

RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) N° 520/2012 DE LA COMMISSION

du 19 juin 2012

sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ⁽¹⁾, et notamment son article 87 bis,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁽²⁾, et notamment son article 108,

considérant ce qui suit:

- (1) Le règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante ⁽³⁾ renforce et rationalise la surveillance de l'innocuité des médicaments présents sur le marché de l'Union. La directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁽⁴⁾ ajoute à la directive 2001/83/CE des dispositions allant dans le même sens.
- (2) Les activités de pharmacovigilance assurent la gestion de l'innocuité des médicaments à usage humain sur l'entièreté de leur cycle de vie.
- (3) Le règlement (UE) n° 1235/2010 et la directive 2010/84/UE introduisent le concept de dossier permanent du système de pharmacovigilance. Pour exposer avec précision le système de pharmacovigilance employé par le titulaire d'une autorisation de mise sur

le marché, ce dossier permanent du système de pharmacovigilance devrait contenir des informations et des documents clés sur tous les aspects des activités de pharmacovigilance, avec des informations sur les tâches sous-traitées. Il devrait aider ledit titulaire à planifier et à effectuer correctement les audits, et la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance à superviser les activités de pharmacovigilance. Il devrait aussi permettre aux autorités nationales compétentes de vérifier la conformité du système sous tout aspect.

- (4) Il convient de gérer les informations contenues dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance de manière à rendre compte des modifications faites et de garantir aux autorités nationales compétentes qu'elles puissent y avoir aisément accès pour inspection.
- (5) Les systèmes de qualité devraient être partie intégrante du système de pharmacovigilance. Les exigences minimales des systèmes de qualité applicables à l'exécution des activités de pharmacovigilance devraient garantir que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autorités nationales compétentes et l'Agence européenne des médicaments (ci-après «l'Agence») établissent un système de qualité adéquat et efficace qui prévoit un contrôle efficace de l'adéquation des résultats, ainsi que la tenue d'une documentation exacte et appropriée sur toutes les mesures prises. Elles devraient garantir que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autorités nationales compétentes et l'Agence disposent d'un personnel compétent, dûment qualifié et formé en nombre suffisant.
- (6) Le recours à un système de qualité bien défini devrait garantir que toutes les activités de pharmacovigilance sont menées de façon à atteindre, en toute probabilité, les résultats voulus ou des objectifs de qualité attachés à l'exécution des tâches en la matière.
- (7) Dans le cadre de leur système de qualité, les autorités nationales compétentes et l'Agence devraient établir des points de contact pour faciliter les échanges entre les autorités nationales compétentes, l'Agence, la Commission, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les personnes apportant les informations concernant les risques que présentent les médicaments visées à l'article 101, paragraphe 1, second alinéa, de la directive 2001/83/CE.
- (8) Si les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autorités nationales compétentes et l'Agence ont recours à des indicateurs de résultats pour contrôler la bonne exécution des activités de pharmacovigilance, ces indicateurs devraient être décrits.

⁽¹⁾ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

⁽²⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

⁽³⁾ JO L 348 du 31.12.2010, p. 1.

⁽⁴⁾ JO L 348 du 31.12.2010, p. 74.

- (9) Les activités de pharmacovigilance reposent de plus en plus sur la surveillance périodique de grandes bases de données comme la base de données Eudravigilance. Celle-ci est d'ailleurs appelée à devenir une source d'informations majeure pour la pharmacovigilance, mais il convient aussi de tenir compte, en la matière, des informations provenant d'autres sources.
- (10) Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autorités nationales compétentes et l'Agence devraient surveiller en permanence les informations consignées dans la base de données Eudravigilance pour déterminer si des risques nouveaux sont apparus ou si les risques existants ont changé et si le rapport bénéfice/risque d'un médicament s'en est trouvé modifié. Ils devraient valider et confirmer les signaux, le cas échéant, sur la base de l'examen des rapports de sécurité de cas individuel, des données agrégées tirées des systèmes de surveillance actifs et des études, des publications ou des autres sources. Il faut dès lors établir des exigences communes pour la détection des signaux, pour préciser les rôles respectifs des titulaires d'autorisations de mise sur le marché, des autorités nationales compétentes et de l'Agence en matière de surveillance, pour clarifier les modalités de la validation et de la confirmation des signaux, le cas échéant, et pour préciser le processus de gestion des signaux.
- (11) La détection des signaux devrait de manière générale suivre une méthode reconnue. Celle-ci peut cependant varier selon le type de médicament auquel elle est censée s'appliquer.
- (12) L'utilisation de terminologies, de formats et de normes reconnus sur le plan international devrait améliorer l'interopérabilité des systèmes applicables à l'exécution des activités de pharmacovigilance et éviter d'encoder plusieurs fois les mêmes informations. Elle devrait aussi permettre aux autorités de réglementation d'échanger plus facilement des informations au niveau international.
- (13) Pour simplifier la notification des effets indésirables suspectés, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les États membres ne devraient notifier lesdits effets que dans la base de données Eudravigilance. Celle-ci devrait être conçue pour transmettre immédiatement aux États membres sur le territoire desquels des effets indésirables suspectés ont été observés les notifications à leur sujet faites par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Il faut donc convenir d'un format électronique commun de notification des effets indésirables suspectés dans la base de données Eudravigilance par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les États membres.
- (14) Les rapports périodiques actualisés de sécurité forment un outil majeur pour suivre l'évolution de l'innocuité d'un médicament après qu'il a été mis sur le marché de l'Union et réévaluer à cette occasion son rapport bénéfice/risque. Pour faciliter leur traitement et leur évaluation, il convient de fixer des exigences communes de format et de contenu.
- (15) Des plans de gestion des risques sont requis pour toutes les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché. Ils comportent une description détaillée du système de gestion des risques utilisé par le titulaire de l'autorisation. Pour faciliter leur production et leur évaluation par les autorités compétentes, il convient de définir des exigences communes de format et de contenu.
- (16) Lorsque les autorités compétentes conçoivent des doutes quant à la sécurité d'emploi d'un médicament, elles devraient être habilitées à imposer au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché l'obligation de réaliser des études de sécurité postautorisation. Avant d'entreprendre ces études, ledit titulaire devrait soumettre un projet de protocole. En outre, il devrait présenter, au moment opportun, des résumés et des rapports finals de ces études. Les protocoles, résumés et rapports finals de ces études devraient obéir à un format commun pour faciliter leur approbation et leur supervision par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, ou par les autorités compétentes lorsqu'un seul État membre a imposé la réalisation d'une étude en vertu de l'article 22 bis de la directive 2001/83/CE.
- (17) Le présent règlement devrait s'appliquer sans préjudice de la directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données ⁽¹⁾ et du règlement (CE) n° 45/2001 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2000 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel par les institutions et organes communautaires et à la libre circulation de ces données ⁽²⁾. Il convient de garantir pleinement et efficacement le droit fondamental à la protection des données à caractère personnel dans toutes les activités de pharmacovigilance. La protection de la santé publique est un objectif qui revêt un grand intérêt public et, par conséquent, le traitement des données personnelles pourrait se justifier, à condition que les données personnelles identificatoires ne soient traitées que si cela s'avère nécessaire, et seulement si les parties concernées évaluent cette nécessité à chaque étape du processus de pharmacovigilance. Les autorités nationales compétentes et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché peuvent, le cas échéant, avoir recours à des pseudonymes et masquer ainsi les données personnelles identificatoires.
- (18) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

⁽¹⁾ JO L 281 du 23.11.1995, p. 31.

⁽²⁾ JO L 8 du 12.1.2001, p. 1.

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

CHAPITRE I

Dossier permanent du système de pharmacovigilance

Article premier

Structure du dossier permanent du système de pharmacovigilance

1. Les informations contenues dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance sont exactes et rendent compte du système de pharmacovigilance en place.

2. Le titulaire d'autorisations de mise sur le marché peut, le cas échéant, utiliser des systèmes de pharmacovigilance distincts pour différentes catégories de médicaments. Chacun de ces systèmes est décrit dans un dossier permanent du système de pharmacovigilance distinct.

Tous les médicaments pour lesquels ledit titulaire a obtenu une autorisation de mise sur le marché en application de la directive 2001/83/CE ou du règlement (CE) n° 726/2004 sont couverts par un dossier permanent du système de pharmacovigilance.

Article 2

Contenu du dossier permanent du système de pharmacovigilance

Le dossier permanent du système de pharmacovigilance contient au moins tous les éléments suivants:

1. les informations sur la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance suivantes:

a) une description de ses responsabilités, démontrant qu'elle dispose d'une autorité suffisante dans le cadre du système de pharmacovigilance pour favoriser, entretenir et améliorer l'exécution des tâches et des responsabilités en matière de pharmacovigilance;

b) son curriculum vitae succinct comprenant une attestation de son inscription dans la base de données Eudravigilance;

c) ses coordonnées;

d) le détail de la procédure à suivre en son absence;

e) les coordonnées et la description des responsabilités de la personne de référence en matière de pharmacovigilance si une telle personne a été désignée au niveau national en vertu de l'article 104, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE;

2. une description de la structure organisationnelle du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché comprenant la liste du ou des sites d'exécution des activités de pharmacovigilance correspondant à la réception des rapports de sécurité de cas individuel, à leur évaluation, à leur saisie dans la base

de données sur la sécurité d'emploi, à l'élaboration des rapports périodiques actualisés de sécurité, à la détection et à l'analyse des signaux, à la prise en charge du plan de gestion des risques, des études antérieures ou postérieures à l'autorisation et des modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché relatives à la sécurité d'emploi;

3. une description de l'emplacement et des fonctions des systèmes informatiques et des bases de données servant à recevoir, compiler, enregistrer et transmettre les informations ayant trait à la sécurité d'emploi, accompagnée d'une évaluation de leur adéquation aux objectifs et d'une description des responsabilités conférées;

4. une description du traitement des données, de leur enregistrement et des procédés utilisés au cours des activités de pharmacovigilance suivantes:

a) la surveillance permanente du rapport bénéfice/risque du médicament, les résultats de ladite surveillance et les processus de décision permettant de prendre les mesures appropriées;

b) l'application du ou des systèmes de gestion des risques et le suivi des résultats des mesures de réduction des risques;

c) la réception, l'évaluation et la communication des rapports de sécurité de cas individuel;

d) la rédaction et la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité;

e) les procédures de communication des problèmes de sécurité et des modifications des informations relatives à la sécurité d'emploi figurant dans le résumé des caractéristiques du médicament et dans la notice destinés aux professionnels de la santé et au grand public;

5. une description du système de qualité pour l'exécution des activités de pharmacovigilance comprenant tous les éléments suivants:

a) une description de la gestion des ressources humaines visée à l'article 10 comprenant les éléments suivants: une description de la structure organisationnelle de l'exécution des activités de pharmacovigilance indiquant l'emplacement des dossiers ayant trait aux qualifications du personnel; une description sommaire de la conception de la formation, indiquant l'emplacement des dossiers de formation; des instructions sur les processus critiques;

b) une description du système de gestion des documents visé à l'article 12, précisant l'emplacement des documents utilisés pour les activités de pharmacovigilance;

c) une description du système assurant le contrôle du fonctionnement du système de pharmacovigilance et l'adéquation des résultats visée à l'article 11;

6. le cas échéant, une description des activités et des services que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché a sous-traités en application de l'article 6, paragraphe 1.

Article 3

Contenu de l'annexe du dossier permanent du système de pharmacovigilance

Le dossier permanent du système de pharmacovigilance est accompagné d'une annexe comportant les documents suivants:

1. une liste des médicaments couverts par le dossier permanent du système de pharmacovigilance précisant le nom du médicament, la dénomination commune internationale (DCI) de ses substances actives et les États membres dans lesquels son autorisation est valable;
2. une liste des règles et procédures écrites assurant la conformité à l'article 11, paragraphe 1;
3. la liste des contrats de sous-traitance visée à l'article 6, paragraphe 2;
4. une liste des tâches déléguées par la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance;
5. une liste de tous les audits programmés et terminés;
6. le cas échéant, une liste des indicateurs de résultats visés à l'article 9;
7. le cas échéant, une liste des autres dossiers permanents du système de pharmacovigilance tenus par un même titulaire d'autorisations de mise sur le marché;
8. un journal de bord contenant les informations visées à l'article 5, paragraphe 4.

Article 4

Maintenance

1. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché tient le dossier permanent du système de pharmacovigilance à jour et le révisé au besoin pour prendre en compte l'expérience acquise, les progrès scientifiques et techniques et les modifications de la directive 2001/83/CE et du règlement (CE) n° 726/2004.
2. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance et son annexe permettent un suivi des différentes versions et indiquent la date à laquelle ils ont été mis à jour pour la dernière fois par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché.
3. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance indique tout écart par rapport aux procédures de pharmacovigilance, en précisant ses conséquences et sa gestion, jusqu'à ce qu'il soit résolu.
4. Sans préjudice des exigences établies par le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires ⁽¹⁾, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché informe immédiatement l'Agence de tout

changement de l'emplacement du dossier permanent du système de pharmacovigilance ou du nom et des coordonnées de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance. L'Agence met alors à jour la base de données Eudravigilance visée à l'article 24, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004 et, le cas échéant, le portail web européen sur les médicaments visé à l'article 26, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004.

Article 5

Format des documents contenus dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance

1. Les documents contenus dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance sont complets et lisibles. Les informations peuvent être présentées sous la forme de graphiques ou d'organigrammes si elles s'y prêtent. Il y a lieu d'indexer et de conserver tous les documents pour pouvoir les retrouver facilement et sans risque d'erreur à n'importe quel moment de la période de conservation.
2. Les informations et documents du dossier permanent du système de pharmacovigilance peuvent être présentés dans des modules correspondant au système décrit en détail par les lignes directrices en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance.
3. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance peut être conservé sous un format électronique si le temps n'altère pas la lisibilité du support employé et si une version imprimée clairement mise en page peut être délivrée en cas d'audit ou d'inspection.
4. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché consigne, dans le journal de bord visé à l'article 3, point 8), toute modification du contenu du dossier permanent du système de pharmacovigilance intervenue au cours des cinq dernières années, à l'exception des informations visées à l'article 2, points 1 b) à e), et à l'article 3. Il mentionne, dans le journal de bord, la date, la personne responsable de la modification et, le cas échéant, les motifs.

Article 6

Sous-traitance

1. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché peut sous-traiter certaines activités du système de pharmacovigilance à des tiers. Il conserve néanmoins l'entière responsabilité quant à l'exhaustivité et à l'exactitude du dossier permanent du système de pharmacovigilance.
2. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché établit une liste des contrats en cours qu'il a signés avec les tiers mentionnés au paragraphe 1, en indiquant les médicaments et les territoires concernés.

Article 7

Disponibilité et emplacement du dossier permanent du système de pharmacovigilance

1. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance est conservé soit sur le site de l'Union européenne où sont effectuées les principales activités de pharmacovigilance du titulaire d'autorisations de mise sur le marché, soit sur le site

⁽¹⁾ JO L 334 du 24.11.2008, p. 7.

de l'Union européenne où exerce la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance.

2. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché veille à ce que la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance ait en permanence accès au dossier permanent du système de pharmacovigilance.

3. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance est immédiatement disponible à tout moment en cas d'inspection sur le site où il est conservé.

Quand le dossier permanent du système de pharmacovigilance est conservé sous un format électronique conformément à l'article 5, paragraphe 3, il suffit, aux fins du présent article, que les données conservées sous un tel format soient directement consultables sur le site où le dossier permanent du système de pharmacovigilance est conservé.

4. Aux fins de l'application de l'article 23, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, l'autorité nationale compétente peut limiter sa demande aux parties ou aux modules du dossier permanent du système de pharmacovigilance qui l'intéressent, et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché prend à sa charge les frais de présentation d'une copie de son dossier permanent du système de pharmacovigilance.

5. L'autorité nationale compétente et l'Agence peuvent demander au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché de leur transmettre à intervalles réguliers une copie du journal de bord visé à l'article 3, point 8).

CHAPITRE II

Exigences minimales des systèmes de qualité applicables à l'exécution des activités de pharmacovigilance

Section 1

Dispositions générales

Article 8

Système de qualité

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autorités nationales compétentes et l'Agence établissent et appliquent un système de qualité approprié et efficace pour l'exécution de leurs activités de pharmacovigilance.

2. Le système de qualité s'étend à la structure organisationnelle, aux responsabilités, aux procédures, aux modes opératoires et aux ressources, à la gestion appropriée des ressources, à la gestion de l'adéquation des résultats et à la gestion des documents.

3. Le système de qualité repose sur toutes les activités suivantes:

- planification de la qualité – établir des structures et des modes opératoires intégrés et cohérents de planification;
- suivi de la qualité – assumer des tâches et des responsabilités conformément aux exigences de qualité;
- contrôle de qualité et assurance qualité – suivre et évaluer l'efficacité des structures et des modes opératoires établis et des opérations exécutées;

d) amélioration de la qualité – corriger et améliorer les structures et les modes opératoires, en cas de besoin.

4. Tous les éléments, exigences et dispositions adoptés en ce qui concerne le système de qualité sont énoncés de manière systématique et ordonnée sous la forme de règles et de procédures écrites, telles que des plans de qualité, manuels de qualité et dossiers de qualité.

5. Toutes les personnes intervenant dans les procédures et les opérations des systèmes de qualité mis en place par les autorités nationales compétentes et par l'Agence pour l'exécution des activités de pharmacovigilance sont responsables du bon fonctionnement de ces systèmes de qualité et veillent à privilégier systématiquement la qualité, ainsi que l'application et la maintenance des systèmes de qualité.

Article 9

Indicateurs de résultats

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autorités nationales compétentes et l'Agence peuvent avoir recours à des indicateurs de résultats pour contrôler en permanence la bonne exécution des activités de pharmacovigilance.

2. L'Agence peut publier une liste d'indicateurs de résultats reposant sur une recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

Section 2

Exigences minimales des systèmes de qualité applicables à l'exécution des activités de pharmacovigilance par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché

Article 10

Gestion des ressources humaines

1. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché dispose d'un personnel compétent, dûment qualifié et formé en nombre suffisant pour exécuter les activités de pharmacovigilance.

Aux fins du premier alinéa, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché veille à ce que la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance ait acquis les connaissances théoriques et pratiques voulues pour l'exécution des activités de pharmacovigilance. Si la personne qualifiée n'a pas accompli la formation médicale de base visée à l'article 24 de la directive 2005/36/CE du Parlement européen et du Conseil du 7 septembre 2005 relative à la reconnaissance des qualifications professionnelles ⁽¹⁾, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché veille à ce qu'elle soit assistée par une personne ayant une formation médicale. Cette assistance doit être dûment consignée.

2. Les descriptions de postes des dirigeants et du personnel d'encadrement, dont la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance, précisent leurs fonctions. Un organigramme définit leurs relations hiérarchiques. Le

⁽¹⁾ JO L 255 du 30.9.2005, p. 22.

titulaire d'une autorisation de mise sur le marché veille à doter la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance d'une autorité suffisante pour guider la réalisation du système de qualité et l'exécution des activités de pharmacovigilance dudit titulaire.

3. Tous les membres du personnel intervenant dans l'exécution des activités de pharmacovigilance suivent une formation initiale et continue ayant trait à leur fonction et à leurs responsabilités. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché conserve les plans de formation et les dossiers des formations pour consigner, gérer et étendre les compétences du personnel. Il les tient à disposition en cas d'audit ou d'inspection.

4. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché donne des instructions adéquates sur les procédures à suivre en cas d'urgence, y compris pour assurer la continuité des opérations.

Article 11

Gestion de l'adéquation des résultats

1. Il y a lieu d'établir les procédures et les opérations spécifiques d'un système de qualité de façon à garantir:

- a) la surveillance permanente des données de pharmacovigilance, la prise en compte des possibilités de prévenir ou réduire les risques, l'adoption, au besoin, des mesures appropriées par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché;
- b) l'évaluation scientifique par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché de toutes les informations concernant les risques que présentent les médicaments visés à l'article 101, paragraphe 1, second alinéa, de la directive 2001/83/CE;
- c) la transmission à la base de données Eudravigilance de données précises et vérifiables relatives à des effets indésirables graves ou non graves, dans les délais fixés respectivement au premier et au deuxième alinéa de l'article 107, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE;
- d) la qualité, l'intégralité et l'exhaustivité des informations transmises sur les risques que présentent les médicaments en précisant, par exemple, comment éviter la création de doublons et valider les signaux conformément à l'article 21, paragraphe 2);
- e) l'efficacité de la communication entre le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché et les autorités nationales compétentes et l'Agence, en ce qui concerne, par exemple, les risques nouveaux ou changés, le dossier permanent du système de pharmacovigilance, les systèmes de gestion des risques, les mesures de réduction des risques, les rapports périodiques actualisés de sécurité, les actions correctives et préventives et les études postautorisation;
- f) la mise à jour par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché des informations sur le médicament au vu de l'évolution des connaissances scientifiques et notamment des évaluations et des recommandations rendues publiques grâce au portail web européen sur les médicaments, sur la base d'un suivi permanent des informations publiées sur le portail par ledit titulaire;

g) la bonne diffusion par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché des informations appropriées sur la sécurité d'emploi auprès des professionnels de la santé et des patients.

2. Si le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché a sous-traité certaines tâches relevant de la pharmacovigilance, il reste, par rapport auxdites tâches, responsable de l'application d'un système de qualité efficace.

Article 12

Gestion des documents et conservation des données

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché conservent toutes les informations relatives à la pharmacovigilance et assurent qu'elles sont traitées et conservées de manière à pouvoir être correctement rapportées, interprétées et vérifiées.

Ils mettent en place un système de gestion de tous les documents utilisés pour les activités de pharmacovigilance, qui assure l'accès à ces documents et permet de retracer quand et comment les problèmes de sécurité ont été étudiés et des décisions ont été prises à leur sujet.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché établissent des mécanismes qui permettent de remonter aux sources des notifications d'effets indésirables et de suivre les dossiers.

2. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché prend ses dispositions pour que les éléments visés à l'article 2 soient conservés au moins pendant cinq ans après qu'il a mis formellement fin au système tel qu'il est décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance.

Les données et les documents de pharmacovigilance concernant chaque médicament autorisé sont conservés pendant la durée de son autorisation et au moins dix ans après l'expiration de celle-ci. Toutefois, les documents sont conservés plus longtemps si le droit européen ou la législation nationale l'exige.

Article 13

Audit

1. Des audits du système de qualité fondés sur les risques sont réalisés à intervalles réguliers pour garantir sa conformité avec les exigences établies aux articles 8, 10, 11 et 12 pour les systèmes de qualité, et mesurer son efficacité. Ils sont menés par des personnes n'ayant pas de liens directs avec les domaines ou les opérations faisant l'objet de l'audit, ni de responsabilités à leur égard.

2. Si cela est nécessaire, des mesures correctives sont adoptées et les lacunes constatées font l'objet d'un audit de suivi. Les résultats de chacun des audits de qualité et de suivi réalisés donnent lieu à un rapport. Celui-ci est transmis aux personnes responsables des domaines ayant fait l'objet de l'audit. Les dates et les résultats des audits et des audits de suivi sont consignés, conformément à l'article 104, paragraphe 2, second alinéa, de la directive 2001/83/CE.

Section 3

Exigences minimales des systèmes de qualité applicables à l'exécution des activités de pharmacovigilance par les autorités nationales compétentes et l'Agence

Article 14

Gestion des ressources humaines

1. Les autorités nationales compétentes et l'Agence disposent d'un personnel compétent, dûment qualifié et formé en nombre suffisant pour exécuter les activités de pharmacovigilance.

Leur structure organisationnelle et la répartition des tâches et des responsabilités doivent être claires et aussi transparentes qu'il est nécessaire. Des points de contact sont établis.

2. Tous les membres du personnel intervenant dans l'exécution des activités de pharmacovigilance suivent une formation initiale et continue. Les autorités nationales compétentes et l'Agence conservent les plans de formation et les dossiers des formations pour consigner, gérer et étendre les compétences du personnel. Elles les tiennent à disposition en cas d'audit.

3. Les autorités nationales compétentes et l'Agence donnent à leur personnel des instructions adéquates sur les procédures à suivre en cas d'urgence, y compris pour assurer la continuité des opérations.

Article 15

Gestion de l'adéquation des résultats

1. Les autorités compétentes nationales et l'Agence établissent des procédures et modes opératoires spécifiques pour atteindre tous les objectifs suivants:

- a) assurer l'évaluation de la qualité des données reçues en matière de pharmacovigilance, et notamment de leur exhaustivité;
- b) assurer l'évaluation et le traitement de ces données dans les délais prévus par la directive 2001/83/CE et par le règlement (CE) n° 726/2004;
- c) assurer l'indépendance de l'exécution des activités de pharmacovigilance;
- d) assurer une communication efficace entre autorités compétentes nationales, entre les autorités compétentes nationales et l'Agence et avec les patients, les professionnels de la santé, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et le grand public;
- e) assurer que les autorités compétentes nationales et l'Agence s'informent mutuellement et informent la Commission de leur intention de divulguer un avis de sécurité concernant un médicament autorisé dans plusieurs États membres ou une substance active présente dans ce médicament, conformément à l'article 106 bis de la directive 2001/83/CE;
- f) mener des inspections, y compris des inspections préalables à l'autorisation.

2. Outre les procédures visées au paragraphe 1, les autorités nationales compétentes fixent des procédures pour recenser et enregistrer tous les effets indésirables suspectés qui se produisent sur leur territoire.

3. L'Agence établit des procédures permettant d'assurer la veille bibliographique conformément à l'article 27 du règlement (CE) n° 726/2004.

Article 16

Gestion des documents et conservation des données

1. Les autorités nationales compétentes et l'Agence consignent toutes les informations relatives à la pharmacovigilance et assurent qu'elles sont traitées et conservées de manière à pouvoir être correctement rapportées, interprétées et vérifiées.

Elles mettent en place un système de gestion de tous les documents utilisés pour les activités de pharmacovigilance, qui assure l'accès à ces documents et permet de retracer quand et comment les problèmes de sécurité ont été étudiés et des décisions ont été prises à leur sujet.

2. Les autorités nationales compétentes et l'Agence prennent des dispositions pour que les principaux documents décrivant leur système de pharmacovigilance soient conservés pendant au moins cinq ans après qu'elles ont formellement mis fin au système.

Les données et les documents de pharmacovigilance concernant chaque médicament autorisé sont conservés pendant la durée de son autorisation et au moins dix ans après l'expiration de celle-ci. Toutefois, les documents sont conservés plus longtemps si le droit européen ou la législation nationale l'exige.

Article 17

Audit

1. Des audits du système de qualité fondés sur les risques sont réalisés à intervalles réguliers selon une méthode commune pour garantir la conformité du système de qualité avec les exigences établies aux articles 8, 14, 15 et 16, et mesurer son efficacité.

2. Si cela est nécessaire, des mesures correctives sont adoptées et les lacunes constatées font l'objet d'un audit de suivi. Celui-ci est transmis aux personnes responsables des domaines ayant fait l'objet de l'audit. Les dates et les résultats des audits et des audits de suivi sont consignés.

CHAPITRE III

Exigences minimales applicables à la surveillance des données de la base de données Eudravigilance

Article 18

Exigences générales

1. L'Agence et les autorités nationales compétentes coopèrent pour surveiller les données contenues dans la base de données Eudravigilance.

2. S'ils ont accès à la base de données Eudravigilance, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché surveillent les données disponibles.

3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autorités nationales compétentes et l'Agence assurent un suivi permanent de la base de données Eudravigilance avec une régularité proportionnée au risque avéré, aux risques supposés et au besoin de données supplémentaires.

4. L'autorité compétente de chaque État membre est responsable de la surveillance des données issues du territoire dudit État.

Article 19

Détermination des risques changés ou nouveaux

1. Il convient de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, ou si les risques existants ont changé, au moyen de la détection des signaux relatifs à un médicament ou à une substance active et de leur analyse.

Aux fins du présent chapitre, un signal est une information issue d'une ou de plusieurs sources, des observations et des expériences, par exemple, révélant, avec une probabilité jugée suffisante pour justifier des vérifications, une nouvelle association susceptible d'être une relation causale ou un nouvel aspect d'une association connue entre une intervention et un événement ou un ensemble d'événements liés, que l'effet en soit bénéfique ou indésirable.

La surveillance des données de la base de données Eudravigilance ne porte que sur les signaux relatifs à des effets indésirables.

2. La détection d'un signal s'inscrit dans une démarche pluridisciplinaire. Le cas échéant, une analyse statistique complète la détection des signaux dans la base de données Eudravigilance. Après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, l'Agence peut publier une liste des événements médicaux qui doivent être pris en compte pour la détection d'un signal.

Article 20

Méthode pour déterminer la valeur probante d'un signal

1. Les autorités nationales compétentes, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et l'Agence déterminent la valeur probante d'un signal en appliquant une méthode reconnue tenant compte de la pertinence clinique, de la puissance quantitative de l'association, de la cohérence des données, de la relation exposition-effet, de la plausibilité biologique, des résultats des expériences, des analogies envisageables, de la nature et de la qualité des données.

2. Pour déterminer le niveau de priorité des signaux, il est possible de retenir différents types de facteurs comme la nouveauté du médicament ou de l'association, la puissance de l'association, la gravité de l'effet constaté et des facteurs liés aux documents étayant les notifications de la base de données Eudravigilance.

3. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance examine régulièrement la ou les méthodes utilisées et publie des recommandations, le cas échéant.

Article 21

Processus de gestion des signaux

1. Le processus de gestion des signaux comprend les activités suivantes: la détection des signaux, la validation des signaux, la confirmation des signaux, l'analyse des signaux et la détermination de leur niveau de priorité, l'évaluation des signaux et la recommandation de mesures.

Aux fins du présent article, la validation des signaux consiste à évaluer les données étayant le signal détecté pour vérifier que la documentation disponible apporte des preuves suffisantes de l'existence d'une nouvelle association susceptible d'être une relation de cause à effet, ou d'un nouvel aspect d'une association connue, et qu'elle justifie donc une analyse approfondie du signal.

2. Quand un titulaire d'autorisation de mise sur le marché détecte un nouveau signal grâce à la surveillance de la base de données Eudravigilance, il le valide et en informe immédiatement l'Agence et les autorités nationales compétentes.

3. Si l'analyse approfondie d'un signal validé est jugée nécessaire, le signal validé doit être confirmé dès que possible et au plus tard dans un délai de trente jours à compter de sa transmission selon les modalités suivantes:

- a) si le signal porte sur un médicament autorisé en application de la directive 2001/83/CE, il est confirmé par l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel le médicament est commercialisé, ou par tout État membre chef de file ou chef de file associé au sens de l'article 22, paragraphe 1;
- b) si le signal porte sur un médicament autorisé en application du règlement (CE) n° 726/2004, il est confirmé par l'Agence en collaboration avec les États membres.

Pour analyser le signal validé, les autorités nationales compétentes et l'Agence peuvent prendre en compte d'autres informations disponibles concernant le médicament.

Dans les cas où la validité du signal n'est pas confirmée, il y a lieu d'accorder une attention particulière aux signaux non confirmés relatifs à un médicament s'ils sont par la suite suivis de nouveaux signaux concernant le même médicament.

4. Sans préjudice des paragraphes 2 et 3, les autorités nationales compétentes et l'Agence valident et confirment tout signal qu'elles ont détecté à l'occasion de leur surveillance permanente de la base de données Eudravigilance.

5. Tout signal confirmé est introduit dans le système de suivi géré par l'Agence et doit être transmis au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance pour qu'il effectue l'analyse initiale et définisse les priorités concernant les signaux conformément à l'article 107 *nonies*, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE et à l'article 28 *bis*, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004.

6. L'Agence informe sans délai le ou les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché concernés des conclusions de l'évaluation d'un signal confirmé rendues par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

Article 22

Partage des tâches pour la gestion des signaux

1. Pour les médicaments autorisés en application de la directive 2001/83/CE dans plus d'un État membre et pour les substances actives contenues dans plusieurs médicaments ayant fait l'objet d'au moins une autorisation de mise sur le marché en application de ladite directive, les États membres peuvent convenir de désigner, dans le cadre du groupe de coordination prévu à l'article 27 de ladite directive, un État membre chef de file et, si besoin, un État membre chef de file associé, ces désignations devant être revues au moins tous les quatre ans.

L'État membre chef de file assure la surveillance de la base de données Eudravigilance et valide et confirme les signaux, conformément à l'article 21, paragraphes 3) et 4), au nom des autres États membres. L'État membre chef de file associé assiste l'État membre chef de file dans la réalisation de ses tâches.

2. Quand il désigne parmi les États membres un chef de file et, s'il le juge approprié, un chef de file associé, le groupe de coordination peut prendre en considération l'existence d'un État membre de référence au sens de l'article 28, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, ou d'un État membre rapporteur pour l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité, conformément à l'article 107 *sexies* de ladite directive.

3. L'Agence publie sur le portail web européen sur les médicaments une liste des substances actives faisant l'objet d'un partage des tâches en application du présent article, en précisant les États membres désignés chefs de file et chefs de file associés pour assurer la surveillance de ces substances dans la base de données Eudravigilance.

4. Sans préjudice du paragraphe 1, tous les États membres demeurent responsables de la surveillance des données de la base de données Eudravigilance conformément à l'article 107 *nonies*, paragraphe 1, point c), et à l'article 107 *nonies*, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE.

5. En ce qui concerne les médicaments autorisés en application du règlement (CE) n° 726/2004, le rapporteur désigné par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance conformément à l'article 62, paragraphe 1, dudit règlement assiste l'Agence dans la surveillance des données de la base de données Eudravigilance.

Article 23

Aide à la détection des signaux

L'Agence aide les autorités nationales compétentes à surveiller la base de données Eudravigilance en leur donnant accès aux informations suivantes:

- a) les données extraites et les rapports statistiques permettant d'examiner tous les effets indésirables signalés dans la base de données Eudravigilance pour une substance active ou un médicament;
- b) des recherches adaptées contribuant à l'évaluation des rapports de sécurité de cas individuel et des séries de cas;

c) des regroupements et une ventilation des données adaptés pour déterminer les groupes de patients présentant un risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables ou un risque de gravité accrue des effets indésirables;

d) des méthodes statistiques de détection des signaux.

L'Agence apporte aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché une aide appropriée pour la surveillance de la base de données Eudravigilance.

Article 24

Suivi de la détection des signaux

1. Les autorités nationales compétentes et l'Agence assurent un suivi de leurs activités de détection des signaux menées dans la base de données Eudravigilance, des recherches qu'elles ont suscitées et des résultats obtenus.

2. Ce suivi permet de retracer comment les signaux ont été détectés et comment les signaux validés et confirmés ont été évalués.

CHAPITRE IV

Utilisation de terminologies, de formats et de normes

Article 25

Utilisation de terminologies reconnues sur le plan international

1. Pour classer, extraire ou présenter des informations concernant la pharmacovigilance et les médicaments, évaluer les bénéfices et les risques qui en découlent, les échanger par voie électronique et les transmettre, les États membres, l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont recours aux terminologies suivantes:

- a) le dictionnaire médical des activités de réglementation (Med-DRA) élaboré par la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (CIH), thème multidisciplinaire M1;
- b) la liste des termes normalisés publiée par la commission européenne de pharmacopée;
- c) la terminologie de la norme EN ISO 11615:2012 Informatique de santé – identification des médicaments – éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les médicaments (ISO/FDIS 11615:2012);
- d) la terminologie de la norme EN ISO 11616:2012 Informatique de santé – identification des médicaments – éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les produits pharmaceutiques (ISO/FDIS 11616:2012);

- e) la terminologie de la norme EN ISO 11238:2012 Informatique de santé – identification des médicaments – éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les substances (ISO/FDIS 11238:2012);
- f) la terminologie de la norme EN ISO 11239:2012 Informatique de santé – identification des médicaments – éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les formes des doses pharmaceutiques, les unités de présentation, les voies d'administration (ISO/FDIS 11239:2012);
- g) la terminologie de la norme EN ISO 11240:2012 Informatique de santé – identification des médicaments – éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations sur les unités de mesure (ISO/FDIS 11240:2012).
2. Les États membres, les autorités compétentes nationales ou les titulaires d'autorisations de mise sur le marché peuvent demander, au besoin, à la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain, à la commission européenne de pharmacopée, au Comité européen de normalisation ou à l'Organisation internationale de normalisation d'ajouter un nouveau terme à une terminologie visée au paragraphe 1. Ils en informent alors l'Agence.
3. Les États membres, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et l'Agence procèdent à des contrôles systématiques ou aléatoires périodiques de l'emploi des terminologies visées au paragraphe 1.
- b) ICH E2B(R2) «Nouvelle édition des lignes directrices de la CIH – gestion des données de sécurité cliniques: éléments de données pour la transmission électronique de rapports de sécurité de cas individuel»;
- c) norme ICH M2 «Formulation pour la transmission électronique de rapports de sécurité de cas individuel».
2. Aux fins du paragraphe 1, les autorités nationales compétentes, l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché peuvent aussi appliquer les formats et normes suivants:
- a) la norme EN ISO 27953-2:2011 Informatique de santé – rapports de sécurité de cas individuel (ICSRs) en pharmacovigilance – partie 2: exigences pharmaceutiques humaines à rapporter pour un rapport de sécurité de cas individuel (ICSR) (ISO 27953-2:2011);
- b) la norme EN ISO 11615:2012 Informatique de santé – identification des médicaments – éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les médicaments (ISO/FDIS 11615:2012);
- c) la norme EN ISO 11616:2012 Informatique de santé – identification des médicaments – éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les produits pharmaceutiques (ISO/FDIS 11616:2012);
- d) la norme EN ISO 11238:2012 Informatique de santé – identification des médicaments – éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les substances (ISO/FDIS 11238:2012);
- e) la norme EN ISO 11239:2012 Informatique de santé – identification des médicaments – éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les formes des doses pharmaceutiques, les unités de présentation, les voies d'administration (ISO/FDIS 11239:2012);
- f) la norme EN ISO 11240:2012 Informatique de santé – identification des médicaments – éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations sur les unités de mesure (ISO/FDIS 11240:2012).

Article 26

Utilisation de formats et de normes reconnus sur le plan international

1. Pour décrire, extraire ou présenter des informations concernant la pharmacovigilance et les médicaments, évaluer les bénéfices et les risques qui en découlent, les échanger par voie électronique et les transmettre, les autorités nationales compétentes, l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont recours aux formats et normes suivants:

- a) XEVPRM (pour *Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message*), qui est le format pour la notification, par voie électronique, d'informations relatives aux médicaments à usage humain autorisés dans l'Union conformément à l'article 57, paragraphe 2, second alinéa, du règlement (CE) n° 726/2004, tel que publié par l'Agence;

CHAPITRE V

Notification des effets indésirables suspectés

Article 27

Rapports de sécurité de cas individuel

Les rapports de sécurité de cas individuel sont employés pour notifier, dans la base de données Eudravigilance, les effets indésirables suspectés d'un médicament observés chez un patient donné à un moment donné.

Article 28

Contenu du rapport de sécurité de cas individuel

1. Les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché veillent à ce que les rapports de sécurité de cas individuel soient aussi complets que possible et transmettent de manière appropriée et fiable à la base de données Eudravigilance toute mise à jour de ces rapports.

En cas de notification immédiate, le rapport de sécurité de cas individuel mentionne au moins un déclarant identifiable, un patient identifiable, un effet indésirable suspecté et le ou les médicaments concernés.

2. Les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché enregistrent les renseignements nécessaires pour obtenir des informations de suivi des rapports de sécurité de cas individuel. Le suivi des rapports doit être dûment consigné.

3. Pour notifier des effets indésirables suspectés par voie électronique, les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché fournissent toutes les informations disponibles sur chaque cas individuel, dont les informations suivantes:

- a) les renseignements administratifs: type de rapport, date, numéro d'immatriculation mondial unique du cas, identification unique de l'expéditeur et catégorie de l'expéditeur; date à laquelle le rapport a été initialement reçu de la source et date de réception de l'information la plus récente, avec utilisation d'un format de date précis; identifiants et sources d'autres cas éventuels, avec les références des documents supplémentaires disponibles détenus par l'expéditeur du rapport de sécurité de cas individuel;
- b) des références bibliographiques respectant le «style Vancouver» mis au point par le Comité international des rédacteurs de revues médicales⁽¹⁾ pour les effets indésirables signalés dans la littérature médicale mondiale, accompagnées d'une synthèse en anglais des articles cités;
- c) le type d'étude, le nom de l'étude et le numéro de l'étude parrainée ou le numéro d'immatriculation de l'étude pour les rapports issus d'études qui ne relèvent pas de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres

⁽¹⁾ Comité international des rédacteurs de revues médicales, *Exigences uniformes pour les manuscrits présentés aux revues biomédicales*, *New England Journal of Medicine* (N Engl J Med) 1997; 336: 309-15.

relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain⁽²⁾;

- d) des informations sur la ou les sources primaires: éléments d'identification du déclarant, indiquant ses qualifications professionnelles et l'État membre dans lequel il réside;
- e) les informations permettant d'identifier le patient (et le parent s'il s'agit d'une notification parent-enfant) précisant l'âge au moment de l'apparition des premiers effets, la catégorie d'âge, la période de gestation si l'effet ou l'événement concerne un fœtus, le poids, la taille, le genre, la date de la dernière menstruation ou la période de gestation au moment de l'exposition;
- f) les antécédents médicaux pertinents et les conditions concomitantes;
- g) le nom, au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 20, de la directive 2001/83/CE, du ou des médicaments suspectés d'être liés à l'apparition des effets indésirables, dont les médicaments agissant en interaction ou, si ce nom n'est pas connu, les substances actives et toutes autres caractéristiques qui permettent de déterminer le médicament, telles que le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le numéro et le pays de l'autorisation, la forme galénique et les voies d'administration (y compris pour le parent), les indications d'emploi données au patient, les doses administrées, les dates de début et de fin de l'administration, les mesures décidées en ce qui concerne le médicament, l'effet de l'arrêt ou de la reprise du médicament suspect;
- h) pour les médicaments biologiques, le ou les numéros de lot;
- i) les médicaments concomitants, décrits conformément au point g), non suspectés d'être liés à l'apparition de l'effet indésirable et les traitements médicamenteux antérieurs du patient (et du parent), le cas échéant;
- j) des informations sur les effets indésirables suspectés: date de début et de fin ou durée, gravité, évolution à la date de la dernière observation, intervalles entre l'administration du médicament suspect et le début de l'effet indésirable, les mots ou phrases succinctes que le premier déclarant a employés pour décrire les effets, l'État membre ou le pays tiers où se sont produits les effets indésirables suspectés;
- k) les résultats des essais et des procédures pertinents pour l'étude du cas;
- l) en cas de décès du patient, date du décès et cause officielle, notamment les causes constatées à l'autopsie;
- m) un exposé du cas, si cela est possible, fournissant toutes les informations pertinentes pour le cas individuel, à l'exception des effets indésirables ne présentant pas de gravité;
- n) les motifs d'annulation ou de modification d'un rapport de sécurité de cas individuel.

⁽²⁾ JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

Aux fins du point b), à la demande de l'Agence, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui a transmis le rapport initial fournit une copie de l'article cité, sous réserve des restrictions tenant aux droits d'auteur, et une traduction complète de l'article en anglais.

Aux fins du point h), il y a lieu d'établir une procédure de suivi pour obtenir le numéro de lot si le rapport initial ne l'indique pas.

Aux fins du point m), il convient de présenter ces informations selon un enchaînement des faits logique, en suivant la chronologie de l'expérience du patient et de l'évolution clinique, des mesures thérapeutiques, des résultats et des informations de suivi obtenues; l'exposé doit aussi résumer toute autopsie ou constatation post mortem.

4. Si l'exposé et les descriptions textuelles des effets indésirables suspectés sont transmis dans une langue officielle de l'Union autre que l'anglais, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché joint au texte original un résumé en anglais.

Les États membres peuvent transmettre les exposés de cas dans leur ou leurs langues officielles. Ils en fournissent une traduction sur la demande de l'Agence ou des autres États membres en vue de l'évaluation d'éventuels signaux.

La notification des effets indésirables suspectés apparus en dehors de l'Union se fait en anglais.

Article 29

Format de la notification par voie électronique des effets indésirables suspectés

Les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché utilisent les formats prévus à l'article 26 et les terminologies prévues à l'article 25 pour la notification par voie électronique des effets indésirables suspectés.

CHAPITRE VI

Plan de gestion des risques

Article 30

Contenu du plan de gestion des risques

1. Le plan de gestion des risques établi par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché comprend les éléments suivants:

- une description ou une caractérisation du profil de sécurité du ou des médicaments concernés;
- une description des moyens permettant de préciser le profil de sécurité du ou des médicaments concernés;
- une documentation sur les mesures de prévention ou de réduction des risques associés aux médicaments, avec une évaluation de l'efficacité de telles interventions;
- une documentation sur les obligations postautorisation dont est assortie l'autorisation de mise sur le marché.

2. Les médicaments contenant la même substance active et dépendant du même titulaire d'autorisations de mise sur le marché font l'objet d'un seul plan de gestion des risques, si cela s'y prête.

3. Quand un plan de gestion des risques renvoie à des études postautorisation, il indique si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a engagé, géré ou financé l'étude à titre volontaire ou pour respecter les obligations que lui imposent

les autorités nationales compétentes, l'Agence ou la Commission. Le résumé du plan de gestion des risques énumère toutes les obligations postautorisation en précisant l'échéancier.

Article 31

Résumé du plan de gestion des risques

1. Le résumé du plan de gestion des risques rendu public conformément à l'article 106, point c), de la directive 2001/83/CE et à l'article 26, paragraphe 1, point c), du règlement (CE) n° 726/2004 reprend les principaux éléments du plan de gestion des risques en mettant l'accent sur les activités de réduction des risques et comporte, par rapport aux spécifications du médicament relatives à sa sécurité d'emploi, des informations importantes sur les risques supposés et avérés et des informations manquantes.

2. Lorsqu'un plan de gestion des risques porte sur plus d'un médicament, chacun fait l'objet d'un résumé du plan de gestion des risques distinct.

Article 32

Mise à jour du plan de gestion des risques

1. Quand un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché met à jour un plan de gestion des risques, il soumet ledit plan mis à jour aux autorités nationales compétentes ou à l'Agence, le cas échéant. Il peut ne soumettre que les modules concernés par la mise à jour s'il obtient l'accord des autorités nationales compétentes ou de l'Agence, le cas échéant. En cas de besoin, il communique aux autorités nationales compétentes ou à l'Agence un résumé mis à jour du plan de gestion des risques.

2. À chaque soumission, le plan de gestion des risques est daté et reçoit un nouveau numéro de version.

Article 33

Format du plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques est présenté selon le format établi à l'annexe I.

CHAPITRE VII

Rapports périodiques actualisés de sécurité

Article 34

Contenu du rapport périodique actualisé de sécurité

1. Le rapport périodique actualisé de sécurité repose sur toutes les données disponibles et met l'accent sur les informations survenues depuis la date de clôture des données du rapport périodique actualisé de sécurité précédent.

2. Le rapport périodique actualisé de sécurité donne une estimation précise de la population exposée au médicament, avec toutes les données relatives au volume des ventes et des prescriptions. Cette estimation de l'exposition est assortie d'une analyse qualitative et quantitative de l'utilisation réelle, précisant notamment, le cas échéant, en quoi elle diffère de l'utilisation indiquée selon l'ensemble des données à la disposition du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, comme les résultats des études descriptives ou des études sur l'utilisation du médicament.

3. Le rapport périodique actualisé de sécurité comprend les résultats des évaluations de l'efficacité des activités de réduction des risques intervenant dans l'évaluation des risques et des bénéfices.

4. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne sont pas tenus d'insérer systématiquement une liste détaillée des cas individuels, avec leurs exposés, dans le rapport périodique actualisé de sécurité, mais ils insèrent ces exposés dans la partie du rapport périodique actualisé de sécurité consacrée à l'évaluation d'un risque donné quand elle est indispensable à l'analyse scientifique d'un signal ou d'un problème de sécurité de ladite partie.

5. Au vu de l'évaluation des données cumulées sur la sécurité d'emploi et de l'analyse des risques et des bénéfices, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché tire des conclusions dans le rapport périodique actualisé de sécurité sur les modifications et mesures nécessaires, y compris celles qui concernent le résumé approuvé des caractéristiques du ou des produits faisant l'objet dudit rapport.

6. Sauf indication contraire de la liste des dates de référence pour l'Union et des fréquences de soumission visée à l'article 107 *quater* de la directive 2001/83/CE ou convenue avec les autorités nationales compétentes ou l'Agence, un seul rapport périodique actualisé de sécurité est élaboré pour tous les médicaments contenant une même substance active et autorisés pour un même titulaire d'autorisations de mise sur le marché. Le rapport périodique actualisé de sécurité regroupe toutes les indications, voies d'administration, formes galéniques et dosages, quels que soient les procédures d'autorisation et les noms sous lesquels les médicaments ont été autorisés. Le cas échéant, les données relatives à des indications, voies d'administration, formes galéniques et dosages particuliers sont présentées dans une partie séparée du rapport périodique actualisé de sécurité, laquelle traite aussi des problèmes de sécurité liés.

7. Si la substance qui fait l'objet d'un rapport périodique actualisé de sécurité est aussi autorisée parce qu'elle entre dans une association fixe de substances actives pour un médicament et sauf indication contraire de la liste des dates de référence pour l'Union et des fréquences de soumission visée à l'article 107 *quater* de la directive 2001/83/CE, le titulaire des autorisations de mise sur le marché des substances concernées présente un rapport périodique actualisé de sécurité séparé relatif à ladite association, comportant des références croisées avec les rapports périodiques actualisés de sécurité de chacune des substances, ou fournit les données relatives à ladite association dans le rapport périodique actualisé de sécurité de l'une des substances.

Article 35

Format des rapports périodiques actualisés de sécurité

1. Les rapports périodiques actualisés de sécurité soumis par voie électronique sont présentés selon le format établi à l'annexe II.

2. L'Agence peut publier des modèles correspondant aux modules établis à l'annexe II.

CHAPITRE VIII

Études de sécurité postautorisation

Article 36

Portée

1. Ce chapitre s'applique aux études de sécurité postautorisation non interventionnelles qui sont engagées, gérées ou financées par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché pour respecter les obligations imposées par une autorité nationale compétente, l'Agence ou la Commission en vertu des articles 21 *bis* et 22 *bis* de la directive 2001/83/CE et des articles 10 et 10 *bis* du règlement (CE) n° 726/2004.

2. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché soumet le protocole d'étude, le résumé du rapport final d'étude et le rapport final d'étude requis en vertu des articles 107 *quindecies* et *septdecies* de la directive 2001/83/CE en anglais, sauf pour les études menées dans un seul État membre et imposées par celui-ci en vertu de l'article 22 *bis* de la directive 2001/83/CE, pour lesquelles ledit titulaire fournit une traduction en anglais du titre et du résumé du protocole d'étude, ainsi que du résumé du rapport final d'étude.

3. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché veille à ce que toutes les informations relatives à l'étude soient traitées et conservées de manière à pouvoir être correctement rapportées, interprétées et vérifiées, et garantit la confidentialité des dossiers des participants à l'étude. Il veille à conserver sous format électronique la base de données analytique et les programmes statistiques utilisés pour produire les données intégrées dans le rapport final d'étude et à les tenir à disposition en cas d'audit ou d'inspection.

4. L'Agence peut publier des modèles correspondant aux protocoles, résumés et rapports finals de ces études.

Article 37

Définitions

Aux fins du présent chapitre, on entend par:

1. «début de la collecte de données», la date à partir de laquelle les informations sur le premier participant à l'étude sont consignées dans la base de données de l'étude ou, dans le cas de données déjà exploitées, la date de commencement de l'extraction des données;

2. «fin de la collecte des données», la date à partir de laquelle toutes les données servant à l'analyse sont disponibles.

Article 38

Format des études de sécurité postautorisation

Les protocoles, résumés et rapports finals des études de sécurité postautorisation non interventionnelles sont présentés selon le format établi à l'annexe III.

CHAPITRE IX

Dispositions finales*Article 39***Protection des données**

Le présent règlement s'entend sans préjudice des obligations des autorités nationales compétentes et des titulaires d'autorisations de mise sur le marché relatives au traitement des données à caractère personnel en vertu de la directive 95/46/CE, ni des obligations de l'Agence relatives au traitement des données à caractère personnel en vertu du règlement (CE) n° 45/2001.

*Article 40***Dispositions transitoires**

1. L'obligation, pour les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autorités nationales compétentes et l'Agence,

d'utiliser les terminologies prévues à l'article 25, points c) à g), s'applique à partir du 1^{er} juillet 2016.

2. L'article 26, paragraphe 2, s'applique à partir du 1^{er} juillet 2016.

3. L'obligation, pour les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, de se conformer aux formats et normes prévus aux articles 29 à 38 s'applique à partir du 10 janvier 2013.

*Article 41***Entrée en vigueur et application**

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il s'applique à partir du 10 juillet 2012.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 19 juin 2012.

Par la Commission

Le président

José Manuel BARROSO

ANNEXE I

Plans de gestion des risques*Format du plan de gestion des risques*

Le plan de gestion des risques se compose des modules suivants:

Partie I: présentation du ou des produits

Partie II: spécifications relatives à la sécurité d'emploi

Module SI: épidémiologie des indications et populations cibles

Module SII: éléments non cliniques des spécifications relatives à la sécurité d'emploi

Module SIII: exposition dans les essais cliniques

Module SIV: populations non étudiées dans les essais cliniques

Module SV: expérience postautorisation

Module SVI: exigences supplémentaires de l'Union concernant les spécifications relatives à la sécurité d'emploi

Module SVII: risques avérés et supposés

Module SVIII: résumé des problèmes de sécurité

Partie III: plan de pharmacovigilance (comprenant les études de sécurité postautorisation)

Partie IV: plans des études d'efficacité postautorisation

Part V: mesures de réduction des risques (avec une évaluation de l'efficacité des activités de réduction des risques)

Partie VI: résumé du plan de gestion des risques

Partie VII: annexes

ANNEXE II

Format des rapports périodiques actualisés de sécurité à transmettre par voie électronique

Le rapport périodique actualisé de sécurité se compose des modules suivants:

Partie I page de titre comprenant la signature

Partie II synthèse

Partie III table des matières

1. Introduction
2. Statut mondial de l'autorisation de mise sur le marché
3. Actions entreprises pour des raisons de sécurité durant la période considérée
4. Modifications des informations de référence sur la sécurité d'emploi
5. Exposition estimée et modalités d'administration
 - 5.1. Exposition cumulée des sujets durant les essais cliniques
 - 5.2. Exposition, cumulée et pour la période considérée, des patients depuis la commercialisation
6. Tableaux de synthèse des données
 - 6.1. Informations de référence
 - 6.2. Tableaux de synthèse des données cumulées des événements indésirables graves lors des essais cliniques
 - 6.3. Tableaux de synthèse des données cumulées et pour la période considérée depuis la commercialisation
7. Résumés des principaux résultats des essais cliniques pendant la période considérée
 - 7.1. Essais cliniques terminés
 - 7.2. Essais cliniques en cours
 - 7.3. Suivi à long terme
 - 7.4. Autres utilisations thérapeutiques du médicament
 - 7.5. Nouvelles données de sécurité d'emploi liées aux associations fixes
8. Résultats des études non interventionnelles
9. Informations provenant d'autres essais cliniques et sources
10. Données non cliniques
11. Littérature
12. Autres rapports périodiques
13. Manque d'efficacité dans les essais cliniques contrôlés
14. Données de dernière minute

15. Récapitulatif des signaux: nouveaux, en cours d'évaluation ou classés
 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 informations nouvelles
 - 16.4. Caractérisation des risques
 - 16.5. Efficacité de la réduction des risques (le cas échéant)
 17. Évaluation des bénéfices
 - 17.1. Principales informations sur l'efficacité (dans les essais cliniques et la pratique clinique)
 - 17.2. Informations récentes sur l'efficacité (dans les essais cliniques et la pratique clinique)
 - 17.3. Caractérisation des bénéfices
 18. Analyse intégrée des bénéfices et des risques pour les indications autorisées
 - 18.1. Contexte du rapport bénéfice/risque – besoins thérapeutiques et alternatives importantes
 - 18.2. Évaluation de l'analyse des bénéfices et des risques
 19. Conclusions et actions
 20. Annexes au rapport périodique actualisé de sécurité
-

ANNEXE III

Protocoles, résumés et rapports finals pour les études de sécurité postautorisation1. *Format du protocole d'étude*

1. Titre: titre informatif comprenant un terme d'utilisation courante pour désigner les modalités de l'étude et le médicament, la substance ou la classe de médicament concernée, accompagné d'un sous-titre comprenant un numéro de version et la date de la version précédente.
2. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
3. Acteurs concernés, avec une liste de toutes les institutions collaboratrices et des autres sites d'étude concernés.
4. Résumé: résumé autonome du protocole d'étude, composé des sous-parties suivantes:
 - a) titre et sous-titres indiquant la version et la date du protocole, ainsi que le nom de l'auteur principal et de l'organisation dont il dépend;
 - b) motifs et contexte;
 - c) question étudiée et objectifs;
 - d) modalités de l'étude;
 - e) population;
 - f) variables;
 - g) sources des données;
 - h) taille de l'étude;
 - i) analyse des données;
 - j) étapes.
5. Modifications et mises à jour: toute modification ou mise à jour substantielle du protocole d'étude après le début de la collecte des données, avec indication du motif et de la date de la modification ou de la mise à jour, et un renvoi à la partie du protocole concernée.
6. Étapes – tableau présentant le calendrier des étapes suivantes:
 - a) début de la collecte des données;
 - b) fin de la collecte de données;
 - c) rapports sur l'état d'avancement de l'étude visés à l'article 107 *quaterdecies*, paragraphe 5, de la directive 2001/83/CE;
 - d) rapports intermédiaires sur les résultats de l'étude, le cas échéant;
 - e) rapport final sur les résultats de l'étude.
7. Motifs et contexte: description des risques pour la sécurité, du profil de sécurité ou des mesures de gestion des risques qui ont amené à imposer une étude préalable à l'autorisation de mise sur le marché.
8. Question étudiée et objectifs selon la décision de l'autorité nationale compétente qui a imposé la réalisation de l'étude.
9. Méthodes de recherche – description des méthodes de recherche:
 - a) modalités de l'étude;
 - b) cadre: caractères de la population étudiée quant aux personnes, au lieu, à la période et aux critères de sélection, avec indication des motifs de tout critère d'inclusion ou d'exclusion; description de la population source et des méthodes d'échantillonnage si un échantillon de la population source est retenu; explication des critères de choix des études existantes en cas de réexamen systématique ou de méta-analyse;
 - c) variables;

- d) sources des données: stratégies et sources des données permettant de déterminer les expositions, les effets et toutes les autres variables relevant des objectifs de l'étude; informations sur la validité de l'enregistrement et la codification des données si l'étude exploite une source de données existante, comme des dossiers médicaux électroniques; description de la stratégie et des procédés de recherche et des méthodes de confirmation des données utilisées par les chercheurs en cas de réexamen systématique ou de méta-analyse;
 - e) taille de l'étude: taille de l'étude projetée, précision recherchée pour les estimations de l'étude et tout calcul de la taille minimale permettant d'avérer un risque prédéterminé avec une force probante prédéterminée;
 - f) gestion des données;
 - g) analyse des données;
 - h) contrôle de la qualité;
 - i) limites des méthodes de recherche.
10. Protection des personnes étudiées: mesures permettant de satisfaire aux exigences nationales et européennes visant à garantir le bien-être et les droits des participants à des études de sécurité postautorisation non interventionnelles.
 11. Gestion et notification des événements ou effets indésirables et des autres événements médicalement importants en cours d'étude.
 12. Plans de diffusion et de communication des résultats de l'étude.
 13. Références.

2. *Format du résumé du rapport final d'étude*

1. Titre et sous-titres indiquant la date du résumé et le nom de l'auteur principal et de l'organisation dont il dépend
2. Mots clés (pas plus de cinq, résumant les principales caractéristiques de l'étude)
3. Motifs et contexte
4. Question étudiée et objectifs
5. Modalités de l'étude
6. Cadre
7. Participants et taille de l'étude, y compris les participants écartés
8. Variables et sources de données
9. Résultats
10. Commentaires (avec, le cas échéant, une évaluation de l'incidence des résultats de l'étude sur le rapport bénéfice/risque du produit)
11. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
12. Nom des principaux chercheurs et des organisations dont ils dépendent

3. *Format du rapport final d'étude*

1. Titre: titre comprenant un terme d'utilisation courante pour désigner les modalités de l'étude; sous-titres indiquant la date du rapport final et le nom de l'auteur principal et de l'organisation dont il dépend.
2. Résumé: résumé autonome visé à la section 2 de la présente annexe.
3. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: nom et adresse.
4. Chercheurs: noms, titres, grades, coordonnées et organisations dont dépendent le chercheur principal et ses collaborateurs, avec une liste de toutes les institutions collaboratrices primaires et des autres sites d'étude concernés.
5. Étapes – dates des étapes suivantes:
 - a) début de la collecte de données (dates prévue et effective);
 - b) fin de la collecte de données (dates prévue et effective);
 - c) rapports sur l'état d'avancement de l'étude;

- d) rapports intermédiaires sur les résultats de l'étude, le cas échéant;
 - e) rapport final sur les résultats de l'étude (dates prévue et effective);
 - f) toute autre étape importante de l'étude, comme la date d'enregistrement de l'étude au registre électronique des études.
6. Motifs et contexte: description des problèmes de sécurité qui ont amené à engager l'étude, examen critique des données publiées ou non publiées sur la question, permettant d'évaluer les informations pertinentes et les lacunes des connaissances que l'étude est destinée à combler.
7. Question étudiée et objectifs.
8. Modifications ou mises à jour du protocole: liste des modifications substantielles et des mises à jour du protocole d'étude initial après le début de la collecte des données, précisant les motifs de chaque modification ou mise à jour.
9. Méthodes de recherche:
- 9.1. modalités de l'étude: éléments clés des modalités de l'étude et raisons de ce choix;
 - 9.2. cadre: cadre, lieux et dates pertinentes de l'étude, y compris les périodes de recrutement, de suivi et de collecte de données; caractéristiques utilisées comme critères de sélection des études en cas de réexamen systématique ou de méta-analyse, avec indication des raisons;
 - 9.3. participants: population source et critères de choix des participants à l'étude; les sources et les méthodes de la sélection des participants sont indiquées, avec, le cas échéant, les méthodes permettant de confirmer les cas et le nombre de sujets écartés, avec indication des motifs;
 - 9.4. variables: résultats, expositions, indicateurs prévisionnels, facteurs de confusion potentiels, facteurs modifiant les effets, avec leurs définitions pour les fins de l'étude; critères de diagnostic, le cas échéant;
 - 9.5. sources des données et mesure: pour chaque variable présentant un intérêt, les sources des données et les méthodes d'évaluation et de mesure sont détaillées. Lorsque l'étude utilise une source de données existante, tels que des dossiers médicaux électroniques, il convient de donner des informations sur la validité de l'enregistrement et sur la codification des données. En cas de réexamen systématique ou de méta-analyse, il convient de décrire toutes les sources d'information, la stratégie de recherche, les méthodes de sélection des études, les méthodes d'extraction des données et les procédés utilisés par les chercheurs pour obtenir et confirmer les données;
 - 9.6. biais;
 - 9.7. taille de l'étude: taille, motifs de tout calcul de la taille de l'étude et méthode utilisée pour atteindre la taille recherchée;
 - 9.8. transformation des données: transformations, calculs ou opérations de traitement des données, et notamment des données quantitatives dans les analyses, groupements choisis et motifs de ce choix;
 - 9.9. méthodes statistiques – description des éléments suivants:
 - a) principales mesures de synthèse;
 - b) toutes les méthodes statistiques utilisées dans l'étude;
 - c) méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions;
 - d) façon de pallier les lacunes des données;
 - e) analyses de sensibilité;
 - f) tout changement du plan d'analyse des données prévu dans le protocole d'étude, avec indication des raisons de ce changement;
 - 9.10. contrôle de la qualité: mécanismes visant à garantir la qualité et l'intégralité des données.
10. Résultats, avec les sous-parties suivantes:
- 10.1. participants: nombre de participants à chaque étape de l'étude; nombre d'études examinées, évaluées et retenues en cas de réexamen systématique ou de méta-analyse, avec les motifs d'exclusion à chaque étape;
 - 10.2. données descriptives: caractéristiques des participants à l'étude, informations sur les expositions, les facteurs de confusion potentiels et le nombre de participants pour lesquels les données sont lacunaires; caractéristiques de chacune des études ayant fourni des données en cas de réexamen systématique ou de méta-analyse;

-
- 10.3. données sur les observations: nombre de participants ventilés selon les catégories des principaux effets observés;
 - 10.4. principaux résultats: estimations brutes et, le cas échéant, estimations corrigées en fonction des facteurs de confusion, précision de ces estimations; au besoin, les estimations d'un risque relatif sont converties en risque absolu pour une durée significative;
 - 10.5. autres analyses;
 - 10.6. événements et effets indésirables.
 11. Commentaires:
 - 11.1. résultats principaux: résultats principaux au regard des objectifs de l'étude, travaux antérieurs venant appuyer ou contredire les résultats de l'étude de sécurité postautorisation réalisée et, le cas échéant, incidence des résultats sur le rapport bénéfice/risque du produit;
 - 11.2. limites: limites de l'étude résultant des circonstances qui ont pu nuire à la qualité ou à l'intégralité des données, limites de la conception de l'étude et méthodes employées pour y remédier, sources de biais et d'imprécision potentiels, validation des événements; il est indiqué de considérer le sens et l'ampleur des biais potentiels;
 - 11.3. interprétation: interprétation des résultats tenant compte des objectifs, des limites, de la multiplicité des analyses, des conclusions d'études similaires et des autres éléments de preuve pertinents;
 - 11.4. potentiel de généralisation.
 12. Références.
-