Section "Manque d'efficacité dans les essais cliniques contrôlés".

Cette section résume les données issues d'essais cliniques indiquant un manque d'efficacité ou un manque d'efficacité relatif à une (des) thérapie(s) établie(s) pour des produits destinés à traiter ou à prévenir des maladies graves ou mettant la vie en danger.

Section "Informations de dernière minute"

Le détenteur de la DE résume dans cette section du PBRER les résultats potentiellement importants en matière de sécurité, d'efficacité et d'efficience qui surviennent après le point de verrouillage des données DLP mais pendant la période de préparation du PBRER. Il peut s'agir, par exemple, de nouvelles publications cliniquement significatives, de données de suivi importantes, de résultats toxicologiques cliniquement pertinents et de toute mesure prise par le détenteur de la DE, par un comité de surveillance des données ou par une autorité compétente (dans le monde entier) pour des raisons de sécurité. Les nouveaux rapports de cas individuels ne sont pas systématiquement inclus, sauf s'ils sont considérés comme un cas index important (c'est-à-dire le premier cas d'un événement important) ou un signal de sécurité important, ou s'ils peuvent ajouter des informations à l'évaluation des problèmes de sécurité déjà présentés dans le PBRER .

Toute modification importante proposée pour les informations de référence du produit (par exemple, nouvel effet indésirable, avertissement ou contre-indication) survenue au cours de cette période doit également être incluse dans cette section du PBREER, dans la mesure du possible.

Section "Aperçu des signaux : nouveaux, en cours ou clôturés".

L'objectif de cette section est de fournir une vue d'ensemble des signaux qui ont été clôturés (c'est-à-dire dont l'évaluation a été achevée) au cours de l'intervalle de référence, ainsi que des signaux en cours d'évaluation à la fin de l'intervalle de référence.

Un nouveau signal est un signal qui a été identifié au cours de l'intervalle de référence. Lorsque de nouvelles informations cliniquement significatives sur un signal précédemment clos sont disponibles au cours de l'intervalle de référence du PBREER, elles sont également considérées comme un nouveau signal, car un nouvel aspect d'un signal précédemment réfuté ou d'un risque reconnu justifie la prise de mesures supplémentaires pour le vérifier. Les nouveaux signaux peuvent être classés comme clos ou en cours, en fonction de l'état de l'évaluation du signal à la fin de l'intervalle de référence du PBREER.

Dans cette section ou en annexe, le détenteur de la DE fournit un tableau de tous les signaux en cours ou clôturés à la fin de l'intervalle de référence. Ce tableau comprend les informations suivantes

- Une brève description du signal ;
- Date à laquelle le détenteur de la DE a pris connaissance du signal ;
- Statut du signal à la fin de l'intervalle de référence (fermé ou en cours) ;
- Date de clôture du signal, le cas échéant ;
- Source du signal ;
- Un bref résumé des données clés ;
- Les plans pour une évaluation plus approfondie ; et
- Mesures prises ou prévues.

Section "Évaluation des signaux et des risques".

L'objectif de cette section du PBREER est de fournir

:

- un résumé succinct de ce que l'on sait des risques importants identifiés et potentiels et des informations manquantes au début de l'intervalle de référence couvert par le rapport.
- Une évaluation de tous les signaux clôturés pendant l'intervalle de référence.
- Une évaluation des nouvelles informations concernant les risques identifiés et potentiels précédemment reconnus.
- Une caractérisation actualisée des risques potentiels et identifiés importants, le cas échéant.
- Un résumé de l'efficacité des activités de minimisation des risques dans un pays ou une région, qui peut être utile dans d'autres pays ou régions.

Ces sous-sections d'évaluation ne doivent pas résumer ou répéter les informations présentées dans les sections précédentes du PBREER mais plutôt fournir une interprétation et une évaluation critique des informations en vue de caractériser le profil des risques jugés importants.

Sous-section "Résumé des préoccupations en matière de sécurité" du PBRER

L'objectif de cette sous-section est de fournir un résumé des préoccupations importantes en matière de sécurité au début de l'intervalle de référence, sur la base duquel de nouvelles informations et évaluations peuvent être effectuées.

Pour les produits disposant d'une spécification de sécurité existante, cette section peut être identique ou dérivée du résumé de la spécification de sécurité en vigueur au début de l'intervalle de rapport du PBRER. Elle fournit les informations de sécurité suivantes :

- les risques importants identifiés
- les risques potentiels importants ;
- et les informations manquantes.

Sous-section "Évaluation des signaux" du PBRER

Cette sous-section du PBRER résume les résultats des évaluations de tous les signaux de sécurité (qu'ils soient ou non classés comme importants) qui ont été clôturés au cours de l'intervalle de référence. Un signal de sécurité peut être clôturé soit parce qu'il est réfuté, soit parce qu'il est déterminé comme étant un risque potentiel ou identifié, à la suite d'une évaluation. Les deux principales catégories à inclure dans cette sous-section sont les suivantes :

1. Les signaux qui, après évaluation, ont été réfutés en tant que "faux" signaux sur la base d'un jugement médical et d'une évaluation scientifique des informations actuellement disponibles.
2. Les signaux qui, après évaluation, ont été catégorisés comme un risque potentiel ou identifié, y compris le manque d'efficacité.

Sous-section "Évaluation des risques et des nouvelles informations" du PBRER

Cette sous-section fournit une évaluation critique des nouvelles informations relatives à des risques précédemment reconnus qui ne sont pas déjà incluses dans la sous-section 16.2 ("Évaluation des signaux"). Les nouvelles informations qui constituent un signal concernant un risque précédemment reconnu ou un signal précédemment réfuté sont présentées dans le tableau des signaux et évaluées dans la sous-section 16.2 ("Évaluation des signaux"), si le signal est également clôturé pendant l'intervalle de référence du PBRER.

Les informations actualisées sur un risque précédemment reconnu qui ne constitue pas un signal sont incluses dans cette sous-section. Il s'agit par exemple d'informations qui confirment qu'un risque potentiel est un risque identifié, ou d'informations qui permettent de caractériser davantage un risque précédemment reconnu.

Les nouvelles informations peuvent être classées comme suit :

1. Nouvelles informations sur les risques potentiels importants.
2. Nouvelles informations sur les risques importants identifiés.
3. Nouvelles informations sur d'autres risques potentiels non classés comme importants.

4. Nouvelles informations sur d'autres risques identifiés non classés comme importants.
5. Mise à jour des informations manquantes.

L'évaluation se concentre sur les nouvelles informations apparues au cours de la période couverte par le rapport PBREER. Elle doit être concise et interpréter l'impact éventuel sur la compréhension et la caractérisation du risque. Le cas échéant, l'évaluation servira de base à une caractérisation actualisée des risques potentiels importants et des risques identifiés dans la sous-section 16.4 ("Caractérisation des risques") du rapport. Il est recommandé que le niveau de détail de l'évaluation incluse dans cette sous-section soit proportionnel aux données disponibles sur le risque, son importance médicale et sa pertinence pour la santé publique.

L'évaluation des nouvelles informations et la mise à jour des informations manquantes peuvent être incluses dans cette sous-section du PBREER ou dans une annexe. Chaque évaluation doit comprendre les informations suivantes, le cas échéant :

- Source des nouvelles informations ;
- Contexte pertinent pour l'évaluation ;
- Méthode d'évaluation, y compris les sources de données, les critères de recherche et les approches analytiques ;
- Résultats - un résumé et une analyse critique des données prises en compte dans l'évaluation des risques ;
- Discussion ;
- Conclusion, y compris si l'évaluation justifie ou non une mise à jour de la caractérisation de l'un des risques potentiels et identifiés importants visés à la sous-section 16.4 ("Caractérisation des risques").

*Sous-section "**Caractérisation des risques**" du PBREER*

Cette sous-section caractérise les risques importants, identifiés et potentiels, sur la base de données cumulées (c'est-à-dire non limitées à l'intervalle de référence) et décrit les informations manquantes.

En fonction de la nature de la source de données, la caractérisation des risques peut inclure, le cas échéant, les éléments suivants :

- la fréquence ;
- Nombre de cas (numérateur) et précision de l'estimation, en tenant compte de la source des données ;
- L'étendue de l'utilisation (dénominateur) exprimée en nombre de patients, en temps passé par les patients, etc. et la précision de l'estimation ;
- Estimation du risque relatif et précision de l'estimation ;
- Estimation du risque absolu et précision de l'estimation ;
- Impact sur le patient individuel (effets sur les symptômes, la qualité ou la quantité de vie) ;
- Impact sur la santé publique ;
- Caractéristiques du patient pertinentes pour le risque (par exemple, facteurs liés au patient (âge, grossesse/lactation, insuffisance hépatique/rénale, comorbidité pertinente, gravité de

- la maladie, polymorphisme génétique) ;
- Dose, voie d'administration ;
- Durée du traitement, période de risque ;
- Prévention (c'est-à-dire prévisibilité, capacité à surveiller un effet indésirable "sentinelle" ou un marqueur de laboratoire) ;
- Réversibilité ;
- Mécanisme potentiel ; et force de la preuve et ses incertitudes, y compris l'analyse des preuves contradictoires, le cas échéant.

Lorsque des informations manquantes peuvent constituer un risque important, elles doivent être incluses en tant que problème de sécurité. Les limites de la base de données de sécurité (en termes de nombre de patients étudiés, d'exposition cumulative ou d'utilisation à long terme, etc.

En ce qui concerne les PBRER pour des produits ayant plusieurs indications, formulations ou voies d'administration, lorsqu'il peut y avoir des différences significatives dans les risques identifiés et potentiels, il peut être approprié de présenter les risques par indication, formulation ou voie d'administration. Les rubriques suivantes pourraient être envisagées :

- les risques liés à la substance active ;
- les risques liés à une formulation ou à une voie d'administration spécifique (y compris l'exposition professionnelle)
- les risques liés à une population spécifique ; et
- les risques liés à l'utilisation en vente libre (pour les composés disponibles à la fois sur ordonnance et en vente libre).

Sous-section: "Efficacité de la minimisation des risques (le cas échéant)"

Les activités de minimisation des risques sont des interventions de santé publique destinées à prévenir l'apparition d'un ou de plusieurs effets indésirables associés à l'exposition à un produit pharmaceutique ou à en réduire la gravité le cas échéant. L'objectif d'une activité de minimisation des risques est de réduire la probabilité ou la gravité d'un effet indésirable. Les activités de minimisation des risques peuvent consister en une minimisation des risques de routine (par exemple, étiquetage du produit) ou en des activités supplémentaires de minimisation des risques (par exemple, communication directe avec les professionnels de la santé/matériel éducatif).

Le PBRER contient les résultats des évaluations de l'efficacité des activités de minimisation des risques pertinentes pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Les informations pertinentes sur l'efficacité et/ou les limites d'activités spécifiques de minimisation des risques pour des risques importants identifiés qui sont devenues disponibles au cours de l'intervalle de référence sont résumées dans cette sous-section du PBRER.

Section "Évaluation des bénéfices" du PBRER

Les sous-sections 17.1 ("*Informations de base importantes sur l'efficacité et l'efficacité*") et 17.2 ("*Informations nouvellement identifiées sur l'efficacité et l'efficacité*") du PBRER fournissent les informations de base et les informations nouvellement identifiées sur les bénéfices qui étayent la caractérisation des bénéfices décrite dans la sous-section 17.3 ("*Caractérisation des bénéfices*") qui, à son tour, étaye l'évaluation des bénéfices et des risques dans la section 18 ("*Analyse intégrée des bénéfices et des risques pour les indications autorisées*").

*Sous-section "**Informations de base importantes sur l'efficacité et l'efficience**"*

Cette sous-section du PBRER résume les informations sur l'efficacité et l'efficience du produit pharmaceutique au début de l'intervalle de référence et sert de base à l'évaluation des bénéfices. Ces informations doivent se rapporter à l'indication ou aux indications autorisées du produit pharmaceutique figurant dans les informations de référence du produit.

Pour les produits pharmaceutiques ayant plusieurs indications, populations et/ou voies d'administration, le bénéfice doit être caractérisé séparément par ces facteurs, le cas échéant.

Le niveau de détail fourni dans cette sous-section doit être suffisant pour étayer la caractérisation du bénéfice dans la sous-section 17.3 du PBRER ("Caractérisation des bénéfices") et l'évaluation des bénéfices et des risques dans la section 18 ("Analyse intégrée des bénéfices et des risques pour les indications autorisées").

*Sous-section "**Informations nouvellement identifiées sur l'efficacité et l'efficience**"*

Pour certains produits, des informations supplémentaires sur l'efficacité ou l'efficience dans les indications autorisées peuvent être devenues disponibles au cours de l'intervalle de référence.

Ces informations sont présentées dans cette sous-section du PBRER. Pour les indications autorisées, les nouvelles informations sur l'efficacité et l'efficience dans les conditions d'utilisation réelles sont également décrites dans cette sous-section, si elles sont disponibles.

Les informations sur les indications nouvellement autorisées au cours de l'intervalle de référence sont également incluses dans cette sous-section.

Le niveau de détail fourni dans cette section doit être suffisant pour étayer la caractérisation du bénéfice dans la sous-section 17.3 ("Caractérisation des bénéfices") et l'évaluation du rapport bénéfice-risque dans la section 18 ("Analyse intégrée du rapport bénéfice-risque pour les indications autorisées").

*Sous-section "**Caractérisation des bénéfices**"*

Cette sous-section fournit une intégration des informations de base sur les bénéfices et des nouvelles informations sur les bénéfices devenues disponibles au cours de l'intervalle de référence.

Le niveau de détail fourni dans cette sous-section doit être suffisant pour étayer l'analyse des bénéfices et des risques dans la section 18 ("Analyse intégrée des bénéfices et des risques pour les indications autorisées").

Lorsqu'il n'y a pas de nouvelles données pertinentes sur les bénéfices, cette sous-section doit fournir une caractérisation des informations dans la sous-section 17.1 ("Informations de base importantes sur l'efficacité et l'efficience").

Lorsqu'il existe de nouvelles informations positives sur les bénéfices et qu'il n'y a pas de changement significatif du profil de risque dans l'intervalle de référence, l'intégration des informations de base et des nouvelles informations dans cette sous-section doit être succincte. Cette sous-section doit fournir une évaluation concise mais critique des forces et des limites des preuves d'efficacité et d'efficience, en tenant compte des éléments suivants lorsqu'ils sont disponibles :

- Une brève description de la force des preuves de bénéfice, en tenant compte des comparateurs, de la taille de l'effet, de la rigueur statistique, des forces et des faiblesses méthodologiques et de la cohérence des résultats entre les essais;
- Nouvelles informations remettant en cause la validité d'un critère de substitution, s'il a été utilisé ;
- Pertinence clinique de l'ampleur de l'effet ;
- Généralisabilité de la réponse au traitement à l'ensemble de la population de patients indiquée (par exemple, informations démontrant l'absence d'effet du traitement dans une sous-population) ;
- Adéquation de la caractérisation de la relation dose-effet ;
- la durée de l'effet ;
- l'efficacité comparative ; et
- Une détermination de la mesure dans laquelle les résultats des essais cliniques en matière d'efficacité sont généralisables aux populations de patients traitées dans la pratique médicale.

Section du PBRE "Analyse intégrée des risques et des bénéfices pour les indications autorisées".

Le détenteur de la DE doit fournir dans cette section du PBRE une évaluation globale des bénéfices et des risques du produit pharmaceutique tel qu'il est utilisé dans la pratique clinique. Alors que les sous-sections

16.4 ("Caractérisation des risques") et 17.3 ("Caractérisation des bénéfices") présentent les risques et les bénéfices, cette section doit fournir une analyse critique et une intégration des informations clés des sections précédentes et ne doit pas simplement reproduire la caractérisation des bénéfices et des risques présentée dans les sous-sections susmentionnées.

Sous-section "Contexte des bénéfices et des risques - besoin médical et alternatives importantes"

Cette sous-section du PBRE doit fournir une brève description du besoin médical du produit pharmaceutique dans les indications autorisées et des alternatives résumées (médicales, chirurgicales ou autres ; y compris l'absence de traitement).

Sous-section du PBRE "Évaluation de l'analyse bénéfice-risque"

Le rapport bénéfice/risque est spécifique à une indication et à une population. Par conséquent, pour les produits autorisés dans plus d'une indication, le rapport bénéfice/risque doit être évalué et présenté pour chaque indication individuellement. S'il existe des différences importantes dans le rapport bénéfice/risque entre les populations d'une même indication, l'évaluation du rapport bénéfice/risque doit être présentée par population, si possible.

L'évaluation des bénéfices et des risques est présentée et discutée de manière à faciliter la comparaison des bénéfices et des risques et tient compte des points suivants :

- Alors que les sections/sous-sections précédentes comprennent toutes les informations importantes sur les bénéfices et les risques, tous les bénéfices et risques ne contribuent pas de manière importante à l'évaluation globale des bénéfices et des risques ; par conséquent,

les principaux bénéfices et risques pris en compte dans l'évaluation doivent être précisés.

- Tenir compte du contexte d'utilisation du produit pharmaceutique : l'affection à traiter, à prévenir ou à diagnostiquer ; sa gravité et son sérieux ; et la population à traiter (relativement en bonne santé ; maladie chronique, affections rares).
- En ce qui concerne le(s) bénéfice(s) clé(s), considérez sa nature, son importance clinique, sa durée et sa généralisation, ainsi que les preuves d'efficacité chez les personnes ne répondant pas à d'autres thérapies et traitements alternatifs. Tenir compte de l'ampleur de l'effet. S'il existe des éléments individuels de bénéfice, les prendre tous en considération .
- En ce qui concerne le risque, il convient de tenir compte de son importance clinique (par exemple, nature de la toxicité, gravité, fréquence, prévisibilité, évitabilité, réversibilité, impact sur les patients) et de savoir s'il découle d'essais cliniques dans des indications ou des populations non autorisées, d'une utilisation non conforme à l'étiquetage ou d'un usage abusif.
- Les forces, les faiblesses et les incertitudes des données probantes doivent être prises en compte lors de la formulation de l'évaluation des bénéfices et des risques. Décrire comment les incertitudes concernant les bénéfices et les risques influencent l'évaluation. Les limites de l'évaluation doivent être discutées.

Le détenteur de la DE doit Fournir une explication claire de la méthodologie et du raisonnement utilisés pour élaborer l'évaluation des bénéfices et des risques :

- Les hypothèses, les considérations et le jugement ou la pondération qui étayent les conclusions de l'évaluation des risques et des bénéfices doivent être clairs.
- Si une évaluation quantitative ou semi-quantitative formelle des bénéfices et des risques est fournie, un résumé des méthodes doit être inclus.
- Les considérations économiques (par exemple, le rapport coût-efficacité) ne sont pas prises en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque.

Lorsque de nouvelles informations importantes sont disponibles ou qu'un rapport d'évaluation exceptionnel a été demandé, une analyse détaillée du rapport bénéfice-risque doit être présentée sur la base de données cumulées. À l'inverse, lorsque peu d'informations nouvelles sont disponibles au cours de l'intervalle de référence, l'évaluation des bénéfices et des risques peut consister principalement en une évaluation des données actualisées relatives à la sécurité de l'intervalle.

Section "**Conclusions et actions**" du rapport PBRER

Le rapport PBRER se conclut par une analyse des implications de toute nouvelle information recueillie au cours de l'intervalle de référence. Cette analyse porte sur l'évaluation globale du rapport bénéfice/risque, pour chaque indication autorisée.

À partir de l'évaluation des données de sécurité cumulées et de l'analyse du rapport bénéfice/risque, le détenteur et / ou exploitant de DE examine si une mise à jour des informations de référence du produit est nécessaire, et propose des modifications le cas échéant.

Les conclusions peuvent inclure, des propositions préliminaires visant à optimiser ou approfondir l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Ces propositions sont destinées à être discutées avec l'autorité

nationale compétente en pharmacovigilance et peuvent concerner, par exemple, la mise en place d'activités supplémentaires de minimisation des risques.

Pour les produits faisant l'objet d'un plan de pharmacovigilance ou de gestion des risques, les propositions sont également évaluées en vue de leur intégration dans ces plans, selon les cas.

Sur la base de l'évaluation des données de sécurité cumulées et de l'analyse du rapport bénéfice/risque, le détenteur de la DE tire des conclusions dans le PBREER sur la nécessité d'apporter des modifications et/ou de prendre des mesures, y compris les implications pour le résumé des caractéristiques du produit (RCP) approuvé pour le(s) produit(s) pour le(s)quel(s) le PBREER est soumis.

Les modifications proposées aux informations de référence du produit doivent être décrites dans cette section du PBREER.

7.3.6 Annexes du PBREER

Le PBREER contient, le cas échéant, les annexes suivantes, numérotées comme suit :

- 1.** Informations de référence.
- 2.** Tableaux récapitulatifs cumulés des effets indésirables graves issus des essais cliniques et tableaux récapitulatifs cumulés et par intervalle des effets indésirables graves et non graves issus des sources de données après commercialisation.
- 3.** Résumé sous forme de tableau des signaux de sécurité (s'ils ne sont pas inclus dans le corps du rapport).
- 4.** Liste de toutes les études interventionnelles et non interventionnelles parrainées par le détenteur de la DE dans le but principal d'identifier, de caractériser ou de quantifier un risque pour la sécurité ou de confirmer le profil de sécurité du produit pharmaceutique, ou de mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques, dans le cas des études non interventionnelles.
- 5.** Liste des sources d'information utilisées pour préparer le PBREER (si le détenteur de la DE le souhaite).
- 6.** Annexe UE (dans le cas d'entreprises multinationales)
- 7.** Annexe nationale comprenant les sous-sections suivantes :
 - a) Sous-section "Informations nationales actuelles sur le produit"*
 - Cette sous-section doit contenir une copie propre des informations nationales sur le produit approuvé en Algérie et en vigueur à la fin de l'intervalle de référence ; si ce n'est pas le cas, le RCP validé peut être joint sous la forme d'un PDF distinct.
 - Lorsqu'il existe des différences significatives entre les informations de sécurité de référence et les informations de sécurité figurant dans les informations nationales sur le produit (RCP national et notice), un bref commentaire doit être préparé par l'établissement pharmaceutique, décrivant ces différences locales avec le suivi de la version des modifications.
 - Le document d'information de référence sur le produit (RCP) doit énumérer toutes les indications autorisées . Lorsqu'il existe des indications supplémentaires autorisées localement en Algérie, ces indications peuvent être ajoutées aux informations de référence sur le produit ou traitées dans l'annexe nationale, selon ce que le détenteur de la DE et l'autorité compétente nationale considèrent comme le plus approprié.

b) Sous-section "Informations proposées sur le produit"

L'évaluation de la nécessité de modifier les informations sur le produit est intégrée dans la procédure d'évaluation PBRER. L'avis réglementaire comprend des recommandations pour la mise à jour des informations sur le produit, le cas échéant. Les détenteurs d'une DE doivent fournir les documents justificatifs et les références nécessaires dans le PBRER ou dans la présente annexe pour faciliter cette tâche.

Dans le cadre du PBRER, le détenteur de la DE est tenu d'examiner l'impact des données et des évaluations présentées dans le rapport. Sur la base de l'évaluation des données de sécurité cumulées et de l'analyse des risques et des bénéfices, le détenteur de la DE tire des conclusions dans le PBRER quant à la nécessité de changements et/ou d'actions, y compris les implications pour le(s) RCP(s) validé(s) pour le(s) produit(s) pour le(s)quel(s) le PBRER est soumis.

Dans cette sous-section, le détenteur de la DE doit fournir les propositions d'informations sur le produit (RCP et notice) sur la base de l'évaluation susmentionnée. Celles-ci doivent être basées sur toutes les indications autorisées en Algérie.

Une version modifiée des RCP et des notices proposés, basée sur l'évaluation et les conclusions du PBRER, doit être fournie.

Tous les RCP et toutes les notices couverts par le PBRER et en vigueur au point de verrouillage des données DLP doivent être revus afin de s'assurer qu'ils contiennent les informations appropriées en fonction des données cumulatives incluses et analysées dans le PBRER.

Les modifications des informations sur le produit ne doivent pas être reportées ou retardées jusqu'à la soumission du dossier PBRER et les modifications non liées aux informations présentées dans le PBRER ne doivent pas être proposées dans le cadre de la procédure PBRER. Le détenteur de la DE est tenu de soumettre une modification conformément à la réglementation en vigueur.

Une brève description des procédures en cours (par exemple, les modifications) pour mettre à jour les informations sur le produit doit être fournie dans cette section.

c) Sous-section "Activités supplémentaires proposées en matière de pharmacovigilance et de minimisation des risques" Cette sous-section comprend des propositions d'activités supplémentaires de pharmacovigilance et de minimisation des risques fondées sur les conclusions et les actions du PBRER, y compris une déclaration d'intention de soumettre un PGR ou un PGR actualisé, le cas échéant.

d) Sous-section "Résumé des problèmes actuels de sécurité"

Afin d'étayer les informations fournies dans la section 16.1 du PBRER - Résumé des problèmes de sécurité, le tableau - Résumé - Problèmes de sécurité en cours doit être inclus dans cette sous-section du PBRER. Ce tableau doit être extrait de la version du PGR disponible au début de l'intervalle de référence PBRER.

e) Sous-section "Tableau du statut de l'autorisation de mise sur le marché au niveau mondial"

En plus de la section PBRER relative au statut mondial de l'autorisation de mise sur le marché, un tableau cumulatif contenant les informations suivantes doit être fourni pour toute indication, pour tous les pays où une décision réglementaire concernant l'autorisation de mise sur le marché a été prise en ce qui concerne les éléments suivants :

- Dates de la première approbation de l'autorisation de mise sur le marché ou date de la demande dans le cas où l'entrée est liée à un refus de demande d'autorisation de mise sur le marché ;
- Pays (dans le monde entier) dans lesquels le produit pharmaceutique a été autorisé
- Nom(s) commercial(s) du produit
- Forme posologique
- Indications thérapeutiques et populations spéciales couvertes par l'autorisation de mise sur le marché, le cas échéant.
- Statut actuel de l'autorisation : autorisée, retirée ou suspendue. En outre, une explication doit être fournie en cas d'absence d'approbation;
- Dates auxquelles l'autorisation de mise sur le marché a été retirée ou dates auxquelles l'autorisation de mise sur le marché a été suspendue, soit par une autorité réglementaire, soit volontairement par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;
- Le statut actuel de la commercialisation : commercialisé, non commercialisé ou jamais lancé. En outre, la date de ce statut doit être indiquée.
- Retrait d'une demande d'autorisation ou refus d'accorder l'autorisation ; une explication doit être fournie.

Dans le cas des entreprises multinationales et internationales, l'annexe nationale doit également comprendre les sous-sections suivantes :

Sous-section "Exposition des patients en Algérie" : Cette sous-section fournit des données sur les ventes et l'intervalle d'exposition des patients en **Algérie** (pour chaque année de l'intervalle de référence séparément si le PBRER couvre plus d'une année).

Sous-section "Notification des effets indésirables des médicaments en Algérie" : Cette sous-section fournit des tableaux récapitulatifs en **Algérie** pendant l'intervalle de référence (dans un tableau organisé par MedDRA SOC) et le nombre de cas notifiés en Algérie pendant l'intervalle du PBRER.

Sous-section "Études en Algérie (le cas échéant)" : Cette section énumère toutes les études (expérimentales ou d'observation) menées en Algérie pendant la période couverte par le rapport et cumulativement, qu'elles soient planifiées, en cours ou achevées.

7.4 RAPPORTS ACTUALISES SUR LA SECURITE DES produits pharmaceutiques EN COURS DE DEVELOPPEMENT (DSUR : Development Safety Update Report)

Le DSUR est une norme commune pour la notification périodique des produits pharmaceutiques en cours de développement (y compris les produits pharmaceutiques commercialisés qui font l'objet d'études complémentaires).

Le DSUR doit principalement porter sur les données et les résultats issus d'essais cliniques interventionnels.

Étant donné que le développement clinique d'un produit pharmaceutique se poursuit souvent après la DE, les informations pertinentes issues des études post-commercialisation doivent également être incluses dans le DSUR.

Le DSUR doit se concentrer principalement sur le produit expérimental et ne fournir des informations sur les comparateurs que lorsqu'elles sont pertinentes pour la sécurité des sujets participant à l'essai.

Le format, la présentation et le contenu du DSUR, les points à prendre en compte pour sa préparation et les délais de soumission doivent suivre les lignes directrices **ICH E2F** actuelles sur le rapport actualisé sur la sécurité des produits pharmaceutiques en cours de développement.

Le DSUR doit fournir des informations de sécurité provenant de tous les essais cliniques en cours et d'autres études que le promoteur mène ou a terminées pendant la période d'examen, y compris :

1. Les essais cliniques utilisant un produit expérimental (c'est-à-dire la pharmacologie humaine, les essais exploratoires thérapeutiques et les essais de confirmation thérapeutiques [Phase I - III]) ;
2. Les essais cliniques menés avec des produits médicaux commercialisés dans des indications approuvées (c'est-à-dire les essais d'utilisation thérapeutique (Phase IV)) ;
3. L'utilisation thérapeutique de produits expérimentaux ;
4. Les essais cliniques menés pour soutenir des changements dans le processus de fabrication des produits pharmaceutiques ;
5. Toute autre découverte significative pertinente pour la sécurité des produits expérimentaux.

Les détenteurs des DE devront soumettre des DSUR **annuels** de leurs produits à l'ANPP.

8. Gestion des signaux – Signal Management

Cette rubrique fournit les principes généraux et les orientations scientifiques et qualitatives du processus de gestion des signaux. Il décrit également les rôles, responsabilités et aspects procéduraux liés à la mise en place des pratiques de gestion des signaux supervisées par le CNPM.

Les références suivantes fournissent des orientations complémentaires en lien avec les activités de gestion des signaux définies dans cette rubrique :

- *European Medicines Agency (EMA). Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module IX – Signal Management, révision 2, incluant l'Addendum I relatif aux aspects méthodologiques de la détection des signaux à partir des rapports spontanés*, octobre 2017 ;
- *World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed.* (Organisation mondiale de la Santé. Évaluation de la causalité d'un événement indésirable post-immunisation (AEFI) : manuel utilisateur pour la classification révisée de l'OMS, 2^e édition), Genève, 2018 ;
- *World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization, 2016 update.* (Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial de surveillance des événements indésirables post-immunisation, mise à jour 2016), Genève, 2016 ;

- *World Health Organization. COVID-19 vaccines: safety surveillance manual.* (Organisation mondiale de la Santé. Manuel de surveillance de la sécurité des vaccins COVID-19), Genève, 2021 ;
- *Report of Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS Working group VIII Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance* (Rapport du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales – Groupe de travail CIOMS VIII : Aspects pratiques de la détection des signaux en pharmacovigilance), Genève, 2010 ;
- *Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE) Work Package 5 – Signal Management – Best Practice Guide* (Renforcement de la collaboration pour la mise en œuvre de la pharmacovigilance en Europe (SCOPE) – Groupe de travail 5 : Gestion des signaux – Guide des bonnes pratiques), autorités compétentes nationales (NCAs) des États membres de l’UE, juin 2016.

8.1 Structures et processus

8.1.1 Sources de données et d'informations

Les signaux peuvent provenir d'une grande variété de sources de données. Celles-ci comprennent potentiellement toutes les informations scientifiques concernant l'utilisation des produits pharmaceutiques et le résultat de cette utilisation, c'est-à-dire les données qualitatives, non cliniques et cliniques, y compris les données de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie.

La source de données commune pour la détection des signaux de sécurité comprend les systèmes de notification spontanée. La rubrique 6 de ce guide contient des orientations sur les exigences relatives à la collecte, à la gestion des données et à la soumission des effets indésirables présumés associés aux produits pharmaceutiques à usage humain autorisés en Algérie.

Les autres sources de données souvent exploitées pour la détection des signaux comprennent la littérature scientifique, les programmes de santé publique (par exemple, le programme élargi de vaccination (PEV)), les systèmes de surveillance active, les registres de consommation de médicaments et les programmes de prévention de la grossesse (PPP).

Cette rubrique se concentre principalement sur les signaux provenant du contrôle des données des systèmes de notification spontanée, mais toutes les sources de données pertinentes doivent être prises en compte dans le processus de détection et de gestion des signaux.

Détection des signaux

La détection des signaux peut être effectuée sur la base d'un examen des rapports de sécurité de cas individuels, d'analyses statistiques dans de grandes bases de données de pharmacovigilance ou d'une combinaison des deux.

La détection des signaux suit une méthodologie qui tient compte de la nature des données et des caractéristiques (par exemple, durée de commercialisation, exposition du patient, population cible) ainsi que du type de produit pharmaceutique concerné (par exemple, les vaccins peuvent nécessiter des stratégies méthodologiques spécifiques alignées sur les lignes directrices de l'OMS et les lignes directrices internationales reconnues). Les données provenant de toutes les sources appropriées doivent être prises en compte (voir section 8.1.1). Le jugement clinique et l'évaluation de la causalité doivent toujours être appliqués.

La détection des signaux est souvent basée sur la surveillance des bases de données des effets indésirables suspectés (par exemple, les bases de données des détenteurs et / ou exploitants de DE, la base de données nationale "VigiFlow", et la base de données mondiale de l'OMS, sur les effets indésirables des produits pharmaceutiques, VigiBase, gérée par l'UMC). Les données contenues dans ces rapports de sécurité de cas individuels se rapportent à des effets indésirables présumés dont il n'est pas confirmé qu'ils sont causés par les produits pharmaceutiques suspectés. D'autres facteurs peuvent expliquer l'apparition de l'effet indésirable signalé chez un patient. La taille de ces bases de données varie également. Il est nécessaire de choisir la ou les méthodes de détection de signaux appropriées en conséquence.

La méthode de détection des signaux (qualitative/quantitative) doit être documentée de manière adéquate par chaque organisation.

8.1.1.1 Détection qualitative des signaux

Les signaux qualitatifs peuvent provenir de rapports de sécurité de cas individuels, d'études cliniques interventionnelles/observationnelles, de systèmes de surveillance active ou d'observations de sécurité générées par la surveillance de la littérature scientifique. Un seul rapport sur des effets indésirables graves ou sévères (par exemple, un cas de nécrolyse épidermique toxique, d'anémie aplasique ou de transplantation hépatique, ou un effet indésirable grave concernant les enfants ou la grossesse) peut suffire à générer une hypothèse et à générer un signal.

L'examen des rapports de sécurité aux fins de la détection des signaux prend en compte le nombre de cas (après exclusion des doublons) pour une combinaison médicament-événement donnée, les caractéristiques démographiques du patient, l'association temporelle, le résultat clinique et informations relatifs à la poursuite ou à l'arrêt de la prise du médicament, le produit pharmaceutique suspecté (y compris la dose administrée, le schéma posologique, la voie d'administration), et l'effet indésirable suspecté (y compris les signes et les symptômes, les facteurs de risque, les données épidémiologiques).

8.1.1.2. Détection quantitative des signaux

Lorsque la base de données de sécurité est trop volumineuse pour permettre une investigation individuelle de tous les ICSRs reçus, il est utile de calculer des statistiques de disproportionnalité afin de rechercher des proportions élevées d'un événement indésirable spécifique avec un produit pharmaceutique donné, comparativement au signalement de cet événement pour tous les autres produits pharmaceutiques.

Les statistiques de disproportionnalité (par exemple, IC, ROR, PRR) prennent la forme d'un ratio entre la proportion des ICSRs spontanés concernant un événement indésirable spécifique avec un produit pharmaceutique spécifique et la proportion attendue si aucune association n'existait entre le produit et l'événement.

Le calcul de la valeur attendue se base sur les ICSRs ne contenant pas le produit spécifique, en supposant que ces ICSRs regroupent une sélection variée de produits, dont la plupart ne seront pas associés à l'événement.

Il est possible d'adopter un ensemble formel de règles pour un algorithme de détection des signaux (ADS), incluant des seuils spécifiés. Lorsque ces règles sont satisfaites pour une combinaison

médicament-événement (CME) donnée, on parle alors de signal de disproportionnalité de rapports (SDR). Ensuite, il faut décider si une investigation complémentaire est nécessaire.

Le choix approprié des seuils est fondamental pour le succès du processus statistique de détection des signaux. Des seuils trop bas entraîneront un nombre important et potentiellement ingérable de SDR à examiner, avec une probabilité plus élevée de faux positifs. Cela réduira aussi les ressources disponibles pour évaluer les vrais SDR.

À l'inverse, des seuils trop élevés retarderont ou empêcheront même complètement l'identification des réactions indésirables.

8.1.2 Priorisation des signaux

Il faut envisager la priorisation tout au long du processus de détection et de gestion des signaux.

Parmi les critères pouvant être pris en compte pour la priorisation des signaux, on peut citer, par exemple :

- La gravité, le caractère sérieux, l'issue et la réversibilité de la réaction indésirable ainsi que le potentiel de prévention ;
- Si les signaux suggèrent des risques ayant un impact important sur la santé publique et/ou sur la balance bénéfice-risque du produit pharmaceutique ;
- Les signaux susceptibles d'attirer l'attention des médias et/ou susciter des inquiétudes du public (par exemple, des événements indésirables suite à une immunisation, particulièrement lors de campagnes de masse) ;
- L'exposition des patients dans des populations vulnérables et/ou dans des populations présentant des schémas d'utilisation différents, le cas échéant ;
- La probabilité que le signal s'applique à d'autres substances de la même classe de produits pharmaceutiques ;
- Les conséquences de l'arrêt du traitement sur la maladie en cours et la disponibilité d'autres options thérapeutiques ;
- L'ampleur attendue de l'intervention réglementaire (par exemple, ajout d'effets indésirables, avertissements, contre-indications, mesures supplémentaires de minimisation des risques, suspension ou retrait de la DE).

8.1.3 Validation du signal et évaluation approfondie

La validation du signal vise à déterminer si une évaluation complémentaire est nécessaire. Elle doit se concentrer sur l'analyse des données soutenant le signal détecté afin de vérifier que la documentation disponible contient des preuves suffisantes démontrant l'existence d'une nouvelle association potentiellement causale ou d'un nouvel aspect d'une association connue, justifiant ainsi une évaluation approfondie.

Pour les signaux issus des systèmes de notification spontanée, il convient, au minimum, de s'assurer qu'il existe une association temporelle compatible et que le signal ne repose pas sur des rapports en double.

Il existe de nombreuses sources de rapports en double. Ceux-ci peuvent provenir de plusieurs professionnels de santé (HCP) prenant en charge le même patient, ainsi que de signalements faits par les patients eux-mêmes. Les rapports contenant des médicaments suspects provenant de différents détenteurs et / ou exploitants de DE peuvent également constituer une source de doublons. Des

rapports en double peuvent aussi résulter d'erreurs lors du transfert des ICSRs entre différents systèmes ou bases de données.

Les aspects suivants doivent être pris en compte lors de la validation du signal :

- La connaissance préalable, par exemple :
 - Le degré auquel l'information est déjà incluse dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou la notice d'information, ou peut indiquer un effet de classe ;
 - Si l'association a déjà été évaluée dans un PBRER ou un RMP, ou discutée au sein d'un comité scientifique, ou a fait l'objet d'une procédure réglementaire.
 - Des signaux similaires provenant d'autres autorités réglementaires dans le monde.
- Force des preuves basée sur l'examen des données des ICSRs, par exemple :
 - La disproportionnalité des rapports (le cas échéant) ;
 - Le nombre total de rapports (après exclusion des doublons) ;
 - Des cas supplémentaires rapportés avec des termes MedDRA apparentés (par exemple, d'autres termes indiquant des complications cliniques, des syndromes ou différents stades de la même réaction) ;
 - La qualité des données et leur documentation, y compris le nombre de cas bien documentés en termes d'association temporelle compatible, de rechallenge et/ou déchallenge positif, d'absence de facteurs confondants ou causes alternatives potentielles, et/ou évalués comme possiblement liés par le professionnel de santé rapporteur, avec résultats de tests de laboratoire pertinents à l'appui ;
 - La cohérence des preuves entre les cas (par exemple, délai d'apparition cohérent, schéma observé à plusieurs reprises dans l'association) ;
 - Les cas correspondant à des définitions de cas internationalement reconnues (par exemple, définitions Brighton Collaboration pour la définition des cas liés aux vaccins, RUCAM pour la définition des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse induite (DILI) ;
 - La présence de preuves d'une relation dose-réponse ;
 - Un mécanisme possible basé sur une plausibilité biologique et pharmacologique ;
 - Nombre de cas rapportés en fonction de l'exposition des patients.
- Si le signal investigué est validé lors de l'enquête préliminaire, une évaluation approfondie du signal prenant en compte toutes les données disponibles doit être envisagée. La disponibilité d'autres informations pertinentes apportant des preuves supplémentaires en faveur ou contre une association causale, ou d'un nouvel aspect d'une association connue, ainsi qu'un ensemble plus riche de données sur la combinaison médicament-événement (CME) sous investigation peut inclure :
 - Les résultats dans la littérature scientifique concernant des cas similaires pour la CME d'intérêt, y compris des informations sur des substances de la même classe pharmacologique ;
 - Des informations provenant d'essais cliniques ou d'autres types d'études cliniques ;
 - Des informations sur l'épidémiologie de la réaction indésirable ou de la maladie sous-jacente ;
 - Des résultats expérimentaux et/ou non cliniques ;
 - Des bases de données de soins de santé (si disponibles) pouvant fournir des informations sur les caractéristiques des patients exposés et les modes d'utilisation des médicaments.

- D'autres aspects de pertinence clinique et de contexte à considérer lors de l'évaluation du signal incluent, par exemple :
 - Les réactions survenant dans le contexte d'interactions médicamenteuses ;
 - Des informations supplémentaires sur une réaction indésirable connue, par exemple en termes de gravité, durée, issue, incidence ou prise en charge ;
 - Le caractère sérieux et la gravité de la réaction ;
 - L'issue et la réversibilité de la réaction.

8.1.4 Recommandation d'action et échange d'informations

Les résultats de l'évaluation des signaux suggérant au moins une association causale possible, impliquant des risques nouveaux ou modifiés, entre la réaction indésirable et l'administration du produit pharmaceutique doivent être communiqués à toutes les parties prenantes, y compris les détenteurs des DE concernés. (*Voir section 8.2.5*).

8.1.5. Exigences de qualité

La gestion des signaux est l'un des processus critiques de la pharmacovigilance. Le processus de gestion des signaux et les procédures associées doivent être clairement documentés afin de garantir que le processus fonctionne correctement et efficacement. Les rôles, les responsabilités et les tâches requises sont confiés à un personnel possédant les qualifications et l'expertise appropriées pour permettre la mise en place de dispositions adéquates et, le cas échéant, l'amélioration du système. Le personnel du détenteur et / ou exploitant de DE doit être formé spécifiquement aux activités de gestion des signaux, en fonction de leurs rôles et responsabilités. Le système de formation et le lieu de conservation des registres de formation doivent être documentés, et les CV ainsi que les descriptions de postes doivent être archivés.

Un système de gestion de la qualité doit être mis en place et appliqué à toutes les fonctions PV, y compris les activités de détection et de gestion des signaux. Des procédures détaillées doivent être élaborées, documentées et mises en œuvre afin d'être claires et normalisées. Elles comprennent la justification des méthodes et la périodicité des activités de détection des signaux.

Le détenteur et / ou exploitant de DE inclut la description du processus de gestion des signaux dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance (voir rubrique 2). Des indicateurs de performance appropriés sont contrôlés et présentés dans l'annexe pertinente du dossier permanent du système de pharmacovigilance. Grâce à un système de suivi approprié, le détenteur et / ou exploitant de DE conserve une piste d'audit de ses activités de détection et de gestion des signaux et de leurs résultats, y compris la manière dont les signaux ont été détectés, validés et évalués.

8.2 Considération pratique

Ces considérations définissent les rôles et responsabilités des parties prenantes concernées par ce guide, la confirmation et l'évaluation complémentaire des signaux par le CNPM, les notifications et les options procédurales pour les signaux validés par les détenteurs et / ou exploitants de DE, les problèmes de sécurité émergents liés aux signaux, l'inclusion des signaux dans le PBRER, la recommandation d'actions et la gestion de l'enregistrement des signaux.

8.2.1 Rôles et responsabilités du détenteur et / ou exploitant de DE

Dans le cadre des exigences en matière de détection et de gestion des signaux, le détenteur et / ou exploitant de DE surveille en permanence la sécurité de ses produits pharmaceutiques. Les signaux détectés par différentes sources doivent être traités conformément au processus de gestion des signaux propre au détenteur et / ou de DE, en tenant compte des principes généraux énoncés dans le module IX.B des lignes directrices des BPPV de l'UE. Le détenteur et / ou exploitant de DE informe le CNPM de tout changement susceptible d'avoir un impact sur la décision d'enregistrement (DE). Cela inclut les informations sur les signaux qui répondent à la définition des problèmes de sécurité émergents.

Le détenteur de la décision d'enregistrement :

- Doit surveiller les données dans sa propre base de données de sécurité. La fréquence de cette surveillance doit être proportionnée au profil de sécurité des produits ainsi qu'à l'importance du risque identifié ou potentiel et à la nécessité d'une surveillance supplémentaire et/ou de mesures additionnelles de minimisation des risques ;
- Doit valider et évaluer les signaux détectés et notifier le CNPM des signaux validés ou confirmés dans les délais mentionnés dans ce guide (voir section 8.2.4). Le détenteur et / ou exploitant de DE doit prendre en compte les éléments essentiels de la validation des signaux référencés à la section 8.1. Le détenteur et / ou exploitant de DE doit veiller à maintenir à jour le profil de sécurité de ses produits tout au long du cycle de vie du produit, à la lumière des connaissances scientifiques les plus récentes, et présenter les informations sur les signaux dans les rapports PBRER correspondants aux périodes de rapport ;
- Pour les produits biosimilaires et innovants ayant au moins une ICSR domestique rapportée sur le territoire, le détenteur et / ou exploitant de DE doit valider, évaluer et notifier le CNPM, quel que soit le statut final du signal (confirmé, à surveiller ou réfuté) ;
- Pour les signaux potentiels ayant un impact significatif sur la balance bénéfice/risque d'un produit pharmaceutique et/ou ayant des implications pour la santé publique (c'est-à-dire répondant à la définition de problèmes de sécurité émergents), le détenteur et / ou exploitant de DE doit se conformer aux dispositions et aux délais énoncés à la section 8.2.4.2 et à la *Rubrique 10* du présent guide ;
- Doit collaborer avec le CNPM pour l'évaluation des signaux validés, en fournissant, sur demande, des données complémentaires ;
- Doit conserver et maintenir une piste d'audit de ses activités de détection et de gestion des signaux ;
- Doit évaluer l'efficacité des mesures supplémentaires de minimisation des risques imposées à ses produits pharmaceutiques après les étapes d'évaluation des signaux, et informer le CNPM des résultats.

8.2.2 Rôles et responsabilités du Centre National de Pharmacovigilance et de Matéριοvigilance

Le CNPM assure une surveillance continue de la sécurité des substances actives/produits pharmaceutiques autorisés sur le marché local à partir des données disponibles dans sa base nationale

d'ICSRs, dénommée « VigiFlow ». Cette surveillance vise à déterminer s'il existe de nouveaux risques, si les risques connus ont changé de nature ou d'ampleur, et si ces risques ont un impact sur le rapport bénéfice/risque.

Le CNPM adopte une approche fondée sur le risque pour prioriser et valider les signaux détectés provenant du territoire, quelle qu'en soit la source, et pour confirmer ceux devant faire l'objet d'une évaluation approfondie conformément aux principes énoncés dans la présente ligne directrice et en référence aux documents mentionnés dans l'introduction de cette rubrique.

Exemples de signaux potentiels à prioriser pour la phase de validation :

- Tout produit présentant un risque identifié ou potentiel pouvant avoir un impact significatif sur le rapport bénéfice/risque ou ayant des implications pour la santé publique. Cela peut inclure les risques liés à l'utilisation du médicament (erreurs médicamenteuses, surdosage, mésusage, abus, utilisation hors AMM) ;
- Tout produit pour lequel les informations de sécurité sont limitées en raison d'une faible exposition des patients au cours du développement (y compris les produits autorisés dans le cadre d'une autorisation conditionnelle ou dans des circonstances exceptionnelles, en utilisation d'urgence, ou pour lesquels existent des populations vulnérables ou insuffisamment étudiées, ou encore des données manquantes importantes, par exemple chez les enfants, les femmes enceintes, les patients insuffisants rénaux), alors que l'exposition post-commercialisation est susceptible d'être importante ;
- Tout produit biosimilaire ou tout produit contenant une nouvelle substance active innovante autorisée en utilisation d'urgence ;
- Tout produit indiqué pour une nouvelle population de patients ou avec une nouvelle voie d'administration ;
- Tout produit pour lequel la DE a été significativement modifiée (par exemple : modification d'indication, de posologie, de forme pharmaceutique ou de voie d'administration), entraînant ainsi une modification de la population exposée ou du profil de sécurité.

Le CNPM propose les mesures réglementaires appropriées à l'issue de l'évaluation d'un signal afin de maintenir un rapport bénéfice/risque positif pour les produits pharmaceutiques autorisés sur le marché local.

Dans certaines situations spécifiques, le CNPM peut décider de ne pas poursuivre l'évaluation ni la confirmation d'un signal validé si, par exemple :

- Le signal validé concerne une réaction indésirable déjà adéquatement mentionnée dans l'information produit d'autres médicaments autorisés en Algérie contenant la même substance active ;
- Le signal a déjà fait l'objet d'un examen et les données apparues depuis cette évaluation n'apportent pas de nouvelles preuves substantielles ;
- Le signal fait actuellement l'objet d'un examen par une ou plusieurs autorités réglementaires des pays de référence officiellement reconnues par les autorités compétentes Algériennes.

De manière générale, le CNPM peut collaborer avec le(s) détenteur(s) de DE concerné(s) en leur demandant des données complémentaires et en les informant des conclusions, résultats et décisions relatives aux signaux évalués.

Le CNPM assure la surveillance des pratiques de pharmacovigilance des détenteurs et / ou exploitants de DE concernés dans la mise en œuvre des mesures supplémentaires de minimisation des risques imposées à leurs produits pharmaceutiques après l'évaluation et la confirmation d'un signal.

De plus, le CNPM évalue l'efficacité des mesures supplémentaires de minimisation des risques mises en œuvre par les détenteurs et / ou exploitants de DE concernés, et prend, le cas échéant, les mesures nécessaires.

Le CNPM procède à un examen régulier de sa méthodologie de gestion des signaux, conformément aux lignes directrices internationales de référence les plus récentes, aux meilleures pratiques en matière de pharmacovigilance et aux connaissances scientifiques actualisées relatives aux méthodes d'évaluation de la causalité et aux activités de gestion des signaux.

8.2.3. Confirmation et évaluation approfondie des signaux par le CNPM

Le **CNPM** est responsable de confirmer, les signaux validés issus des notifications spontanées capturées dans la base nationale de données de sécurité « VigiFlow » ou de toute autre source de données, chaque fois qu'une évaluation complémentaire du signal est justifiée. Le CNPM peut ajuster la portée du signal en l'étendant à d'autres substances actives appartenant à la même classe de produits pharmaceutiques, à d'autres produits pharmaceutiques contenant des substances actives de classes pharmacologiques différentes, ou à d'autres réactions indésirables/affections médicales connexes.

Le CNPM doit procéder à une évaluation complète, formuler des recommandations d'actions, présenter les résultats détaillés de l'évaluation du signal à la Commission Intersectorielle de Concertation (CIC), et communiquer les décisions aux détenteurs de la DE concernés, selon le cas.

Les détenteurs et / ou exploitants de DE doivent collaborer avec le CNPM pour la confirmation et l'évaluation approfondie des signaux validés. Cela peut se faire par la transmission, par le CNPM, de demandes de données complémentaires aux détenteurs de la DE concerné. Ces demandes sont adressées à la QPPV du détenteur et / ou exploitant de DE concerné.

Le CNPM peut demander des données complémentaires, notamment un examen cumulatif ou une investigation approfondie du signal sur la base des données pertinentes (par ex. : systèmes de notification spontanée, littérature scientifique, essais cliniques), accompagnées d'une analyse et de conclusions du détenteur et / ou exploitant de DE concerné, dans des délais définis. Ces délais sont généralement de deux mois pour la soumission des réponses par les détenteurs de la DE concernés. Toutefois, selon les circonstances, des délais plus longs ou plus courts peuvent s'appliquer.

Si un détenteur et / ou exploitant de DE est dans l'impossibilité de fournir les données demandées dans les délais, il doit en informer par écrit le CNPM le plus tôt possible avant la date limite. Une justification de la demande de prolongation de délai doit être fournie, ainsi qu'une nouvelle date de soumission proposée.

Il est à noter que le CNPM peut demander au détenteur et / ou exploitant de DE du produit innovant de fournir des informations supplémentaires, dans la mesure où il est censé détenir les données de sécurité les plus complètes sur la substance active correspondante ou sur sa variante de principe actif.

8.2.4. Notifications et options procédurales pour les signaux validés par un détenteur et / ou exploitant de DE à partir de la surveillance continue des données de PV issues de toute source de données

8.2.4.1. Notification autonome de signal

Lorsqu'un détenteur et / ou exploitant de DE conclut que la documentation disponible contient des preuves suffisantes démontrant l'existence d'une nouvelle association potentiellement causale, ou un nouvel aspect d'une association connue, et que cela justifie une analyse approfondie du signal (c'est-à-dire un « signal validé »), sur la base de son évaluation préliminaire d'un signal détecté à partir de toute source de données pour son produit pharmaceutique autorisé, et que le signal ne répond pas aux critères décrits dans la présente sous-section (c'est à dire c'est pas un problème de sécurité émergent),

le détenteur et / ou exploitant de DE doit soumettre une notification autonome de signal conformément aux mécanismes de notification listés dans le Tableau 1 .

Une notification autonome de signal doit être transmise après validation du signal détecté, dans un délai n'excédant pas 45 jours calendaires.

Le détenteur et / ou exploitant de DE doit envoyer au CNPM une notification de suivi dans un délai maximal de 45 jours calendaires suivant la finalisation de son évaluation du signal pour les biosimilaires ou les produits innovants, quel que soit le statut final conclu (confirmé / indéterminé / réfuté).

Le détenteur et / ou exploitant de DE doit soumettre ses notifications autonomes de signal au CNPM, et en y joignant les pièces justificatives nécessaires, le cas échéant.

8.2.4.2. Signaux constituant un problème de sécurité émergent (PSE)

Tous les signaux validés détectés à partir de toute source, et répondant à la définition d'un problème de sécurité émergent (PSE) nécessitant une attention urgente, y compris les défauts de qualité avec ou sans conséquences cliniques, doivent être exclusivement signalés par le détenteur et / ou exploitant de DE en tant que PSE dans les délais requis (voir *Rubrique 10 – Communication sur la sécurité*). Cela inclut également les obligations de soumission des ICSR lorsque le PSE se rapporte à un cas unique de réaction(s) indésirable(s) suspectée(s).

Lors de la notification d'un PSE, le détenteur et / ou exploitant de DE doit :

- Décrire le problème de sécurité,
- Préciser la ou les sources d'information,
- Indiquer les actions prévues ou déjà entreprises avec leurs échéances,
- Fournir toute documentation pertinente disponible au moment de la notification initiale.

Toute information complémentaire pertinente pour le PSE doit être transmise au CNPM dès qu'elle devient disponible. De manière générale, les détenteurs de la DE doivent collaborer avec le CNPM pour l'évaluation des problèmes de sécurité émergents. Les exigences détaillées en matière de traitement des PSE figurent à la *Rubrique 10* du présent guide.

Les notifications autonomes ne sont pas requises pour ce type de signaux validés (PSE), sauf si le CNPM décide qu'il est approprié de traiter le PSE dans le cadre de son processus de gestion des signaux. Dans ce cas, le détenteur et / ou exploitant de DE concerné pourra être invité à fournir des informations supplémentaires et/ou une notification autonome de signal, complétée par un rapport d'évaluation de signal (SER) pour les biosimilaires ou les produits innovants.

8.2.5. Recommandations relatives aux actions sur les signaux par le CNPM

Après une évaluation complète des signaux validés et une discussion au sein de la CIC, celle-ci peut décider de l'une ou de plusieurs des actions suivantes :

- Demander au détenteur et / ou exploitant de DE de fournir des données complémentaires (par exemple, un rapport complet d'évaluation du signal avec ou sans considérations spécifiques d'évaluation) dans le cadre d'une procédure de gestion de signal ;
- Demander au détenteur et / ou exploitant de DE de fournir des données supplémentaires ou une analyse cumulative du signal dans le prochain PBRER ou de soumettre un PBRER ad hoc ;
- Demander la mise à jour des informations de sécurité du produit conformément à la réglementation applicable sur les procédures de variation ;

- Demander la soumission d'un PGR actualisé pour le produit pharmaceutique autorisé ;
- Imposer la mise en place de mesures additionnelles de minimisation des risques, telles que la distribution locale de supports éducatifs ou la diffusion d'une communication directe aux professionnels de santé (DHPC) ;
- Recommander à l'autorité compétente le financement par le détenteur et / ou exploitant de DE d'une étude de sécurité post-autorisation (PASS) selon un protocole convenu, puis la soumission des résultats finaux de cette étude ;
- Proposer l'adoption de recommandations (par exemple : ajout de produits contenant un principe actif spécifique à la liste des substances contrôlées, suspension de l'utilisation du produit autorisé, retrait du marché, restriction d'utilisation pour une indication, une population de patients ou une voie d'administration spécifique, etc.
- Présenter, si nécessaire, les signaux relatifs aux vaccins au Comité de Causalité ;
- Recommander une inspection de pharmacovigilance afin de vérifier que le détenteur et / ou exploitant de DE satisfait aux exigences de pharmacovigilance.
- Recueillir des informations supplémentaires ou réaliser des analyses supplémentaires des signaux ;
- Prendre toute autre mesure appropriée non mentionnée ci-dessus ;
- Décider qu'aucune action n'est nécessaire à ce stade, en dehors de la pharmacovigilance de routine.

À tout moment, le CNPM peut demander directement aux détenteurs de la DE concernés des données complémentaires dans le cadre de ses procédures de gestion de signal. Le CNPM peut également, proposer l'adoption de mesures réglementaires à l'encontre des détenteurs concernés, ou la mise en œuvre de sanctions en cas de non-conformité du détenteur aux exigences de gestion des signaux.

8.2.6. Gestion des enregistrements de signaux

Le CNPM a la responsabilité de conserver une piste d'audit (« audit trail ») pour toutes les communications, décisions, actions et délais concernant les signaux avec les différentes parties prenantes. Cela inclut également les notifications de signaux par les détenteurs de la DE, les demandes d'informations pertinentes et les résultats associés.

Le détenteur et / ou exploitant de DE doit mettre en place un système de gestion des documents pour toutes les fonctions de pharmacovigilance, y compris les activités de détection et de gestion des signaux, garantissant la possibilité de retrouver les documents correspondants ainsi que la traçabilité des mesures prises pour examiner les préoccupations relatives à la sécurité, les délais de ces examens et les décisions prises à leur sujet, y compris les dates et le processus décisionnel. Comme pour tout processus critique, le processus de gestion des signaux doit faire l'objet d'audits réguliers, y compris pour les tâches effectuées par tout prestataire de services ou tiers. La confidentialité (conformément aux lois et réglementations applicables), la sécurité et la validité des données et documents (y compris l'intégrité des données lors de leur transfert entre organisations) doivent être garanties.

Tableau 1. Mécanismes de flux pour les notifications de signaux autonomes reçues des titulaires d'autorisation de mise sur le marché.

ICSR(s) national(aux)	Détenteur d'une DE Type de produit	Enregistré par une autorité stricte ?	Statut Du Signal	Échange d'informations	Délais prévus
Aucun cas national	Innovateur / Biosimilaire / Génériques	Oui/Non	Validé	- Le détenteur et / ou exploitant de DE soumet une notification de signal autonome au CNPM - Le détenteur et / ou exploitant de DE recevra uniquement un courriel de confirmation de la réception de sa soumission - Aucune autre réponse du CNPM ne sera envoyée au détenteur de la DE, sauf si des données supplémentaires sont requises.	Au plus tard 45 jours calendaires à compter de la date de validation du signal.
Aucun cas national	Innovateur / Biosimilaire / Génériques	Oui/Non	Signal confirmé	- Le détenteur et / ou exploitant de DE doit soumettre une notification de suivi au CNPM. - Le détenteur et / ou exploitant de DE recevra uniquement un courriel de confirmation de la réception de sa soumission - Le CNPM ne communiquera pas d'autres réponses au détenteur et / ou exploitant de DE , sauf si des données ou informations complémentaires sont requises.	Au plus tard 45 jours calendaires à compter de la date d'achèvement de l'évaluation du signal.

Un ou plusieurs cas nationaux sont disponibles	Produits génériques	Oui/Non	Validé	- Le détenteur et / ou exploitant de DE soumet une notification de signal autonome au CNPM - Le détenteur et / ou exploitant de DE recevra uniquement un courriel de confirmation de la réception de sa soumission - Le CNPM ne communiquera pas d'autres réponses au détenteur et / ou exploitant de DE , sauf si des données ou informations complémentaires sont requises.	Au plus tard 45 jours calendaires à compter de la date de validation du signal.
Un ou plusieurs cas nationaux sont disponibles.	Produits génériques	Oui/Non	Signal confirmé	- Le détenteur et / ou exploitant de DE doit soumettre une notification de suivi au CNPM. - Le détenteur et / ou exploitant de DE recevra uniquement un courriel de confirmation de la réception de sa soumission - Le CNPM ne communiquera pas d'autres réponses au détenteur et / ou exploitant de DE , sauf si des données ou informations complémentaires sont requises.	Au plus tard 45 jours calendaires à compter de la date d'achèvement de l'évaluation du signal.
Un ou plusieurs cas nationaux sont disponibles	Innovateur / Biosimilaire	Oui	Validé	- Le détenteur et / ou exploitant de DE soumet une notification de signal autonome au CNPM - Le détenteur et / ou exploitant de DE recevra uniquement un courriel de confirmation de la réception de sa soumission - Le CNPM ne communiquera pas d'autres réponses au détenteur et / ou exploitant de DE , sauf si des	Au plus tard 45 jours calendaires à compter de la date de validation du signal.

				données ou informations complémentaires sont requises.	
Un ou plusieurs cas nationaux sont disponibles	Innovateur / Biosimilaire	Oui	Évaluation du signal terminée [Confirmé / À surveiller / Refusé]	- Le détenteur et / ou exploitant de DE doit soumettre une notification de suivi au CNPM. - Le détenteur et / ou exploitant de DE recevra uniquement un courriel de confirmation de la réception de sa soumission - Le CNPM ne communiquera pas d'autres réponses au détenteur et / ou exploitant de DE , sauf si des données ou informations complémentaires sont requises.	Au plus tard 45 jours calendaires à compter de la date d'achèvement de l'évaluation du signal.
Un ou plusieurs cas nationaux sont disponibles	Innovateur / Biosimilaire	Non	Validé	- Le détenteur et / ou exploitant de DE soumet une notification de signal autonome au CNPM - Le détenteur et / ou exploitant de DE recevra un e-mail de confirmation de la soumission. - Le CNPM enverra au détenteur et / ou exploitant de DE un « accusé de réception » après réception de ce type de notification de signal. - Une communication ultérieure du CNPM sera transmise au détenteur et / ou exploitant de DE .	Au plus tard 45 jours calendaires à compter de la date de validation du signal.
				- Le détenteur et / ou exploitant de DE doit	

Un ou plusieurs cas nationaux sont disponibles	Innovateur / Biosimilaire	Non	Évaluation du signal terminée [Confirmé / À surveiller / Refusé]	soumettre une notification de suivi au CNPM pour les notifications autonomes de signaux. - Le rapport d'évaluation du signal (SER) correspondant doit être fourni lors du processus de soumission de la notification autonome sur le portail de réception du CNPM. - Le détenteur et / ou exploitant de DE recevra un e-mail de confirmation de la soumission. - Le CNPM enverra au détenteur et / ou exploitant de DE un « accusé de réception » après réception de ce type de notification de signal. - Une communication ultérieure du CNPM sera transmise au détenteur et / ou exploitant de DE	Au plus tard 45 jours calendaires à compter de la date d'achèvement de l'évaluation du signal.
N.B. * L'ICSR national fait référence à au moins un cas signalé en Algérie concernant le signal notifié par le détenteur de la DE. * Si le signal notifié répond aux critères d'un problème de sécurité émergent (ESI), aucune notification de signal autonome n'est requise et le détenteur et / ou exploitant de DE doit respecter les délais requis pour la notification des ESI.					

9. Études de sécurité post-autorisation (PASS) – Post-Authorization Safety Studies

Une étude de sécurité post-autorisation (PASS) est définie comme toute étude relative à un produit pharmaceutique autorisé, menée dans le but d'identifier, de caractériser ou de quantifier un risque pour la sécurité ou un manque d'efficacité, de confirmer le profil de sécurité du produit pharmaceutique, de mesurer l'efficacité d'un produit après sa mise sur le marché ou de mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques.

Un PASS peut être lancé, géré ou financé par le détenteur de la DE, volontairement ou en vertu d'une obligation imposée par les autorités nationales compétentes en pharmacovigilance.

Ce chapitre concerne les essais cliniques et les études non interventionnelles et ne traite pas des études de sécurité non cliniques.

Une étude PASS est non interventionnelle si :

- Le produit est prescrit conformément à la décision d'enregistrement dans la pratique habituelle ;
- L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique particulière n'est pas décidée à l'avance par un protocole d'essai mais relève de la pratique courante et la prescription du médicament est clairement séparée de la décision d'inclure le patient dans l'étude.
- Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour l'analyse des données recueillies.

Les études non interventionnelles sont définies par l'approche méthodologique utilisée et non par leurs objectifs scientifiques. Elles comprennent la recherche dans les bases de données ou l'examen des dossiers lorsque tous les événements d'intérêt se sont déjà produits (il peut s'agir d'études cas-témoins, transversales, de cohortes ou d'autres modèles d'études faisant un usage secondaire des données).

Elles comprennent également celles qui impliquent une collecte de données primaires (par exemple, les études observationnelles prospectives et les registres dans lesquels les données collectées proviennent des soins cliniques de routine). Dans ces études, des entretiens, des questionnaires et des prélèvements sanguins peuvent être effectués dans le cadre de la pratique clinique normale.

Si le PASS est un essai clinique (c'est-à-dire une étude interventionnelle), la réglementation nationale relative aux essais cliniques et les règles nationales régissant les essais cliniques interventionnels de produits pharmaceutiques en Algérie doivent être respectées.

Les objectifs de cette rubrique sont les suivants

- Fournir des orientations générales sur la transparence, les normes scientifiques et les normes de qualité des essais cliniques non interventionnels réalisés par les détenteurs de la DE, volontairement ou en vertu d'une obligation imposée par les autorités compétentes en PV.
- Décrire les procédures par lesquelles les autorités compétentes en PV peuvent imposer à un détenteur et / ou exploitant de DE l'obligation de réaliser un essai clinique ou une étude non interventionnelle, et son impact sur le système de gestion des risques.
- Décrire les procédures qui s'appliquent aux études PASS non interventionnelles imposées en tant qu'obligation pour la surveillance du protocole et la communication des résultats, ainsi que pour les modifications de la DE à la suite des résultats.

Méthodes pour le PASS

- **Surveillance active**
 - Surveillance intensive
 - Surveillance des événements liés à la prescription
 - Registres
 - Autres...
- Études d'observation
 - Transversales
 - Suivi de cohorte
 - Cas-témoins
 - Autres..

9.1 Structures et processus

9.1.1 Champ d'application

Cette rubrique concerne les études d'impact sur la santé initiées, gérées ou financées par un détenteur et / ou exploitant de DE , menées en Algérie ou ailleurs, imposées ou exigées par les autorités nationales compétentes en pharmacovigilance. Le cas échéant, les exigences légales applicables aux études obligatoires sont aussi recommandées pour les études menées volontairement afin d'assurer un même niveau de transparence, de normes scientifiques et de qualité. Cela s'applique, par exemple, à la présentation des protocoles, résumés, rapports finaux et la communication des informations aux autorités nationales compétentes en pharmacovigilance.

Il s'applique également aux études menées par des tiers pour le compte du détenteur et / ou exploitant de DE ainsi qu'aux études qui impliquent la collecte primaire de données de sécurité directement auprès des patients et des professionnels de la santé et celles utilisant secondairement des données déjà recueillies.

9.1.2 Principes

Une étude post-autorisation est classée comme une étude PASS lorsque l'objectif principal de l'étude comprend l'un des objectifs suivants :

1. Quantifier les risques potentiels ou identifiés, par exemple caractériser le taux d'incidence, estimer le rapport de taux ou la différence de taux par rapport à une population non exposée ou à une population exposée à un autre produit pharmaceutique, et étudier les facteurs de risque, y compris les modificateurs d'effet ;
2. Évaluer les risques d'un produit pharmaceutique utilisé dans une population de patients pour laquelle les informations sur la sécurité sont limitées ou manquantes (par exemple, les femmes

- enceintes, les groupes d'âge spécifiques, les produits nouvellement introduits sur le marché).
3. Évaluer les risques d'un produit pharmaceutique après une utilisation à long terme ;
 4. Fournir des preuves de l'absence de risques ;
 5. Évaluer les modes d'utilisation des médicaments qui ajoutent des connaissances sur leur sécurité ou l'adéquation des mesures de gestion des risques (par exemple, des informations sur l'indication, l'utilisation non indiquée sur l'étiquette, la posologie, la comédication ou les erreurs de médication dans la pratique clinique).

9.1.3. Protocole :

Toutes les études PASS doivent faire l'objet d'un protocole écrit avant le début de l'étude. L'étude doit suivre un protocole scientifiquement valable, élaboré par des personnes ayant une formation et une expérience scientifiques appropriées. Les exigences nationales doivent être respectées pour garantir le bien-être et les droits des participants. Le détenteur et / ou exploitant de DE est tenu de soumettre le protocole aux autorités nationales compétentes en pharmacovigilance. La personne de contact pour la pharmacovigilance du détenteur et / ou exploitant de DE en Algérie doit être informée de toute étude parrainée ou menée par le détenteur et / ou exploitant de DE et doit participer à l'examen et à l'approbation des protocoles d'étude menés. Le détenteur et / ou exploitant de DE et la personne responsable de la pharmacovigilance doivent satisfaire à toute exigence formulée par les autorités nationales de pharmacovigilance au cours de la période d'étude.

9.1.3.1 Format et contenu du protocole d'étude

Le protocole de l'étude comprend les informations suivantes :

1. **Titre** : titre informatif comprenant un terme couramment utilisé indiquant la conception de l'étude et le produit pharmaceutique, la substance ou la classe de médicaments concernés, ainsi qu'un sous-titre avec un identificateur de version et la date de la dernière version.
2. **Détenteur et / ou exploitant de DE** : nom et adresse du détenteur de la DE
3. **Parties responsables** : noms, titres, qualifications, adresses et affiliations de toutes les principales parties responsables, y compris le ou les auteurs principaux du protocole, le responsable principal des études, un responsable de la coordination pour chaque pays dans lequel l'étude doit être réalisée et d'autres sites d'étude pertinents. Une liste de tous les établissements et investigateurs collaborateurs doit être mise à la disposition des autorités nationales de pharmacovigilance sur demande.
4. **Résumé** : résumé autonome du protocole de l'étude comprenant les sous-sections suivantes :
 - Titre et sous-titres comprenant la version et la date du protocole ainsi que le nom et l'affiliation de l'auteur principal
 - Raison d'être et contexte
 - Question de recherche et objectifs
 - Conception de l'étude
 - Population de l'étude
 - Variables
 - Sources de données
 - Taille de l'étude
 - Analyse des données
 - Étapes importantes
5. **Amendements et mises à jour** : toute modification ou mise à jour substantielle du protocole de l'étude après le début de la collecte des données, y compris une justification de chaque

amendement ou mise à jour, les dates de chaque modification et une référence à la section du protocole où la modification a été apportée.

6. Jalons : tableau indiquant les dates prévues pour les jalons suivants :

- Début de la collecte des données
- Fin de la collecte des données
- Rapport(s) d'avancement de l'étude en tant que
- Rapport(s) intermédiaire(s) des résultats de l'étude, le cas échéant, en fonction des phases d'analyse des données
- Rapport final des résultats de l'étude

Tout autre calendrier important dans la conduite de l'étude doit être présenté.

7. Justification et contexte : brève description du ou des risques pour la sécurité, du profil de sécurité ou des mesures de gestion des risques qui ont conduit au lancement ou à l'imposition de l'étude, et bref examen critique des données disponibles, publiées ou non, afin d'expliquer les lacunes dans les connaissances que l'étude est censée combler.

8. Question de recherche et objectifs : question de recherche expliquant comment l'étude abordera la question qui a conduit à lancer ou à imposer l'étude, et objectifs de recherche, y compris toute hypothèse préétablie et les principales mesures récapitulatives.

9. Méthodes de recherche : description des méthodes de recherche, y compris :

- Conception globale de la recherche et justification de ce choix.
- Cadre : population étudiée (personnes, lieux, période), critères d'inclusion/exclusion, description et justification de la méthode d'échantillonnage.
- Variables : les résultats, les expositions et les autres variables, y compris les facteurs de risque mesurés, doivent être traités séparément
- La section sur les sources de données doit décrire les stratégies employées pour identifier les expositions, résultats et variables pertinentes à l'étude. Si des données existantes (comme des dossiers médicaux électroniques) sont utilisées, leur validité et leur codage doivent être précisés. En cas de recours à une étude pilote pour tester les méthodes ou instruments de collecte, les plans ou résultats doivent être présentés. Toute validation des diagnostics par un comité d'experts doit être mentionnée. Pour les revues systématiques ou méta-analyses, les stratégies de recherche et les méthodes de vérification des données doivent être détaillées.
- Taille de l'étude : toute taille d'étude prévue, la précision recherchée pour les estimations de l'étude et tout calcul de la taille de l'échantillon permettant de détecter au minimum un risque spécifié au préalable avec une précision statistique spécifiée au préalable.
- Gestion des données : programmes de gestion des données et programmes statistiques à utiliser dans l'étude, y compris les procédures de collecte, d'extraction et de préparation des données.
- Analyse des données : description des étapes clés allant du traitement des données brutes jusqu'à l'obtention des résultats finaux. Cela inclut les méthodes de correction des erreurs, d'imputation des valeurs manquantes, de transformation et de classification des données. Elle doit aussi détailler les approches pour limiter les biais, les techniques statistiques utilisées pour estimer les mesures (avec intervalles de confiance) ainsi que les analyses de sensibilité permettant d'évaluer la robustesse des résultats.

- Contrôle de la qualité : description des mécanismes assurant la qualité et l'intégrité des données, notamment l'exactitude, la lisibilité, la vérification des sources, la validation des paramètres, le stockage des dossiers, l'archivage des analyses, ainsi que les certifications des laboratoires ou groupes impliqués.
- Limites : toutes les limites potentielles de la conception de l'étude, des sources de données et des méthodes d'analyse, y compris les questions relatives à la confusion, au biais, à la généralisation et à l'erreur aléatoire. Le succès probable des efforts déployés pour réduire les erreurs doit être discuté.

10. Protection des sujets humains : mesures garantissant droits et bien-être selon la réglementation nationale.

11. Gestion et notification des effets indésirables : procédures de recueil, traitement et signalement des effets indésirables et informations nouvelles sur le rapport bénéfice/risque du produit pendant le déroulement de l'étude.

12. Plans de diffusion et de communication des résultats de l'étude, y compris tout plan de soumission de rapports d'avancement et de rapports finals.

13. Références : La présentation du protocole de l'étude doit être conforme au chapitre relatif à la présentation et au contenu du protocole des études non interventionnelles de sécurité post-autorisation.

Les études de faisabilité appuyant l'élaboration du protocole (tests de questionnaires, vérifications dans les bases de données, etc.) doivent être décrites dans la section appropriée, avec un résumé des méthodes et résultats. Si elles font partie du processus de recherche, elles doivent aussi être incluses dans le protocole. Le rapport complet est disponible sur demande.

9.1.3.4 Modifications substantielles du protocole de l'étude

Le protocole de l'étude est modifié et mis à jour en tant que de besoin tout au long de l'étude. Toute modification substantielle du protocole après le début de l'étude est consignée dans le protocole de manière traçable et vérifiable, y compris les dates des modifications. Si les modifications apportées au protocole font que l'étude est considérée comme un essai clinique interventionnel, l'autorité nationale compétente en pharmacovigilance en est immédiatement informée et l'étude est ensuite menée conformément aux règles nationales régissant les essais cliniques.

9.1.4 Communication des données de pharmacovigilance à l'autorité nationale compétente en pharmacovigilance

9.1.4.1 Données relatives au rapport bénéfice/risque du produit

Le détenteur de la décision d'enregistrement surveille les données produites durant l'étude et évalue leur impact sur le rapport bénéfice/risque, le rapport annuel doit être déposé auprès de l'ANPP. Toutefois, toute nouvelle information pouvant l'affecter est transmise immédiatement à l'autorité nationale compétente en pharmacovigilance comme problème de sécurité émergent. Les données peuvent provenir d'analyses d'effets indésirables ou de données agrégées. Cette communication est distincte des PBRER et mises à jour du PGR.

9.1.4.2 Notification des effets/événements indésirables

Les effets ou événements indésirables sont signalés au CNPM, et MIPh selon des procédures de collecte, gestion et notification précisées dans le protocole, et la réglementation en vigueur. Une référence au système permanent de PV est possible, mais les détails propres à l'étude doivent être inclus. Si la notification rapide n'est pas requise, cela doit être précisé dans le protocole.

9.1.4.3 Rapports d'étude

Des rapports d'avancement peuvent être demandés par l'autorité compétente en PV, pour évaluer le rapport bénéfice/risque ou suivre son déroulement dans un cadre réglementaire ou d'une communication importante sur la sécurité du produit.

Le calendrier des rapports d'avancement est convenu avec l'autorité compétente et précisé dans le protocole de l'étude lorsqu'il a été convenu avant le début de l'étude. Les progrès de l'étude peuvent aussi figurer dans les rapports périodiques de bénéfices/risques (PBRER) et les mises à jour du plan de gestion des risques (PGR).

Le rapport suit une structure logique et présente les données pertinentes pour l'avancement de l'étude tel que le nombre de patients ayant participé à l'étude, le nombre de patients exposés ou le nombre de patients présentant le résultat, les problèmes rencontrés et les écarts par rapport au plan prévu. Après examen, des informations complémentaires peuvent être demandées.

Le rapport final de l'étude doit être soumis dès que possible dans les 12 mois suivant la fin de la collecte des données.

Si une étude est interrompue, un rapport final doit être soumis et les raisons de l'interruption de l'étude doivent être indiquées.

Le rapport final de l'étude doit comprendre les informations suivantes :

- A. Titre** : titre comprenant un terme couramment utilisé indiquant la conception de l'étude ; sous-titres avec la date du rapport final et le nom et l'affiliation de l'auteur principal.
- B. Résumé** : résumé autonome dans le format présenté ci-dessous.
- C. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/décision d'enregistrement** : son nom et son adresse.
- D. Chercheurs** : noms, titres, diplômes, adresses et affiliations de tous les principaux responsables, y compris le ou les auteurs principaux du protocole, le chercheur principal, un chercheur coordonnateur pour chaque pays dans lequel l'étude doit être réalisée et d'autres sites d'étude pertinents. Une liste de tous les établissements et chercheurs collaborateurs doit être mise à la disposition de l'autorité compétente sur demande.
- E. Jalons** : dates prévues et réelles pour les jalons suivants :
 - Début de la collecte des données
 - Fin de la collecte des données ou date d'arrêt anticipé, le cas échéant, avec indication des raisons de l'arrêt.
 - Rapport(s) d'avancement de l'étude
 - Rapport(s) intermédiaire(s) sur les résultats de l'étude, le cas échéant
 - Rapport final des résultats de l'étude
 - Toute autre étape importante applicable à l'étude, y compris la date d'approbation du protocole par un comité d'examen institutionnel/comité d'éthique indépendant, le cas

échéant, et la date d'enregistrement de l'étude dans le registre national des essais cliniques.

- F. Justification et contexte** : brève description du ou des problèmes de sécurité qui ont conduit au lancement ou à l'imposition de l'étude, et brève analyse critique des données pertinentes publiées et non publiées, évaluant les informations pertinentes et les lacunes dans les connaissances que l'étude est censée combler.
- G. Question et objectifs de la recherche** : question et objectifs de la recherche, y compris toute hypothèse préétablie, tels qu'ils sont énoncés dans le protocole de l'étude.
- H. Modifications et mises à jour du protocole** : liste de toutes les modifications et mises à jour substantielles apportées au protocole initial de l'étude après le début de la collecte des données, y compris une justification pour chaque modification ou mise à jour.
- I. Méthodes de recherche** :
 - a. Conception de l'étude** : éléments clés de la conception de l'étude et justification de ce choix.
 - b. Cadre** : cadre, lieux et dates pertinents pour l'étude, y compris les périodes de recrutement, de suivi et de collecte des données. Dans le cas d'une revue systématique ou d'une méta-analyse, caractéristiques de l'étude utilisées comme critères d'éligibilité, avec justification.
 - c. Sujets** : toute population source et critères d'éligibilité des sujets de l'étude. Les sources et les méthodes de sélection des participants doivent être indiquées, y compris, le cas échéant, les méthodes de vérification des cas, ainsi que le nombre et les raisons des abandons.
 - d. Variables** : tous les résultats, expositions, prédicteurs, facteurs de confusion potentiels et modificateurs d'effet, y compris les définitions opérationnelles et les critères de diagnostic, le cas échéant.
 - e. Sources de données et mesures** : pour chaque variable d'intérêt, sources de données et détails des méthodes d'évaluation et de mesure. Si l'étude a utilisé une source de données existante, telle que des dossiers médicaux électroniques, toute information sur la validité de l'enregistrement et du codage des données doit être mentionnée. Dans le cas d'une revue systématique ou d'une méta-analyse, description de toutes les sources d'information, de la stratégie de recherche, des méthodes de sélection des études, des méthodes d'extraction des données et de tout processus d'obtention ou de confirmation des données auprès des investigateurs.
 - f. Biais** : tous les efforts déployés pour évaluer et traiter les sources potentielles de biais.
 - g. Taille de l'étude** : taille de l'étude, justification du calcul de la taille de l'échantillon et méthode utilisée pour atteindre la taille prévue de l'étude.
 - h. Transformation des données** : transformations, calculs ou opérations sur les données, y compris la manière dont les données quantitatives ont été traitées dans les analyses et quels groupements ont été choisis et pourquoi.
 - i. Méthodes statistiques** : description :

- Principales mesures de synthèse
 - Méthodes statistiques appliquées à l'étude, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion et, pour les méta-analyses, les méthodes de combinaison des résultats des études.
 - Toute méthode utilisée pour examiner les sous-groupes et les interactions
 - Comment les données manquantes ont-elles été traitées ?
 - Toute analyse de sensibilité
 - Toute modification du plan d'analyse des données figurant dans le protocole de l'étude, accompagnée d'une justification du changement.
- j. **Contrôle de la qualité** : mécanismes visant à garantir la qualité et l'intégrité des données.
- J. **Résultats** : présentation de tableaux, de graphiques et d'illustrations pour présenter les données pertinentes et refléter les analyses effectuées. Les résultats non ajustés et ajustés doivent être présentés. La précision des estimations doit être quantifiée à l'aide d'intervalles de confiance. Cette section comprend les sous-sections suivantes :
- a. **Participants** : nombre de sujets à chaque étape de l'étude, c'est-à-dire nombre de sujets potentiellement éligibles, et raisons de la non-participation à n'importe quelle étape. Dans le cas d'une revue systématique ou d'une méta-analyse, nombre d'études présélectionnées, évaluées pour leur éligibilité et incluses dans la revue, avec les raisons de l'exclusion à chaque étape.
 - b. **Données descriptives** : caractéristiques des participants à l'étude, informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels et nombre de participants pour lesquels il manque des données pour chaque variable d'intérêt.
 - c. **Données sur les résultats** : nombre de participants dans les catégories de résultats principaux.
 - d. **Principaux résultats** : estimations non ajustées et, le cas échéant, estimations ajustées en fonction des facteurs de confusion et leur précision (par exemple, intervalle de confiance à 95 %).
 - e. **Autres analyses** : autres analyses effectuées, par exemple analyses de sous-groupes et d'interactions, et analyses de sensibilité.
 - f. **Événements et réactions indésirables** : résumé de tous les événements et réactions indésirables rapportés dans le cadre de l'étude. Pour certains modèles d'étude tels que les études cas-témoins ou les études de cohortes rétrospectives, en particulier celles impliquant des dossiers médicaux électroniques, les revues systématiques et les méta-analyses, lorsqu'il n'est pas possible de procéder à une évaluation de la causalité au niveau du cas individuel, cela doit être indiqué.
- K. **Discussion** :
- a. **Principaux résultats** : principaux résultats par rapport aux objectifs de l'étude, recherches antérieures étayant ou contredisant les résultats de l'étude de sécurité post-autorisation achevée et, le cas échéant, impact des résultats sur le rapport bénéfice/risque du produit.

- b. Limites** : limites de l'étude, compte tenu des circonstances susceptibles d'avoir affecté la qualité ou l'intégrité des données, limites de l'approche de l'étude et des méthodes utilisées pour y remédier (par exemple, taux de réponse, données manquantes ou incomplètes, imputations appliquées), sources de biais et d'imprécision potentiels et validation des événements. La direction et l'ampleur des biais potentiels doivent être discutées.
- c. Interprétation** : interprétation des résultats en tenant compte des objectifs, des limites, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires et d'autres données pertinentes.
- d. Généralisabilité** : la généralisation (validité externe) des résultats de l'étude.

L. Références : références bibliographiques

M. Autres informations : toute information supplémentaire ou complémentaire sur des aspects spécifiques qui n'ont pas été abordés précédemment.

Le résumé du rapport d'étude final comprend une synthèse des méthodes et des résultats de l'étude, présentée dans le format suivant :

1. Titre, avec des sous-titres comprenant la date du résumé et le nom et l'affiliation de l'auteur principal ;
2. Mots clés (pas plus de cinq mots clés indiquant les principales caractéristiques de l'étude) ;
3. Raison d'être et contexte ;
4. Question et objectifs de la recherche ;
5. Conception de l'étude ;
6. Cadre ;
7. Sujets et taille de l'étude, y compris les abandons ;
8. Variables et sources de données ;
9. Résultats ;
10. Discussion (y compris, le cas échéant, une évaluation de l'impact des résultats de l'étude sur le rapport bénéfice/risque du produit) ;
11. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;
12. Le nom et l'affiliation des investigateurs principaux.

9.1.5. Publication des résultats de l'étude

Lorsqu'une étude est réalisée en tout ou partie par des investigateurs externes, une politique de publication est établie à l'avance, garantissant au chercheur principal la possibilité de publier librement les résultats, tout en permettant au détenteur et / ou exploitant de DE de relire et commenter le manuscrit avant sa soumission. Ce dernier transmet ensuite le manuscrit final aux autorités compétentes en pharmacovigilance dans les deux semaines suivant son acceptation pour publication.

9.1.6. Protection des données

Les détenteurs de la décision d'enregistrement et les investigateurs doivent respecter les directives algériennes. Pour les PASS obligatoires ou volontaires, le détenteur doit garantir un traitement et un stockage des données assurant leur communication, interprétation et vérification fiables, tout en préservant la confidentialité des dossiers des participants.

9.1.7. Systèmes de qualité, audits et inspections

Le détenteur de la décision d'enregistrement doit assurer le respect de ses obligations de pharmacovigilance dans le cadre de l'étude, en garantissant la possibilité d'audit, d'inspection et de vérification. Pour les PASS obligatoires ou volontaires, il doit conserver sous format électronique toutes les données analytiques et programmes statistiques du rapport final, afin qu'ils puissent être contrôlés.

9.1.8. Impact sur le système de gestion des risques

Les PASS non interventionnelles imposées comme une obligation ou requises pour étudier un problème de sécurité du PGR sont décrites dans la partie III du PGR, avec leurs protocoles en annexe 6 jusqu'à la soumission du rapport final. Les études évaluant l'efficacité des mesures de minimisation des risques figurent dans le plan correspondant. Les autres PASS non obligatoires, mais susceptibles d'apporter des données utiles sur la sécurité du produit, sont listées dans le tableau récapitulatif des activités supplémentaires de la partie III du PGR ;

10. Communication sur la sécurité

Cette partie décrit comment communiquer et coordonner les informations de sécurité concernant les produits pharmaceutiques autorisés en Algérie. La communication d'informations de sécurité aux patients et aux professionnels de santé est une responsabilité de santé publique et est essentielle pour atteindre les objectifs de la pharmacovigilance en termes de promotion de l'utilisation rationnelle, sûre et efficace des médicaments, de prévention des effets indésirables, de minimisation des risques et de contribution à la protection de la santé des patients et de la santé publique.

La communication sur la sécurité est un terme général qui couvre différents types d'informations sur les médicaments, y compris les informations réglementaires contenues dans les informations sur le produit (c'est-à-dire le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage du conditionnement).

La communication de nouvelles informations importantes relatives à la sécurité des produits pharmaceutiques doit tenir compte des avis et des attentes des parties concernées, y compris des patients et des professionnels de la santé, en prenant dûment en considération la réglementation en vigueur.

10.1 Structures et processus

10.1.1 Objectifs de la communication sur la sécurité

La communication sur la sécurité vise à :

- Fournir en temps utile des informations fondées sur des données probantes concernant l'utilisation sûre et efficace des médicaments
- Faciliter la modification des pratiques de soins de santé (y compris les pratiques d'automédication), le cas échéant ;
- Changer les attitudes, les décisions et les comportements liés à l'utilisation des produits pharmaceutiques ;
- Soutenir les comportements de minimisation des risques ;

– Faciliter la prise de décisions éclairées sur l'utilisation rationnelle des produits pharmaceutiques. En outre, une communication efficace et de qualité sur la sécurité peut renforcer la confiance du public dans le système réglementaire.

10.1.2 Principes de la communication sur la sécurité :

Les principes suivants de la communication sur la sécurité doivent être appliqués :

- La communication doit être claire, pertinente, précise et cohérente, transmise au bon moment aux publics ciblés pour permettre une action appropriée.
- Les messages doivent être adaptés aux différents publics (patients, professionnels de santé), en tenant compte de leurs niveaux de compréhension et de leurs besoins, tout en garantissant l'exactitude des informations.
- La communication sur la sécurité s'intègre à toutes les étapes de la pharmacovigilance et de la gestion des risques, incluant l'évaluation et les mesures de minimisation des risques.
- Une coordination efficace entre les parties prenantes, notamment, l'ANPP, le CNPM, le MS, le MIPh, et détenteurs de la DE, est essentielle pour assurer une diffusion harmonisée des messages.
- Les risques doivent être présentés en lien avec les bénéfices du médicament, en précisant leur gravité, fréquence, facteurs de risque, réversibilité, délai d'apparition et de guérison.
- Les incertitudes doivent être abordées avec rigueur, en veillant à ne pas induire de confusion, notamment en phase préliminaire d'analyse d'un signal de sécurité.
- Le cas échéant, les risques liés à l'absence de traitement doivent également être communiqués.
- Une concertation précoce avec les parties prenantes est privilégiée, notamment pour les problèmes complexes, afin de tester et affiner les messages.
- La communication initiale peut être suivie de mises à jour, notamment sur la résolution d'un problème de sécurité ou sur des recommandations actualisées.

Les communications sur la sécurité doivent respecter les exigences pertinentes en matière de protection des données à caractère personnel et de confidentialité.

Publics cibles

Les principaux publics cibles des communications de sécurité sont les patients, et les professionnels de la santé, qui utilisent des produits pharmaceutiques.

En tant que premier public cible, les professionnels de la santé jouent un rôle essentiel en veillant à ce que les produits pharmaceutiques soient utilisés de la manière la plus efficace et la plus sûre possible.

Une communication efficace sur la sécurité leur permet de prendre des mesures adéquates pour minimiser les risques et de fournir des informations claires et utiles à leurs patients lors des consultations de routine ainsi qu'en cas de crise.

Les professionnels de la santé en pratique clinique et ceux qui participent à des essais cliniques doivent recevoir en même temps des informations appropriées sur tout problème de sécurité.

10.1.3 Contenu de la communication de sécurité :

Les informations contenues dans la communication sur la sécurité ne doivent pas être trompeuses et doivent être présentées de manière objective.

Les informations relatives à la sécurité ne doivent pas contenir de matériel ou de déclaration susceptible de constituer une publicité.

Par conséquent, compte tenu des dispositions ci-dessus et des principes énoncés au point 10.1.2, la communication sur la sécurité doit contenir :

- De nouvelles informations importantes ou un rappel d'informations importantes sur tout produit pharmaceutique autorisé ayant un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament, quelles que soient les conditions d'utilisation ;
- La raison pour laquelle la communication sur la sécurité a été initiée est clairement expliquée au public cible ;
- Toute recommandation aux professionnels de la santé et aux patients sur la manière de traiter un problème de sécurité ;
- Des informations sur toute proposition de modification des informations relatives au produit (par exemple, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou la notice) ;
- Un rappel de la nécessité de notifier les effets indésirables suspectés conformément aux systèmes nationaux de notification spontanée.

10.1.4 Moyens de communication en matière de sécurité :

Les outils et canaux de communication sont devenus plus nombreux et plus variés au fil du temps, offrant au public plus d'informations qu'auparavant. Les outils et canaux de communication pertinents doivent être pris en compte lors de la diffusion d'une communication sur la sécurité afin d'atteindre les publics cibles et de répondre à leurs attentes croissantes.

Les différents outils et canaux de communication sont examinés ci-dessous aux points 10.1.5.1 à 10.1.5.9.

10.1.4.1 Communication directe avec les professionnels de la santé (DHPC)

Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) est une intervention de communication par laquelle des informations de sécurité importantes sont délivrées directement aux professionnels de la santé par, le détenteur de la Décision d'Enregistrement (DE), ou le CNPM, ou le MS, afin de les informer de la nécessité de prendre certaines mesures ou d'adapter leurs pratiques en rapport avec un produit pharmaceutique.

La préparation des DHPC implique une coopération entre le détenteur et / ou exploitant de DE et le CNPM. Un accord entre ces deux parties doit être atteint avant l'émission d'un DHPC par le détenteur de la DE. Cet accord portera à la fois sur le contenu du DHPC (voir 10.1.4) et sur le plan de communication, y compris les destinataires visés, le calendrier et les canaux de diffusion du DHPC.

Le contenu du DHPC ainsi que son plan de diffusion (incluant les destinataires, le calendrier et les canaux de communication) doivent être élaborés de manière rigoureuse. Lorsqu'un même principe actif est concerné par plusieurs détenteurs et / ou exploitants de DE, la diffusion d'un message unique, cohérent et harmonisé est requise (voir 10.2.2.1).

Afin de renforcer l'impact de cette communication, le DHPC doit être accompagné d'outils complémentaires, tout en assurant la cohérence globale des informations transmises (voir 10.1.2).

Une DHPC doit être incluse comme mesure supplémentaire de minimisation des risques dans le cadre d'un plan de gestion des risques (voir chapitre 5).

Un DHPC est diffusé dans les situations suivantes, nécessitant des mesures immédiates ou un changement des pratiques médicales :

- Suspension, retrait ou révocation d'une décision d'enregistrement pour raisons de sécurité
- Modification importante des conditions d'utilisation d'un médicament en raison de la restriction d'une indication, d'une nouvelle contre-indication ou d'une modification de la posologie recommandée pour des raisons de sécurité ;
- Restriction de disponibilité ou arrêt de commercialisation impactant les soins aux patients.

D'autres circonstances peuvent justifier la diffusion d'un DHPC :

- Nouvelles mises en garde ou précautions d'emploi importantes dans les informations du produit pharmaceutique.
- Données identifiant un nouveau risque ou modifiant la fréquence ou la gravité d'un risque connu.
- Données remettant en question l'efficacité attendue du médicament.
- Nouvelles recommandations pour prévenir ou gérer des effets indésirables, ou éviter les erreurs médicamenteuses.
- Évaluation en cours d'un risque potentiel important, pour lequel les données disponibles à un actuellement sont insuffisantes pour justifier une action réglementaire (dans ce cas, la DHPC doit encourager la surveillance rapprochée de ce problème de sécurité en pratique clinique et inciter à la notification, et éventuellement fournir des informations sur la manière de minimiser le risque potentiel).

Le CNPM peut également décider de diffuser ou faire diffuser un DHPC lorsque cela est jugé nécessaire pour garantir l'utilisation sûre et efficace d'un produit pharmaceutique.

Les communications de sécurité et les DHPC doivent obligatoirement être préparés en deux versions : arabe et français. Une version en anglais peut également être requise par l'autorité compétente.

10.1.4.2 Documents de communication officiels émis par l'autorité compétente à l'intention des professionnels de santé :

L'autorité compétente peut émettre des communications de sécurité qui sont généralement publiées sur le site web. Ces communications complètent souvent d'autres moyens de communiquer un problème de sécurité et sont publiées à peu près en même temps.

10.1.4.3 Documents en langage courant destinés aux patients et au grand public :

Les supports de communication en langage courant (par exemple sous forme de questions-réponses) aident les patients et le grand public à comprendre les données scientifiques et les actions réglementaires relatives à un problème de sécurité. Ils peuvent également constituer un outil supplémentaire pour les professionnels de santé dans leur communication avec les patients.

Ces supports doivent contenir les recommandations et conseils du CNPM concernant la minimisation des risques, accompagnés des informations contextuelles pertinentes. Ils doivent être utiles aux membres du public intéressés par le sujet mais n'ayant pas de formation scientifique ou réglementaire. Une référence doit être faite aux autres supports disponibles sur le même sujet afin d'indiquer aux lecteurs où trouver des informations complémentaires.

Pour leur diffusion et leur accessibilité, les outils et canaux les plus appropriés décrits dans la présente section doivent être utilisés.

10.1.4.4 Communication avec la presse

La communication avec la presse comprend les communiqués de presse et les conférences de presse, qui sont principalement destinés aux journalistes.

L'autorité compétente peut envoyer des communiqués de presse directement aux journalistes, en plus de les publier sur son site internet. Cette approche permet de garantir que les journalistes, en complément d'autres sources d'information, disposent d'informations cohérentes avec l'évaluation scientifique de l'autorité compétente.

L'interaction avec les médias constitue un moyen important d'atteindre un public plus large, tout en renforçant la confiance dans le système réglementaire.

Les communiqués de presse peuvent également être préparés et publiés par les détenteurs de la DE. Dans ce cas, leurs communiqués doivent faire référence à l'action réglementaire prise par l'autorité compétente. Toute communication du titulaire doit également mentionner les examens en cours pertinents.

10.1.4.5 Sites web, médias sociaux et autres moyens de communications :

Les sites web et les médias sociaux sont des outils essentiels pour les membres du public, y compris les patients et les professionnels de santé, qui recherchent activement des informations sur les produits pharmaceutiques.

L'autorité compétente et les détenteurs de la DE veillent à ce que les informations importantes relatives à la sécurité publiée sur les sites web qu'ils contrôlent soient facilement accessibles et compréhensibles par le public.

Toute information périmée doit être clairement signalée ou supprimée.

Lors de l'utilisation de médias sociaux et d'autres outils numériques plus récents et rapides, il convient de garantir la fiabilité et l'exactitude des informations diffusées, en adaptant les pratiques de communication aux nouveaux outils de communication numérique utilisés par les différents publics cibles.

En complément, d'autres canaux peuvent être mobilisés, tels que les revues scientifiques ou les revues d'organismes professionnels. Certains outils peuvent également être utilisés dans le cadre de la gestion des risques pour diffuser des informations ciblées, en complément des documents d'information sur le produit.

Il peut s'agir, par exemple, de cartes d'alerte pour les patients ou de matériel éducatif, considérés comme des mesures supplémentaires de minimisation des risques.

10.1.4.6 Bulletins d'information :

Les bulletins d'information fournissent, à intervalles réguliers, des informations sur les médicaments ainsi que sur leur sécurité et leur efficacité. Cet outil peut également servir de rappel des communications précédentes.

L'autorité compétente peut atteindre un large public grâce à ce support, en utilisant des moyens en ligne ainsi que d'autres canaux disponibles

10.1.4.7 Communication inter-autorités :

Lorsqu'une autorité compétente prend des mesures réglementaires concernant un problème de sécurité particulier, d'autres autorités peuvent également recevoir des demandes de renseignements ou souhaiter communiquer sur le même sujet. L'utilisation de matériel de communication inter-autorités peut être envisagée.

10.1.4.8 Répondre aux demandes de renseignements du public :

L'Autorité compétente et les détenteurs de la DE disposent de systèmes permettant de répondre aux demandes de renseignements sur les médicaments émanant du public.

Les réponses tiennent compte des informations qui sont dans le domaine public et incluent les recommandations pertinentes émises par le MS ou le CNPM à l'intention des patients et des professionnels de la santé. Lorsque les questions portent sur des conseils de traitement individuels, il est conseillé au patient de contacter un professionnel de la santé.

10.1.4.9 Autres moyens de communication

En plus de ceux évoqués ci-dessus, il existe d'autres outils et canaux tels que les publications dans des revues scientifiques et dans les journaux des instances professionnelles.

Certains outils et canaux peuvent être utilisés dans le cadre de la gestion des risques ; en complément des informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit, d'autres outils de communication peuvent être employés pour diffuser des informations sur le médicament.

Ces moyens sont considérés comme des mesures supplémentaires de minimisation des risques et peuvent inclure des cartes d'alerte pour les patients ou du matériel éducatif. Ces aspects ne sont décrits plus en détail au chapitre 12 'Mesures de minimisation des risques – choix des outils et indicateurs d'efficacité'.

10.1.5 Efficacité de la communication sur la sécurité :

La communication de sécurité est considérée comme efficace lorsque le message transmis est reçu et compris par le public cible tel qu'il était prévu, et que ce public adopte les actions appropriées.

Dans la mesure du possible, des mécanismes doivent être mis en place pour évaluer l'efficacité de la communication. Une approche fondée sur la recherche est généralement appropriée afin de vérifier que les communications de sécurité répondent aux critères définis au point 10.1.2. Cette approche peut mesurer différents paramètres, tels que les comportements, les attitudes ou les connaissances. Lors de l'évaluation de l'efficacité d'une communication de sécurité, la portée de l'évaluation peut être élargie afin d'inclure des facteurs dépassant la seule performance des outils utilisés (voir chapitre 12 'Mesures de minimisation des risques – choix des outils et indicateurs d'efficacité').

Dans le cas des DHPC, les détenteurs de la DE doivent informer le CNPM du nombre de professionnels de santé ayant reçu le DHPC, ainsi que de toute difficulté rencontrée lors de sa diffusion (par exemple, des problèmes liés à la liste des destinataires, au calendrier ou au mécanisme de diffusion). Des mesures appropriées doivent être prises afin de corriger la situation ou de prévenir la récurrence de problèmes similaires.

10.1.6 Exigences du système de qualité pour la communication sur la sécurité

Conformément aux exigences relatives au système de qualité, des procédures doivent être mises en place pour garantir que les communications de sécurité sont conformes aux principes énoncés au point 10.1.2. Selon le cas.

10.1.7 Considérations pratiques :

- **Partage des avis de sécurité en Algérie :**

En Algérie, les patients et les professionnels de santé considèrent de plus en plus l'autorité compétente comme un fournisseur d'informations importantes sur les produits pharmaceutiques. Pour que la communication de sécurité soit efficace, une coordination et une coopération adéquates sont nécessaires. Un bon niveau de coordination est particulièrement important afin que les professionnels de santé et les patients reçoivent des informations cohérentes sur les décisions réglementaires en Algérie.

Lors de la diffusion d'annonces de sécurité, l'autorité compétente utilise les différents outils et canaux décrits au point 10.1.5.

Lors de la diffusion de ces annonces, l'autorité compétente veille à ce que toute information de nature personnelle ou confidentielle sur le plan commercial soit supprimée, sauf si sa divulgation publique est nécessaire pour la protection de la santé publique.

En complément de la coordination des annonces de sécurité, l'autorité compétente interagit avec les parties prenantes concernées (principalement les organisations de patients et de professionnels de santé), qui peuvent jouer un rôle clé dans la révision et la diffusion de l'information auprès des utilisateurs finaux (patients et professionnels de santé). Il est recommandé que l'autorité compétente tienne à jour les coordonnées de ces organisations pertinentes.

L'autorité compétente développe un plan de communication de sécurité identifiant les différents moyens pour diffuser les informations de sécurité auprès des parties prenantes.

10.1.8 Exigences pour les détenteurs de la DE en Algérie

Dès qu'un détenteur et / ou exploitant de DE prévoit de diffuser publiquement des informations relatives à des préoccupations de pharmacovigilance concernant l'utilisation d'un produit pharmaceutique, il doit informer le CNPM au même moment ou avant la diffusion publique.

☐ L'information au moment de la diffusion publique (c'est-à-dire sans préavis au CNPM) ne doit se produire qu'exceptionnellement et pour des raisons justifiées.

☐ Le détenteur et / ou exploitant de DE doit s'assurer que les informations communiquées au public sont objectives et non trompeuses.

☐ Lorsque le détenteur et / ou exploitant de DE prend connaissance qu'un tiers prévoit de diffuser des informations susceptibles d'affecter le rapport bénéfice/risque d'un produit autorisé en Algérie, il doit en informer le CNPM et faire tout son possible pour partager le contenu de la communication avec celui-ci.

➤ Prise en compte des tiers :

Les tiers (par exemple, les éditeurs de revues scientifiques, les sociétés savantes, les organisations de patients) sont encouragés à informer l'autorité de toute nouvelle information pertinente sur la sécurité des médicaments autorisés en Algérie et, si une publication est prévue, à partager l'information avant la publication.

10.1.9 Traitement des communications relatives à la sécurité :

➤ Problèmes de sécurité émergentes :

Un problème de sécurité émergent est défini comme un problème de sécurité considéré par le détenteur et / ou exploitant de DE comme nécessitant une attention urgente de la part des autorités compétentes en raison de l'impact majeur potentiel sur le rapport bénéfice/risque du produit pharmaceutique et/ou sur la santé des

patients ou la santé publique et de la nécessité potentielle d'une action réglementaire rapide et d'une communication aux patients et aux professionnels de la santé.

Les exemples incluent, sans s'y limiter :

- Les problèmes de sécurité majeurs identifiés dans le cadre d'études en cours ou récemment achevées, par exemple une augmentation inattendue du taux d'événements indésirables mortels ou mettant en jeu le pronostic vital ;
- Les problèmes de sécurité majeurs identifiés par le biais du système de notification spontanée ou de publications dans la littérature scientifique, qui peuvent conduire à envisager une contre-indication, une restriction d'utilisation d'un produit pharmaceutique ou son retrait du marché ;
- Des actions réglementaires majeures liées à la sécurité en dehors de l'Algérie, par exemple une restriction d'utilisation d'un produit pharmaceutique ou sa suspension.

Ces événements ou observations, susceptibles d'affecter le rapport bénéfice/risque d'un produit pharmaceutique, ne doivent pas être soumis comme PSUR/ICSR. Ils doivent être notifiés par écrit comme problèmes de sécurité émergents au CNPM immédiatement, et au plus tard dans les 5 jours ouvrables, dès leur publication ou mise en œuvre par d'autres autorités réglementaires où le produit est commercialisé.

Le document de notification doit indiquer les points de préoccupation et les actions proposées concernant le produit pharmaceutique concerné. Ces problèmes de sécurité doivent également être analysés dans les sections pertinentes du rapport périodique de sécurité (PSUR/PBRER) du produit autorisé.

Entre l'approbation de la partie pharmacovigilance de la demande d'autorisation de mise sur le marché et l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le demandeur peut avoir accès à des informations (qualitatives, non cliniques, cliniques) susceptibles d'influer le rapport bénéfice/risque du produit pharmaceutique en cours d'évaluation. Il incombe au demandeur de s'assurer que ces informations sont immédiatement soumises à l'ANPP.

➤ **Communications directes aux professionnels de la santé (DHPC) :**

Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) (voir 10.1.5.1.) est généralement diffusée par les détenteurs et / ou exploitants de DE pour le(s) produit(s) pharmaceutique(s) ou substance(s) active(s) concerné(s), soit à la demande du CNPM, soit de la propre initiative du détenteur de la DE. Cependant, il doit obtenir l'accord du CNPM concernant le contenu d'un DHPC (et le plan de communication) avant sa diffusion.

Lorsqu'il y a plusieurs détenteurs et / ou exploitants de DE pour la même substance active pour laquelle un DHPC doit être délivré, un message unique et cohérent doit normalement être délivré.

Dans le cas d'un DHPC publié par l'autorité réglementaire de référence, les détenteurs et / ou exploitants de DE doivent utiliser le modèle publié par l'autorité de référence afin de garantir que tous les détenteurs délivrent un message unique et cohérent.

➤ **Moment de la notification au DHPC**

La notification primaire des **problèmes de sécurité émergents** et des **communications directes aux professionnels de santé (DHPC)** doit être effectuée **immédiatement** et au plus tard dans un délai de **5 jours ouvrables** après leur publication ou mise en œuvre par d'autres autorités réglementaires dans les pays où le produit est commercialisé.

Les autorités compétentes peuvent, dans certains cas particuliers, diffuser elle-même un DHPC ou demander au détenteur et / ou exploitant de DE d'en assurer la diffusion, si cela est jugé nécessaire pour garantir l'utilisation sûre et efficace du produit.

Le demandeur de DE doit transmettre sans délai toute information relative à un problème de sécurité émergent ou à un DHPC à l'autorité compétente, même lorsque le dossier est encore en cours d'évaluation.

➤ **Traitement des DHPC**

Le détenteur et / ou exploitant de DE soumet le projet de DHPC ; et la liste de diffusion, également appelée "liste des destinataires". Les groupes de professionnels de la santé destinataires peuvent être des médecins généralistes, des spécialistes, des pharmaciens, des infirmières, des établissements de santé, ou d'autres institutions, selon le cas. La liste précise le nom des destinataires, leur spécialité, leurs coordonnées et leur répartition géographique.

Lors de la définition des groupes de destinataires, il faut tenir compte du fait qu'il n'est pas seulement important de communiquer avec les professionnels de la santé qui pourront ou seront susceptibles de prescrire ou d'administrer le produit pharmaceutique, mais aussi avec ceux qui peuvent diagnostiquer les effets indésirables, par exemple les unités d'urgence, les centres antipoison, ou avec les spécialistes appropriés.

Il est également important d'envisager la fourniture des DHPC aux pharmaciens concernés (hospitaliers et/ou de villes) qui servent de fournisseurs d'informations au sein des systèmes de soins de santé et fournissent une assistance et des informations aux patients, aux prestataires de soins de santé, y compris les services hospitaliers, ainsi qu'au grand public.

Le calendrier de diffusion du document DHPC doit être adapté à l'urgence du problème de sécurité.

Le mécanisme de diffusion du document DHPC doit être choisi de manière appropriée pour respecter le calendrier de diffusion.

Les trois derniers points ci-dessus constituent le plan de communication.

Toutefois, dans la mesure du possible, un délai plus long est accordé. Le délai peut être adapté en fonction de l'urgence de la situation. Le CNPM examinera les DHPC (peut demander l'avis de ses comités techniques consultatif/commission intersectorielle de concertation, le cas échéant).

Une fois que le CNPM a approuvé le contenu d'un DHPC et le plan de communication du détenteur de la DE, le détenteur peut commencer à diffuser le document approuvé.

Tout événement ou problème important survenant au cours de la diffusion du DHPC et révélant la nécessité de modifier le plan de communication ou de communiquer davantage avec les professionnels de la santé doit être notifiée en temps utile au CNPM pour approbation.

Après la diffusion d'un DHPC, un examen final est effectué par le détenteur de la DE et un rapport d'avancement peut être soumis à la demande du CNPM.

Lorsqu'une autorité compétente en matière de médicaments d'un autre pays demande la diffusion d'un DHPC sur son territoire, le détenteur et / ou exploitant de DE doit en informer le CNPM.

Cela s'inscrit dans le cadre de l'obligation légale nationale selon laquelle le détenteur et / ou exploitant de DE doit notifier aux autorités compétentes toute nouvelle information susceptible d'influer sur le rapport bénéfice/risque d'un produit pharmaceutique. La nécessité d'une communication ultérieure, par exemple une DHPC, doit être examinée et convenue au cas par cas.

11. Surveillance supplémentaire (Additional Monitoring)

La pharmacovigilance est une fonction de santé publique essentielle qui vise à détecter et à répondre rapidement aux dangers potentiels pour la sécurité liée à l'utilisation des produits pharmaceutiques.

Un produit pharmaceutique est autorisé sur la base que son rapport bénéfice/risque est considéré comme positif à ce moment-là pour une population cible spécifiée dans son ou ses indications approuvées. Cependant, tous les risques ne peuvent pas être identifiés au moment de l'autorisation initiale et certains des risques associés à l'utilisation d'un produit pharmaceutique n'apparaissent ou ne sont caractérisés plus en détail que dans la phase de post-autorisation du cycle de vie du produit. Pour renforcer la surveillance de la sécurité des produits pharmaceutiques, cette directive a introduit un cadre pour une collecte de données post-autorisation améliorée et proportionnée au risque pour les produits pharmaceutiques, y compris le concept de surveillance supplémentaire pour certains produits pharmaceutiques.

Ces produits pharmaceutiques seront facilement identifiables par un triangle noir équilatéral inversé. ▼

Ce triangle sera suivi d'une mention explicative dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) comme suit :

« Ce produit pharmaceutique fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra d'identifier rapidement les nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de la santé sont invités à signaler toute réaction indésirable suspectée. Voir la section.....pour savoir comment signaler les réactions indésirables. »
(Le CNPM doit figurer dans les structures qui reçoivent les déclarations)

Une déclaration similaire sera également incluse dans la notice. Cette mention explicative encouragera les professionnels de la santé et les patients à signaler toutes les réactions indésirables suspectées.

Les notifications spontanées de réactions indésirables aux médicaments après l'autorisation de mise sur le marché demeurent une pierre angulaire de la pharmacovigilance. Les données issues des notifications de réactions indésirables aux médicaments constituent une source d'information essentielle pour les activités de détection de signaux. Accroître la sensibilisation des professionnels de la santé et des patients à la nécessité de signaler les réactions indésirables suspectées et encourager leur notification est donc un moyen important de surveiller le profil de sécurité d'un produit pharmaceutique. Le concept de surveillance supplémentaire découle principalement de la nécessité d'améliorer les taux de notification des réactions indésirables aux médicaments pour les produits nouvellement autorisés dont le profil de sécurité n'est peut-être pas entièrement caractérisé ou pour les produits présentant de nouveaux problèmes de sécurité qui doivent également être mieux caractérisés. Les principaux objectifs sont de recueillir des informations supplémentaires le plus tôt possible afin d'élucider davantage le profil de risque des produits lorsqu'ils sont utilisés dans la pratique clinique et d'informer ainsi sur l'utilisation sûre et efficace des produits pharmaceutiques.

Ce chapitre est divisé en deux sections :

- 11.2. Fournit des principes généraux pour l'attribution d'un statut de surveillance supplémentaire aux produits pharmaceutiques ainsi que sur les aspects de communication et de transparence.
- 11.3. Décrit le fonctionnement en Algérie en ce qui concerne la supervision du statut de surveillance supplémentaire, la stratégie de communication et l'impact sur les activités de pharmacovigilance.

11.1. Structures et processus

11.1.1. Principes d'attribution d'un statut de surveillance supplémentaire à un produit pharmaceutique

Tous les médicaments sont autorisés sur la base du principe que le bénéfice du traitement est considéré comme supérieur aux risques potentiels. Pour parvenir à cette conclusion en vue d'une autorisation de mise sur le marché, les données des essais cliniques menés pendant le développement d'un médicament sont évaluées. Cependant, les réactions indésirables qui surviennent rarement ou après une longue période ne peuvent devenir apparentes qu'une fois que le produit est utilisé par une population plus large et/ou après une utilisation à long terme. De plus, les bénéfices et les risques d'un médicament peuvent avoir été évalués dans des conditions qui peuvent différer de celles de la pratique médicale quotidienne, par exemple, les essais cliniques peuvent exclure certains types de patients présentant de multiples comorbidités ou des traitements concomitants. Par conséquent, après la mise sur le marché d'un médicament, son utilisation au sein de la population générale

nécessite une surveillance continue. **Les détenteurs de la DE, le CNPM et l'ANPP** surveillent en permanence les produits pharmaceutiques pour toute information qui devient disponible et évaluent si elle a un impact sur le profil bénéfice/risque du produit pharmaceutique. Cependant, pour certains produits pharmaceutiques, une collecte de données post-autorisation renforcée est nécessaire pour s'assurer que tout nouveau danger pour la sécurité est identifié le plus rapidement possible et que des mesures appropriées peuvent être prises immédiatement. Par conséquent, afin de renforcer la surveillance de certains produits pharmaceutiques et en particulier pour encourager la notification spontanée des effets indésirables, le concept de surveillance supplémentaire a été introduit.

Le statut de surveillance supplémentaire peut être attribué à un produit pharmaceutique au moment de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché ou, dans certains cas, à des stades ultérieurs du cycle de vie du produit pour un produit pharmaceutique pour lequel un nouveau problème de sécurité a été identifié. Le statut de surveillance supplémentaire est particulièrement important lors de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour les produits pharmaceutiques contenant une nouvelle substance active et pour tous les produits pharmaceutiques biologiques, qui sont des priorités pour la pharmacovigilance. **L'ANPP** peut également exiger un statut de surveillance supplémentaire pour un produit pharmaceutique qui est soumis à des obligations spécifiques, par exemple la réalisation d'une étude de sécurité post-autorisation (PASS) ou des restrictions concernant l'utilisation sûre et efficace du produit pharmaceutique.

11.1.2. Communication et transparence

Le statut de surveillance supplémentaire doit être communiqué aux professionnels de la santé et aux patients de manière à augmenter la notification des effets indésirables suspectés sans créer d'alarme excessive. Cela peut être réalisé, par exemple, en soulignant la nécessité de mieux caractériser le profil de sécurité d'un nouveau produit pharmaceutique en identifiant les risques supplémentaires, mais en plaçant ces risques potentiels dans le contexte des avantages connus de ce produit. *Une liste accessible au public des produits pharmaceutiques faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire est tenue à jour par l'Agence européenne des médicaments.* De plus, les professionnels de la santé et les patients doivent pouvoir identifier facilement ces produits grâce à leur étiquetage.

11.2. Considérations pratiques :

11.2.1. Critères d'inclusion d'un produit pharmaceutique dans la liste de surveillance supplémentaire

11.2.1.1. Champ d'application obligatoire

Il est obligatoire d'inclure les catégories suivantes de produits pharmaceutiques dans la liste :

- Produits pharmaceutiques contenant une nouvelle substance active qui, au 1er juillet 2025, n'était contenue dans aucun produit pharmaceutique innovant ;
- Tout produit pharmaceutique biologique non couvert par la catégorie précédente et autorisé après le 1er juillet 2025;
- Produits pour lesquels une PASS (d'une étude de sécurité post-autorisation) a été demandée au moment de l'autorisation de mise sur le marché
- Produits autorisés avec des obligations spécifiques concernant l'enregistrement ou les effets indésirables suspectés
- Produits pour lesquels une PASS (une étude de sécurité post-autorisation) a été demandée après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché
- Produits qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle
- Produits autorisés dans des circonstances exceptionnelles. (Les circonstances exceptionnelles sont un type d'autorisation de mise sur le marché accordée aux médicaments lorsque le demandeur est incapable de fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions normales

d'utilisation, parce que la maladie à traiter est rare ou parce que la collecte d'informations complètes n'est pas possible ou n'est pas éthique)

11.2.1.2. Champ d'application facultatif

L'ANPP a le droit d'imposer des activités de surveillance supplémentaires à certains produits, ne relevant pas du champ d'application obligatoire, en fonction de situations particulières qui sont :

- Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est accordée sous réserve d'une ou plusieurs des conditions suivantes :
 - Conditions ou restrictions concernant l'utilisation sûre et efficace du produit pharmaceutique
 - Mesures visant à garantir l'utilisation sûre du produit pharmaceutique à inclure dans le système de gestion des risques ;
 - Une obligation de mener une étude d'efficacité post-autorisation ;
 - L'existence d'un système de pharmacovigilance adéquat ;

Le champ d'application de ce qui précède ne comprend pas seulement les produits pharmaceutiques qui sont autorisés ou pour lesquels des conditions sont établies en Algérie après l'entrée en vigueur de la nouvelle « Bonne pratique de pharmacovigilance en Algérie », mais également les produits pharmaceutiques qui ont été autorisés ou soumis à des conditions avant cette date, à condition qu'ils relèvent d'une ou de plusieurs des situations ci-dessus pour le champ d'application facultatif.

Les règles de pharmacovigilance en général et la surveillance supplémentaire en particulier tiennent compte du fait que le profil de sécurité complet des produits pharmaceutiques ne peut être confirmé qu'après la mise sur le marché des produits. Il convient donc d'accorder une attention particulière à l'opportunité d'inclure un produit pharmaceutique dans la liste en termes de sensibilisation accrue à l'utilisation sûre et efficace d'un produit pharmaceutique et/ou de fourniture d'informations supplémentaires pour l'évaluation du produit. À cet égard, la décision d'inclure un produit pharmaceutique soumis à des conditions dans la liste tiendra compte de la nature et de la portée des conditions ou obligations imposées à l'autorisation de mise sur le marché, y compris leur impact potentiel sur la santé publique. La décision tiendra également compte de l'utilité du statut de surveillance supplémentaire par rapport à d'autres activités de pharmacovigilance supplémentaires proposées dans le plan de gestion des risques, par exemple en ce qui concerne les objectifs de la PASS (étude de sécurité post-autorisation).

Dans ce contexte, le CNPM joue un rôle dans l'inclusion des produits pharmaceutiques à la liste de surveillance supplémentaire.

11.2.2. Critères de définition de la période initiale de maintien dans la liste de surveillance supplémentaire

11.2.2.1. Champ d'application obligatoire

Pour les produits pharmaceutiques contenant de nouvelles substances actives ainsi que pour tous les produits pharmaceutiques biologiques approuvés après le 1er juillet 2025, la période initiale d'inclusion est de cinq ans après la date d'autorisation de mise sur le marché.

11.2.2.2. Champ d'application facultatif

La durée d'inclusion dans la liste des produits pharmaceutiques autorisés sous conditions est décidée par **L'ANPP**, et elle est liée à l'accomplissement des conditions et obligations imposées à l'autorisation de mise sur le marché.

Si de nouvelles conditions sont imposées à la décision d'enregistrement au cours du cycle de vie d'un produit, il est envisagé qu'un produit pharmaceutique précédemment *retiré de la liste* puisse être à nouveau soumis à une surveillance supplémentaire si les critères d'inclusion sont remplis.

11.2.3. Rôles et responsabilités

11.2.3.1. ANPP/ CNPM

- L'ANPP s'appuie sur la liste de l'UE ainsi que ceux des autres autorités compétentes des médicaments soumis à une surveillance supplémentaire qui est accessible au public, créée et maintenue par d'autres autorités compétentes.
- L'ANPP et le CNPM peut éventuellement décider quel produit pharmaceutique autorisé doit faire l'objet d'une surveillance supplémentaire (voir 11.3.1.2).

11.2.3.2. Le détenteur de la DE

Le détenteur de la DE:

- Doit inclure dans le RCP et la notice de ses produits pharmaceutiques soumis à une surveillance supplémentaire le symbole du triangle noir ▼ et la mention explicative normalisée sur la surveillance supplémentaire ;
- Doit inclure des informations sur le statut de surveillance supplémentaire dans tout matériel à distribuer aux professionnels de la santé et aux patients et doit faire tous les efforts pour encourager la notification des effets indésirables, comme convenu avec l'ANPP;
- Doit fournir à l'ANPP concernée des preuves sur le statut de toutes les conditions qui lui sont imposées ;
- Doit soumettre la variation pertinente pour inclure/retirer le symbole noir, la déclaration et la phrase explicative normalisée du RCP et de la notice, le cas échéant.

11.2.4. Symbole noir et mentions explicatives

Pour les produits pharmaceutiques inclus dans la liste, le RCP doit inclure la mention :

« Ce produit pharmaceutique fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra une identification rapide des nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de la santé sont invités à signaler toute réaction indésirable suspectée.. »,

Précédé d'un triangle noir équilatéral inversé. Une déclaration similaire sera également incluse dans la notice. Une fois que le produit pharmaceutique est inclus ou retiré de la liste, le détenteur et / ou exploitant de DE doit mettre à jour le RCP et la notice pour inclure ou retirer, selon le cas, le symbole noir, la déclaration et la mention explicative normalisée.

Si la décision d'inclure ou de retirer un produit pharmaceutique de la liste est prise lors de l'évaluation d'une procédure réglementaire (par exemple, demande d'autorisation de mise sur le marché, extension d'indication, renouvellement), le RCP et la notice doivent être mis à jour avant la finalisation de la procédure afin d'inclure ou de retirer le symbole du triangle noir et la mention explicative des informations sur le produit.

Si la décision d'inclure ou de retirer un produit pharmaceutique de la liste est prise en dehors d'une procédure réglementaire, le détenteur et / ou exploitant de DE est prié de soumettre ultérieurement une variation pour mettre à jour les informations sur le produit en conséquence.

12. Mesures de minimisation des risques : sélection des outils et indicateurs d'efficacité

Les mesures de minimisation des risques (MMR) sont des interventions destinées à prévenir ou à réduire la survenue d'effets indésirables associés à l'exposition à un médicament, ou à réduire leur gravité ou leur impact sur le patient si des effets indésirables surviennent. La planification et la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques et l'évaluation de leur efficacité sont des éléments clés de la gestion des risques.

Les recommandations présentées dans cette rubrique doivent être interprétées dans le cadre plus large du présent guide des BPPV, en particulier en complément du chapitre consacré aux “Systèmes de gestion des risques

Les MMR peuvent consister en une minimisation des risques de routine (MMRr) ou en des mesures de minimisation des risques supplémentaires (MMRs). La minimisation des risques de routine est applicable à tous les produits pharmaceutiques et implique l'utilisation des outils suivants, décrits en détail dans le chapitre « Systèmes de gestion des risques » :

- Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- La notice ;
- L'étiquetage ;
- La taille et la conception de l'emballage ;
- Le statut légal (prescription) du produit.

Les MMRs sont décrites en détail dans ce chapitre.

Par conséquent, les deux chapitres doivent être lus conjointement pour une compréhension complète de la sélection des outils de minimisation des risques.

Les problèmes de sécurité d'un produit pharmaceutique sont normalement pris en charge de manière adéquate par les mesures de minimisation des risques de routine (voir le chapitre « Systèmes de gestion des risques »). Toutefois, dans des cas exceptionnels, les MMRr ne suffisent pas pour certains risques et des mesures supplémentaires de minimisation des risques seront nécessaires afin de gérer le risque et/ou d'améliorer la balance bénéfice/risque d'un produit pharmaceutique.

Le présente rubrique fournit des recommandations spécifiques concernant l'utilisation de mesures supplémentaires de minimisation des risques, y compris la sélection des outils et l'évaluation de leur efficacité.

Dans certains cas particuliers, l'évaluation de l'efficacité peut aussi concerner les mesures de minimisation des risques de routine liées à des problèmes de sécurité décrits dans le RCP ou la notice. C'est le cas, par exemple, lorsque le RCP recommande des actions cliniques allant au-delà des pratiques de soins habituelles, soit pour gérer directement le risque, soit pour encadrer la prise en charge de la population cible. Dans ces situations, les recommandations de cette rubrique relatives à l'évaluation de l'efficacité s'appliquent également aux mesures de routine.

Sur la base des problèmes de sécurité décrits dans la spécification de sécurité, les mesures de minimisation des risques appropriées doivent être déterminées. Chaque problème de sécurité doit être examiné individuellement et la sélection de la MMR la plus appropriée doit prendre en compte la gravité des effets indésirables potentiels et leur sévérité (impact sur le patient), de leur caractère évitable ou les actions cliniques requises pour atténuer le risque, l'indication, la voie d'administration, la population cible et le contexte des soins de santé pour l'utilisation du produit.

Un problème de sécurité peut être traité en utilisant plus d'une MMR, et une MMR peut traiter plus d'un problème de sécurité.

Le détenteur et / ou exploitant de DE doit inclure toutes les mesures de minimisation des risques dans le plan de gestion des risques et en assurer le suivi des résultats.

Cette rubrique fournit des orientations sur les principes pour :

- Le développement et la mise en œuvre de mesures de minimisation des risques supplémentaires, y compris des exemples d'outils de minimisation des risques ;
- L'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques.

La partie 12.1. Décrit le développement, la mise en œuvre et la coordination des mesures de minimisation des risques et les principes généraux de l'évaluation de leur efficacité.

La partie 12.2. Examine l'application de ces mesures et principes dans le cadre de la réglementation de l'autorité.

12.1. Structures et processus

12.1.1. Principes généraux

Les MMR visent à optimiser l'utilisation sûre et efficace d'un produit pharmaceutique **tout au long** de son cycle de vie. La balance bénéfice/risque d'un produit pharmaceutique peut être amélioré en réduisant l'impact des effets indésirables ou en optimisant le bénéfice, grâce à une sélection et/ou une exclusion ciblée des patients et à une gestion du traitement (par exemple, un régime posologique spécifique, des tests pertinents, un suivi du patient). Les MMR doivent donc guider l'utilisation optimale d'un produit pharmaceutique dans la pratique médicale dans le but de soutenir la fourniture du bon médicament, à la bonne dose, au bon moment, au bon patient et avec les informations et le suivi appropriés.

Pour déterminer si des activités de minimisation des risques supplémentaires sont nécessaires, les problèmes de sécurité doivent être hiérarchisés en termes de fréquence, de gravité, d'impact sur la santé publique et de prévention. Il convient ensuite d'examiner attentivement si l'objectif peut être atteint avec des activités de minimisation de routine et, si elles ne sont pas jugées suffisantes, quelle(s) mesure(s) de minimisation supplémentaire(s) est (sont) la (les) plus appropriée(s). Les MMRs doivent se concentrer sur les risques les plus importants et évitables, et l'impact d'imposer une minimisation des risques supplémentaire doit être équilibré avec le bénéfice pour les patients.

Une variété d'outils est actuellement disponible pour la minimisation supplémentaire des risques. Ce domaine est en constante évolution et de nouveaux outils devraient être développés à l'avenir. Les progrès technologiques, tels que les outils interactifs en ligne, pourraient prendre de l'importance en complément des supports éducatifs papier destinés aux professionnels et aux patients afin de mettre en œuvre les mesures.

La mise en œuvre réussie des mesures supplémentaires de minimisation des risques nécessite la contribution de toutes les parties prenantes concernées, y compris les demandeurs ou détenteurs de la DE, les patients et les professionnels de santé. La performance de ces mesures dans les systèmes de soins doit être évaluée afin de s'assurer que leurs objectifs sont atteints et que les mesures mises en place restent proportionnées, compte tenu de la balance bénéfice/risque du produit et des efforts demandés aux professionnels de santé et aux patients pour leur application.

Il est donc essentiel de veiller à ce que les mesures supplémentaires de minimisation des risques, y compris l'évaluation de leur efficacité, n'imposent pas de charge excessive au système de soins, aux détenteurs de la DE, aux autorités réglementaires et, surtout, aux patients. À cette fin, elles doivent avoir un objectif clairement défini, pertinent pour la minimisation de risques spécifiques et/ou l'optimisation de la balance bénéfice/risque. Des objectifs clairs et des critères de réussite définis, avec des étapes clés, doivent guider le développement des mesures supplémentaires de minimisation des risques. Leur mise en œuvre et leur efficacité finale doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

La nature du problème de sécurité, replacée dans le contexte du rapport bénéfice/risque du produit, le besoin thérapeutique, la population cible et les actions cliniques nécessaires à la minimisation des risques sont des

facteurs à prendre en compte lors de la sélection des outils et de la stratégie de mise en œuvre permettant d'atteindre le résultat de santé publique souhaité.

L'évaluation de l'efficacité doit permettre d'identifier rapidement les mesures correctives nécessaires et peut nécessiter des ajustements au fil du temps. Il est reconnu qu'il s'agit d'un domaine en évolution des sciences médicales, sans normes ni approches universellement établies. Il est donc important de tirer parti de tous les éléments méthodologiques pertinents issus de la pharmaco-épidémiologie et d'autres disciplines, telles que les sciences sociales et comportementales ou les méthodes de recherche qualitative.

L'introduction de mesures supplémentaires de minimisation des risques doit être envisagée comme un « **programme** », dans lequel des outils spécifiques sont développés, accompagnés d'un schéma de mise en œuvre et d'une stratégie d'évaluation. La description des mesures de minimisation des risques, partie intégrante du plan de gestion des risques (PGR), doit donc tenir compte des points suivants :

- Justification (le motif) : Lorsque des MMRs sont introduites, une justification doit être fournie pour ces mesures supplémentaires ;
- Objectifs : chaque mesure supplémentaire proposée doit inclure des objectifs clairement définis et une description précise du problème de sécurité concerné et de la manière dont il est traité ;
- Description : Cette section du PGR doit décrire les MMRs sélectionnées, y compris les outils qui seront utilisés et les éléments clés du contenu ;
- Mise en œuvre : Cette section du PGR doit fournir une **proposition détaillée** pour la mise en œuvre des MMRs (par exemple, le cadre et le calendrier ou la fréquence de l'intervention, les détails du public cible, le plan de distribution des outils éducatifs ; comment l'action sera coordonnée lorsque plusieurs détenteurs de la DE sont impliqués) ;
- Évaluation : Cette section du PGR doit fournir un plan détaillé avec des étapes-clé pour l'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques supplémentaires en termes de processus et en termes de mesures globales de résultats pour la santé (par exemple, réduction des risques).

12.1.2. Mesures de minimisation des risques supplémentaires (MMRs)

Les mesures de minimisation des risques visent à faciliter une prise de décision éclairée afin de soutenir la minimisation des risques lors de la prescription, de la délivrance et/ou de l'utilisation d'un produit pharmaceutique.

Alors que les mesures de routine s'appliquent à tout produit pharmaceutique (voir les détails dans le chapitre « Systèmes de gestion des risques »), les activités supplémentaires de minimisation des risques ne doivent être introduites que lorsqu'elles sont jugées indispensables pour l'utilisation sûre et efficace du produit pharmaceutique, et elles doivent être élaborées et mises à disposition par des personnes dûment qualifiées.

Les MMRs peuvent différer considérablement en termes d'objectif, de conception, de public cible et de complexité.

Ces mesures peuvent être utilisées pour guider la sélection appropriée des patients avec l'exclusion des patients pour lesquels l'utilisation est contre-indiquée, pour soutenir le suivi en cours de traitement pertinent pour les risques importants et/ou la gestion d'un effet indésirable une fois détecté. De plus, des mesures spécifiques peuvent être développées pour minimiser le risque d'erreur médicamenteuse et/ou pour assurer une administration appropriée du produit lorsqu'il n'est pas possible d'y parvenir uniquement par les informations sur le produit et l'étiquetage.

La section 12.1.2. Décrit les mesures de minimisation des risques supplémentaires qui peuvent être envisagées en plus des mesures de routine, notamment :

- Programmes éducatifs ;
- Programmes d'accès contrôlé ;
- Autres mesures de minimisation des risques.

12.1.2.1. Programme éducatif

Les programmes éducatifs sont basés sur une communication ciblée dans le but de compléter les informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice. Tout matériel éducatif doit se concentrer sur des objectifs réalisables et doit fournir des messages clairs et concis décrivant les actions à entreprendre afin de prévenir et de minimiser les problèmes de sécurité sélectionnés.

L'objectif d'un programme éducatif est d'améliorer l'utilisation d'un médicament en influençant positivement les actions des professionnels de la santé et des patients vers la minimisation des risques. Les supports éducatifs doivent donc être construits sur le principe qu'il existe une recommandation exploitable pour une éducation ciblée et que l'application de cette mesure est considérée comme essentielle pour minimiser un risque important et/ou pour optimiser la balance bénéfice/risque.

Dans le cadre d'un programme éducatif, les outils peuvent avoir plusieurs publics cibles différents, peuvent traiter plus d'un problème de sécurité et peuvent être délivrés en utilisant une combinaison d'outils et de médias (par exemple, papier, audio, vidéo, web, Formation en présentiel). Idéalement, les supports éducatifs doivent être disponibles dans une gamme de formats afin de garantir que l'accès n'est pas limité par un handicap ou l'accès à Internet. Lorsque cela est faisable, la pertinence de l'outil et du média pour le public cible (par exemple, langage approprié, images, diagrammes ou autre support graphique) doit être testée au préalable par les utilisateurs, afin d'optimiser le succès de la phase de mise en œuvre.

Le contenu de tout support éducatif doit être entièrement conforme aux informations sur le produit actuellement approuvées pour le médicament, telles que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice, et doit compléter ces informations plutôt que les dupliquer. Les éléments promotionnels, qu'ils soient directs ou dissimulés (par exemple logos, couleurs de marque du produit, images ou illustrations suggestives), ne doivent pas être inclus, et le contenu du support éducatif doit se concentrer sur le ou les risques liés au produit ainsi que sur leur gestion nécessitant des mesures supplémentaires de minimisation des risques.

Tout programme éducatif doit être complètement séparé des activités promotionnelles et les coordonnées des médecins ou des patients recueillis par le biais de programmes éducatifs ne doivent pas être utilisées à des fins promotionnelles.

Les outils éducatifs décrits ci-dessous peuvent être considérés individuellement ou en combinaison lors de l'élaboration d'un programme éducatif aux fins de minimisation des risques supplémentaires.

Outils éducatifs

Un outil éducatif doit avoir un champ d'application clairement défini et doit inclure une ou plusieurs déclarations sans ambiguïté concernant le(s) risque(s) important(s) à traiter avec l'outil proposé, la nature de ce(s) risque(s) et les étapes spécifiques à suivre par les professionnels de la santé et/ou les patients afin de minimiser ces risques.

Ces informations doivent se concentrer sur des actions clairement définies liées à des problèmes de sécurité spécifiques décrits dans le PGR et ne doivent pas être inutilement diluées en incluant des informations qui ne

sont pas immédiatement pertinentes pour le problème de sécurité et qui sont adéquatement présentées dans le RCP ou la notice. Les outils éducatifs doivent renvoyer le lecteur au RCP et à la notice.

En plus d'une déclaration introductive selon laquelle le matériel éducatif est essentiel pour garantir l'utilisation sûre et efficace et gérer de manière appropriée les risques importants sélectionnés, les éléments à inclure dans un outil éducatif pourraient fournir :

- Des orientations sur la prescription, y compris la sélection des patients, les tests et le suivi ;
- Des orientations sur la gestion de ces risques (pour les professionnels de la santé et les patients ou les soignants) ;
- Des orientations sur la manière et l'endroit où signaler les effets indésirables d'intérêt particulier.

Outils éducatifs ciblant les professionnels de la santé

L'objectif principal de tout outil éducatif destiné à un professionnel de santé est de fournir des recommandations précises concernant :

- **L'utilisation du médicament** : ce qu'il faut faire ;
- **Les contre-indications** : ce qu'il ne faut pas faire ;
- **Les mises en garde** : comment gérer les effets indésirables ;
en lien avec les risques importants nécessitant des mesures additionnelles de minimisation des risques.

Ces recommandations peuvent inclure :

- La **sélection des patients** ;
- La **gestion du traitement**, telle que le dosage, les tests et la surveillance ;
- Les **procédures spéciales d'administration** ou de dispensation du produit pharmaceutique ;
- Les informations essentielles à communiquer aux patients.

Le format de l'outil dépendra du message à transmettre :

- Une **check-list** peut être le format le plus approprié lorsqu'il faut suivre plusieurs étapes avant la prescription pour un patient donné ;
- Une **brochure** peut convenir pour sensibiliser aux risques importants, en mettant l'accent sur la détection précoce et la prise en charge des effets indésirables ;
- Des **affiches**, placées dans certains environnements cliniques, peuvent servir de guides pratiques pour le traitement ou les posologies ;
- D'autres formats peuvent également être privilégiés, selon la portée de l'outil et le type de message à diffuser.

Outils éducatifs ciblant les patients et/ou les soignants

L'objectif des outils ciblant les patients doit être de sensibiliser les patients ou leurs soignants aux signes et symptômes précoces des effets indésirables spécifiques nécessitant des mesures de minimisation des risques supplémentaires et à la meilleure conduite à tenir si l'un de ces symptômes survient. Le cas échéant, un outil éducatif pour le patient pourrait être utilisé pour fournir des informations sur l'administration correcte du produit et pour rappeler au patient une activité importante, par exemple un journal pour la posologie ou les procédures de diagnostic qui doivent être effectuées et enregistrées par le patient et éventuellement discutées avec les professionnels de la santé, afin de s'assurer que toutes les étapes requises pour l'utilisation efficace du produit sont respectées.

Carte d'alerte patient

L'objectif de cet outil doit être de s'assurer que des informations spéciales concernant le traitement actuel du patient et ses risques importants (par exemple, interactions potentiellement mortelles avec d'autres traitements) sont détenues par le patient à tout moment et parviennent au professionnel de la santé concerné, le cas échéant.

Les informations doivent être réduites au minimum nécessaire pour transmettre le(s) message(s) clé(s) de minimisation et l'action d'atténuation requise, en toutes circonstances, y compris en cas d'urgence. La facilité de transport (par exemple, peut être rangée dans un portefeuille) doit être une caractéristique clé de cet outil.

12.1.2.2. Programme d'accès contrôlé

Un programme d'accès contrôlé consiste en des interventions visant à restreindre l'accès à un produit pharmaceutique au-delà du niveau de contrôle déjà assuré par les mesures de minimisation des risques de routine (c'est-à-dire le statut légal).

Étant donné qu'un tel programme a des implications importantes pour l'ensemble des parties prenantes, son utilisation doit rester limitée et être justifiée par un besoin thérapeutique clair fondé sur le bénéfice démontré du produit (par exemple : traitement d'une maladie grave sans alternative thérapeutique, traitement de patients en échec des thérapies existantes), par la nature du risque associé (par exemple : un risque potentiellement mortel), et par la possibilité que ce risque soit effectivement maîtrisé grâce aux interventions mises en place.

Par conséquent, un programme d'accès contrôlé ne doit être mis en place que lorsqu'il s'agit de réduire un risque majeur pouvant avoir de graves conséquences pour la santé publique ou pour le patient. Ce type de programme ne concerne que les médicaments dont les bénéfices sont bien établis, mais qui ne peuvent être utilisés en toute sécurité que si les patients remplissent certaines conditions précises avant la prescription ou la délivrance du produit

Des exemples d'exigences qui doivent être remplies avant que le produit ne soit prescrit et/ou délivré et/ou utilisé dans un programme d'accès contrôlé sont énumérés ci-dessous (ils peuvent être inclus individuellement ou en combinaison) :

- Réalisation de tests et/ou examens spécifiques du patient pour assurer la conformité avec des critères cliniques strictement définis ;
- Le prescripteur, le dispensateur et/ou le patient documentant leur réception et leur compréhension des informations sur le risque grave du produit ;
- Mise en place de procédures explicites pour le suivi systématique des patients, par exemple via leur inscription dans un système spécifique de collecte de données (ex. registre de patients) ;
- Dispensation du médicament uniquement dans des pharmacies enregistrées et dûment autorisées à le délivrer.

Dans certains cas, l'exigence de réaliser des tests ou de suivre un patient d'une manière spécifique peut également être utilisée comme outil d'accès contrôlé. Par exemple, il peut s'agir de la surveillance de l'état de santé du patient, de valeurs biologiques ou d'autres paramètres avant et/ou pendant le traitement (p. ex. ECG,

tests de la fonction hépatique, analyses sanguines régulières, test de grossesse — ce dernier pouvant faire partie d'un programme de prévention de grossesse).

Des mesures doivent être mises en place pour garantir que cette surveillance est effectuée conformément au RCP, lorsqu'elle est essentielle au maintien de la balance bénéfice/risque du produit.

12.1.2.3. Autres mesures de minimisation des risques

Systèmes de distribution contrôlée

Un système de distribution contrôlée fait référence à l'ensemble des mesures mises en œuvre pour garantir que les étapes de la chaîne de distribution d'un produit pharmaceutique sont suivies jusqu'à la prescription et/ou la délivrance du produit par la pharmacie.

Les commandes et les expéditions de produits à partir d'un ou de plusieurs points de distribution identifiés facilitent la traçabilité du produit. Par exemple, ce type de mesures pourrait être envisagé pour les produits contrôlés en Algérie en vertu des législations afin de prévenir l'utilisation abusive et l'abus de médicaments.

Programme de prévention de la grossesse

Un programme de prévention de la grossesse (PPG) est un ensemble d'interventions visant à minimiser l'exposition à la grossesse pendant le traitement avec un produit pharmaceutique ayant des effets tératogènes connus ou potentiels.

L'objectif de ce type de programme est de s'assurer que les patientes ne soient pas enceintes au moment de l'instauration du traitement et qu'elles ne le deviennent pas au cours du traitement ni pendant une période appropriée après son arrêt. Dans certains cas, le programme peut également concerner les patients de sexe masculin lorsque l'utilisation du produit par le père biologique est susceptible d'avoir un effet négatif sur l'issue de la grossesse.

Un PPG combine l'utilisation d'outils éducatifs avec des interventions pour contrôler de manière appropriée l'accès au médicament. Par conséquent, les éléments suivants doivent être considérés individuellement et/ou en combinaison dans le développement d'un PPG :

- Outils éducatifs ciblant les professionnels de la santé et les patients pour informer sur le risque tératogène et les actions requises pour minimiser ce risque, par exemple des conseils sur la nécessité d'utiliser plus d'une méthode de contraception et des conseils sur différents types de contraception ; des informations incluses pour le patient sur la durée pendant laquelle il faut éviter la grossesse après l'arrêt du traitement ; des informations pour le cas où le partenaire masculin est traité ;
- Accès contrôlé au niveau de la prescription ou de la délivrance pour s'assurer qu'un test de grossesse est effectué et que les résultats négatifs sont vérifiés par le professionnel de la santé avant la prescription ou la délivrance du produit pharmaceutique ;
- Prescription limitée à un approvisionnement maximal de 30 jours ;
- Conseil en cas de grossesse involontaire et évaluation de l'issue de toute grossesse accidentelle.

La conception et la mise en œuvre d'un registre de grossesse (en tant qu'activité autonome ou dans le cadre d'un programme de prévention de la grossesse) doivent également être envisagées pour l'inscription universelle des patientes qui tombent enceintes pendant le traitement ou dans un délai approprié après la fin du traitement, par exemple 3 mois. L'utilisation de cet outil systématique pour recueillir des informations sur l'issue de la grossesse peut être utile pour évaluer l'efficacité du programme de prévention de la grossesse et/ou pour faciliter une caractérisation plus approfondie du risque, en particulier au début de la période post-

autorisation lorsque les données sur la grossesse humaine peuvent être très limitées et/ou lorsque la préoccupation potentielle peut être basée uniquement sur des données non cliniques.

Communication directe aux professionnels de la santé (DHPC)

Une DHPC est une intervention de communication par laquelle des informations importantes sont transmises directement et individuellement aux professionnels de santé, soit par le détenteur de la DE, soit par l'autorité compétente. L'objectif est de les informer de la nécessité de prendre certaines mesures ou d'adapter leurs pratiques en lien avec un produit pharmaceutique.

Par exemple, une DHPC peut viser à adapter les habitudes de prescription afin de minimiser certains risques et/ou réduire la charge des effets indésirables associés à l'utilisation d'un produit pharmaceutique.

12.1.3. Mise en œuvre des MMRs :

Les MMRs peuvent consister en une ou plusieurs interventions qui doivent être mises en œuvre de manière durable dans un groupe cible défini.

Une attention particulière doit être accordée à la fois au moment de la mise en œuvre et à la fréquence de toute intervention et aux procédures pour atteindre la population cible.

Par exemple,

- une distribution ponctuelle d'outils éducatifs peut être insuffisante pour s'assurer que tous les prescripteurs et/ou utilisateurs potentiels, y compris les nouveaux prescripteurs et utilisateurs, sont atteints. Une redistribution périodique supplémentaire des outils pourrait être nécessaire.
- Inversement, les supports éducatifs requis au moment du lancement d'un nouveau produit pharmaceutique peuvent ne plus être nécessaires ou pertinents une fois qu'il a été disponible pendant un certain nombre d'années.

Étant donné que les mesures de minimisation des risques répondent à des finalités diverses :

- certaines mesures (telles que les cartes d'alerte, les programmes d'accès contrôlé ou les programmes de prévention de la grossesse) s'appliquent généralement à toutes les futures demandes relatives au même produit pharmaceutique ;
- d'autres (comme les DHPC ou les supports de formation) peuvent ne pas être systématiquement nécessaires dans les futures demandes.

La pertinence de chaque mesure et la question de savoir si elles seront requises pour les futures demandes pour les mêmes produits pharmaceutiques doivent être soigneusement examinées au moment de l'autorisation du produit (et clairement indiquées dans le PGR). Une attention particulière doit être accordée à la présentation et au contenu des outils éducatifs afin d'assurer une distinction claire de tout matériel promotionnel distribué.

La soumission du matériel éducatif pour examen par le CNPM doit être séparée de la soumission du matériel promotionnel et une lettre d'accompagnement doit clairement indiquer si les matériaux sont promotionnels ou éducatifs.

De plus, les outils éducatifs doivent être distribués séparément des supports promotionnels en tant que communication « autonome » et il doit être clairement indiqué que les outils ne sont pas du matériel promotionnel, mais qu'ils ont plutôt des objectifs de minimisation des risques.

Des mécanismes d'assurance qualité doivent garantir que les systèmes de distribution en place sont adaptés à l'objectif et auditable.

12.1.4. Efficacité des mesures de minimisation des risques

L'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques supplémentaires est nécessaire pour établir si une intervention a été efficace ou non, et si non, pourquoi et quelles actions correctives sont nécessaires. L'évaluation doit être effectuée pour les outils de minimisation des risques supplémentaires individuellement et pour le programme de minimisation des risques dans son ensemble.

L'évaluation de l'efficacité doit être menée au moment le plus approprié, en tenant compte du temps nécessaire au lancement des mesures de minimisation des risques, de l'utilisation estimée du produit par le système de santé et d'autres circonstances pertinentes.

Un examen périodique de l'efficacité d'un ou plusieurs outils spécifiques ou du programme global, selon le cas, doit également être planifié.

Les moments particulièrement pertinents sont les suivants :

- Après la mise en œuvre initiale d'un programme de minimisation des risques (par exemple, dans les 12 à 18 mois), afin de permettre la possibilité d'amendements, s'ils s'avèrent nécessaires ;
- lors de la demande du renouvellement de la DE ;

À chaque évaluation, la pertinence de la poursuite des mesures additionnelles de minimisation des risques doit être examinée.

L'évaluation de l'efficacité doit aborder différents aspects de la minimisation des risques.

- le processus lui-même (c'est-à-dire dans quelle mesure le programme a été mis en œuvre comme prévu), son impact sur les connaissances et les changements de comportement du public cible (c'est-à-dire la ou les mesures affectant le changement de comportement),
- Le résultat (c'est-à-dire dans quelle mesure les objectifs prédéfinis de minimisation des risques ont été atteints, à court et à long terme).

Lors de la conception d'une stratégie d'évaluation, il convient de prendre en considération les aspects du processus et des résultats qui peuvent être mesurés de manière réaliste afin d'éviter la génération de données inexacts ou trompeuses ou d'imposer un impact excessif au système de santé ou à d'autres parties prenantes. Le moment de l'évaluation de chaque aspect de l'intervention, ainsi que la définition d'indicateurs réalistes permettant de juger l'efficacité de l'outil, doivent également être soigneusement pris en compte et planifiés avant son initiation.

Pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques supplémentaires, deux catégories d'indicateurs doivent être considérées :

- Indicateurs de processus ;
- Indicateurs de résultats.

Des indicateurs de processus sont nécessaires pour recueillir des preuves que les étapes de mise en œuvre des mesures supplémentaires de minimisation des risques ont été menées avec succès. Ces indicateurs de processus doivent fournir un aperçu de la mesure dans laquelle le programme a été exécuté comme prévu et si les impacts prévus sur le comportement ont été observés. Les indicateurs de mise en œuvre doivent être identifiées à l'avance et suivies au fil du temps. Les connaissances acquises peuvent être utilisées pour soutenir des actions

correctives de mise en œuvre si nécessaire. L'évaluation du processus de mise en œuvre peut également améliorer la compréhension du ou des processus et du ou des mécanismes causaux par lesquels la ou les mesures de minimisation des risques supplémentaires ont ou non conduit au contrôle souhaité des risques importants spécifiés.

Les indicateurs de résultats fournissent une mesure globale du niveau de contrôle des risques qui a été atteint avec toute mesure de minimisation des risques en place. Par exemple, lorsque l'objectif d'une intervention est de réduire la fréquence et/ou la gravité d'un effet indésirable, la mesure ultime du succès sera liée à cet objectif.

Dans de rares circonstances où il est pleinement justifié que l'évaluation des indicateurs de résultats est irréalisable (par exemple, nombre insuffisant de patients exposés, événements indésirables très rares), l'évaluation de l'efficacité peut être basée exclusivement sur l'interprétation attentive des données sur les indicateurs de processus.

La conclusion de l'évaluation peut être que la minimisation des risques doit rester inchangée ou que des modifications doivent être apportées aux activités existantes. Alternativement, l'évaluation pourrait indiquer que la minimisation des risques est insuffisante et doit être renforcée (par exemple, par l'amendement des avertissements ou des recommandations dans le RCP ou la notice, l'amélioration de la clarté des conseils de minimisation des risques et/ou l'ajout d'outils supplémentaires ou l'amélioration des outils existants).

Une autre décision peut être que la minimisation des risques est disproportionnée ou manque de clarté et pourrait être réduite ou simplifiée (par exemple, en diminuant le nombre d'outils ou la fréquence d'intervention, ou en éliminant les interventions qui se sont avérées non contributives à la minimisation des risques). Dans toutes les circonstances, l'impact pour le patient et le système de santé doit être soigneusement pris en considération.

En plus de mesurer l'efficacité des mesures de minimisation des risques pour la gestion des problèmes de sécurité, il est également important de vérifier si l'intervention de minimisation des risques a pu entraîner des conséquences inattendues (ou bien involontaires) (négatives) pertinentes pour le problème de santé publique concerné, que ce soit à court et/ou à long terme. Des exemples de conséquences inattendues peuvent inclure une charge excessive pour le système de santé, ou qu'un médicament soit abandonné alors que son rapport bénéfice/risque demeure favorable.

Le présent guide des BPPV définit « toute étude mesurant l'efficacité des mesures de minimisation des risques » comme une étude de sécurité post-autorisation. Par conséquent, si une étude est menée pour évaluer des indicateurs de comportement ou des résultats de sécurité, les recommandations relatives à la réalisation d'une étude de sécurité post-autorisation doivent être suivies. Ces recommandations ne s'appliquent pas à la mesure de simples indicateurs de processus (par exemple, la distribution des outils atteignant la population cible).

12.1.4.1. Indicateurs de processus

Les indicateurs de processus sont des mesures de l'ampleur de la mise en œuvre du plan initial et/ou des variations dans sa réalisation. Les indicateurs de processus doivent compléter mais non remplacer l'évaluation de l'atteinte des objectifs des mesures de minimisation des risques (c'est-à-dire les indicateurs de résultats).

Selon la nature des interventions, divers indicateurs de processus peuvent être identifiés pour évaluer leur performance.

Atteindre la population cible

Lorsque les mesures de minimisation des risques impliquent la diffusion d'informations et de conseils aux professionnels de la santé et/ou aux patients au moyen d'outils éducatifs, des mesures de distribution et de

réception doivent être utilisées pour acquérir des informations de base sur la mise en œuvre. Ces indicateurs doivent se concentrer sur l'évaluation de la livraison des matériaux au public cible et de leur réception effective par la population cible. (Exemple : rapports d'avancement)

Évaluation des connaissances cliniques

Afin d'évaluer le niveau de sensibilisation du public cible et le degré de connaissance atteint grâce aux interventions éducatives et/ou à la diffusion d'informations (par exemple via un programme éducatif visant à prévenir l'exposition aux médicaments pendant la grossesse), des méthodes d'enquête scientifiquement rigoureuses doivent être appliquées.

Une enquête comprend généralement un ensemble de questions standard conduites par contact téléphonique, entretien en personne ou auto-remplie par communication postale/électronique, qui sont répétées au fil du temps. Une telle approche peut être adaptée au suivi de l'attitude et des connaissances dans un échantillon diversifié, qui comprend des représentants de chaque segment d'intérêt dans les populations cibles de professionnels de la santé et/ou de patients. Des mesures psychométriques doivent être utilisées le cas échéant.

Dans la mesure du possible, un échantillon aléatoire et une taille d'échantillon adéquate doivent être sélectionnés. En revanche, le recours aux associations de patients ou aux groupes de soutien aux patients pour enquêter sur les connaissances peut être considéré comme intrinsèquement biaisé par l'auto-sélection et doit être évité.

Une attention appropriée doit être accordée aux objectifs de recherche, à la conception de l'étude, à la taille et à la représentativité de l'échantillon, à la définition opérationnelle des variables dépendantes et indépendantes, et à l'analyse statistique. Une considération approfondie doit également être accordée au choix des outils de collecte de données les plus appropriés (par exemple, les questionnaires).

Évaluation des actions cliniques

Afin d'évaluer l'efficacité des interventions éducatives et/ou de la diffusion d'information, il convient de mesurer non seulement les connaissances cliniques mais aussi les actions cliniques qui en résultent (c'est-à-dire le comportement de prescription). Les études d'utilisation des médicaments au moyen par l'exploitation secondaire de dossiers électroniques ou par l'abstraction de dossiers médicaux sont des options précieuses pour quantifier les actions cliniques, si elles sont représentatives de la population cible et si des bases de données adéquates sont accessibles.

L'analyse des dossiers de prescription, en particulier lorsqu'elle est liée à d'autres dossiers de patients (par exemple, données cliniques et démographiques), peut permettre l'évaluation du comportement de prescription, y compris la co-prescription de deux produits pharmaceutiques interagissant l'un avec l'autre, la conformité aux recommandations de surveillance en laboratoire, ainsi que la sélection et le suivi des patients.

En appliquant des méthodes statistiques appropriées (par exemple, analyses de séries chronologiques, analyses de survie, régression logistique) à une cohorte d'utilisateurs de médicaments, différents aspects de la

prescription ou de l'utilisation peuvent être évalués, ce qui peut fournir des informations au-delà des preuves purement descriptives.

L'étude du comportement basée sur les données collectées par recueillies au moyen d'enquêtes ne doit être envisagée que lorsqu'aucune donnée préexistante n'est disponible pour évaluer les actions cliniques (c'est-à-dire mener une étude d'utilisation des médicaments basée sur des données auto-déclarées collectées dans le cadre d'enquête auprès des professionnels de la santé et/ou des patients).

12.1.4.2. Indicateurs de résultats

Les mesures ultimes du succès d'un programme de minimisation des risques sont les résultats de sécurité en matière de sécurité, c'est-à-dire la fréquence et/ou la gravité des effets indésirables en relation avec l'exposition des patients au médicament en dehors d'un cadre d'étude interventionnelle (c'est-à-dire un cadre non interventionnel) et ces résultats en matière de sécurité constituent les indicateurs de résultats.

Une telle évaluation doit impliquer la comparaison des mesures épidémiologiques de la fréquence des résultats, telles que le taux d'incidence ou l'incidence cumulative d'un effet indésirable, obtenues par exemple dans le cadre d'études de sécurité post-autorisation.

L'utilisation de critères de jugement appropriés liés à la sécurité doit être envisagée (par exemple, un critère de substitution tel qu'un biomarqueur adéquat en remplacement d'un critère clinique) si une telle approche facilite l'évaluation de l'efficacité. Quelle que soit l'approche, la rigueur scientifique et les principes reconnus de la recherche épidémiologique doivent toujours guider l'évaluation de l'indicateur de résultat final d'intérêt.

Des comparaisons de fréquence avant et après la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques (c'est-à-dire une conception pré-post) doivent être envisagées. Lorsqu'une conception pré-post est irréalisable (par exemple, des mesures de minimisation des risques sont mises en place au moment de la DE initiale), la comparaison d'un indicateur de fréquence obtenu après l'intervention par rapport à une valeur de référence prédéfinie obtenue à partir d'une revue de la littérature, de données historiques, de la fréquence attendue dans la population générale, serait acceptable (c'est-à-dire une analyse observée par rapport à l'attendue). Cette comparaison doit tenir compte de toute déclaration stimulée, des changements dans la prise en charge des patients et/ou des mesures de minimisation des risques au fil du temps. La sélection de tout groupe de référence particulier doit être dûment justifiée.

Les méthodes de mesure de l'efficacité des mesures de minimisation des risques doivent être proportionnées aux risques à minimiser. À ce titre, l'utilisation des taux de déclaration spontanée (c'est-à-dire le nombre de rapports d'effets indésirables suspectés sur une période de temps donnée) peut être acceptable dans le contexte de la minimisation des risques de routine. La déclaration spontanée doit être considérée avec prudence lors de l'estimation de la fréquence des événements indésirables dans la population traitée, mais elle peut être utilisée dans des circonstances très spécifiques, par exemple lorsque l'effet indésirable avec le produit est rare et qu'il y a une incidence de fond négligeable de l'effet indésirable dans la population générale et une forte association entre le traitement et l'effet indésirable. Dans les circonstances où une mesure directe du risque dans la population traitée n'est pas réalisable, la déclaration spontanée pourrait offrir une approximation de la

fréquence de l'effet indésirable dans la population traitée, à condition que des données raisonnablement valides puissent être obtenues pour évaluer le taux de déclaration dans le contexte de l'utilisation du produit.

Cependant, les biais bien connus qui affectent la notification des réactions indésirables suspectées peuvent donner des résultats trompeurs. Par exemple, l'introduction d'une mesure de minimisation des risques en réponse à un problème de sécurité détecté dans la phase post-autorisation d'un produit pharmaceutique peut accroître la sensibilisation aux effets indésirables associés, ce qui peut finalement entraîner une augmentation du taux de déclaration. Dans ces circonstances, une analyse de la déclaration spontanée peut conduire à la conclusion erronée que l'intervention était inefficace. La diminution des taux de déclaration au fil du temps peut également conduire à la conclusion erronée que l'intervention était efficace.

12.1.5. Coordination

Si plusieurs produits, appelés « génériques de la même substance active », sont disponibles sur un marché, il doit y avoir une approche cohérente dans l'utilisation des mesures de minimisation des risques supplémentaires coordonnées et supervisées par **le CNPM**. Lorsqu'une action coordonnée pour une classe de produits est nécessaire, une approche harmonisée doit être convenue, le cas échéant. Dans ces circonstances, une planification avancée doit garantir que l'efficacité des mesures de minimisation des risques peut être prise en compte pour chaque produit individuel ainsi que pour l'ensemble des produits.

12.1.6. Systèmes qualité des mesures de minimisation des risques

Bien que de nombreux experts puissent être impliqués dans le développement et la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques, la responsabilité finale de la qualité, de l'exactitude et de l'intégrité scientifique de ces mesures et du plan les décrivant incombe au débiteur de la DE et du pharmacien directeur technique.

Le détenteur et / ou exploitant de DE est responsable de la mise à jour du PGR lorsque de nouvelles informations deviennent disponibles et doit appliquer les principes de qualité. Les versions suivies du PGR doivent être soumises pour faciliter l'évaluation réglementaire. Ces enregistrements, le PGR et les systèmes de gestion des risques associés, ainsi que tout document sur les mesures de minimisation des risques peuvent faire l'objet d'un audit ou d'une inspection.

Le détenteur et / ou exploitant de DE doit s'assurer d'un contrôle de version approprié des outils de minimisation des risques afin de garantir que tous les professionnels de la santé et les patients reçoivent des outils de minimisation des risques à jour en temps opportun et que les outils en circulation sont conformes aux informations produit approuvées. À cette fin, les détenteurs de la DE sont encouragés à suivre la réception de tous les outils de minimisation des risques. Ces enregistrements peuvent faire l'objet d'un audit et d'une inspection.

Le détenteur et / ou exploitant de DE doit s'assurer que les mécanismes de communication des résultats des études ou des analyses pour l'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques sont documentés. Ceux-ci peuvent faire l'objet d'un audit ou d'une inspection.

12.2. Considérations pratiques

12.2.1. Rôles et responsabilités en Algérie concernant la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques supplémentaires

La mise en œuvre des mesures de minimisation des risques supplémentaires doit avoir lieu au niveau national. Le CNPM adapte les conditions et restrictions requises aux exigences légales et aux systèmes de santé algériens.

12.3.1.1. Rôles et responsabilités du CNPM

Le CNPM est responsable de la supervision de la mise en œuvre de toutes les mesures de minimisation des risques supplémentaires pour l'utilisation sûre et efficace d'un produit pharmaceutique en Algérie.

Pour les mesures de minimisation des risques additionnels introduites après la DE initiale, le CNPM doit veiller à un examen rapide et à un accord sur les interventions avec le détenteur de la DE.

De plus, le CNPM doit approuver le contenu final, le format et les supports des outils de minimisation des risques, y compris les documents imprimés, les plateformes en ligne et autres supports audio-visuels, ainsi que le calendrier de planification des interventions avec le demandeur ou le détenteur et / ou exploitant de DE avant qu'un produit ne soit introduit sur leur marché ou à tout moment par la suite si nécessaire.

Le CNPM agit de manière autonome pour déterminer les supports éducatifs nationaux et/ou autres outils de minimisation des risques les plus appropriés.

En plus de conseiller sur les études et les mesures décrites dans le PGR, le CNPM peut évaluer à la fois le protocole et les résultats des études de sécurité post-autorisation imposées qui visent à évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques.

Le CNPM doit surveiller le résultat de toutes les mesures de minimisation des risques en Algérie. Par conséquent, prendre, le cas échéant, toute mesure réglementaire nécessaire.

12.3.1.2. Demandeur ou détenteur et / ou exploitant de DE

Le demandeur ou le détenteur et / ou exploitant de DE doit définir clairement les objectifs de toute mesure de minimisation des risques supplémentaire proposée et les indicateurs pour évaluer leur efficacité. Toute intervention de minimisation des risques supplémentaire doit être développée conformément aux principes généraux et doit être entièrement documentée dans le PGR.

Les mesures adoptées dans le PGR doivent être mises en œuvre au niveau national après accord avec le CNPM.

Le demandeur ou le détenteur et / ou exploitant de DE doit fournir des informations concernant l'état de mise en œuvre des mesures de minimisation des risques supplémentaires telles que convenues avec le CNPM et les tenir informés de tout changement, défi ou problème rencontré dans la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques supplémentaires. Tout changement pertinent dans la mise en œuvre des outils doit être convenu avec le CNPM avant la mise en œuvre.

Dans la mise en œuvre des outils basés sur le web, le demandeur ou le détenteur et / ou exploitant de DE doit appliquer les exigences spécifiques au niveau national, avec une considération particulière des problèmes potentiels liés à l'accessibilité, à l'identification claire et sans ambiguïté de l'outil, à l'attribution explicite des responsabilités concernant son contenu et sa gestion, ainsi qu'au respect de la confidentialité et de la protection des données.

Pour les médicaments génériques, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit développer les mesures de minimisation des risques conformément au champ d'application, au contenu et au format des outils utilisés pour le médicament de référence.

La planification et le calendrier des interventions doivent être soigneusement coordonnés afin de minimiser l'impact sur les systèmes de santé.

Pour les médicaments génériques, l'efficacité des mesures de minimisation des risques doit être évaluée par les détenteurs de la DE en étroite coopération avec le CNPM. Lorsque des études formelles sont justifiées, des études conjointes pour tous les produits pharmaceutiques concernés sont fortement encouragées afin de minimiser l'impact sur les systèmes de santé. Par exemple, si une étude de cohorte prospective est instituée, l'entrée dans l'étude doit être indépendante de la prescription d'un produit avec un nom inventé spécifique ou d'un détenteur de la DE. L'enregistrement des détails spécifiques du produit resterait important pour permettre l'identification rapide de tout nouveau danger de sécurité avec un produit particulier.

Le détenteur et / ou exploitant de DE doit surveiller le résultat de toutes les mesures de minimisation des risques.

Le demandeur ou le détenteur et / ou exploitant de DE doit signaler l'évaluation de l'impact des activités de minimisation des risques supplémentaires lors de la mise à jour du PGR.

Le demandeur ou le détenteur et / ou exploitant de DE doit signaler dans le rapport périodique d'évaluation bénéfice/risque (PBRER) les résultats de l'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques qui pourraient avoir un impact sur l'évaluation de la sécurité ou du rapport bénéfice/risque.

Le demandeur ou le détenteur et / ou exploitant de DE doit assurer une communication en temps utile avec le CNPM afin de permettre l'évaluation réglementaire appropriée et la mise en œuvre des actions nécessaires.

12.3.1.3. Professionnels de la santé et patients

Les professionnels de santé et les patients ne sont pas directement responsables de la mise en œuvre des dispositions réglementaires de la pharmacovigilance. Néanmoins, la coopération des professionnels de la santé et des patients est primordiale pour le succès des programmes éducatifs et/ou des programmes d'accès contrôlé afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque. Il est souhaitable qu'ils examinent attentivement toute mesure de minimisation des risques supplémentaire qui pourrait être introduite pour l'utilisation sûre et efficace des médicaments.

12.3.2. Impact de l'efficacité des mesures de minimisation des risques sur le PGR/PBRER

Les mises à jour du PBRER et du PGR doivent inclure une évaluation synthétique du résultat des mesures de minimisation des risques spécifiques mises en œuvre pour atténuer les risques importants en Algérie.

Dans le PGR, l'accent doit être mis sur la manière dont ces résultats informent la planification de la minimisation des risques et/ou de la pharmacovigilance.

Dans le PBRER, il doit également y avoir une évaluation de l'impact des mesures mises en œuvre sur le profil de sécurité et/ou le rapport bénéfice/risque du produit. En général, l'accent doit être mis sur les informations qui ont émergé pendant la période de rapport ou depuis la mise en œuvre de la ou des mesures de minimisation des risques les plus récentes en Algérie. Lorsqu'il y a une soumission parallèle d'un PBRER et d'une mise à jour du PGR, l'utilisation d'un chapitre de contenu commun doit être envisagée.

Les résultats de la ou des évaluations de l'efficacité des mesures de minimisation des risques doivent toujours être inclus dans le PGR. Dans le cadre de cette évaluation critique, le détenteur et / ou exploitant de DE doit faire des observations sur les facteurs contribuant au succès ou à la faiblesse des mesures de minimisation des risques. Cette analyse critique peut inclure une référence à l'expérience d'autres pays du monde, le cas échéant.

L'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques doit se concentrer sur la question de savoir si elles ont réussi à minimiser les risques. Cela doit être analysé en utilisant une combinaison d'indicateurs de processus et de résultats. Il peut être approprié de distinguer entre les mesures de minimisation des risques mises en œuvre au moment de la DE initiale et celles introduites ultérieurement dans la phase post-autorisation.

Lors de la présentation de l'évaluation de l'efficacité d'une mesure de minimisation des risques, les aspects suivants doivent être pris en compte :

- L'évaluation doit fournir un contexte en :

- a. décrivant brièvement la ou les mesures de minimisation des risques mises en œuvre,
- b. définissant leur(s) objectif(s), et
- c. décrivant les indicateurs de processus et de résultats retenus.

•L'évaluation doit intégrer des analyses pertinentes de la nature du ou des effets indésirables, y compris sa gravité et leur caractère évitable. Le cas échéant, les facteurs logistiques qui peuvent avoir un impact sur la mise en œuvre clinique de la mesure de minimisation des risques doivent également être inclus.

•L'évaluation doit inclure un examen de la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques dans la pratique clinique de routine, y compris tout écart par rapport au plan original. Une telle évaluation peut inclure les résultats d'études d'utilisation des médicaments.

•Les indicateurs de résultats (c'est-à-dire la fréquence et/ou la gravité des effets indésirables ; d'autres résultats liés à la sécurité) doivent normalement être le critère principal lors de l'évaluation de l'atteinte des objectifs des mesures de minimisation des risques.

Les propositions de modifications visant à améliorer la gestion des risques doivent être présentées dans l'annexe nationale du PBRER. Le PGR doit être mis à jour pour tenir compte des informations émergentes sur l'efficacité des mesures de minimisation des risques.

En général, la fréquence des mises à jour du PGR doit être proportionnée aux risques du produit. L'accent des mises à jour du PGR doit être mis sur les mesures de minimisation des risques et sur la fourniture de mises à jour sur la mise en œuvre de ces mesures, le cas échéant. S'il y a un changement conséquent dans le résumé du PGR, cela doit également être mis en évidence dans la lettre d'accompagnement.

Les modifications des informations produit ne doivent pas être proposées via une mise à jour autonome du PGR, mais plutôt une demande de variation doit être soumise. Un PBRER peut également entraîner directement une mise à jour des informations

ANNEXES

Annexe 1. Éléments clés de la méthodologie d'enquête

Les enquêtes sont des méthodes systématiques de collecte de données primaires directement auprès d'un échantillon de participants d'une population plus large. Elles sont menées afin de caractériser la population plus large et peuvent être transversales (une seule fois) ou longitudinales (répétées au fil du temps).

Dans le contexte de l'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques, une enquête peut être menée pour évaluer la compréhension, les connaissances et le comportement résultant des interventions éducatives dans une population cible spécifiée en ce qui concerne la sécurité et la gestion des risques d'un produit pharmaceutique.

La méthodologie d'enquête pourrait ne pas être l'approche la plus appropriée pour l'évaluation du comportement, car les enquêtes collectent et analysent des données auto-déclarées auprès des professionnels de la santé et des patients. De plus, la participation à une enquête en elle-même peut introduire des changements de comportement ou peut ne pas être représentative des utilisateurs cibles étant donné que la participation est plus probable parmi les professionnels de la santé engagés et/ou les individus plus motivés ou éduqués.

Au minimum, les éléments suivants doivent être pris en compte dans la conception et la mise en œuvre d'une enquête afin de minimiser les biais potentiels et d'optimiser la possibilité de généraliser des résultats à la population visée :

- Procédures d'échantillonnage et stratégie de recrutement ;
- Conception et mise à disposition du ou des outils de collecte de données ;
- Approches analytiques ;
- Éthique, confidentialité et faisabilité globale d'une étude.

App1.1. Procédures d'échantillonnage et stratégie de recrutement

Dans toute enquête, le cadre d'échantillonnage et le recrutement des participants peuvent être soumis à un biais de sélection conduisant à une population d'étude qui n'est pas similaire ou représentative de la population visée à un ou plusieurs égards. De plus, il doit être considéré qu'un biais ne peut pas être éliminé uniquement en augmentant le cadre d'échantillonnage, la taille de l'échantillon et le taux de réponse. Le biais peut être minimisé en sélectionnant le cadre d'échantillonnage optimal, en tenant compte de l'âge, du sexe, de la répartition géographique et des caractéristiques supplémentaires de la population d'étude. Le biais peut également être minimisé en s'assurant que l'échantillon contient une diversité appropriée pour permettre la stratification des résultats par caractéristiques clés de la population (par exemple, en suréchantillonnant un sous-groupe petit mais important). Les éléments clés à prendre en compte dans le cadre d'échantillonnage comprennent l'âge, le sexe, la répartition géographique et les caractéristiques supplémentaires de la population d'étude. Par exemple, dans une enquête auprès des médecins, la stratégie de sélection aléatoire de l'échantillon d'étude doit déterminer si un échantillon aléatoire général serait suffisant ou si l'échantillon doit être stratifié par des caractéristiques clés telles que la spécialité, le type de pratique (par exemple, soins primaires, service spécialisé, institution universitaire). Dans une enquête auprès des patients, il convient de prendre en compte le niveau de revenu et d'éducation, l'état(s) de santé, ainsi que l'usage chronique ou aigu du médicament.

En plus de la représentativité globale de la population cible, la stratégie de recrutement d'une enquête doit accorder une attention particulière aux sources de recrutement potentielles. Pour le recrutement des professionnels de la santé, les listes de sponsors, les panels web, les sociétés professionnelles et savantes peuvent représenter des approches réalisables. Cependant, leur représentativité pour la population cible visée de médecins doit être soigneusement examinée pour chaque étude. Pour le recrutement des patients, le cadre clinique pertinent, les panels web existants et les associations de patients doivent être pris en compte. Une

stratégie de recrutement doit être conçue en tenant compte des chances d'obtenir une collecte de données précise et complète.

Des efforts doivent être faits pour documenter la proportion de non-répondants et leurs caractéristiques afin d'évaluer les influences potentielles sur la représentativité de l'échantillon.

App1.2. Conception et mise à disposition du ou des outils de collecte de données

Les approches de collecte de données dans une enquête peuvent varier de l'entretien en personne, des tests et des mesures ou de la collecte d'échantillons biologiques comme pour la pratique clinique de routine, à l'entretien téléphonique, aux questionnaires basés sur le web ou sur papier. Des méthodes telles que l'auto-entretien assisté par ordinateur audio « Audio Computer-Assisted Self-Interviewing » (A-CASI), les systèmes de réponse vocale interactive « Interactive Voice Response System » (IVRS) ou les approches en mode mixte peuvent également être appropriés.

Le choix de l'approche de collecte de données la plus appropriée dépendra des caractéristiques de la population cible, des caractéristiques de la maladie et du traitement et des données à collecter.

Chaque approche de collecte de données nécessitera la conception ad hoc d'un ou plusieurs outils spécifiques. Néanmoins, les considérations générales de conception s'appliquent à tous les outils, notamment :

- Impact pour le participant : par exemple, longueur ou durée, Impact cognitif, sensibilité du participant ;
- Clarté et séquence des questions : par exemple, utilisation d'un langage non ambigu, minimisation des hypothèses, début par les questions les plus importantes et report des questions sensibles à plus tard ;
- Exhaustivité des réponses : par exemple, structurer les questions de manière à conduire à une seule réponse non ambiguë, permettre des choix tels que « inconnu » ou « ne sait pas » ;
- Présentation de l'outil de collecte de données : par exemple, flux clair, guides assistés par la technologie (éviter les motifs, les rappels pour les non-réponses et les images visuelles) ;
- Test et révision de l'outil : par exemple, tests formels utilisant des pré-tests cognitifs tels que des entretiens individuels, des questions d'approfondissement, un guide d'entretien ou un intervieweur formé, et un processus de « réflexion à voix haute » ;
- Incitations à améliorer le taux de réponse : par exemple, données agrégées renvoyées aux participants à l'enquête.

App1.3. Approches analytiques

Les éléments analytiques clés d'une enquête doivent inclure :

- Statistiques descriptives, telles que :
 - Le pourcentage de participants répondant correctement aux questions de connaissances ;
 - La stratification par variable sélectionnée ;
 - Données sur l'absence de réponse ou la réponse incomplète ;
- Comparaison des caractéristiques des répondants et des non-répondants (si les données sont disponibles) ;
- Comparaison des caractéristiques des répondants et de la population cible globale.

Lorsque les résultats de l'enquête sont pondérés, les points clés suivants doivent être pris en compte :

- Différences dans les probabilités de sélection (par exemple, si certains sous-groupes ont été suréchantillonnés) ;

- Différences dans les taux de réponse ;
- Pondération post-stratification par rapport à la population externe ;
- Regroupement.

Des exemples d'analyses stratifiées d'une enquête auprès des médecins comprennent :

- Spécialité du médecin ;
- Localisation géographique ;
- Réception de tout matériel éducatif ;
- Volume de prescription.

App1.4. Éthique, confidentialité et faisabilité globale de l'étude

Il peut y avoir des considérations de confidentialité en ce qui concerne l'autorisation de contact avec les médecins sur la base d'une liste de prescripteurs détenue par une société pharmaceutique.

L'évaluation globale de la faisabilité d'une étude est une étape clé de la mise en œuvre réussie d'une enquête. Pour la collecte de données cliniques, les éléments clés d'une telle évaluation comprennent :

- La collecte d'informations sur le site et les caractéristiques de la population d'étude (patients ou professionnels de la santé) ;
- L'estimation d'une taille d'échantillon d'étude raisonnable, du nombre de sites requis pour atteindre la taille de l'échantillon et de la durée approximative de la période de collecte de données (par exemple, basée sur le volume estimé de patients, la fréquence des visites de patients et le taux de réponse attendu des patients) ;
- L'évaluation des ressources du site et de l'intérêt pour l'étude.

Les éléments clés d'une évaluation de faisabilité peuvent être différents pour d'autres conceptions d'étude (par exemple, recrutement et collecte de données basés sur le web) et pour les évaluations des médecins.

13. Produits Biologiques :

13.1. Introduction

Les produits biologiques sont des produits qui contiennent un ou plusieurs principes actifs produits ou extraits d'origine biologique. Notamment, ils peuvent inclure les vaccins humains, les immunoglobulines, les produits du sang (produits sanguins labiles) et les dérivés plasmatiques (produits stables dérivés du sang), les produits fabriqués par biotechnologie et autres, ainsi que tout produit ou matériel pouvant être créé selon les développements scientifiques et/ou les normes et références internationales.

Ce Chapitre s'applique à tous les produits pharmaceutiques biologiques, quel que soit le mode d'autorisation réglementaire ou le statut d'exclusivité sur le marché, c'est-à-dire qu'il s'applique aux produits pharmaceutiques biologiques de référence (ci-après dénommés « produits de référence »), aux « produits pharmaceutiques biologiques similaires » (ci-après dénommés « biosimilaires »)

Les exigences légales de la pharmacovigilance ainsi que les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPP) s'appliquent aux produits biologiques de la même manière qu'à tout autre médicament. Les recommandations de ce chapitre ne s'y substituent pas. Toutefois, comme indiqué ci-dessous, les médicaments biologiques présentent plusieurs défis spécifiques dans le domaine de la pharmacovigilance.

13.1.1. Spécificités de la pharmacovigilance des produits biologiques :

- Contrairement aux médicaments synthétisés chimiquement, qui peuvent généralement être facilement caractérisés et reproduits par différents fabricants, les substances actives biologiques sont des molécules complexes produites généralement à l'aide de processus de fabrication complexes comportant de nombreuses étapes en amont (élection de la lignée cellulaire, fermentation, culture cellulaire) ou en aval (purification, formulation, conservation) qui déterminent le profil global de sécurité, de qualité et d'efficacité .
- Le processus de fabrication (y compris le choix de la lignée cellulaire, les matières premières, la fermentation et la purification, la formulation finale) est tout aussi déterminant pour la qualité du produit que la substance active, et des changements mineurs dans n'importe quelle étape de fabrication peuvent affecter la qualité du produit, et par la suite sa sécurité et son efficacité.

Les progrès de la biotechnologie et des sciences analytiques permettent une caractérisation et un contrôle accrus des produits biologiques ; néanmoins, c'est leur complexité intrinsèque qui engendre les défis spécifiques associés à la pharmacovigilance de ces médicaments.

En pratique, l'autorité nationale compétente en Pharmacovigilance exige des plans de gestion des risques (PGR) adaptés aux spécificités des produits biologiques, y compris la surveillance de l'immunogénicité, conformément aux standards internationaux.

13.1.2. Immunogénicité :

En raison de leur nature beaucoup plus complexe, les produits biologiques présentent un risque potentiel d'immunogénicité, et doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Dans la majorité des cas, l'immunogénicité d'un produit biologique n'aura pas de signification clinique, comme l'apparition transitoire d'anticorps, qui n'aura pas d'impact sur le rapport bénéfice/risque du produit. Toutefois, dans certaines situations, l'immunogénicité peut entraîner des réactions graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Les sources d'immunogénicité des produits biologiques sont multifactorielles et impliquent un ou plusieurs facteurs liés au produit (par exemple : le choix de la lignée cellulaire, les impuretés ...), des facteurs liés au traitement (tels que la voie d'administration ou la fréquence des doses), ainsi que des facteurs liés au patient ou à la pathologie (notamment le profil génétique, les traitements concomitants, la nature de la maladie sous-jacente et l'état immunitaire).

Après la caractérisation de l'immunogénicité lors de l'octroi de la décision d'enregistrement initiale, le défi suivant concernant tout médicament biologique réside dans les modifications apportées à la fabrication ou à la qualité. En effet, l'immunogénicité peut être induite ou modifiée à tout moment après la commercialisation, ce qui est susceptible d'altérer le profil de sécurité ou d'efficacité du produit.

L'immunogénicité doit être prise en compte dans le plan de gestion des risques (PGR) (Risk management plan (RMP))

Si l'immunogénicité est incluse dans la spécification de sécurité, des stratégies appropriées pour l'évaluation de l'immunogénicité et des conséquences cliniques associées en phase post-autorisation doivent être proposées.

Le plan peut inclure des méthodes bio-analytiques (par exemple, des essais in vitro, des études sérologiques), des études non cliniques, des études cliniques interventionnelles ou des approches épidémiologiques observationnelles. Tout critère d'analyse ou critère clinique pertinent vis-à-vis du risque potentiel, y compris ceux liés à la sécurité et à l'efficacité (par exemple, dans le but d'évaluer les effets potentiels des anticorps neutralisants), doit être clairement défini afin de permettre leur caractérisation dans le cadre de la surveillance passive (par exemple, via un suivi ciblé).

L'immunogénicité doit systématiquement être prise en compte dans le Plan de Gestion des Risques (PGR), notamment pour les produits biologiques, en raison du risque potentiel de formation d'anticorps neutralisants, pouvant affecter leur efficacité clinique et sécurité.

13.1.3. Variabilité de la fabrication

Les détenteurs et/ou exploitants des décisions d'enregistrement de produits pharmaceutiques effectuent fréquemment des modifications du procédé de fabrication de leurs produits post commercialisation pour diverses raisons, notamment des changements de matières premières, d'installations ou d'exigences réglementaires.

Les modifications de fabrication peuvent s'avérer plus complexes dans le cas des produits biologiques.

À long terme, après commercialisation les produits biologiques peuvent potentiellement présenter des profils de sécurité différents, au fur et à mesure de leur évolution au cours de leur cycle de vie.

13.1.4. Traçabilité des produits

Il est essentiel que les produits biologiques partageant la même DCI soient aisément distinguables, afin de permettre la détection et l'évaluation rapides de tout nouveau signal de sécurité ou problème d'immunogénicité spécifique à un produit tout au long de son cycle de vie, ainsi que la traçabilité de l'approvisionnement jusqu'aux lieux d'utilisation et aux patients, si nécessaire. Étant donné qu'un produit conserve généralement le même nom commercial malgré des modifications majeures du procédé de fabrication, la traçabilité des lots constitue un élément crucial à prendre en compte lors de toute mise à jour du plan de gestion des risques.

Étant donné que le nom du produit et les informations de lot figurent sur le conditionnement, ces données peuvent être enregistrées et signalées à tous les niveaux de la chaîne d'approvisionnement, depuis la libération

par le fabricant jusqu'à la prescription, la dispensation et l'administration au patient. Les produits biologiques représentent une catégorie très hétérogène, couvrant de nombreux domaines thérapeutiques, et les contextes cliniques de prescription, de dispensation, d'approvisionnement et d'administration sont tout aussi variés. Il est donc nécessaire d'intégrer pleinement la traçabilité dans les différents systèmes de santé et infrastructures.

13.2. Structure et processus

13.2.1. Système de gestion des risques

En principe, toute mise à jour post-autorisation du plan de gestion des risques (PGR) concernant un produit de référence doit être appliquée de la même manière aux biosimilaires et inversement, sauf justification (toutes les parties d'un PGR – un PGR intégral – sont requises pour un biosimilaire, à l'exception de la partie II, module SI « Épidémiologie de la population cible »).

13.2.1.1. Contenu du plan de gestion des risques (PGR)

PGR–Partie I: «Vue d'ensemble du produit »

L'origine d'une substance active biologique doit être incluse en tant qu'information importante relative à sa composition.

PGR – Partie II : « Spécifications de sécurité »

Module SVI : « Exigences supplémentaires relatives aux spécifications de sécurité »

Pour tous les produits biologiques, le risque potentiel d'infections causées par des résidus de matière biologique utilisés dans le procédé de fabrication, ainsi que les contaminations pouvant être introduites par ce même procédé, doivent être présentés en lien avec le risque potentiel de transmission d'agents infectieux.

Module SVII « Risques identifiés et risques potentiels » et Module SVIII « Résumé des préoccupations de sécurité »

La spécification de sécurité doit inclure les risques importants identifiés, les risques importants potentiels ainsi que les informations manquantes.

Pour les biosimilaires, le résumé des préoccupations de sécurité doit, au minimum, être identique à celui du médicament de référence, sauf justification contraire.

L'immunogénicité doit être spécifiquement abordée dans ce contexte et reflétée dans le plan de gestion des risques (PGR).

Partie III du PGR : « Plan de pharmacovigilance »

La nécessité et les modalités de détection continue des signaux tout au long du cycle de vie, ainsi que les activités de pharmacovigilance spécifiques au produit, y compris les problématiques liées à certains lots, en particulier à la suite d'une modification significative du procédé de fabrication, doivent être abordées.

Dans ce cadre, le plan de pharmacovigilance doit inclure : une discussion sur les contextes cliniques d'utilisation du produit et sur l'impact potentiel sur l'enregistrement et la notification de la dénomination et des numéros de lot du produit, ainsi que tout événement indésirable d'intérêt particulier (AESI), avec leurs définitions, identifié comme risque potentiel important et faisant l'objet d'une surveillance spécifique de sécurité mise en place à cet effet.

Il convient également d'évaluer les activités complémentaires ou les mesures de minimisation des risques pouvant être nécessaires pour garantir la traçabilité du produit (par exemple, la mise à disposition d'étiquettes autocollantes).

Pour un biosimilaire, toute surveillance spécifique de la sécurité imposée au produit de référence doit être dûment prise en compte dans le plan de pharmacovigilance du biosimilaire.

Études de sécurité post-autorisation (post AMM)

Le schéma d'étude le plus optimal doit être utilisé, en tenant compte de l'objectif de l'étude de sécurité post-autorisation (PASS).

Partie V du PGR : « Mesures de minimisation des risques »

Les activités de minimisation des risques mises en place pour le médicament de référence doivent, en principe, être incluses dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) du biosimilaire, et inversement. Toute dérogation à ce principe (par exemple, lorsque la minimisation du risque est spécifiquement liée au médicament de référence) doit être dûment justifiée.

L'évaluation de l'efficacité des mesures supplémentaires de minimisation des risques est nécessaire pour déterminer si une intervention a été efficace ou non, et, dans le cas contraire, en identifier les raisons ainsi que les actions correctives à mettre en œuvre. Cette évaluation doit être réalisée à la fois pour chaque outil de minimisation des risques pris individuellement et pour l'ensemble du programme de minimisation des risques dans sa globalité.

L'évaluation de l'efficacité doit être réalisée au moment le plus approprié, en tenant compte du délai nécessaire à la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques, de l'utilisation estimée du produit au sein du système de santé, ainsi que d'autres circonstances pertinentes.

- **Concernant les activités de pharmacovigilance post-commercialisation :**

Les détenteurs et/ou exploitants de la décision d'enregistrement de tous les produits biologiques sont tenus de :

- Gérer des rapports de sécurité individuelle (ICSRs)
- Soumettre périodiquement le rapport d'évaluation bénéfice-risque (PBRER)
- Mettre en œuvre complètement des processus de gestion des signaux
- Notifier des problèmes de sécurité urgents (Emergency Safety Issues – ESIs)
- Surveiller de manière exhaustive la littérature dans les revues nationales (dans les pays où le produit est commercialisé) et les revues internationales de référence
- Prendre en considération toute autre activité de pharmacovigilance exigée par les institutions du système national de pharmacovigilance.



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance
Professeur Abdelkader HELALI

**RAPPORT CONFIDENTIEL DE REACTION(S) INDESIRABLE(S) AUX
MEDICAMENTS INCLUANTS MALFORMATION(S) CONGENITALE(S)
PHARMACOVIGILANCE**

Date de la déclaration : | | | | | | | | | |

Informations du patient :

Nom : | | | | | Prénom : Age : Sexe : Taille : m Poids : Kg
3 premières lettres

Description de la réaction indésirable :

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques).....

Date d'apparition :/...../..... Durée de l'effet indésirable :

Médicament(s) DCI (mettre le nom de marque)	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Date d'administration		Raison d'emploi (indication)
				Début	Fin	

Commencer par le médicament que vous suspectez responsable de la réaction

Traitement de la réaction indésirable :

Nature du traitement : ☐ Médicamenteux ☐ Non médicamenteux

Descriptif du traitement

Evolution : ☐ Disparition ☐ En cours ☐ Inconnue ☐ Décès Date de décès :/...../.....

Séquelles : ☐ Oui ☐ Non Type de séquelles :

Antécédents du malade/Histoire de la maladie ou commentaires :

Les facteurs de risques associés :

(insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation)

Identité du rapporteur :

Nom : Prénom :

Téléphone/Fax : E-mail :

Type d'exercice : ☐ Public ☐ Privé

Adresse professionnelle :

FORMULAIRE DE NOTIFICATION DE CAS DE MANIFESTATION POST-VACCINALE INDESIRABLE (MPVI) VACCINOVIGILANCE FI-V-24-01-CNPM

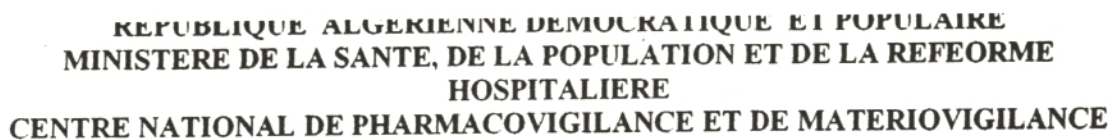
Wilaya : _____ Nom du Patient (3 premières lettres): _____ Adresse du patient : _____ Téléphone : _____ Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : ____/____/____ Date de l'apparition de la MPVI : ____/____/____	Etablissement public (CHU, EPH, EHS, EPSP) : _____ Etablissement privé : _____ Nom du Notificateur : _____ Fonction : _____ Téléphone et courriel : _____ Adresse : _____ Lieu de vaccination : _____ Date de déclaration : ____/____/____
--	---

Vaccin(s) administré(s)							
Type du vaccin	Fabricant	Date & Heure de vaccination	Dose (1 ^{ère} , 2 ^{ème} , etc.)	Voie (ID-SC-IM-Orale)	Point d'injection (deltoïde, avant-bras, cuisse)	N° de lot	Date de péremption

Solvant(s) administré(s)					
Solvant		Fabricant	N° de lot	Date de péremption	Date et Heure de reconstitution
Du même vaccin	Autre solvant				

Manifestation(s) post-vaccinale(s) indésirable(s) ☐ Réaction locale sévère ☐ Convulsion : ☐ fébrile ☐ non fébrile ☐ Abscess au point d'injection ☐ Lymphadénite due au BCG ☐ Septicémie ☐ Encéphalopathie ☐ Encéphalite ☐ Méningite ☐ Paralysie	☐ Syndrome de choc toxique ☐ Thrombocytopénie ☐ Réaction anaphylactique ☐ Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ☐ Hypotonie-Hyporéactivité ☐ Arthralgie/Arthrite ☐ Vomissements ☐ Diarrhée sévère ☐ Cris ou pleurs persistants ☐ Autre(s) (précisez)
☐ Traitement reçu de la MPVI oui / non ; si oui lequel ?	
☐ Hospitalisation , oui / non ; si oui précisez le motif..... indiquer l'hôpital	
Evolution : ☐ En voie de guérison ☐ Guéri ☐ Guéri avec des séquelles ☐ Non guéri ☐ Evolution inconnue ☐ Décès, date du décès : __/__/__ Autopsie effectuée : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnue	
Antécédents médicaux (y compris antécédents de réactions similaires ou autres allergies) : _____ Prise concomitante de médicaments ou autre substance (préciser) : _____	





CNPM, Sis Bâtiments Nouvel Institut Pasteur Dely Ibrahim. Alger. Tél. /Fax : 021. 36 36 71/ 021 36 28 84/ 021 36 37 91
E-mail cnpm@cnpm.org.dz
Site web www.cnpm.org.dz

Dossier n° _____

[illegible]

Résumé

PHARMACOVIGILANCE

ORIGINE

Correspondant Tél.
 Service hospitalier
 Hospitalisation ☐ Date :
 Consultation ☐ Date :
 Autre :

Observations relevées

Par : informations recueillies par :
 Le : visite ☐ lettre ☐ téléphone ☐

MALADE Nom : Prénom : Profession :
 Adresse : Code postal : Morphologie :
 Date de naissance ou âge : Sexe : Poids : Taille :

Antécédents et terrain

Grossesse : non ☐ oui ☐ Réactions : à :
 Age ou date D.R. : Manifestation antérieure similaire liée à la même thérapeutique ☐ à une autre thérapeutique ☐
 Motif de l'hospitalisation ou de la consultation :

MEDICAMENTS NOM-PRESENTATION	VOIE	DATE et DUREE	DOSE par :	R*	MOTIF (s) de la prescription
		Début du traitement : Date : heure : Dernière prise : Date : heure :	Prise : Jour : Semaine : Mois : Totale :	C ☐ S ☐ B ☐	
		Début du traitement : Date : heure : Dernière prise : Date : heure :	Prise : Jour : Semaine : Mois : Totale :	C ☐ S ☐ B ☐	
		Début du traitement : Date : heure : Dernière prise : Date : heure :	Prise : Jour : Semaine : Mois : Totale :	C ☐ S ☐ B ☐	
		Début du traitement : Date : heure : Dernière prise : Date : heure :	Prise : Jour : Semaine : Mois : Totale :	C ☐ S ☐ B ☐	
		Début du traitement : Date : heure : Dernière prise : Date : heure :	Prise : Jour : Semaine : Mois : Totale :	C ☐ S ☐ B ☐	

* Relation de cause à effet estimée (ne pas remplir SVP) 1 : Douteuse 2 : Plausible, ou 3 : Vraisemblable

C (chronologiques et évolutifs) S. (sémiologiques – cliniques et paracliniques) B (bibliographiques)
 Autres médicaments (de responsabilité estimée nulle)

OBSERVATION (signes cliniques et paracliniques), y compris l'évolution, hospitalisation
Type A ☐ Type B ☐ Type C ☐

Date et heure du début des symptômes :

Délai entre { Début du traitement (administration chronique) : } et début des symptômes
Dernière prise (administration isolée ou chronique) :

Type A (Action du médicaments): effets indésirables liés à un effet pharmacologique (exagéré).

Type B (Réactions du patient): mécanisme immunologique ou non immunologiques sous forme de rash cutané, d'anaphylaxie, de vascularite, de réaction inflammatoire d'un organe, voire de syndrome auto-immun hautement spécifique, déficit enzymatique congénital.

Type C: résultent généralement d'une prise chronique du médicament.

T.S.V.P.

Effet observé chez un enfant et mis en relation avec la prise par sa mère des médicaments énumérés page précédente
au cours de la grossesse : ☐ , de l'allaitement : ☐

Ces médicaments semblent-ils avoir aggravé ☐ ou amélioré ☐ l'affection ?

La réaction a-t-elle gêné un examen complémentaire ☐ ou une thérapeutique ☐ ?

La réaction a-t-elle masqué ☐ ou révélé ☐ une affection ignorée jusque-là ?

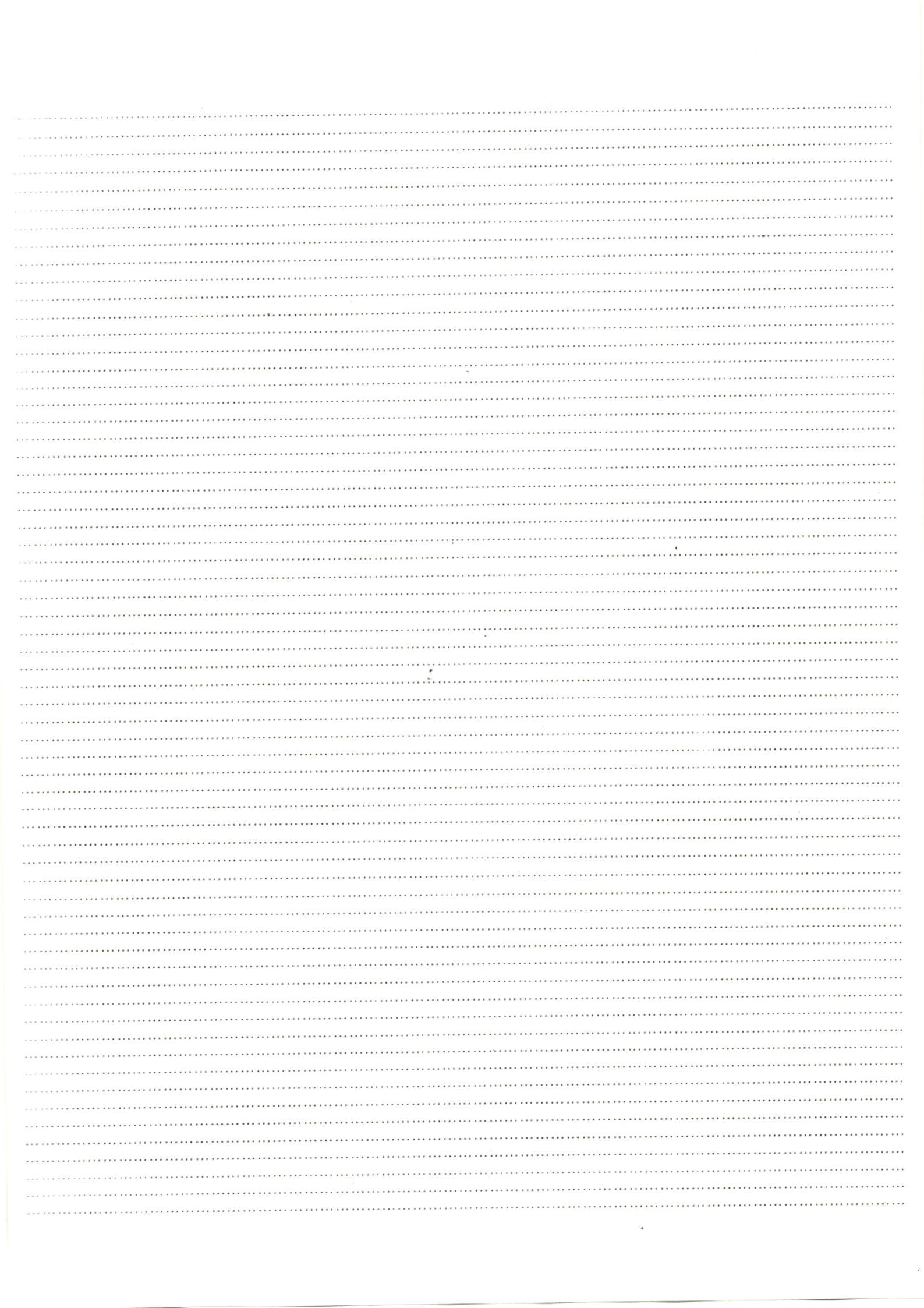
Facteurs
associés

Absorption simultanée d'alcool - quantité : autre(s) toxique(s) :
Habitudes du sujet (alimentation, tabac, éthylisme, sommeil, conduite de véhicule...)
.....
.....
Agents physiques (traumatisme, exposition au soleil...):
Traitements non médicamenteux :
Traitements antérieurs :

Modalités
du
traitement

Sur prescription médicale : oui ☐ non ☐ autres ☐
Si oui, prescription apparemment respectée : oui ☐ non ☐
Interaction médicamenteuse possible : ☐

Automédication abusive ou
pharmacodépendance : oui ☐ non ☐



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 وزارة الصناعة والانتاج الصيدلاني
Ministère de l'Industrie et de la Production Pharmaceutique

Conformément aux dispositions **des articles 395 et 396 de la loi N° 18-11 du 18 chaoual 1439** correspondant au **2 juillet 2018** relative à la santé, modifiées et complétées, le promoteur est tenu de notifier immédiatement tout effet indésirable grave ou inattendu, ou tout fait nouveau de sécurité, survenant pendant ou après la fin de l'étude, au ministre chargé de l'Industrie Pharmaceutique, au comité d'éthique médicale pour les études cliniques concernées et à tous les médecins investigateurs concernés, au plus tard, dans les sept (7) jours.

Formulaire de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu, ou tout fait nouveau de sécurité, survenant pendant ou après la fin de l'étude.

Partie à compléter par la sous-direction de la promotion des études cliniques et de la recherche pharmaceutique

Date de réception de la demande : / /

Date d'évaluation des effets indésirables : / /

Date de réponse des autorités : / /

Partie à compléter par le demandeur

1. PROMOTEUR

1.1 - Promoteur (nom ou dénomination) :

1.2 - Adresse :

1.3 - Nom de la personne à contacter :

1.4 - Adresse mail :

1.5 - Numéro de téléphone :

1.6 - Statut du promoteur : ☐ COMMERCIAL ☐ NON COMMERCIAL

1.7 - Numéro d'agrément, le cas échéant :

2. PRESTATAIRE DE SERVICE (cas échéant)

2.1 - Prestataire de service (nom ou dénomination) :

2.2 - Adresse :

2.3 - Nom de la personne à contacter :

2.4 - Adresse mail :

2.5 - Numéro de téléphone :

2.6 - Numéro d'agrément :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 وزارة الصناعة والانتاج الصيدلاني
Ministère de l'Industrie et de la Production Pharmaceutique

3. INFORMATIONS SUR LE MÉDECIN INVESTIGATEUR

- 3.1 - Nom et prénom :
 3.2 - Spécialité :
 3.3 - Adresse personnelle :
 3.4 - Adresse professionnelle :
 3.5 - Adresse mail :
 3.6 - Numéro de téléphone personnel :
 3.7 - Numéro de téléphone professionnel :
 3.8 - Numéro d'inscription à l'ordre national des médecins :

4. ETUDE CLINIQUE

- 4.1 - Titre complet de l'étude clinique :
 4.2 - Numéro d'enregistrement de l'étude clinique :
 4.3 - Numéro ou code du protocole : - Version et date :
 4.4 - Type de l'étude clinique : ☐ Observationnelle ☐ Interventionnelle
 4.5 - Phase de l'étude clinique :

** Le format ci-dessous est adapté au formulaire CIOMS. Toutefois, le format CIOMS sera aussi accepté pour cette déclaration*

5. INFORMATIONS SUR LE PATIENT

- 5.1 - Initiales du patient :
 5.2 - N° du patient :
 5.3 - Pays :
 5.4 - Sexe : ☐ F ☐ M
 5.5 - Date de naissance : / / Âge :
 5.6 - Poids :
 5.7 - Taille :

6. MEDICAMENTS ADMINISTRES

Médicaments	DCI	Voie d'administration	Dosage et posologie	Période d'administration		Motif de prescription
				Date de début	Date de fin	

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 وزارة الصناعة والانتاج الصيدلاني
Ministère de l'Industrie et de la Production Pharmaceutique

7. INFORMATIONS SUR L'EFFET INDÉSIRABLE

7.1 - Description de l'effet indésirable : (*Signes, symptômes, organe concerné, tests révélateurs, données laboratoires*) :

7.2 – cocher tous les effets indésirables appropriés :

- ☐ Patient décédé
- ☐ Hospitalisation impliquée ou prolongée
- ☐ Invalidité ou incapacité persistante ou importante
- ☐ Vie en danger

7.3 - Date d'apparition des signes cliniques (*Jour, Mois, Année*) : / /

7.4 - Délai d'apparition des signes cliniques après la dernière prise (*Jour, Heure, Minute*) : /__ /__ /____/.

7.5 - Evolution :

- ☐ Régression spontanée
- ☐ Régression avec traitement. **Si oui**, préciser quel traitement :.....
- ☐ Persistante
- ☐ Aggravation
- ☐ Décès

7.6 - Examens complémentaires s'il y a eu :

7.7 - Étude d'imputabilité :

- ☐ Exclure
- ☐ Probable
- ☐ Possible
- ☐ Fort possible

7.8 - La réaction a-t-elle régressé avec l'arrêt du traitement : ☐ OUI ☐ NON

7.9 - La réaction est-elle réapparue après la ré-administration du médicament : ☐ OUI ☐ NON

8. MÉDICAMENT CONCOMITANT ET ANTÉCÉDENTS

8.1 Médicament(s) concomitant et dates d'administration (exclure ceux utilisé(s) pour traiter la réaction)

8.2 Autres antécédents : (Diagnostic, allergies, grossesse en précisant la dernière date des menstruations).

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 وزارة الصناعة والانتاج الصيدلاني
Ministère de l'Industrie et de la Production Pharmaceutique

9. INFORMATION SUR LE FABRICANT			
9.1 - Nom et prénom du fabricant : 9.2 - Adresse :		9.8 - Remarques et observations :	
9.3 - Code du contrôle MFR :			
9.4 - Date de réception par le fabricant / /	9.5 - Source du rapport : ☐ Etude ☐ Littérature ☐ Professionnels de la santé		
9.6 - Date de ce rapport : / /	9.7 - Type de rapport : ☐ Initial ☐ Suivi		

Partie demandeur : Date : / / Signature :	Partie autorité : Date : / / Signature :
---	--

GLOSSAIRE

Activité de minimisation du risque (utilisé comme synonyme de mesure de minimisation du risque) : Intervention visant à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'une réaction indésirable associée à l'exposition à un médicament, ou à en réduire la gravité si elle survient.

Détection de signaux : Le processus de recherche et/ou d'identification de signaux de sécurité potentiels provenant de n'importe quelle source et suggérant une nouvelle information de sécurité ou un nouveau modèle d'effet indésirable connu et incomplètement documenté auparavant.

Date de début d'étude : date du début de la collecte des données.

Début de la collecte des données : date à partir de laquelle les informations sur le premier sujet de l'étude sont enregistrées pour la première fois dans l'ensemble de données de l'étude ou, dans le cas d'une utilisation secondaire des données, date à partir de laquelle l'extraction des données commence.

Ensemble de données analytiques : l'ensemble minimal de données nécessaires pour effectuer les analyses statistiques conduisant aux résultats pour le ou les objectifs principaux de l'étude.

Événement Indésirable : Tout événement médical défavorable survenant chez un patient ou une personne participant à un essai clinique ayant reçu un produit pharmaceutique, sans qu'un lien de causalité avec ce traitement ne soit nécessairement établi.

Un événement indésirable (EI) peut ainsi désigner tout signe défavorable et non intentionnel (y compris une anomalie de laboratoire, par exemple), symptôme ou maladie, survenant pendant la période d'utilisation d'un médicament, ICH E2A)

Effet Indésirable : Une réponse à un produit pharmaceutique qui est nocive et non intentionnelle. Les effets indésirables peuvent découler de l'utilisation du produit dans ou en dehors des termes de la décision d'enregistrement ou d'une exposition professionnelle.

L'utilisation en dehors de la décision d'enregistrement comprend l'utilisation hors des indications thérapeutiques, le surdosage, l'abus, le mésusage et les erreurs médicamenteuses.

Évaluation du signal : Processus consistant à poursuivre l'évaluation d'un signal validé en tenant compte de toutes les preuves disponibles, afin de déterminer s'il existe de nouveaux risques liés à la substance active ou au produit pharmaceutique ou si les risques connus ont changé. Cet examen peut inclure des données cliniques et non cliniques et doit être aussi complet que possible en ce qui concerne les sources d'information.

Fin de la collecte des données : date à partir de laquelle l'ensemble de données analytiques est entièrement disponible.

Gestion des signaux : Ensemble d'activités visant à déterminer si, sur la base d'un examen des rapports individuels de sécurité (ICSR), des données des systèmes de surveillance active ou des études, des informations de la littérature scientifique ou d'autres sources de données, montrent qu'il existe de nouveaux risques associés à une substance active ou à un produit pharmaceutique, ou si les risques connus ont changé, ainsi que toute recommandation, décision, communication et suivi y afférents.

Le processus de gestion des signaux du CNPM comprend les activités suivantes : détection des signaux,

hiérarchisation, validation des signaux, évaluation et confirmation des signaux, recommandations d'action et de décision, échange d'informations et mise en œuvre. Le processus de gestion des signaux couvre les signaux provenant de n'importe quelle source. Il concerne toutes les parties prenantes impliquées dans la surveillance continue du profil de sécurité et l'évaluation des bénéfices et des risques des produits pharmaceutiques autorisés, conformément aux réglementations applicables et aux lignes directrices internationales bien établies.

Hiérarchisation des signaux : Le processus, effectué en continu tout au long de la gestion des signaux, qui vise à identifier les signaux suggérant des risques pour une population de patients potentiellement importante ou ayant un impact sur la santé publique, ou qui peuvent affecter de manière significative l'équilibre bénéfice/risque du produit pharmaceutique et qui nécessitent donc une attention et une gestion particulières.

Informations manquantes : Lacunes dans les connaissances concernant un produit pharmaceutique, liées à la sécurité ou à l'utilisation dans certaines populations de patients, pouvant être cliniquement significatives.

Exemples d'informations manquantes : populations non étudiées (par exemple, femmes enceintes ou patients atteints d'insuffisance rénale sévère), ou pour lesquelles il existe une forte probabilité d'un usage hors AMM.

ICH E2B (R2) : ICH E2B(R2) est une directive du Conseil International d'Harmonisation (ICH) qui définit les normes de format et de contenu pour l'échange électronique de rapports de sécurité individuelle (Individual Case Safety Reports – ICSR) entre les autorités réglementaires et les détenteurs de la DE.

Elle précise les données minimales obligatoires, les structures de codage, et les règles techniques nécessaires pour garantir une communication harmonisée et sécurisée des données de pharmacovigilance à l'échelle internationale.

ICH E2B (R3) : Version actualisée de la directive E2B, introduisant une structure XML plus détaillée et conforme aux standards internationaux. Elle permet un échange électronique plus précis, structuré et interopérable des rapports de sécurité (ICSR), en intégrant des référentiels normalisés (MedDRA, UCUM (Unified Code for Units of Measure), ISO) et en facilitant la gestion des données dans les systèmes nationaux et internationaux de pharmacovigilance.

Les éléments de données ICH E2B (R3) ont une structure arborescente hiérarchique. Ils se composent de deux sections principales A et B, où A contient les informations administratives et d'identification, et B contient les informations sur le cas. Les sections subsidiaires sont classées par la nature des données, et sont :

1. Section A

C.1 - Identification du Rapport de Cas de Sécurité

C.2 - Source(s) Primaire(s) d'Information

C.3 - Informations sur l'Expéditeur du Rapport de Cas de Sécurité

C.4 - Référence(s) Bibliographique(s)

C.5 - Identification de l'Étude

2. Section B

D- Caractéristiques du Patient

E- Réaction(s)/Événement(s)

F- Résultats des Tests et Procédures Pertinents pour l'Investigation du Patient

G- Informations sur le(s) Médicament(s)

H- Résumé Narratif du Cas et Informations Complémentaires

En plus des lettres 'i' et 'k' indiquant les itérations de l'événement (E.i) ou du médicament (G.k), la lettre 'r' est utilisée pour indiquer que l'élément de données ou la section est répétable.

Jour Zéro : C'est le premier jour où le CNPM ou un détenteur de la DE prend connaissance d'un ICSR valide, que l'information soit reçue pendant un week-end ou un jour férié.

Manifestation Post Vaccinale Indésirable (MPVI ou MAPI) : Toute manifestation indésirable qui suit la vaccination, qu'elle ait ou non un lien de causalité avec l'utilisation du vaccin. Il peut s'agir d'un signe défavorable ou imprévu, d'un résultat de laboratoire anormal, d'un symptôme ou d'une maladie.

Manifestation de coïncidence : MPVI causée par autre chose que le vaccin lui-même, une erreur de vaccination ou l'anxiété à l'égard de la vaccination.

Modification substantielle du protocole de l'étude : modification du protocole susceptible d'avoir un impact sur la sécurité, le bien-être physique ou mental des participants à l'étude ou d'affecter les résultats de l'étude et leur interprétation, telle que des modifications des objectifs primaires ou secondaires de l'étude, de la population étudiée, de la taille de l'échantillon, des définitions des principales variables d'exposition, de résultat et de confusion, ainsi que du plan analytique.

“Null Flavor”s : Les “Null Flavor”s sont une collection de codes spécifiant pourquoi une valeur valide n'est pas présente dans un ICSR. Ils sont disponibles avec le format ICH-E2B(R3) et non avec ICH-E2B(R2). Ils se réfèrent à des instances où, par exemple, une valeur appropriée est applicable, mais inconnue (par exemple, l'âge du patient est inconnu : code UNK), ou lorsque l'information est disponible pour un expéditeur d'un ICSR mais qu'elle est masquée parce qu'elle ne peut pas être fournie pour des raisons de sécurité, de confidentialité ou autres (par exemple, la date de naissance du patient ne peut pas être partagée en raison des lois locales sur la protection des données : code MSK).

Observation de sécurité : Une observation de sécurité peut provenir d'une ou de plusieurs sources, y compris de la littérature scientifique. Cette observation de sécurité justifie un jugement plus précoce pour évaluer l'existence ou la non-existence d'une hypothèse suggérant un problème de santé publique. L'existence d'une hypothèse suggérant une nouvelle association potentiellement causale, ou un nouvel aspect d'une association connue, entre une intervention et un événement ou un ensemble d'événements liés, qu'ils soient défavorables ou bénéfiques (c'est-à-dire un signal potentiel).

Plan de gestion des risques : Description détaillée du système de gestion des risques.

Produit pharmaceutique : Selon l'Article 207 de Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé les produits pharmaceutiques comprennent :

- les médicaments ;
- les produits chimiques officinaux ;

- les produits galéniques ;
- les matières premières à usage pharmaceutique ;
- les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
- tous autres produits nécessaires à la médecine humaine.

Le médicament, au sens de la n° 18-11, est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques.

Sont considérés également comme médicaments, notamment :

- les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine;
- les produits stables dérivés du sang;
- les concentrés d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale ;
- les gaz médicaux.

Sont assimilés à des médicaments, notamment :

- les produits d'hygiène corporelle et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par voie réglementaire.

Préoccupation de sécurité : Un risque important identifié, un risque important potentiel ou une information manquante.

Problème de sécurité émergent : Un problème de sécurité considéré par un détenteur de DE nécessitant une attention urgente de la part de l'autorité compétente en raison de l'impact majeur potentiel sur le rapport bénéfice/risque du produit pharmaceutique et/ou sur la santé des patients ou la santé publique, et de la nécessité potentielle d'une action réglementaire rapide et d'une communication aux patients et aux professionnels de la santé.

Risque identifié : Événement indésirable pour lequel il existe des preuves suffisantes d'une association avec le produit pharmaceutique concerné. Exemples :

- Une réaction indésirable suffisamment démontrée dans des études non cliniques et confirmée par des données cliniques ;
- Une réaction indésirable observée dans des essais cliniques bien conçus ou des études épidémiologiques, pour laquelle l'ampleur de la différence comparée au groupe comparateur, sur un paramètre d'intérêt, suggère une relation causale ;
- Une réaction indésirable suggérée par un nombre de notifications spontanées bien documentées, où la causalité est fortement étayée par une relation temporelle et une plausibilité biologique, comme les réactions anaphylactiques ou les réactions au site d'application.

Dans un essai clinique, le comparateur peut être un placebo, une substance active ou une absence d'exposition.

Risque potentiel : Événement indésirable pour lequel il existe un fondement à suspecter une association avec le produit pharmaceutique concerné, mais où cette association n'a pas été confirmée. Exemples :

- Événements indésirables observés lors des études toxicologiques pré-cliniques qui n'ont pas été observés ou dans des études cliniques ;
- Événements indésirables observés dans des essais cliniques ou des études épidémiologiques pour lesquels l'ampleur de la différence, comparée au groupe comparateur (placebo ou substance

active, ou groupe non exposé), sur un paramètre d'intérêt, soulève une suspicion d'association, mais n'est pas suffisante pour suggérer une relation causale ;

- Un signal provenant d'un système de notification spontanée de réactions indésirables ;
- Un événement connu pour être associé à d'autres substances actives de la même classe ou qui pourrait être attendu sur la base des propriétés du produit pharmaceutique.

-

Risque important identifié et risque important potentiel : Un risque identifié ou potentiel qui pourrait avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du produit ou avoir des implications pour la santé publique. Ce qui constitue un risque important dépendra de plusieurs facteurs, notamment l'impact sur l'individu, la gravité du risque et l'impact sur la santé publique. En général, tout risque susceptible d'être mentionné dans les sections contre-indications ou mises en garde et précautions d'emploi du résumé des résumés caractéristiques du produit doit être considéré comme important.

Système de gestion des risques : Ensemble d'activités de pharmacovigilance et d'interventions visant à identifier, caractériser, prévenir ou minimiser les risques liés aux médicaments, y compris l'évaluation de l'efficacité de ces activités et interventions.

Rapport Sollicité : Les rapports sollicités de réactions indésirables suspectées sont ceux dérivés de systèmes de collecte de données organisés, qui comprennent les essais cliniques, les études non interventionnelles, les registres, les programmes d'utilisation compassionnelle post-autorisation, d'autres programmes de soutien aux patients et de gestion des maladies, les enquêtes auprès des patients ou des professionnels de la santé, l'utilisation compassionnelle ou l'utilisation nominative (name patient use), ou la collecte d'informations sur l'efficacité ou l'observance du patient.

Rapport Non Sollicité : Un rapport spontané est une communication non sollicitée par un professionnel de la santé ou un consommateur au CNPM, au détenteur de la DE ou à une autre organisation (par exemple, centre régional de pharmacovigilance, centre antipoison) qui décrit une ou plusieurs réactions indésirables suspectées chez un patient ayant reçu un ou plusieurs produits pharmaceutiques.

Source primaire (principale) , professionnel de santé, consommateur: Conformément à l'ICH-E2B, la source primaire (principale) d'un rapport de cas individuel (ICSR) est la personne qui fournit les faits rapportés. Il est possible que plusieurs sources primaires, telles que des professionnels de santé et/ou des consommateurs, apportent des informations sur un même cas. Dans ce cas, les détails concernant chaque source primaire (principale), y compris leurs qualifications, doivent être inclus dans l'ICSR, et la section « Source(s) primaire(s) » doit être répétée autant que nécessaire, conformément à l'ICH-E2B.

.

Selon la définition de l'ICH-E2D:

Un professionnel de santé est défini comme une personne disposant d'une qualification médicale, telle qu'un médecin, un dentiste, un pharmacien, une infirmière, un médecin légiste, ou toute autre profession spécifiée par la réglementation nationale ;

Un consommateur est défini comme toute personne n'étant pas un professionnel de santé, par exemple un patient, un avocat, un ami, un membre de la famille du patient ou un aidant.

La notion de « source primaire (principale) à des fins réglementaires », définie dans l'ICH-E2B(R3), ne s'applique pas à la soumission électronique des ICSRs selon le format ICH-E2B(R2). Cet élément de données fait référence à la personne ayant initialement signalé les faits. En cas de sources primaires

multiples provenant de différents pays, cet élément permet d'identifier le pays lié au champ « Numéro d'identification unique mondial du cas » dans le format ICH-E2B.

Lorsque le patient a présenté un effet indésirable suspecté dans un pays différent de celui de la source primaire (principale), cette information doit être saisie dans le champ « Identification du pays dans lequel la réaction/l'événement est survenu » du format ICH-E2B.

Signal : Selon l'OMS, un signal est défini comme une information rapportée sur un éventuel lien de causalité entre un événement indésirable et un médicament, la relation étant inconnue ou incomplètement documentée. Habituellement, plus d'une seule notification est nécessaire pour générer un signal, en fonction de la gravité de l'événement et de la qualité de l'information

Le signal est également interprété comme une information provenant d'une ou de plusieurs sources, y compris des observations cliniques et des essais, qui suggère une nouvelle association potentiellement causale, ou un nouvel aspect d'une association connue entre le traitement administré et un événement ou un ensemble d'événements liés, qu'ils soient négatifs ou bénéfiques, et qui est jugée suffisamment probable pour justifier une action de vérification.

Les nouveaux aspects d'une association connue peuvent inclure des changements dans la fréquence, la distribution (par exemple, le sexe, l'âge et le pays), la durée, la gravité ou l'issue de l'effet indésirable. Un signal concerne souvent tous les produits pharmaceutiques contenant la même substance active, y compris les produits combinés. Certains signaux peuvent ne concerner qu'un produit pharmaceutique particulier ou une indication, un dosage, une forme pharmaceutique ou une voie d'administration spécifique, tandis que d'autres signaux peuvent s'appliquer à toute une classe de produits pharmaceutiques.

Gestion des signaux : Ensemble d'activités visant à déterminer si, sur la base d'un examen des rapports individuels de sécurité (ICSR), des données des systèmes de surveillance active ou des études, des informations de la littérature scientifique ou d'autres sources de données, montrent qu'il existe de nouveaux risques associés à une substance active ou à un produit pharmaceutique, ou si les risques connus ont changé, ainsi que toute recommandation, décision, communication et suivi y afférents.

Le processus de gestion des signaux du CNPM comprend les activités suivantes : détection des signaux, hiérarchisation, validation des signaux, évaluation et confirmation des signaux, recommandations d'action et de décision, échange d'informations et mise en œuvre. Le processus de gestion des signaux couvre les signaux provenant de n'importe quelle source. Il concerne toutes les parties prenantes impliquées dans la surveillance continue du profil de sécurité et l'évaluation des bénéfices et des risques des produits pharmaceutiques autorisés, conformément aux réglementations applicables et aux lignes directrices internationales bien établies.

Statut du signal : Il définit le statut final/primaire d'un signal détecté tout au long du processus de gestion des signaux. L'état du signal peut être marqué comme suit "non validé - connu", "non validé - autre", "validé - pour évaluation", "évalué - pour action", "évalué - pas d'action" ou "surveiller".

Signal non validé : Un signal pour lequel le processus de validation a conclu que la documentation disponible à ce moment ne contient pas de preuves suffisantes pour démontrer l'existence d'une nouvelle association potentiellement causale, ou d'un nouvel aspect d'une association connue, et qu'une analyse plus approfondie du signal n'est donc pas justifiée.

Pour le suivi, le statut du signal peut être indiqué comme :

- Non validé – connu : le signal correspond à un risque ou effet indésirable déjà identifié et documenté dans des sources officielles (comme l'étiquette du médicament, des rapports réglementaires tels que le PBRER ou le RMP, ou des alertes d'autres autorités). Même s'il n'y a pas de nouvelles preuves suffisantes pour valider ce signal, il est reconnu comme existant.
- Non validé – autre : le signal est probablement dû à d'autres causes plus plausibles, comme des facteurs confondants, un délai d'apparition incompatible, un mauvais pronostic de la maladie, etc.

Signal validé : Un signal pour lequel le processus de validation a conclu que la documentation disponible contient des preuves suffisantes démontrant l'existence d'une nouvelle association potentiellement causale, ou d'un nouvel aspect d'une association connue, et justifiant ainsi une analyse approfondie du signal.

Pour le suivi, le statut du signal peut être indiqué comme : « Validé – en cours d'évaluation » (dans les premières étapes du processus de gestion des signaux), « Évalué – pour action », « Évalué – sans action » ou « À surveiller ».

Signal confirmé/vérifié : Signal validé qui, à la suite d'une évaluation plus poussée, a été jugé "vrai" (c'est-à-dire qu'une association causale peut être établie). À des fins de suivi, l'état du signal peut être indiqué comme suit : "Évalué - pour action"

Signal indéterminé : Il s'agit principalement d'un signal validé qui, après une évaluation plus approfondie, s'avère non concluant (c'est-à-dire qu'une association causale ne peut être établie à ce moment-là) en raison d'un manque d'informations ou d'une spécificité insuffisante des données. Dans le contexte de la gestion des risques, il s'agit d'un "événement fâcheux pour lequel il existe des raisons de soupçonner une association avec le produit pharmaceutique concerné, mais cette association n'a pas été confirmée". À des fins de suivi, le signal est réfuté et son statut peut être indiqué comme suit : "Évalué - pas d'action" ou "Surveiller".

Signal réfuté : Il s'agit d'un signal validé qui, après une évaluation plus approfondie, est considéré comme "faux", c'est-à-dire qu'une relation de cause à effet entre la survenue d'un risque et l'administration du médicament en question ne peut pas être établie à ce stade.

Observation de sécurité : Une observation de sécurité peut provenir d'une ou de plusieurs sources, y compris de la littérature scientifique. Cette observation de sécurité justifie un jugement plus précoce pour évaluer l'existence ou la non-existence d'une hypothèse suggérant une nouvelle association potentiellement causale, ou un nouvel aspect d'une association connue, entre un médicament et un événement ou un ensemble d'événements liés, qu'ils soient défavorables ou bénéfiques (c'est-à-dire un signal potentiel).

Validation du signal : Processus d'évaluation des données étayant le signal détecté afin de vérifier que la documentation disponible contient des preuves suffisantes démontrant l'existence d'une nouvelle association potentiellement causale ou d'un nouvel aspect d'une association connue, et justifiant par conséquent une analyse plus approfondie du signal.

Détection de signaux : Le processus de recherche et/ou d'identification de signaux de sécurité potentiels provenant de n'importe quelle source et suggérant une nouvelle information de sécurité ou une nouvelle tendance dans une réaction indésirable médicamenteuse connue et incomplètement documenté auparavant.

Évaluation du signal : Processus consistant à poursuivre l'évaluation d'un signal validé en tenant compte de toutes les preuves disponibles, afin de déterminer s'il existe de nouveaux risques liés à la substance active ou au produit pharmaceutique ou si les risques connus ont changé. Cet examen peut inclure des données cliniques et non cliniques et doit être aussi complet que possible en ce qui concerne les sources d'information.

Priorisation des signaux : Le processus, effectué en continu tout au long de la gestion des signaux, qui vise à identifier les signaux suggérant des risques pour une population de patients potentiellement importante ou ayant un impact sur la santé publique, ou qui peuvent affecter de manière significative la balance bénéfice/risque du produit pharmaceutique et qui nécessitent donc une attention et une gestion particulières.

Problème de sécurité émergent : Un problème de sécurité considéré par un détenteur de DE nécessitant une attention urgente de la part de l'autorité compétente en raison de l'impact majeur potentiel sur la balance bénéfice/risque du produit pharmaceutique et/ou sur la santé des patients ou la santé publique, et de la nécessité potentielle d'une action réglementaire rapide et d'une communication aux patients et aux professionnels de la santé.

XML: ou Extensible Markup Language, est un langage de balisage qui définit des règles pour structurer des documents dans un format qui peut être lu à la fois par les humains et les machines. La structure de XML est basée sur un regroupement de sections et d'éléments qui sont annotés par des balises de début et de fin. Les balises sont des étiquettes explicites servant à indiquer les éléments de données qu'elles contiennent.

Par exemple, en utilisant le format E2B R2, la date de naissance d'un patient du 19 mars 1972 en XML apparaîtrait comme : <patient birthdate>19720319</patient birthdates>.

Événement indésirable vaccinal : Tout événement médical défavorable survenant après l'administration d'un vaccin, sans présumer de lien causal avec ce produit.

Effet indésirable vaccinal : Un événement médical défavorable qui présente une relation de causalité au moins raisonnable avec le vaccin ou le médicament administré.

Lien de causalité : Relation entre l'administration d'un vaccin et la survenue d'un événement indésirable, évaluée selon des critères scientifiques, en tenant compte d'autres facteurs contributifs éventuels.

Évaluation du lien de causalité (Imputabilité) : Processus systématique visant à estimer la probabilité qu'un événement indésirable soit causé par un vaccin, en utilisant des critères standardisés (méthode OMS, méthode française, etc.).

Comité de Causalité : est un organe consultatif permanent, composé d'experts multidisciplinaires, institué par décision ministérielle. Il est chargé d'analyser les manifestations post-vaccinales indésirables (MPVI) graves, en vue d'évaluer l'existence éventuelle d'un lien de causalité avec un vaccin ou l'acte vaccinal. Il garantit une évaluation objective, rigoureuse sur le plan scientifique, et indépendante de toute influence extérieure.

Réaction liée à un défaut de qualité du vaccin : MPVI qui est provoquée ou accélérée par un vaccin, due à un ou plusieurs défauts de qualité du produit vaccinal, y compris le dispositif d'administration tel qu'il est fourni par le fabricant.

Réaction liée à un produit vaccinal : MPVI qui est provoquée ou accélérée par un vaccin, due à une ou plusieurs des propriétés inhérentes au produit vaccinal, qu'il s'agisse du principe actif ou d'un des autres composants du vaccin (par exemple, un adjuvant, conservateur ou stabilisant).

Réaction liée à une erreur de vaccination (précédemment appelée « erreur programmatique ») : MAPI qui résulte d'une manipulation, prescription ou administration inadéquate du vaccin et est donc évitable de par sa nature.

Réaction liée à l'anxiété due à la vaccination : Les grappes de cas d'évanouissement après vaccination sont des réactions liées à l'anxiété, bien connues dans les programmes de vaccination ciblant des adolescentes.

Sérum : Le sérum est une préparation immunologique obtenue à partir du sang d'un animal ou d'un humain immunisé, contenant des anticorps spécifiques, utilisée à visée préventive ou curative contre certaines infections ou intoxications.