



Santé
Canada

Health
Canada

LIGNE DIRECTRICE

Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)

International Conference on Harmonisation (ICH) thème E2C(R2)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2013/02/21
Date mis en vigueur	À déterminer

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et de aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2013

also available in English under the following Title: Guidance Document: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER), ICH Topic E2C(R2)

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables à Santé Canada.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document doit accompagner cet avis et les sections appropriées des autres lignes directrices concernées.

Table des matières

1. INTRODUCTION.....	1
1.1 Contexte.....	1
1.2 Objectifs.....	3
1.3 Champ d'application du rapport périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR).....	4
1.4 Relation du rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) à d'autres documents de l'International Conference on Harmonisation (ICH).....	5
2. PRINCIPES GÉNÉRAUX.....	7
2.1 Un seul rapport périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) par ingrédient actif.....	7
2.2 Rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) pour produits mixtes à dose fixe.....	7
2.3 Produits fabriqués ou mis en marché par plus d'une entreprise.....	7
2.4 Information de référence.....	7
2.5 Volume de détails du rapport périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR).....	9
2.6 Efficacité potentielle et efficacité réelle.....	10
2.7 Évaluation des avantages et des risques.....	10
2.8 Périodicité et date de clôture des informations du rapport périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR).....	10
2.8.1 Date de mise en marché internationale et date de clôture des informations.....	10
2.8.2 Gestion des différentes fréquences de présentation des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR).....	11
2.8.3 Période entre la date de clôture des informations et la présentation.....	14
2.9 Format et présentation des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR).....	14
2.9.1 Format.....	14
2.9.2 Présentation.....	15
3. LIGNE DIRECTRICES RELATIVES AU CONTENU DU RAPPORT PÉRIODIQUES D'ÉVALUATION DES AVANTAGES ET DES RISQUES (RPEAR).....	16
3.1 Introduction.....	17
3.2 Situation des approbations de mise en marché dans le monde.....	17
3.3 Actions prises pour des raisons d'innocuité durant la période examinée.....	17
3.4 Modifications apportées à l'information de référence sur l'innocuité.....	19
3.5 Estimation de l'exposition et des modèles d'utilisation.....	19
3.5.1 Exposition cumulative des sujets participant aux essais cliniques.....	19

3.5.2	Exposition cumulative et de la période examinée des patients dans le cadre de l'expérience de commercialisation.....	20
3.6	Données dans les tableaux de synthèse.....	22
3.6.1	Information de référence.....	22
3.6.2	Tableaux de synthèse cumulatifs des événements indésirables graves ayant comme source des essais cliniques.....	22
3.6.3	Tableaux de synthèse périodiques et cumulatifs des données postérieures à la commercialisation.....	23
3.7	Résumés des résultats importants sur l'innocuité obtenus des essais cliniques durant la période examinée.....	24
3.7.1	Essais cliniques terminés.....	25
3.7.2	Essais cliniques en cours.....	25
3.7.3	Suivi à long terme.....	25
3.7.4	Autre utilisation thérapeutique d'un produit médicinal.....	26
3.7.5	Nouvelles données sur l'innocuité ayant trait aux associations médicamenteuses fixes.....	26
3.8	Résultats obtenus d'études non interventionnelles.....	26
3.9	Information obtenue d'autres sources et essais cliniques.....	27
3.9.1	Autres essais cliniques.....	27
3.9.2	Erreurs de médication.....	27
3.10	Données non cliniques.....	28
3.11	Documentation.....	28
3.12	Autres rapports périodiques.....	28
3.13	Manque d'efficacité signalé dans les essais cliniques contrôlés.....	28
3.14	Information de dernière minute.....	29
3.15	Vue d'ensemble des signaux - nouveaux, en cours, fermés.....	29
3.16	Évaluation des signaux et des risques.....	31
3.16.1	Résumé des problèmes d'innocuité.....	31
3.16.2	Évaluation des signaux.....	32
3.16.3	Évaluation des risques et nouvelle information.....	34
3.16.4	Caractérisation des risques.....	35
3.16.5	Efficacité réelle de l'atténuation des risques (s'il y a lieu).....	36
3.17	Évaluation des avantages.....	37
3.17.1	Information de base importante sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle.....	37
3.17.2	Information nouvellement découverte sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle.....	37
3.17.3	Caractérisation des avantages.....	38
3.18	Analyse intégrée des avantages et des risques pour les indications approuvées.....	38
3.18.1	Contexte des avantages et des risques - Nécessité médicale et solutions de rechange importantes.....	39
3.18.2	Évaluation de l'analyse des avantages et des risques.....	39
3.19	Conclusions et mesures à prendre.....	40

3.20	Annexes du rapport périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)..	41
4.	ANNEXES.....	41
	ANNEXE A - GLOSSAIRE.....	42
	ANNEXE B - EXEMPLES DE TABLEAUX DE SYNTHÈSE.....	47
	ANNEXE C - EXEMPLE DE TABLEAU DE SYNTHÈSE DES SIGNAUX LIÉS À L'INNOCUITÉ EN COURS OU FERMÉS PENDANT LA PÉRIODE EXAMINÉE.....	51
	ANNEXE D - LISTE DES SECTIONS DU RPEAR QUI POURRAIENT ÊTRE UTILISÉES DANS D'AUTRES DOCUMENTS RÉGLEMENTAIRES	53
	ANNEXE E. - EXEMPLES DE SOURCES POSSIBLES D'INFORMATION QUI POURRAIENT ÊTRE UTILISÉES POUR LA RÉDACTION DU RAPPORT PÉRIODIQUES D'ÉVALUATION DES AVANTAGES ET DES RISQUES (RPEAR)....	56
	ANNEXE F - ALGORITHME DES SIGNAUX ET DES RISQUES DANS LES SECTIONS DU RAPPORT PÉRIODIQUES D'ÉVALUATION DES AVANTAGES ET DES RISQUES (RPEAR).....	57

1. INTRODUCTION

Les rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) décrits dans la présente ligne directrice sont destinés à devenir la norme générale pour l'évaluation périodiques des avantages et des risques des produits commercialisés (y compris les médicaments approuvés qui font l'objet d'études complémentaires) dans les régions membres de l'ICH.

La ligne directrice définit le format et le contenu recommandés d'un RPEAR et propose des points à prendre en considération en vue de rédiger et de présenter un RPEAR.

Les définitions de certains termes techniques utilisés dans cette ligne directrice sont réunies dans un glossaire (voir l'annexe A); la première mention d'un terme sera indiquée par un astérisque (*).

1.1 Contexte

Lorsque la commercialisation d'un produit médicinal est approuvée, la démonstration de son innocuité et de son efficacité est généralement fondée sur des données relatives à un nombre limité de patients, dont beaucoup ont été observés dans des conditions contrôlées d'essais répartis de façon aléatoire. Souvent, les patients et les sous-groupes à risque élevé ayant des maladies concomitantes qui nécessitent l'utilisation d'autres médicaments sont exclus des essais cliniques, et les données de traitement à long terme sont limitées. En outre, les patients soumis aux essais sont surveillés de près relativement à l'apparition d'événements indésirables. En pratique clinique, la surveillance est moins intensive, une plus grande variété de patients sont traités (âge, comorbidité, médicaments, anomalies génétiques) et il est possible d'observer des événements trop rares pour survenir pendant des essais cliniques (p. ex. atteinte hépatique sévère). Ces facteurs sous-tendent la nécessité d'une analyse continue de l'information pertinente sur l'innocuité, l'efficacité potentielle¹ et l'efficacité réelle¹ tout au long du cycle de vie d'un produit médicinal - rapidement, lorsque des constatations importantes sont faites - et périodiquement - pour permettre une évaluation globale des données accumulées. La plupart des renseignements auront trait à l'innocuité, mais l'information nouvelle relative à l'efficacité, aux restrictions quant à l'utilisation, aux traitements de rechange et à bien d'autres aspects de la place du médicament en thérapie peut convenir à l'évaluation des avantages et des risques.

La ligne directrice E2C de l'ICH, Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : rapports périodiques de pharmacovigilance relatifs aux médicaments commercialisés, a atteint l'étape 4 en 1996 et visait à harmoniser les exigences relatives aux rapports périodiques présentés aux organismes de réglementation et à fournir dans un format commun l'information sur l'innocuité d'un produit médicinal à l'échelle mondiale à des intervalles établis et à différents moments après l'autorisation du produit. À l'époque, les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (RPPV) étaient axés sur les nouveaux

¹ Les termes efficacité potentielle et efficacité réelle ne sont pas normalisés et ont une signification différente dans certaines régions. Voir la section 2.6.

renseignements pertinents sur l'innocuité dans le contexte de l'exposition de patients, et ce, pour déterminer si des changements devaient être apportés à l'information de référence sur l'innocuité* afin d'optimiser l'usage continu sécuritaire du produit. La ligne directrice a été révisée en 2003 en vue d'y ajouter les éclaircissements, les conseils et la souplesse qui étaient nécessaires.

Depuis, le milieu de la pharmacovigilance a évolué, obligeant ainsi la réévaluation du rôle des RPPV à l'égard des documents sur l'innocuité soumis aux organismes de réglementation. Cette réévaluation a mis en lumière plusieurs facteurs qui ont mené au consensus sur une révision et une réorientation de la ligne directrice afin d'en améliorer l'utilité à la lumière des avancées effectuées dans le domaine:

- progrès significatifs en science et technologie de la pharmacovigilance, notamment, la soumission électronique des rapports de cas individuels d'innocuité aux organismes de réglementation, les techniques automatisées d'exploration de données et une attention accrue portée à l'évaluation des avantages et des risques;
- importance accrue attachée à une planification de la gestion du risque proactive et documentée;
- reconnaissance accrue du fait qu'une évaluation pertinente de la nouvelle information sur les risques devrait être entreprise à l'égard des avantages d'un produit médicinal;
- recouplement du contenu des lignes directrices de l'ICH sur la documentation en pharmacovigilance.

Comme il est indiqué ci-dessus, l'objectif principal du RPPV était de dresser un tableau complet de l'innocuité des produits médicinaux approuvés. Compte tenu du fait que l'évaluation du risque d'un produit médicinal revêt une signification maximale lorsque le produit est évalué à la lumière des avantages qu'il peut apporter, le rapport proposé accordera une attention plus grande aux avantages que le RPPV, surtout lorsque l'estimation du risque varie beaucoup. En de tels cas, une évaluation explicite globale des avantages et des risques sera nécessaire. Par conséquent, le nom du rapport proposé est « Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques » (RPEAR). Le RPEAR accordera également davantage d'attention aux connaissances cumulées sur un produit médicinal tout en s'intéressant à l'information nouvelle.

L'évaluation formelle des avantages est une nouvelle caractéristique du RPEAR; toutefois, il est reconnu qu'une discussion concise à leur sujet suffira généralement à moins que l'innocuité ou le profil des avantages et des risques ait beaucoup changé pendant la période examinée. Ainsi, la quantité de détails figurant dans certaines sections du RPEAR (p. ex. évaluation des données sur l'innocuité et l'efficacité potentielle, évaluation des signaux liés à l'innocuité* et évaluation des avantages et des risques) devrait être proportionnelle aux risques importants, connus ou nouveaux, du produit médicinal et aux données probantes relatives à de nouveaux avantages importants.

Comme la portée du RPEAR a été élargie pour inclure les avantages aussi bien que l'innocuité, l'information de référence destinée au rapport doit aussi tenir compte de ce nouveau facteur. Il n'est généralement pas pratique pour les détenteurs d'une autorisation de mise en marché (DAMM) d'avoir une source de références qui :

- comprend tous les paramètres contribuant à l'évaluation des avantages et des risques (c.-à-d., avantage, efficacité potentielle, efficacité réelle, indications et renseignements sur l'innocuité);
- est commune à toutes les régions membres de l'ICH;
- traite de toutes les circonstances (p. ex. génériques, produit pour lesquels la licence est valide seulement dans un pays).

C'est pourquoi la présente ligne directrice propose des options plus pratiques que les DAMM pourraient examiner lorsqu'ils sélectionnent l'information de référence sur un produit. Ces propositions incorporent le concept original d'information de référence sur l'innocuité de l'E2C de l'ICH (p. ex. l'information de base de l'entreprise sur l'innocuité) aux indications approuvées pour le produit. Il peut s'agir des données de base de l'entreprise* ou d'un autre document proposé par le DAMM (voir la section 2.4).

L'information de base sur l'efficacité potentielle et l'efficacité, résumée à la section 17.1 du RPEAR, servira de base (ou de « référence ») à l'évaluation des avantages sans égard à l'information de référence sur un produit utilisé par les DAMM.

La fréquence de soumission des rapports aux organismes de réglementation est assujettie aux exigences réglementaires nationales ou régionales et peut différer en raison de certains facteurs. La ligne directrice comprend un avis sur la gestion de la différence en matière de fréquence de soumission du RPEAR dans différentes régions.

L'un des facteurs qui ont motivé la révision de l'E2C(R1) de la ligne directrice de l'ICH était le désir d'améliorer l'efficacité en réduisant le doublement des efforts requis pour la préparation de divers documents réglementaires. La ligne directrice a donc été rédigée de sorte que les sections correspondantes du RPEAR, les rapports de mises à jour périodiques sur la pharmacovigilance relatif aux produits en développement (RMJPPD, E2F de l'ICH) et les spécifications sur l'innocuité d'un plan de gestion du risque (PGR) (E2E de l'ICH) peuvent être identiques sur le plan du contenu. (Voir aussi la section 1.4 « Relation du RPEAR à d'autres documents de l'ICH ».)

1.2 Objectifs

L'objectif principal d'un RPEAR est de présenter une analyse complète, concise et critique de la nouvelle information sur les risques d'un produit médicinal et de ses avantages, suivant les indications approuvées, afin de rendre possible une évaluation du profil risques-avantages global

du produit. Le RPEAR devrait comprendre une évaluation de la nouvelle information pertinente au produit médicinal devenue accessible aux DAMM pendant la période examinée, dans un contexte d'information cumulative en :

- résumant l'information sur l'innocuité qui pourrait avoir une incidence sur le profil risques-avantages du produit;
- résumant toute information nouvelle importante sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle devenue accessible pendant la période examinée;
- examinant si l'information obtenue par les DAMM pendant la période examinée concorde avec les connaissances antérieures du profil risques-avantages du produit;
- réalisant une évaluation intégrée des risques et des avantages pour les indications approuvées dans les cas où de l'information importante sur l'innocuité a été découverte.

S'il y a lieu, le RPEAR devrait comprendre les mesures proposées pour optimiser le profil risques-avantages.

L'information sur l'innocuité urgente devrait être rapportée par l'entremise du mécanisme approprié; le but du RPEAR n'est pas de servir à émettre un avis initial sur une nouvelle information sur l'innocuité importante ou de donner des moyens de détecter de nouveaux problèmes d'innocuité*.

1.3 Champ d'application du rapport périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)

Le principal objectif de chaque RPEAR est l'évaluation de la nouvelle information pertinente sur l'innocuité contenue dans les sources de données disponibles², dans le contexte de tout renseignement opportun sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle, ayant pu devenir accessible depuis la date de mise en marché internationale* (DMMI), la date de la première approbation de mise en marché dans n'importe quel pays ou la date de lancement international, la date de la première autorisation d'essai clinique interventionnel dans le monde³. Toute la nouvelle information pertinente sur l'innocuité, l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle découverte au cours de la période examinée³ doit être exposée dans les sections appropriées du RPEAR.

² Aux fins du présent document, les termes « autorisation » et « autorisé » font référence aux essais cliniques et les termes « approbation » et « approuvé » font référence aux demandes de mise en marché.

³ La présente directive ne devrait pas servir à limiter le champ d'application de l'information qui sera divulguée dans l'évaluation des avantages et des risques d'un produit médicinal. Veuillez vous référer aux lois et règlements applicables dans les pays où le RPEAR sera présenté.

Aux fins de la présente ligne directrice, les sources d'information disponible font référence aux données sur les ingrédients actifs inclus dans le produit médicinal ou au produit médicinal auquel les DAMM peuvent raisonnablement s'attendre d'avoir accès et qui convient à l'évaluation de l'innocuité ou du profil risques-avantages (voir aussi l'annexe E « Exemples de sources possibles d'information pouvant être utilisées dans la préparation d'un RPEAR »). Par exemple, l'information sur un produit générique à laquelle un DAMM a accès peut être moindre que celle sur un produit dont il est l'innovateur, et il se peut que seul un rapport publié soit accessible pour un essai clinique qu'il n'a pas de promoteurs. Par contre, si un essai clinique a été parrainé par un DAMM, ce dernier aura accès à des données sur les patients pour l'évaluation risques-avantages du produit. Se le DAMM le souhaite, une liste des sources d'information utilisée pour préparer le RPEAR peut lui être transmise sous forme d'annexe au rapport.

Le RPEAR devrait contenir les connaissances cumulatives sur le produit tout en se penchant sur la nouvelle information, c.-à-d. que l'évaluation globale sur l'innocuité et l'évaluation risques-avantages intégrée tiendront compte de l'information cumulative. Étant donné que le développement clinique d'un médicament se poursuit souvent après son approbation de mise en marché, il faut également inclure dans le RPEAR les renseignements pertinents issus des études post-commercialisation ou les essais cliniques réalisés pour certaines indications ou populations non approuvées. De même, puisque les connaissances sur l'innocuité d'un produit médicinal peuvent être dérivées de l'évaluation de données associées à d'autres usages que les indications approuvées, elles seraient prises en compte dans l'évaluation des risques lorsque cela est pertinent et approprié.

1.4 Relation du rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) à d'autres documents de l'International Conference on Harmonisation (ICH)

À l'heure actuelle, certains pays et certaines régions membres de l'ICH acceptent la présentation de types de rapports périodiques distincts pour satisfaire à leurs exigences nationales et régionales pendant la période suivant l'approbation : le RPPV (ligne directrice E2C(R1) de l'ICH) pour un rapport périodique sur l'innocuité de produits médicinaux approuvés, le RMJPPD (ligne directrice E2F de l'ICH) pour un rapport périodique sur l'innocuité de produits médicinaux qui sont toujours en essai clinique et l'élément de spécification relative à l'innocuité de la ligne directrice E2E de l'ICH, qui peuvent être soumis au moment de la demande de mise en marché ou de la présentation du RPPV afin d'appuyer les activités de pharmacovigilance. Comme ces documents ont des objectifs réglementaires différents, des périodicités différentes et qu'ils peuvent être examinés par des divisions différentes au sein d'un seul organisme de réglementation, chacun d'eux doit être rédigé indépendamment et être un document complet qui peut se suffire à lui-même. Des recoupements et des incohérences dans le contenu du RMJPPD et du RPPV et des spécifications relatives à l'innocuité peuvent nuire à l'efficacité du DAMM en matière de production des documents.

Approche modulaire

La présente ligne directrice vise à favoriser la souplesse en encourageant l'usage des sections individuelles communes à plus d'un rapport - des « modules » pouvant être utilisés pour des organismes de réglementation différents et dans des buts différents. Ainsi, le RPEAR a été élaboré de sorte que le contenu de plusieurs sections puisse être utilisé pour des sections d'autres documents, et ce, comme base de l'approche modulaire. Par exemple, si la date de lancement international du RMJPPD pour un produit médicinal correspond à la DMM du RPEAR pour le même produit, comme le suggère la ligne directrice E2F de l'ICH, le contenu de certaines sections du RMJPPD peut aussi être utilisé dans le RPEAR lorsque la date de clôture des informations est la même c.-à-d. lorsque chaque rapport couvre un intervalle d'un an à partir de la date de clôture des informations.

L'annexe D de la présente ligne directrice dresse la liste des sections du RPEAR qui peuvent être utilisées communément dans le RMJPPD (E2F de l'ICH) ou dans les spécifications sur l'innocuité d'un plan de gestion du risque (E2E de l'ICH), s'il y a lieu.

L'utilisation de sections communes dans le RPEAR, le RMJPPD et les spécifications relatives à l'innocuité en tant qu'approche modulaire comporte bien des avantages :

- elle maximise l'utilité des modules dans de nombreux documents réglementaires;
- elle favorise la cohérence entre le RPEAR, le RMJPPD et les spécifications sur l'innocuité;
- elle permet d'éviter le dédoublement inutile d'efforts;
- elle devrait améliorer l'efficacité du DAMM lorsqu'il prépare ces documents;
- elle facilite la souplesse d'utilisation des sections existantes (modules) lorsque, par exemple, le RPEAR couvre des périodes différentes ou des besoins devant être soumis à différents moments à plusieurs autorités différentes. En ces circonstances, seuls les modules comprenant des renseignements nouveaux ou une évaluation nouvelle devraient être mis à jour à la présentation du RPEAR.

Bien que cela soit actuellement hors du champ de la ligne directrice E2C(R2) de l'ICH, il est attendu que l'approche modulaire proposée, fondée sur l'utilisation de sections communes de divers documents, facilite le développement de modules électroniques en vue d'utilisation pour des demandes d'homologation futures.

2. PRINCIPES GÉNÉRAUX

2.1 Un seul rapport périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) par ingrédient actif

Le RPEAR devrait fournir des renseignements sur toutes les indications approuvées, formes posologiques et schémas posologiques d'un ingrédient actif avec une seule date de clôture des informations. En certaines circonstances, il conviendra de présenter les données selon l'indication, la forme posologique, le schéma posologique ou la population (p. ex. enfants comparés à adultes) dans les sections appropriées du RPEAR. Dans les cas exceptionnels, la présentation de RPEAR séparés pourrait convenir, par exemple, pour un ingrédient actif utilisé dans deux formulations pour une administration systémique ou topique selon des indications complètement différentes. En de tels cas, les organismes de réglementation devraient être avisés et devraient avoir donné leur accord, de préférence au moment de l'approbation.

2.2 Rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) pour produits mixtes à dose fixe

Pour ce qui est des combinaisons de substance qui sont aussi mises en marché individuellement, les renseignements sur l'association médicamenteuse peuvent être rapportés dans un RPEAR séparé ou inclus en tant que présentations séparées dans le rapport pour l'une des substances individuelles selon les circonstances. Il est important de dresser la liste des RPEAR connexes.

2.3 Produits fabriqués ou mis en marché par plus d'une entreprise

Chaque DAMM est responsable de soumettre des RPEAR pour ses propres produits.

Lorsque des entreprises sont engagées dans des relations contractuelles (p. ex. donneur et porteur de licence), les responsabilités respectives pour la rédaction et la présentation du RPEAR aux organismes de réglementation doivent être clairement précisées dans l'entente.

Lorsque des données provenant d'une entreprise partenaire peuvent contribuer de façon significative à l'innocuité, aux avantages ou aux analyses risques-avantages et influencer l'information sur le produit de l'entreprise qui présente le rapport, elles seront incluses et décrites dans le RPEAR.

2.4 Information de référence

L'un des objectifs d'un RPEAR est de voir si l'information obtenue pendant la période examinée concorde avec la connaissance antérieure du profil risques-avantages du produit et d'indiquer si des changements devraient être apportés à l'information de référence sur le produit. Une source d'information de référence pouvant être appliquée dans les trois régions membres de l'ICH

favoriserait une approche pratique, efficace et cohérente à l'égard de l'évaluation risques-avantages et ferait du RPEAR un rapport unique accepté dans tous les pays et dans toutes les régions.

L'information de référence sur un produit comprendrait les éléments « innocuité de base » et « indications approuvées ». Afin de faciliter l'évaluation des avantages et l'évaluation risques-avantages en fonction de l'indication dans les sections d'évaluation du RPEAR, le document d'information de référence sur un produit devrait contenir une liste de toutes les indications approuvées dans les pays ou les régions membres de l'ICH. Vraisemblablement, ces indications devraient aussi s'appliquer dans d'autres pays ou régions. Cependant, lorsque le RPEAR doit aussi être présenté dans d'autres pays où des indications approuvées localement sont en vigueur, ces dernières peuvent être ajoutées à l'information de référence sur le produit ou à titre d'annexe selon ce que le DAMM juge le plus approprié. L'information de base importante sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle, résumée à la section 17.1 du RPEAR devrait servir de fondement pour l'évaluation des avantages.

Les DAMM peuvent examiner les options suivantes lorsqu'ils choisissent l'information de référence sur un produit la plus appropriée à un RPEAR :

- Données de base de l'entreprise

Conformément aux recommandations de l'E2C(R1) de l'ICH, il est fréquent que les DAMM préparent leurs propres données de base de l'entreprise comprenant des sections portant sur l'innocuité, les indications, la posologie, la pharmacologie et d'autres renseignements sur le produit médicinal. L'information de base sur l'innocuité contenue dans les données de base de l'entreprise est appelée information de base de l'entreprise sur l'innocuité. Voici une option pratique pour les DAMM : utiliser les dernières données de base de l'entreprise en vigueur à la fin de la période examinée en tant qu'information de référence sur un produit pour les sections sur le risque du RPEAR et aussi en tant que principales indications approuvées pour lesquelles les avantages sont évalués.

Lorsque les données de base de l'entreprise sur un produit médicinal ne contiennent pas l'information sur les indications approuvées, le DAMM devrait indiquer clairement quel document est utilisé à titre d'information de référence pour les indications approuvées dans le RPEAR.

- Autres options pour l'information de référence sur un produit

Lorsque qu'il n'y a pas de données de base ou d'information de base sur l'innocuité d'un produit, p. ex. lorsque le produit est approuvé dans un seul pays ou dans une seule région ou qu'il s'agit de produits génériques ou approuvés qui sont sur le marché depuis de nombreuses années, le DAMM devrait indiquer clairement l'information de référence utilisée. Il peut s'agir d'information nationale ou régionale sur un produit, comme la notice américaine d'accompagnement du produit (US

Package Insert), le Résumé des caractéristiques du produit de l'Union européenne ou la notice japonaise d'accompagnement du produit. L'information de base importante sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle résumée à la section 17.1 du RPEAR devrait servir de fondement pour l'évaluation des avantages.

Lorsque l'information de référence pour les indications approuvées est un document distinct de l'information de référence sur l'innocuité, la version en vigueur à la date de la clôture des informations du RPEAR devrait être incluse à l'annexe 1.

Le DAMM devrait constamment évaluer la nécessité d'une révision de l'information de référence sur le produit et de l'information de référence sur l'innocuité lorsqu'il obtient de nouveaux renseignements sur l'innocuité dans la période examinée. Les changements importants à l'information de référence sur le produit et à l'information de référence sur l'innocuité seront décrits à la section 4 du RPEAR (« Modifications apportées à l'information de référence sur l'innocuité ») et incluront :

- les changements aux sections d'information de référence sur l'innocuité portant sur les contre-indications, les mises en garde, les précautions;
- l'addition de réactions indésirables au médicament et d'interactions;
- l'addition de nouvelle information importante sur l'utilisation en surdosage;
- l'enlèvement d'une indication ou d'autres restrictions pour des raisons d'innocuité ou de manque d'efficacité.

Les changements importants apportés à l'information de référence sur l'innocuité après la date de clôture des informations, mais avant la présentation du RPEAR devraient être inclus à la section 14 du rapport (« Information de dernière minute ») si possible.

Si les règlements régionaux en vigueur l'exigent, le DAMM devrait fournir, dans une annexe destinée à une région, l'information sur tout changement définitif, en cours ou proposé apporté à l'information sur le produit autorisé local ou national.

2.5 Volume de détails du rapport périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)

Le volume de détails inscrits dans certaines sections du RPEAR dépendra des risques-avantages importants connus ou nouveaux. Cela s'applique aux sections du RPEAR contenant des données sur l'évaluation de l'innocuité, de l'efficacité potentielle et de l'efficacité réelle, des signaux liés à l'innocuité et des risques-avantages. Dès lors, la quantité d'information figurant dans ce genre de sections du RPEAR variera d'un RPEAR à l'autre.

Par exemple, lorsqu'il y a une nouvelle information sur l'innocuité importante, une présentation détaillée de cette information sera incluse ainsi que l'information pertinente sur les avantages afin

de favoriser une analyse risques-avantages solide. À l'inverse, lorsque peu de nouvelle information importante sur l'innocuité est devenue accessible pendant la période examinée, un résumé succinct de l'information de base sur les avantages devrait suffire; l'évaluation risques-avantages consistera principalement en une évaluation de la mise à jour des données sur l'innocuité acquises durant la période.

2.6 Efficacité potentielle et efficacité réelle

Aux fins de la présente ligne directrice, les données probantes sur les avantages en essais cliniques et dans la pratique médicale de tous les jours devraient être rapportées. Parce que les termes ne sont pas uniformisés dans toutes les régions, « efficacité potentielle et efficacité réelle » sont utilisées dans la présente ligne directrice afin de préciser que tant les essais cliniques que la pratique médicale ordinaire entrent dans le champ de l'information sur les avantages qui doit être incluse dans le RPEAR. Dans certaines régions, efficacité potentielle fait référence aux données probantes sur les avantages obtenues dans le cadre d'essais cliniques contrôlés tandis qu'efficacité réelle se rapporte à l'usage en médecine ordinaire. Par contre, dans d'autres régions, cette distinction n'existe pas.

2.7 Évaluation des avantages et des risques

Une fois la mise en marché d'un médicament approuvée, il est convenu que, lorsqu'il est utilisé conformément à l'information sur le produit approuvée, les avantages surpassent les risques. Au fur et à mesure que des renseignements nouveaux sur le médicament sont dévoilés au cours de l'expérience de mise en marché, une évaluation des avantages et des risques devrait être menée pour voir si les avantages continuent de surpasser les risques et pour déterminer s'il faut prendre des mesures pour améliorer l'équilibre entre les avantages et les risques par des activités d'atténuation des risques, p. ex. des changements en matière d'étiquetage, de communications avec les prescripteurs ou autres choses.

2.8 Périodicité et date de clôture des informations du rapport périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)

2.8.1 Date de mise en marché internationale et date de clôture des informations

Chaque produit médicinal devrait être associé à une date de mise en marché internationale (DMMI), qui est la date de la première approbation de mise en marché pour tout produit contenant un quelconque ingrédient actif autorisé pour toute entreprise dans le monde. Lorsqu'un rapport comporte de l'information sur diverses formes posologiques, formulations et utilisations (indications, voies d'administration ou populations), la date de la première approbation de mise en marché pour l'une des diverses autorisations devrait être considérée comme la DMMI et dès lors, déterminer la date de clôture des informations aux fins du RPEAR. La date limite de clôture des

informations est la date jusqu'à laquelle il est possible d'inclure des données dans un RPEAR. Les RPEAR préparés avec des dates de clôture des informations harmonisées et basées sur une DMMI commune permettent à des autorités différentes de revoir dans l'ensemble, la même information sur l'innocuité et les risques-avantages, à jour.

Lorsqu'un RPEAR distinct est préparé pour un produit mixte à dose fixe (voir la section 2.2), la date de clôture des informations pour ce RPEAR peut être basée sur la DMMI la plus ancienne d'une des composantes des ingrédients actifs ou la DMMI de la première approbation de mise en marché n'importe où au monde pour le produit mixte à dose fixe.

Lorsque le développement clinique d'un produit médicinal se poursuit après l'approbation de la mise en marché, si le promoteur ou le DAMM le désire, le début de la période examinée du RMJPPD peut être synchronisé avec un cycle commençant à la DMMI de sorte que la DMMI et le RPEAR puissent être préparés en même temps et employer la même date de clôture des informations. Cette approche facilitera l'utilisation des sections et des modules communs proposés pour le RPEAR et le RMJPPD lorsque les deux sont soumis chaque année (voir l'annexe A).

2.8.2 Gestion des différentes fréquences de présentation des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)

La nécessité de présenter un RPEAR et la fréquence de présentation de ces rapports aux organismes de réglementation sont assujetties à des exigences réglementaires nationales ou régionales et dépendent habituellement de facteurs, comme les dates d'approbation, le temps écoulé depuis que le produit est sur le marché et l'étendue de la connaissance du profil risques-avantages du produit. Le format et le contenu du RPEAR sont conçus pour des rapports périodiques couvrant une période de six mois ou plus. Lorsqu'un médicament est sur le marché depuis plusieurs années, les règlements nationaux ou régionaux peuvent permettre que la fréquence de présentation couvre des intervalles plus longues, p. ex. plus d'un an pour les produits considérés comme ayant un profil établi et acceptable ou comme étant à faible risque; toutefois, dans certaines régions, une fréquence plus rapprochée pourrait continuer d'être exigée pour la présentation des RPEAR. Ainsi, les DAMM peuvent connaître les situations suivantes :

- Les calendriers de fréquence de présentations de RPEAR requises peuvent être de six mois, un an ou moins simultanément dans diverses régions.
- Des modifications à la fréquence de présentation de rapport peuvent aussi s'appliquer après des additions importantes ou l'approbation de changements en matière d'usage clinique (p. ex. nouvelles indications ou nouvelles populations). En ces circonstances, il est possible que la période examinée soit écourtée, même pour les produits moins récents dont la fréquence de présentation de RPEAR a déjà été réduite.

- Un organisme de réglementation peut exiger un RPEAR *ad hoc* (voir la section 2.8.2.1 de la présente ligne directrice).

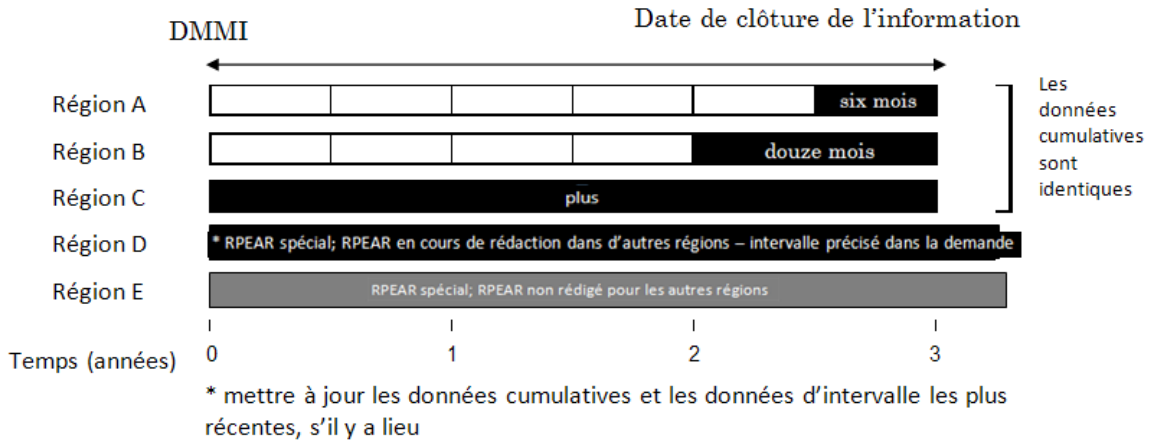
Indépendamment de la durée de la période que couvre le rapport :

- Chaque RPEAR doit se suffire à lui-même et contenir de l'information nouvelle et cumulative à laquelle le DAMM peut accéder.
- Les autorités de réglementation accepteront normalement l'utilisation de la DMMI pour déterminer la date de clôture des informations pour les RPEAR. Lorsque les exigences nationales ou régionales sont différentes, le DAMM souhaitera peut-être en discuter avec l'autorité de réglementation concernée. L'utilisation d'une seule DIMM et d'une seule date de clôture des informations harmonisée pour chaque produit est importante pour réduire le fardeau de travail inhérent à la préparation des RPEAR et est conforme au but original du RPEAR - préparer un seul résumé mondial sur un produit qui peut être présenté à des organismes de réglementation différents.
- Pour les produits nouvellement approuvés, une périodicité de six mois s'applique dans de nombreuses régions pendant au moins les deux premières années suivant l'approbation.
- En ce qui concerne les RPEAR qui sont présentés de façon systématique ou régulièrement, les rapports devraient être fondés sur des données cumulatives avec des ensembles de données s'étalant sur des périodes de six mois ou multiples.
- Les sections qui fournissent des renseignements sur les périodes devront vraisemblablement être mises à jour pour chaque RPEAR. Le contenu du RPEAR précédent peut être révisé et réutilisé dans les sections où aucune nouvelle information n'a été ajoutée depuis la préparation du dernier RPEAR, s'il y a lieu. Après la révision, il peut être établi qu'il n'est pas nécessaire de mettre à jour certaines sections fournissant l'évaluation de données cumulatives si leur contenu est toujours d'actualité. Veuillez consulter la figure 1.
- Lorsqu'un DAMM prépare des RPEAR aux six mois et annuellement pour des organismes de réglementation différents, l'organisme de réglementation qui exige le RPEAR selon un cycle de six mois peut accepter un RPEAR contenant des données sur les périodes couvrant douze mois. Veuillez consulter la figure 2. Les DAMM devraient discuter de l'acceptabilité de cette approche avec les organismes de réglementation pertinents.

Figure 1 : Présentation des RPEAR ayant une même date de clôture de l'information, mais visant des périodes différentes

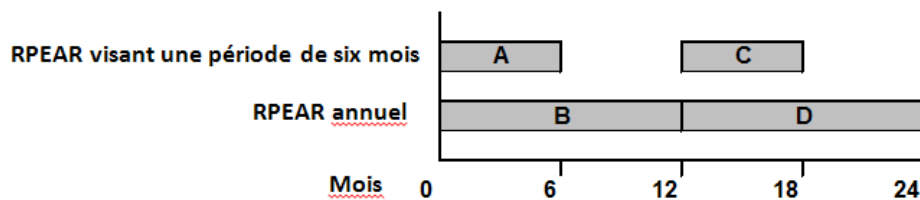
L'ombrage indique une période de données d'intervalle.

Dans les rapports, les données cumulatives correspondent toujours à l'ensemble des données disponibles depuis la DMMI/ date de lancement international.



** Tableaux sommaires des données cumulatives sur les événements indésirables graves et les expositions survenus dans le cadre d'essais cliniques, uniquement

Figure 2 : Présentation d'un RPEAR visant une période de six mois ou annuel



La région 1 a besoin d'un RPEAR visant une période de six mois et reçoit les RPEAR A, B, C et D (en supposant qu'elle s'est entendue avec l'autorité ou les autorités de réglementation compétentes).

La région 2 a besoin d'un RPEAR annuel, et reçoit les RPEAR B et D.

2.8.2.1 Rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) *ad hoc* (« pour motif valable »)

Les RPEAR *ad hoc* sont des rapports différents de ceux qui sont rédigés de façon régulière et peuvent être commandés par un organisme de réglementation. Lorsqu'un rapport *ad hoc* est demandé et qu'aucun RPEAR n'a été rédigé depuis des années, le DAMM devra vraisemblablement produire un nouveau rapport.

2.8.3 Période entre la date de clôture des informations et la présentation

En raison de la portée élargie du RPEAR, le temps écoulé entre la date de clôture et la présentation des RPEAR demandés doit être fixé comme suit :

- RPEAR couvrant des périodes de 6 à 12 mois : échéance de 70 jours civils;
- RPEAR couvrant des périodes de plus de 12 mois : échéance de 90 jours civils;
- RPEAR *ad hoc* : 90 jours civils, à moins d'indication contraire dans la demande *ad hoc*.

La date de clôture des informations est le jour 0 de l'échéance de 70 ou de 90 jours civils entre cette date et la présentation du rapport. Lorsque les exigences nationales ou régionales sont différentes de ce qui est indiqué ci-dessus, le DAMM devra en discuter avec l'organisme de réglementation concerné.

2.9 Format et présentation des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)

2.9.1 Format

Vous trouverez ci-dessous une description du format recommandé et du contenu du RPEAR, notamment la table des matières, la numérotation des sections et le contenu de chaque section.

Le format au complet de la ligne directrice E2C(R2) de l'ICH doit être utilisé pour tous les RPEAR. Lorsqu'aucune information pertinente n'est disponible ou qu'une section du RPEAR ne s'applique pas, cela devrait être indiqué. Le contenu de sections particulières du RPEAR peut être utilisé dans d'autres rapports réglementaires, p. ex. des documents décrits dans la ligne directrice E2E et E2F de l'ICH. Les DAMM pourraient peut-être tirer profit de l'approche modulaire du RPEAR (c.-à-d., des sections qui peuvent être séparées et soumises indépendamment ou ajoutées à d'autres documents) pour favoriser le respect de ce genre de nécessités réglementaires, maximiser l'unité du contenu et dédoublement de travail.

2.9.2 Présentation

Voici la présentation recommandée pour la table des matières du RPEAR avec la numérotation des sections :

Page de titre

Sommaire

Table des matières

1. Introduction
2. Situation des approbations de mise en marché dans le monde
3. Actions prises pour des raisons d'innocuité durant la période examinée
4. Modifications apportées à l'information de référence sur l'innocuité
5. Estimation de l'exposition et des modèles d'utilisation
 - 5.1 Exposition cumulative des sujets participant aux essais cliniques
 - 5.2 Exposition cumulative et de la période examinée des patients dans le cadre de l'expérience de commercialisation
6. Données des tableaux de synthèse
 - 6.1 Information de référence
 - 6.2 Tableau de synthèse cumulatif des événements indésirables graves dans le cadre d'essais cliniques
 - 6.3 Tableaux de synthèse cumulatifs et périodiques de sources de données postérieures à la commercialisation
7. Résumés des résultats significatifs provenant des essais cliniques effectués durant la période examinée
 - 7.1 Essais cliniques terminés
 - 7.2 Essais cliniques en cours
 - 7.3 Suivi à long terme
 - 7.4 Autres usages thérapeutiques du produit médicinal
 - 7.5 Nouvelles données sur l'innocuité en relation avec des associations médicamenteuses fixes
8. Résultats provenant d'études non interventionnelles
9. Information provenant d'autres essais cliniques et d'autres sources
10. Données non cliniques
11. Documentation
12. Autres rapports périodiques
13. Manque d'efficacité dans le cadre des essais cliniques contrôlés
14. Information de dernière minute
15. Aperçu des signaux : nouveau, en cours, fermé
16. Évaluation des signaux et des risques
 - 16.1 Résumé des problèmes d'innocuité
 - 16.2 Évaluation des signaux
 - 16.3 Évaluation des risques et de la nouvelle information

- 16.4 Caractérisation des risques
- 16.5 Efficacité réelle de l'atténuation des risques (le cas échéant)
- 17. Évaluation des avantages
 - 17.1 Information de base importante sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle
 - 17.2 Nouvelle information identifiée sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle
 - 17.3 Caractérisation des avantages
- 18. Analyse intégrée des avantages et des risques pour les indications approuvées
 - 18.1 Contexte risques-avantages - Besoins médicaux et solutions de rechange importantes
 - 18.2 Évaluation de l'analyse des avantages et des risques
- 19. Conclusions et mesures à prendre
- 20. Annexes

3. LIGNE DIRECTRICES RELATIVES AU CONTENU DU RAPPORT PÉRIODIQUES D'ÉVALUATION DES AVANTAGES ET DES RISQUES (RPEAR)

Toutes les sections doivent être remplies et si l'information n'est pas disponible, il faut l'indiquer. Veuillez prendre note que la section « 3.N » de la présente ligne directrice donne des instructions relatives au contenu de la section « N » du RPEAR. Par exemple, l'entrée « Information de référence » décrite à la section 3.6.1 de la présente ligne directrice correspond à la section 6.1 du RPEAR.

Page de titre

La page de titre du RPEAR comprendra les renseignements suivants :

- date du rapport;
- produits médicaux;
- DIMM;
- période examinée;
- nom et adresse du ou des DAMM;
- toute déclaration de confidentialité des renseignements contenus dans le RPEAR;

Sommaire

Cette section doit présenter un sommaire concis des renseignements les plus importants compris dans le rapport.

Le sommaire doit contenir les renseignements suivants :

- introduction;
- période examinée;
- produits médicaux : modes d'action, classes thérapeutiques, indications, doses, voies d'administration, formulations;
- estimation de l'exposition cumulative des sujets participant aux essais cliniques; période et exposition cumulative après l'approbation;
- nombre de pays où le produit médicamenteux est approuvé;
- sommaire de l'évaluation globale des avantages et des risques (d'après la section 18.2 du RPEAR);
- mesures prises ou proposées pour des raisons de sécurité, p. ex. modifications importantes à l'information de référence sur le produit ou autres mesures d'atténuation du risque;
- conclusions.

Table des matières

3.1 Introduction

La section 1 du RPEAR comprendra :

- DIMM;
- période examinée;
- produits médicaux : modes d'action, classes thérapeutiques, doses, voies d'administration, formulations;
- brève description des indications approuvées et des populations;
- brève description et explication sur l'information non incluse dans le RPEAR;
- justification de la présentation de nombreux RPEAR concernant le produit médicamenteux, le cas échéant.

3.2 Situation des approbations de mise en marché dans le monde

La section 2 du RPEAR doit présenter un aperçu narratif comprenant la date de la première approbation, les indications, les doses approuvées et les endroits où la mise en marché est approuvée, le cas échéant.

3.3 Actions prises pour des raisons d'innocuité durant la période examinée

La section 3 du RPEAR doit comprendre une description des mesures de sécurité importantes qui ont été prises pendant la période examinée relativement à des utilisations expérimentales ou à des

expériences de commercialisation par le DAMM, le promoteur d'essais cliniques, les organismes de réglementation ou les comités d'éthique qui ont eu :

- une influence importante sur le profil risques-avantages du produit médicinal approuvé;
- une incidence sur la réalisation d'un essai clinique donné ou sur un programme de développement clinique dans son ensemble.

Le ou les motifs de chaque mesure doivent également être divulgués, s'ils sont connus, et les renseignements additionnels pertinents fournis, s'il y a lieu. Les mises à jour pertinentes sur des mesures prises antérieurement seront aussi résumées dans cette section. Par exemple, les suivantes sont des actions prises pour des raisons d'innocuité importantes :

Actions liées aux médicaments expérimentaux :

- refus d'autoriser un essai clinique pour des raisons d'éthique ou des actions prises pour des raisons d'innocuité;
- suspension partielle⁴ ou complète d'un essai clinique, ou arrêt anticipé d'un essai clinique* en raison de constatations sur l'innocuité ou d'un manque d'efficacité;
- rappel d'un médicament expérimental ou d'un agent de comparaison;
- non-obtention d'une autorisation de mise en marché pour une indication étudiée, y compris les retraits volontaires de demande de mise en marché;
- activités de gestion des risques, dont les suivantes :
 - modifications du protocole pour des raisons d'innocuité ou d'efficacité (par exemple, changement de dosage, modification des critères d'inclusion ou d'exclusion de l'étude, intensification de la surveillance des sujets, limitation de la durée de l'essai);
 - restriction portant sur la population ou les indications à l'étude;
 - modification du document de consentement éclairé liée à des problèmes d'innocuité;
 - modification de la formulation;
 - ajout par les organismes de réglementation d'une exigence spéciale de production du rapport en matière d'innocuité;
 - envoi de communications aux chercheurs ou aux professionnels de la santé;
 - projets de nouvelles études pour résoudre des problèmes d'innocuité.

Actions liées aux médicaments commercialisés :

- renouvellement d'approbation de mise en marché non demandé ou non obtenu;
- retrait ou suspension d'une approbation de mise en marché;

⁴ Une « suspension partielle » peut inclure plusieurs mesures (comme la suspension des études de toxicité à doses répétées tout en poursuivant les études à dose unique, la suspension des essais liés à une indication donnée seulement ou la suspension d'un schéma posologique particulier seulement dans un essai, en continuant d'étudier les autres doses).

- suspension de l'approvisionnement par le DAMM;
- activités de gestion des risques, dont les suivantes :
 - restrictions importantes appliquées à la distribution ou adoption d'autres mesures d'atténuation des risques;
 - changements importants liés à l'innocuité dans les documents d'étiquetage pouvant avoir une incidence sur le programme de développement, y compris des restrictions portant sur l'utilisation ou les populations traitées;
 - envoi de communications aux professionnels de la santé;
 - nouvelles exigences d'études post-commercialisation imposées par les autorités de réglementation.

3.4 Modifications apportées à l'information de référence sur l'innocuité

La section 4 du RPEAR énumérera tout changement important à l'information de référence sur l'innocuité dans les limites de la période examinée. Ces changements peuvent avoir trait à de l'information sur les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les réactions indésirables, les surdoses et les interactions; des constatations importantes issues d'essais cliniques en cours ou terminés*; des constatations importantes non cliniques (p. ex. des études sur la cancérogénicité). Des renseignements précis relatifs à ces modifications doivent figurer dans les sections appropriées du RPEAR.

Une version finale du document de référence valide à la date limite de clôture des informations du RPEAR doit figurer à l'annexe 1. Une version en suivi des modifications de l'information de référence n'est pas nécessaire.

3.5 Estimation de l'exposition et des modèles d'utilisation

Les sections 5.1 et 5.2 du RPEAR fourniront des estimations de la taille et de la nature de la population exposée au produit médicinal. La section 5.1 du RPEAR fournira de l'information sur l'exposition cumulative dans le cadre d'essais cliniques. La section 5.2 fournira de l'information cumulative et périodique dans un contexte de commercialisation. De courtes descriptions des méthodes utilisées pour faire l'estimation pour l'intervalle d'exposition du sujet ou du patient seront livrées ainsi que les limitations. Des méthodes cohérentes de calcul de l'exposition des patients seront utilisées dans tous les RPEAR portant sur un même produit. Si un changement de méthode s'avère approprié, les deux méthodes et les calculs seront fournis dans le RPEAR qui introduit les changements.

3.5.1 Exposition cumulative des sujets participant aux essais cliniques

La section 5.1 du RPEAR contiendra les renseignements suivant, s'il y a lieu, présentés dans un format tableau (voir à l'annexe B, les tableaux 1-3, p. ex.) :

- Nombre cumulatif de sujets participant aux essais cliniques en cours et terminés qui ont été exposés au produit médicinal expérimental, au placebo et aux agents de comparaison depuis la date de lancement international. Il est admis que des données précises puissent ne pas être disponibles pour les produits moins récents.
- Des détails supplémentaires sur l'exposition cumulative des sujets participant aux essais cliniques seront présentés s'ils sont disponibles, p. ex. des sous-groupes selon l'âge, le sexe, le groupe racial ou ethnique pour la totalité du programme de développement.
- Les différences importantes entre les essais relativement aux doses, aux voies d'administration ou aux populations de patients pourront être notées dans les tableaux, s'il y a lieu, ou possiblement dans des tableaux séparés.
- Lorsque des essais cliniques ont été ou sont menés dans des populations spéciales (p. ex. femmes enceintes, patients atteints d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, ou de polymorphismes génétiques pertinents), les données sur l'exposition devraient être fournies selon le cas.
- Lorsqu'il existe des différences notables de durée d'exposition entre les sujets recevant de façon aléatoire le produit médicinal expérimental ou les agents de comparaison, ou bien, en cas de durées d'exposition différentes entre les essais cliniques, il peut être utile d'exprimer l'exposition en sujet-temps (sujet-jour, sujet-mois ou sujet-année).
- L'exposition de sujets sains et volontaires au médicament expérimental peut revêtir une importance moindre par rapport au profil global d'innocuité, selon le genre de réaction indésirable, en particulier lorsque les sujets sont exposés à une seule dose. Ces données peuvent être présentées séparément accompagnées d'une explication, s'il y a lieu.
- Si des événements indésirables graves (EIG) survenus au cours d'essais cliniques sont présentés par indication dans les tableaux de synthèse, l'exposition du patient devrait aussi être présentée par indication, si disponible.
- Pour les essais individuels d'importance particulière, les caractéristiques démographiques seront fournies séparément.

3.5.2 Exposition cumulative et de la période examinée des patients dans le cadre de l'expérience de commercialisation

Des estimations séparées pour l'intervalle d'exposition (depuis la date de clôture des renseignements du RPEAR précédent) et, si possible, de l'exposition cumulative (depuis la DMMI) seront fournies. Voir l'annexe B, tableaux 4 et 5, pour des exemples. Le nombre estimé de patients exposés sera fourni, si possible, ainsi que les méthodes utilisées pour l'estimation. S'il est impossible d'estimer le nombre de patients, d'autres mesures d'estimation de l'exposition seront présentées avec les méthodes utilisées pour les obtenir, si possible. Parmi d'autres mesures de l'exposition, mentionnons le nombre de jours d'exposition des patients et le nombre d'ordonnances. Si ces mesures ne peuvent

être obtenues, alors seulement les mesures de ventes de médicaments, telles que le nombre de doses ou leur poids peuvent être utilisées. Le concept de dose thérapeutique quotidienne peut aussi être utilisé pour évaluer l'exposition des patients.

Les données seront présentées selon les catégories suivantes :

1. Exposition postérieure à l'approbation (essai non clinique)

Une exposition globale de l'exposition du patient sera fournie.

Les données seront présentées systématiquement par indication, sexe, âge, dose, formulation et région, le cas échéant.

Selon le produit, d'autres variables peuvent s'avérer pertinentes, telles que le nombre de traitements de vaccination, les voies d'administration et la durée des traitements.

Lorsque des modèles de rapport émettent un signal lié à l'innocuité, des données sur l'exposition dans les sous-groupes pertinents seront présentées, si possible.

2. L'utilisation postérieure à l'approbation dans les populations particulières

Lorsque des populations particulières ont utilisé le médicament après son approbation, l'information disponible sur le nombre cumulatif de patients exposés et sur la méthode de calcul sera fournie. Les sources d'une telle information comprennent les études non interventionnelles conçues pour obtenir cette information, notamment les registres. Les populations à prendre en considération dans l'analyse comprennent, sans s'y limiter :

- les enfants traités en pédiatrie;
- les personnes âgées;
- les femmes enceintes ou qui allaitent;
- les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique ou rénale;
- les patients atteints de maladies concomitantes pertinentes;
- les patients atteints de maladies sévères différentes de celles étudiées dans les essais cliniques;
- les sous-populations porteuses de polymorphismes génétiques pertinents;
- les patients d'origine raciale ou ethnique différente.

3. Autre utilisation postérieure à l'approbation :

Si le DAMM vient à connaître des modes d'utilisation du produit médicinal pertinentes à l'interprétation des données sur l'innocuité, il en donnera une brève description. Parmi les modes possibles, mentionnons les surdoses, l'abus de médicaments, la mauvaise

utilisation et l'utilisation autre que celle recommandée dans l'information de référence sur le produit (p. ex. un médicament pour soigner l'épilepsie utilisé pour soulager la douleur neuropathique ou comme mesure prophylactique pour la migraine). De tels modes d'utilisation peuvent être régionaux. S'ils sont connus, le DAMM mentionnera brièvement si le mode d'utilisation qui contrevient à l'information de référence sur un produit est appuyé par des lignes directrices cliniques, des données probantes obtenues d'essais cliniques ou par l'absence de traitements approuvés offerts comme solution de remplacement. De l'information quantitative sur l'utilisation sera présentée, si possible. Pour décrire les modes d'utilisation contraires à l'information de référence sur le produit, le DAMM utilisera les sections appropriées de l'information de référence sur le produit qui était en vigueur à la date de clôture des renseignements du RPEAR (p. ex. indications approuvées, contre-indications).

3.6 Données dans les tableaux de synthèse

Les sections du RPEAR 6.1 à 6.3 présenteront des tableaux de synthèse cumulatifs des EIG ayant comme source des essais cliniques et des sources postérieures à la commercialisation rapportées au DAMM depuis la date de lancement international. À l'appréciation du DAMM, des présentations graphiques pourront être utilisées pour illustrer des aspects précis des données afin d'en améliorer la compréhension.

3.6.1 Information de référence

La section 6.1 du RPEAR précisera la ou les versions du dictionnaire de codage utilisé pour les analyses des réactions indésirables.

3.6.2 Tableaux de synthèse cumulatifs des événements indésirables graves ayant comme source des essais cliniques

La section 6.2 du RPEAR fournira le contexte pour l'annexe où se trouve le tableau de synthèse cumulatif des EIG rapportés dans les données des essais cliniques du DAMM, à partir de la date de lancement international à la date de clôture des renseignements de l'actuel RPEAR. Le DAMM expliquera toute omission de données (p. ex. les données sur les essais cliniques peuvent ne pas être disponibles pour les produits commercialisés depuis de nombreuses années). Les tableaux seront organisés par classe de système et organe (CSO), pour les médicaments expérimentaux comme pour les agents de comparaison (agents de comparaison actifs, placebos) utilisés dans le programme de développement clinique. Les données peuvent être intégrées dans l'ensemble du programme. Les tableaux des EIG, lorsqu'il est possible et utile de le faire, peuvent également être présentés par essai, indication, voie d'administration ou autres variables. Cette section ne sera pas utilisée pour présenter des analyses ou des conclusions fondées sur les EIG.

L'annexe B, tableau 6, de la présente ligne directrice offre un exemple de tableau de synthèse des EIG obtenus des essais cliniques. Les points ci-dessous doivent être pris en compte.

- En règle générale, les tableaux de synthèse des EIG obtenus des essais cliniques ne doivent contenir que les termes ayant servi à déterminer que le cas était grave. Ils ne doivent inclure aucun événement non grave.
- Lorsque les termes liés aux événements et aux réactions indésirables sont codés selon la terminologie du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), le niveau du terme privilégié (TP) et la CSO seront indiqués dans les tableaux de synthèse.
- Les tableaux incluront les données sur les essais cliniques en aveugle et sans aveugle. Les données sans aveugle sur les EIG pourront provenir d'essais terminés et de cas individuels pour lesquels l'aveugle a été levé pour des raisons de sécurité (p. ex. pour une production de rapport rapide), le cas échéant. Les promoteurs ou les DAMM ne doivent pas lever l'aveugle sur des données aux seules fins de la préparation du RPEAR.
- Certains événements indésirables dans les essais cliniques peuvent être exclus des tableaux de synthèse des essais cliniques, mais ces exclusions seront expliquées dans le rapport. Par exemple, il est permis d'exclure les événements indésirables qui sont définis dans le protocole comme étant « exempts » de collecte spéciale et d'enregistrement dans la base de données sur l'innocuité parce qu'ils ne sont pas inattendus dans la population de patients, ainsi que ceux qui représentent des paramètres d'étude (comme les décès déclarés dans un essai portant sur un médicament contre l'insuffisance cardiaque congestive dans lequel la mortalité toutes causes confondues est un critère d'évaluation primaire de l'efficacité, ou bien les cas de progression de la maladie dans les essais sur le cancer).
- L'évaluation de la causalité est généralement utile pour évaluer les réactions indésirables individuelles qui sont graves et rares. L'évaluation de la causalité de chaque cas est moins utile dans l'analyse des données regroupées lorsqu'il est possible de comparer les taux par groupe. Les tableaux de synthèse incluront donc tous les EIG liés au médicament expérimental, aux témoins actifs et aux placebos. Il serait utile de présenter les taux par doses.

3.6.3 Tableaux de synthèse périodiques et cumulatifs des données postérieures à la commercialisation.

La section 6.3 du RPEAR fournira le contexte de l'annexe qui présente les tableaux de synthèse périodiques et cumulatifs des données sur les réactions indésirables, de la DMMI à la date de clôture des renseignements du RPEAR en cours. Comme l'explique la ligne directrice E2D de l'ICH, les événements indésirables liés aux produits médicaux commercialisés déclarés spontanément* supposent habituellement des

soupons de causalité chez l'auteur de la déclaration et doivent être considérés comme des réactions indésirables aux fins des exigences réglementaires en matière de rapport. Les tableaux comprendront :

- les réactions indésirables graves et non graves inscrites dans des rapports de cas individuels d'innocuité spontanés incluant les rapports de professionnels de la santé, de consommateurs, de la documentation scientifique et des organismes de réglementation;
- les réactions indésirables graves rapportées dans les études non interventionnelles;
- les déclarations sollicitées* sur les réactions indésirables graves.

Les tableaux présenteront les données périodiques et cumulatives côte à côte (voir l'annexe B, tableau 7) et seront organisés par CSO.

Dans les cas particuliers ou problématiques, des tableaux additionnels des réactions indésirables seront présentés par indication, voie d'administration ou autres variables. Cette section n'est pas destinée à présenter des analyses ou des conclusions fondées sur les données présentées.

3.7 Résumés des résultats importants sur l'innocuité obtenus des essais cliniques durant la période examinée

Cette section du RPEAR présentera un résumé des résultats cliniquement importants et émergents sur l'efficacité pratique/réelle des essais cliniques parrainés par le DAMM et obtenus durant la période examinée. Les signaux liés à l'innocuité obtenus des essais cliniques seront présentés en tableau dans la section 15 du RPEAR. L'évaluation des signaux (classés ou non comme signaux réfutés ou risques potentiels* ou identifiés*) qui étaient fermés durant la période examinée sera présentée dans la section 16.2 du RPEAR. La nouvelle information sur des risques précédemment considérés comme potentiels ou identifiés qui n'est pas considérée comme un signal nouvellement identifié sera évaluée et décrite dans les sections 16.3 et 16.4 respectivement. Les résultats des essais cliniques non parrainés par le DAMM seront décrits dans les sections appropriées du RPEAR.

Lorsqu'il peut contribuer à l'évaluation des avantages et des risques, sera présenté dans cette section un résumé de l'information obtenue des essais cliniques sur le manque d'efficacité de traitements de maladies qui ne mettent pas la vie en danger inscrits dans les indications approuvées. L'information obtenue des essais cliniques sur le manque d'efficacité des produits servant au traitement ou à la prévention de maladies graves ou de maladies mettant la vie en danger sera inscrite, quant à elle, dans la section 13 du RPEAR.

Si possible et si indiqué, les données seront présentées par catégories : sexe, âge (enfant/adulte particulièrement), indication, dose et région.

Une annexe présentera une liste de tous les essais interventionnels parrainés par le DAMM et postérieurs à la commercialisation, terminés ou en cours d'exécution durant la période examinée, ayant pour but premier d'identifier, de décrire ou de quantifier un danger lié à l'innocuité ou pour confirmer le profil d'innocuité du produit médicinal. Pour chacun des essais, l'information suivante sera incluse dans la liste :

- numéro d'identification de l'étude (p. ex. le numéro du protocole ou autre identifiant);
- titre de l'étude (titre abrégé de l'étude, le cas échéant);
- type d'étude (p. ex. essai clinique randomisé, étude de cohorte, études cas/témoins);
- population étudiée (notamment le pays et d'autres descripteurs de population pertinents, p. ex. la population d'enfants traités en pédiatrie ou les participants à l'essai affectés d'une insuffisance rénale);
- date de début (tel qu'indiqué par le DAMM) et date de fin prévues de l'étude;
- situation actuelle :
- en cours (l'essai clinique est commencé);
- terminé (le rapport d'étude clinique est terminé).

3.7.1 Essais cliniques terminés

La section 7.1 du RPEAR présentera un résumé des nouveaux résultats cliniquement importants en matière d'efficacité et d'innocuité obtenus des essais cliniques terminés durant la période examinée. Ce résumé peut être présenté sous forme narrative ou sous forme de sommaire⁵. Il peut inclure de l'information venant appuyer ou réfuter des problèmes liés à l'innocuité soulevés précédemment, ainsi que des données probantes sur de nouveaux signaux liés à l'innocuité.

3.7.2 Essais cliniques en cours

Toute information importante obtenue par des essais cliniques en cours (p. ex. par le moyen d'analyses préliminaires liées à l'innocuité ou par la levée de l'aveugle sur des patients touchés par des événements indésirables) et dont le DAMM a pris connaissance sera inscrite de façon sommaire dans cette section. L'information peut appuyer ou réfuter des problèmes liés à l'innocuité identifiés précédemment, ainsi que des données probantes sur de nouveaux signaux liés à l'innocuité.

3.7.3 Suivi à long terme

S'il y a lieu, cette section présentera de l'information obtenue par le suivi à long terme de sujets participant aux essais cliniques sur des médicaments expérimentaux, en particulier sur des produits de thérapie avancée.

⁵ Des exemples de résumés sont présentés dans la ligne directrice ICH E3 et dans le CIOMS VII.

3.7.4 Autre utilisation thérapeutique d'un produit médicinal

Cette section du RPEAR présentera des données cliniquement importantes sur l'innocuité obtenues des autres programmes menés par le DAMM selon un protocole particulier, avec déclaration sollicitée en vertu de l'E2D de l'ICH (comme les programmes d'accès élargi, les programmes disponibles à titre humanitaire, les utilisations pour certains patients particuliers, les nouveaux médicaments expérimentaux destinés à un seul patient, les nouveaux médicaments expérimentaux thérapeutiques et d'autres collectes de données organisées).

3.7.5 Nouvelles données sur l'innocuité ayant trait aux associations médicamenteuses fixes

À moins d'avis contraire spécifié dans les exigences réglementaires régionales ou nationales, les données sur les associations médicamenteuses seront présentées comme suit, selon le cas :

- si le RPEAR concerne un produit qui est approuvé ou en développement en tant que composant d'une association médicamenteuse fixe ou d'un schéma thérapeutique composé de plusieurs médicaments, le promoteur résumera dans cette section les résultats importants sur l'innocuité provenant de l'utilisation d'associations médicamenteuses ;
- Si ce RPEAR porte sur une association médicamenteuse fixe, un résumé des données importantes sur l'innocuité provenant de chaque élément composant le traitement sera présenté dans cette section.

Les renseignements propres à l'association médicamenteuse peuvent être présentés dans une ou plusieurs sections distinctes du RPEAR pour un ou pour tous les éléments composant l'association.

3.8 Résultats obtenus d'études non interventionnelles

Cette section présentera un résumé des données pertinentes sur l'innocuité ou l'information ayant un impact potentiel sur les évaluations des avantages et des risques obtenues d'études non interventionnelles parrainées par un DAMM rendues accessibles durant la période examinée (études d'observation, études épidémiologiques, registres, programmes de surveillance active). Le résumé comprendra l'information pertinente obtenue des études portant sur l'utilisation du médicament lorsqu'elles portent sur de nombreuses régions.

Une annexe contiendra une liste des études non interventionnelles parrainées par un DAMM et postérieures à la commercialisation, terminées ou en cours durant la période examinée, dans le but initial d'identifier, de caractériser et de quantifier le danger lié à l'innocuité, de confirmer le

profil d'innocuité du produit médicinal ou d'évaluer l'efficacité réelle des mesures de gestion du risque (voir la section 3.7 de la présente ligne directrice pour l'information à inclure dans cette liste).

Les rapports finaux d'étude mentionnés dans le paragraphe ci-dessus réalisés durant la période examinée seront inclus dans l'annexe régionale du rapport lorsque les exigences régionales le prescrivent.

3.9 Information obtenue d'autres sources et essais cliniques

3.9.1 Autres essais cliniques

Cette section présentera un résumé de l'information obtenue par le DAMM à la suite d'efforts raisonnables et appropriés et obtenue à la suite de tout autre essai clinique ou étude tels que : 1) les résultats d'analyses groupées ou de méta-analyses d'essais cliniques randomisés ou 2) les données sur l'innocuité fournies par des partenaires de développement conjoint ou obtenues à la suite d'essais entrepris par les chercheurs.

3.9.2 Erreurs de médication

Cette sous-section résumera l'information pertinente sur les schémas d'erreurs de médication et sur les erreurs potentielles de médication, avec ou sans résultats indésirables. Une erreur de médication potentielle est la découverte de circonstances qui pourraient mener à une erreur de médication, qu'un patient ait ou non un rapport avec ces circonstances. Une telle information pourrait s'avérer utile à l'interprétation des données sur l'innocuité ou à l'évaluation globale des risques et des avantages du produit médicinal. Une erreur de médication peut se présenter à n'importe quelle étape du processus d'utilisation de la médication et elle peut mettre en jeu des patients, des consommateurs ou des professionnels de la santé.

Cette information peut parvenir au DAMM par des systèmes de rapports spontanés, des questionnaires médicaux, des plaintes de consommateurs, de la recherche dans les médias numériques, des programmes de soutien aux patients ou d'autres sources d'information disponibles.

Les signaux ou les risques identifiés provenant de n'importe quelle source d'information ou de catégorie de rapports seront présentés et évalués dans la section du RPEAR appropriée.

3.10 Données non cliniques

Cette section présentera un résumé des principaux résultats sur l'innocuité obtenus des études non cliniques in vivo et in vitro (p.ex. études sur la cancérogénicité, la reproduction ou l'immunotoxicité) en cours ou terminées durant la période examinée. Les résultats d'études portant sur des problèmes précis liés à l'innocuité seront inclus dans le rapport du RPEAR, quels que soient ces résultats. L'impact des résultats présentés dans la section 10 du RPEAR seront commentés dans les sections d'évaluation correspondantes du rapport.

3.11 Documentation

Cette section présentera un résumé des résultats nouveaux et significatifs sur l'innocuité dont le DAMM a pris connaissance durant la période examinée, qui ont un lien avec le médicament expérimental approuvé et qui proviennent d'articles publiés dans la littérature scientifique ou de manuscrits non publiés. Les recherches dans la documentation seront plus étendues que les recherches sur les réactions indésirables individuelles et comprendront les études sur les résultats en matière d'innocuité dans les groupes de sujets. Si elle est jugée pertinente, l'information sur les ingrédients actifs de la même classe sera prise en considération.

3.12 Autres rapports périodiques

À moins de prescription contraire dans les exigences réglementaires nationales ou régionales, le DAMM rédigera un seul RPEAR par ingrédient actif. Toutefois, s'il prépare plusieurs RPEAR pour un même ingrédient actif (p. ex. pour des indications ou des formulations différentes), cette section présentera un résumé des résultats significatifs présentés dans les autres rapports périodiques s'ils ne sont pas présentés ailleurs dans ce rapport.

Lorsqu'ils sont disponibles, et sur la base d'ententes contractuelles, le DAMM présentera un résumé de résultats significatifs provenant de rapports périodiques fournis par d'autres acteurs (p. ex. promoteurs, DAMM, autres partenaires contractuels) durant la période examinée.

3.13 Manque d'efficacité signalé dans les essais cliniques contrôlés

Les données d'essais cliniques signalant un manque d'efficacité de produits ou de thérapies établies destinées à traiter ou à prévenir des maladies graves ou potentiellement mortelles (p.ex. un nombre excessif d'événements indésirables de nature cardiovasculaire dans un essai sur un nouveau médicament antiplaquettaire pour traiter le syndrome coronarien aigu) peuvent indiquer que la population traitée est exposée à des risques significatifs. Un résumé de ces données doit être présenté dans cette section.

3.14 Information de dernière minute

Cette section présentera un résumé de l'information sur les résultats potentiellement importants sur l'innocuité, l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle reçus après la date de clôture des renseignements, mais pendant la préparation du RPEAR. Il peut s'agir de nouvelles publications cliniquement importantes, de données de suivi importantes, de résultats toxicologiques cliniquement pertinents ou de toutes actions prises pour des raisons d'innocuité par le DAMM, un comité de contrôle des données ou un organisme de réglementation. Les nouveaux rapports sur des cas individuels ne seront pas inclus, à moins de représenter un cas de référence important (c.-à-d. la première occurrence d'un événement important), un signal important lié à l'innocuité ou une information qui peut s'ajouter à l'évaluation des problèmes liés à l'innocuité déjà présentés dans le RPEAR (p. ex. un cas bien documenté et incontestable d'anémie aplastique associé à un produit médicamenteux que l'on sait être associé à des effets indésirables sur la moelle osseuse).

Tout changement important proposé à l'information de référence d'un produit après la date de clôture des renseignements du rapport, mais avant sa présentation, sera aussi inclus dans cette section, si possible. Parmi ces changements, notons une nouvelle contre-indication, des avertissements ou des précautions à prendre ou le signalement d'une nouvelle réaction indésirable.

Les données présentées dans cette section seront aussi prises en considération dans l'évaluation des risques et de la nouvelle information (voir la section 3.16.3 de la présente ligne directrice).

3.15 Vue d'ensemble des signaux - nouveaux, en cours, fermés

L'endroit où l'information sur les signaux et les risques doivent être présentés dans son ensemble, dans le RPEAR, est indiqué à l'annexe F de la présente ligne directrice. Le but de la section 15 du RPEAR est d'offrir une vue d'ensemble de haut niveau des signaux liés à l'innocuité qui étaient fermés (c.-à-d. dont l'évaluation est terminée) durant la période examinée ainsi que des signaux en cours* qui étaient en cours d'évaluation à la fin de la période examinée. Aux fins du RPEAR, un signal ne sera inclus qu'une fois le tri initial ou l'étape de clarification terminés et qu'une fois décidé si le DAMM poursuivra ou non l'évaluation plus en profondeur. Notons qu'une donnée statistique démontrant un rapport disproportionné pour un événement spécifique à un médicament n'est pas un signal étant donné qu'une étape de validation est nécessaire. Les signaux peuvent être qualitatifs (p. ex. cas individuel clé lié à l'innocuité, étude de série de cas) ou quantitatifs (p. ex. cote de disproportion, résultats d'essai clinique ou d'étude épidémiologique). Les signaux peuvent se présenter sous forme de demande d'information ou d'enquête sur une question liée à l'innocuité demandées par un organisme de réglementation.

Les décisions touchant la classification subséquente de ces signaux et les conclusions de l'évaluation supposent un jugement médical et une interprétation scientifique des données disponibles; ils sont présentés dans la section 16 du RPEAR.

Un nouveau signal est un signal qui est parvenu à la connaissance du DAMM durant la période examinée. Une information cliniquement importante et nouvelle sur un signal précédemment fermé* dont le RPEAR a pris connaissance durant la période examinée (c.-à-d. un nouvel aspect d'un signal précédemment réfuté ou un risque reconnu qui justifie sans doute une vérification additionnelle) représente aussi un nouveau signal. Les nouveaux signaux peuvent être classés comme étant fermés ou en cours selon le statut de l'évaluation du signal à la date de clôture des renseignements du RPEAR. Parmi les nouveaux signaux possibles, notons une nouvelle information sur :

- un signal fermé ou réfuté, qui entraînerait sa réouverture;
- *une différence cliniquement importante touchant la sévérité d'un risque identifié; par exemple, des augmentations d'enzymes hépatiques transitoires sont des risques identifiés et les nouvelles informations ajoutées sont interprétées comme étant une conséquence plus sévère telle une défaillance hépatique; de même, un rapport de cas bien documenté et incontestable d'agranulocytose est une aggravation du risque identifié de neutropénie reçu;*
- un risque identifié dont une augmentation de fréquence vient d'être constatée, par exemple dans une sous-population;
- un risque potentiel* qui, s'il est confirmé, justifierait un nouvel avertissement, une précaution, une nouvelle contre-indication ou restriction pour des indications ou l'utilisation par une population à risque, ou toutes autres mesures de minimisation des risques.

Il faut inclure dans cette section ou dans une annexe un tableau contenant une liste de tous les signaux en cours ou fermés à la date de clôture des renseignements du RPEAR. L'information suivante sera inscrite dans ce tableau (voir l'annexe C pour un exemple) :

- une brève description du signal;
- la date où le DAMM a pris connaissance du signal;
- le statut du signal (fermé ou en cours à la date de clôture des renseignements);
- la date à laquelle le signal a été fermé, le cas échéant;
- la source du signal;
- un résumé des données importantes;
- les plans d'une évaluation future;
- les mesures prises ou prévues.

Les évaluations détaillées des signaux fermés ne seront pas inscrites dans cette section, mais plutôt dans la section 16.2 du RPEAR (Évaluation de signal). L'évaluation de la nouvelle information sur tous les risques potentiels et identifiés précédemment connus et qui ne représente

pas un nouveau signal identifié* sera présentée dans la section 16.3 du RPEAR (Évaluation des risques et nouvelle information).

Lorsqu'un organisme de réglementation demande qu'un sujet précis (non considéré comme un signal) soit étudié et qu'un rapport soit présenté dans un RPEAR, le DAMM résumera le résultat de l'analyse dans la section 15 du RPEAR, s'il est négatif. Si le sujet précis devient un signal, il sera plutôt présenté dans le tableau des signaux et sera commenté dans la section 16.2 du RPEAR.

3.16 Évaluation des signaux et des risques

Le but de la section 16 du RPEAR est de fournir :

- un résumé succinct de ce qui est connu au sujet des risques identifiés et potentiels importants et de l'information manquante importante* au début de la période examinée (16.1);
- une évaluation de tous les signaux fermés pendant la période examinée (16.2);
- une évaluation de toute nouvelle information sur des risques identifiés et potentiels préalablement reconnus (16.3);
- une caractérisation à jour des risques identifiés et potentiels importants, s'il y a lieu (16.4);
- un résumé de l'efficacité réelle des activités d'atténuation des risques dans une région ou un pays donné, qui pourraient être utiles dans d'autres régions ou pays (16.5).

L'annexe F de la présente ligne directrice est un organigramme algorithme entre les signaux et les risques avec les sections pertinentes du RPEAR.

Les sous-sections de l'évaluation ne doivent pas résumer ou répéter l'information présentée dans les sections précédentes du RPEAR, mais plutôt offrir une interprétation de l'information dans le but de caractériser le profil des risques évalués comme importants. En règle générale, il n'est pas nécessaire d'inclure les textes descriptifs des cas individuels dans les sections d'évaluation du RPEAR; cependant, lorsqu'elle fait intégralement partie de l'analyse scientifique d'un signal ou d'un risque, une évaluation clinique de cas pivots ou explicatifs (p. ex. le premier cas d'une agranulocytose soupçonnée d'être associée à un ingrédient actif appartenant à une classe connue pour être associée à cette réaction indésirable) devrait être fournie.

3.16.1 Résumé des problèmes d'innocuité

Le but de cette section est de fournir un résumé des problèmes d'innocuité au début de la période examinée, par rapport à laquelle les nouvelles informations peuvent être données et les nouvelles évaluations effectuées. Ces problèmes comprennent les suivants :

- risques identifiés importants;*
- risques potentiels importants;*

- information manquante importante.

Les facteurs suivants doivent être pris en considération lorsqu'il s'agit de déterminer si un risque est important ou non :

- gravité médicale du risque, y compris son incidence sur des patients individuels;
- fréquence, prévisibilité, évitabilité et réversibilité;
- incidence potentielle sur la santé publique (fréquence, taille de la population traitée);
- possibilité d'éviter un produit médical ayant un avantage préventif à cause de la perception d'un risque par le public.

Pour les produits ayant déjà une spécification relative à l'innocuité, cette section peut être la même que le sommaire des spécifications relatives à l'innocuité (selon la ligne directrice E2E de l'ICH) au début de la période examinée courant, ou peut en découler. Pour les produits sans spécification relative à l'innocuité, cette section doit fournir de l'information sur les risques identifiés et potentiels importants ainsi que sur l'information manquante importante relativement à l'utilisation du produit, selon l'expérience antérieure et postérieure à l'approbation. Voici quelques exemples de risques identifiés et potentiels importants :

- réactions indésirables importantes;
- interactions avec d'autres produits médicinaux;
- interactions avec des aliments et d'autres substances;
- erreurs d'administration de médicaments;
- effets de l'exposition professionnelle;
- effets liés à la classe pharmacologique.

Le sommaire de l'information manquante importante doit prendre en compte l'existence éventuelle de lacunes critiques dans les connaissances sur des problèmes d'innocuité précis ou sur les populations qui utilisent le produit médicinal.

3.16.2 Évaluation des signaux

La section 16.2 du RPEAR doit résumer les résultats des évaluations de tous les signaux liés à l'innocuité (classés ou non comme importants) qui ont été fermés pendant la période examinée. Un signal lié à l'innocuité peut être fermé soit parce qu'il est réfuté, soit parce que, à la suite de l'évaluation, il est catégorisé comme risque potentiel ou identifié. Par conséquent, les deux principales catégories à inclure dans cette section sont les suivantes :

1. les signaux qui, à la suite de l'évaluation, ont été réfutés comme de « faux » signaux en fonction d'un jugement médical et d'une évaluation scientifique de l'information actuellement disponible;
2. les signaux qui, à la suite de l'évaluation, ont été catégorisés comme des risques potentiels ou des risques identifiés, y compris un manque d'efficacité potentielle.

Pour les deux catégories de signaux fermés, une description concise de chaque évaluation de signal doit être ajoutée afin de permettre aux organismes de réglementation de comprendre pourquoi le DAMM a réfuté le signal ou l'a considéré comme un risque potentiel ou identifié.

Il est recommandé que le niveau de détail fourni dans la description de l'évaluation de signal soit proportionnel à l'importance médicale du signal, à son importance pour la santé publique et à l'étendue des données probantes disponibles. Lorsque de multiples évaluations sont comprises dans les deux catégories de signaux fermés, elles peuvent être présentées dans l'ordre suivant :

- signaux fermés et réfutés;
- signaux fermés catégorisés comme des risques potentiels importants;
- signaux fermés catégorisés comme des risques identifiés importants;
- signaux fermés qui sont des risques potentiels non catégorisés comme importants;
- signaux fermés qui sont des risques identifiés non catégorisés comme importants.

S'il y a lieu, les évaluations de signal fermé peuvent être présentées par indication ou par population.

Les descriptions des évaluations de signal peuvent être comprises dans cette section du RPEAR ou dans une annexe. Chaque évaluation de signal doit comprendre les renseignements suivants le cas échéant :

- source du signal;
- renseignements généraux pertinents pour l'évaluation;
- méthodes d'évaluation, y compris les sources de données, les critères de recherche (s'il y a lieu, les termes spécifiques du MedDRA [termes privilégiés, termes de haut niveau, classes de système organique, etc.] ou les demandes MedDRA standardisées [Standardised MedDRA Queries - SMQ] qui ont été examinées) et les approches analytiques;
- résultats - un sommaire et une analyse critique des données prises en compte dans l'évaluation de signal qui, si elles font intégralement partie de l'évaluation, peuvent comprendre la description d'une série de cas ou des rapports de cas individuels d'innocuité, par exemple un cas index d'une agranulocytose bien documentée ou d'un syndrome de Stevens-Johnson;

- discussion;
- conclusion.

3.16.3 Évaluation des risques et nouvelle information

Cette section doit fournir une évaluation critique de toute nouvelle information relative à des risques préalablement reconnus et qui ne figure pas déjà dans la section 16.2 du RPEAR (Évaluation de signal).

Une nouvelle information qui constitue un signal en ce qui concerne un risque préalablement reconnu ou réfuté doit être présentée dans le tableau de synthèse à l'annexe C et évaluée à la section 16.2 du RPEAR, si le signal est aussi fermé pendant la période examinée.

Une information à jour portant sur un risque préalablement reconnu qui ne constitue pas un signal doit figurer dans cette section, par exemple une information qui confirme un risque potentiel comme étant un risque identifié ou qui permet de caractériser plus finement un risque préalablement reconnu.

Toute nouvelle information peut être classée comme suit :

1. nouvelle information sur des risques potentiels importants;
2. nouvelle information sur des risques identifiés importants;
3. nouvelle information sur d'autres risques potentiels non catégorisés comme importants;
4. nouvelle information sur d'autres risques identifiés non catégorisés comme importants;
5. information manquante importante mise à jour.

L'évaluation met alors l'accent sur toute nouvelle information qui s'est révélée pendant la période examinée. Cette information doit être concise et interpréter l'incidence éventuelle sur la compréhension et la caractérisation du risque. S'il y a lieu, l'évaluation sera à la base de la mise à jour d'une caractérisation des risques potentiels et identifiés importants à la section 16.4 du rapport. Il est recommandé que le niveau de détail de l'évaluation dans cette section soit proportionnel aux données probantes disponibles sur le risque ainsi qu'à son importance médicale et à sa pertinence pour la santé publique.

Les évaluations de toute nouvelle information et les mises à jour de l'information manquante peuvent figurer dans cette section du RPEAR ou dans une annexe. Chaque évaluation doit comprendre les renseignements suivants, selon le cas :

- source de la nouvelle information;

- renseignements généraux pertinents pour l'évaluation;
- méthode(s) d'évaluation, y compris les sources de données, les critères de recherche et les approches analytiques;
- résultats - un sommaire et une analyse critique des données prises en compte dans l'évaluation du risque;
- discussion;
- conclusion, qui doit indiquer si l'évaluation étaye ou non une mise à jour de la caractérisation de n'importe lequel des risques potentiels et identifiés importants à la section 16.4 du RPEAR.

Toute nouvelle information sur des populations exposées ou des données générées pour compléter une information préalablement désignée comme manquante doit être évaluée de façon critique dans cette section. Des préoccupations et des incertitudes non réglées doivent être reconnues dans cette section.

3.16.4 Caractérisation des risques

Cette section permettra de caractériser des risques potentiels et identifiés importants en fonction de données cumulatives (c'est-à-dire non restreintes à la période examinée) et de décrire l'information manquante importante.

En fonction de la nature de la source des données, la caractérisation du risque peut porter, selon le cas, sur les aspects suivants :

- fréquence;
- nombre de cas (numérateur), précision de l'estimation, compte tenu de la source des données;
- ampleur de l'utilisation (dénominateur) exprimée en nombre de patients, en journées-patients, etc., et précision de l'estimation;
- estimation du risque relatif et précision de l'estimation;
- estimation du risque absolu et précision de l'estimation;
- incidence sur chaque patient (effets sur les symptômes, qualité de vie ou durée de vie);
- effet sur la santé publique;
- caractéristiques des patients par rapport au risque (p. ex. âge, grossesse et lactation, gravité de la maladie, insuffisance hépatique ou rénale, autre comorbidité pertinente, polymorphisme génétique);
- dose, voie d'administration;
- durée du traitement, période de risque;
- évitabilité (c'est-à-dire prévisibilité, capacité de surveiller une réaction défavorable « sentinelle » ou un marqueur biologique);

- réversibilité;
- mécanisme potentiel;
- solidité et incertitudes des données probantes, y compris l'analyse des données contradictoires s'il y a lieu.

Lorsqu'une information manquante pourrait représenter un risque important, elle doit figurer parmi les problèmes d'innocuité. Les limites de la base de données sur l'innocuité (sur le plan du nombre de patients étudiés, de l'exposition cumulative ou de l'utilisation à long terme, etc.) doivent être abordées.

Dans le cas des RPEAR portant sur des produits ayant plusieurs indications, formes posologiques ou voies d'administration, lorsqu'il pourrait y avoir des différences significatives dans les risques identifiés et potentiels, il peut être approprié de présenter les risques par indication, forme posologique ou voie d'administration. Les titres de rubrique à envisager dans ce cas sont notamment les suivants :

- risques relatifs à l'ingrédient actif;
- risques relatifs à une forme posologique ou voie d'administration précise (y compris l'exposition professionnelle);
- risques relatifs à une population spécifique;
- risques associés à un usage sans ordonnance (substances qui sont disponibles comme produits sur ordonnance et en vente libre).

3.16.5 Efficacité réelle de l'atténuation des risques (s'il y a lieu)

L'information pertinente sur l'efficacité réelle ou les limites d'activités précises d'atténuation des risques, dans le cas des risques identifiés importants, qui a été obtenue pendant la période examinée doit être résumée dans cette section.

Les observations sur l'efficacité réelle des activités d'atténuation des risques dans une région ou un pays donné qui peuvent avoir une utilité dans d'autres régions ou pays sont particulièrement intéressantes. Cette information peut être résumée par région, si elle est applicable et pertinente.

Lorsque c'est nécessaire pour un RPEAR en particulier, les résultats d'évaluations pertinents pour une seule région et obtenus pendant la période examinée doivent être indiqués dans des annexes régionales.

3.17 Évaluation des avantages

Les sections 17.1 et 17.2 du RPEAR fournissent l'information de base (17.1) et l'information sur les avantages nouvellement identifiés (17.2) qui sous-tendent la caractérisation des avantages décrite à la section 17.3, qui sous-tend elle-même l'évaluation des avantages et des risques à la section 18.

3.17.1 Information de base importante sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle

Cette section résume l'information sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle d'un produit médicinal au début de la période examinée et constitue la base de l'évaluation des avantages. Cette information doit être liée aux indications approuvées du produit médicinal énuméré dans l'information de référence sur le produit (voir la section 2.4).

Lorsque des produits médicaux sont associés à de multiples indications, populations ou voies d'administration, l'avantage doit être caractérisé séparément selon ces facteurs, si c'est pertinent.

Le niveau de détail fourni de cette section doit être suffisant pour étayer la caractérisation de l'avantage dans la section 17.3 du RPEAR ainsi que l'évaluation des avantages et des risques à la section 18.

3.17.2 Information nouvellement découverte sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle

Une information sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle nouvellement découverte dans les indications approuvées, qui peut avoir été obtenue pendant la période examinée, doit être présentée dans cette section. Dans le cas des indications approuvées, une nouvelle information sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle dans des conditions d'utilisation réelle doit aussi être décrite dans cette section, si elle est disponible. Toute nouvelle information sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle pour d'autres usages que les indications approuvées ne doit pas être incluse, à moins qu'elle soit pertinente pour l'évaluation des avantages et des risques relative à l'indication approuvée. Les données sur les indications approuvées pendant la période examinée doivent aussi figurer dans cette section. Le niveau de détail de cette section doit être suffisant pour étayer la caractérisation de l'avantage dans la section 17.3 du RPEAR ainsi que l'évaluation des avantages et des risques à la section 18.

Toute nouvelle information sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle peut aussi comprendre des changements dans l'environnement thérapeutique qui pourraient se répercuter au fil du temps sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle, par exemple l'information sur les vaccins ou l'émergence d'une résistance à des agents anti-infectieux.

3.17.3 Caractérisation des avantages

La section 17.3 du RPEAR intègre l'information de base sur les avantages (voir la section 3.17.1) et toute nouvelle information pertinente sur les avantages (voir la section 3.17.2) qui devient disponible pendant la période examinée au sujet des indications approuvées.

Cette section doit fournir une évaluation concise mais critique des points forts et des limites des données probantes sur l'efficacité potentielle et l'efficacité, compte tenu des éléments suivants, s'il y a lieu :

- brève description de la solidité des données probantes sur l'avantage, compte tenu des agents de comparaison, de l'ampleur de l'effet, de la rigueur statistique, des forces et faiblesses de la méthodologie, ainsi que de la cohérence des résultats entre les essais et les études;
- nouvelle information qui contredit la validité d'un indicateur de substitution, s'il est utilisé;
- pertinence clinique de l'ampleur de l'effet;
- généralisabilité de la réponse au traitement à toute la population de patients indiqués, par exemple une information prouvant un effet insuffisant du traitement sur une sous-population;
- caractérisation adéquate de la dose-réponse;
- durée de l'effet;
- efficacité potentielle comparative;
- détermination de la mesure dans laquelle les résultats des essais cliniques relativement à l'efficacité potentielle peuvent être généralisés à des populations de patients traités par des médecins.

Le niveau de détail de la section 17.3 du RPEAR doit être suffisant pour étayer l'analyse des avantages et des risques à la section 18.

Lorsqu'il n'y a pas de nouvelles données pertinentes sur les avantages, cette section doit contenir une caractérisation de l'information à la section 17.1 du RPEAR.

Lorsqu'il y a de nouvelles informations positives sur les avantages, mais aucun changement important dans le profil de risques au cours de la période examinée, les informations de base et nouvelles intégrées à cette section doivent être succinctes.

3.18 Analyse intégrée des avantages et des risques pour les indications approuvées

Tandis que les sections 16.4 et 17.3 du RPEAR présentent respectivement les risques et les avantages, la section 18 doit fournir une intégration et une analyse critique de l'information

essentielle de ces sections, comme il est décrit ci-après. La section 18 fournit l'analyse des avantages et des risques, et ne doit pas simplement reproduire la caractérisation des avantages et des risques présentée aux sections 16.4 et 17.3.

3.18.1 Contexte des avantages et des risques - Nécessité médicale et solutions de rechange importantes

Cette section doit fournir une brève description de la nécessité médicale du produit médicinal pour les indications approuvées et résumer les solutions de rechange (médicales, chirurgicales ou autres, y compris l'absence de traitement).

3.18.2 Évaluation de l'analyse des avantages et des risques

Un profil des avantages et des risques est propre à une indication et à une population. Dans le cas des produits approuvés pour plus d'une indication, un profil des avantages et des risques doit être évalué et présenté pour chaque indication. S'il y a des différences importantes entre les profils des avantages et des risques au sein des populations pour une indication donnée, l'évaluation des avantages et des risques devrait être présentée par population, si possible. L'évaluation doit être présentée et abordée de manière à faciliter la comparaison des avantages et des risques, et doit tenir compte des points suivants :

- Alors que les sections précédentes comprendront toute l'information importante sur les avantages et les risques, ce ne sont pas tous les avantages et les risques qui contribuent sensiblement à l'évaluation globale des avantages et des risques. Par conséquent, les principaux avantages et risques examinés dans l'évaluation doivent être précisés. L'information clé présentée dans les précédentes sections sur les avantages et les risques doit être reportée afin d'être intégrée à l'évaluation des avantages et des risques.
- Le contexte de l'utilisation du produit médicinal doit être pris en compte : la condition à traiter, à prévenir ou à diagnostiquer, sa gravité et la population à traiter.
- En ce qui concerne des avantages principaux, prendre en considération leur nature, leur importance clinique, leur durée et leur généralisabilité, ainsi que des données probantes sur leur efficacité potentielle chez des sujets n'ayant pas répondu à d'autres thérapies ni à des traitements de rechange. Prendre en considération l'ampleur de l'effet. Si l'avantage comporte des éléments individuels, ils doivent tous être pris en considération (par exemple, dans le cas de la thérapie pour l'arthrite : réduction des symptômes et inhibition de la progression radiographique des lésions articulaires).
- En ce qui concerne le risque, prendre en considération son importance clinique, par exemple la nature de la toxicité, la gravité, la fréquence, la prévisibilité, l'évitabilité, la réversibilité, l'incidence sur les patients et sa provenance ou non d'une utilisation non indiquée sur l'étiquette, d'une nouvelle utilisation ou d'une mauvaise utilisation.

- Les points forts, les points faibles et les incertitudes des données probantes doivent être pris en compte dans la formulation de l'évaluation des avantages et des risques. Décrire comment les incertitudes des avantages et des risques se répercutent sur l'évaluation. Les limites de l'évaluation doivent être abordées.

Fournir une explication claire de la méthodologie et du raisonnement utilisés pour établir l'évaluation des avantages et des risques :

- Les hypothèses, les facteurs et le jugement ou la pondération étayant les conclusions de l'évaluation des avantages et des risques doivent être clairs.
- Si une évaluation des avantages et des risques officielle et quantitative ou semi-quantitative est fournie, un sommaire des méthodes doit être inclus.

Les considérations économiques (rapport coût-efficacité, par exemple) ne doit pas figurer dans l'évaluation des avantages et des risques.

Lorsqu'il y a une nouvelle information importante ou qu'un RPEAR *ad hoc* a été demandé, une analyse détaillée des avantages et des risques est justifiée.

Inversement, lorsque peu de nouvelles informations deviennent disponibles pendant la période examinée, l'évaluation des avantages et des risques pourrait consister principalement en une évaluation des données d'innocuité mises à jour pendant la période.

3.19 Conclusions et mesures à prendre

Cette section doit fournir une conclusion sur les incidences de toute nouvelle information obtenue pendant la période examinée, en termes d'évaluation globale des avantages et des risques, pour chaque indication approuvée, ainsi que pour les sous-groupes pertinents, s'il y a lieu.

Selon l'évaluation des données d'innocuité cumulatives et l'analyse des avantages et des risques, le DAMM doit évaluer la nécessité d'apporter d'autres changements aux données de référence du produit et proposer des changements au besoin.

En outre et si nécessaire, la conclusion doit comprendre des propositions préliminaires pour optimiser ou évaluer plus en profondeur l'équilibre entre les avantages et les risques, aux fins d'une discussion approfondie avec les organismes de réglementation pertinents. Il peut s'agir de propositions d'activités supplémentaires d'atténuation des risques.

Il est aussi possible d'intégrer ces propositions dans le plan de gestion des risques, par exemple le plan de pharmacovigilance E2E ou le plan d'atténuation des risques, selon le cas.

Si les lois et réglementations régionales applicables l'exigent, le DAMM doit fournir dans une annexe destinée à une région l'information sur toute modification finale, en cours ou proposée à apporter à l'information nationale ou locale sur le produit autorisé.

3.20 Annexes du rapport périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)

Le RPEAR doit être accompagné des annexes suivantes, selon le cas, numérotées comme suit :

1. information de référence;
2. tableau de synthèse cumulatif des événements indésirables graves des essais cliniques et tableaux de synthèse périodiques et cumulatifs pendant la mise en marché;
3. résumé des signaux liés à l'innocuité sous forme de tableau (s'ils ne figurent pas dans le corps du rapport);
4. liste des études interventionnelles et non interventionnelles ayant pour objectif principal la surveillance de l'innocuité après l'autorisation de mise en marché;
5. liste des sources d'information utilisées pour préparer le RPEAR (si le DAMM le désire).

Le RPEAR peut aussi être accompagné d'annexes régionales, au besoin, qui satisferont les exigences nationales et régionales.

4. ANNEXES

Annexe A - Glossaire

Annexe B - Exemples de tableaux de synthèse

Annexe C - Exemple de résumé des signaux liés à l'innocuité sous forme de tableau, qui étaient en cours ou fermés pendant la période examinée

Annexe D - Liste des sections du RPEAR qui pourraient être utilisées dans d'autres documents réglementaires

Annexe E - Exemples de sources possibles d'information qui pourraient être utilisées pour la rédaction du RPEAR

Annexe F - Algorithme des signaux et des risques dans les sections du RPEAR

ANNEXE A - GLOSSAIRE

Lorsque cela était possible, le groupe de travail a employé les termes déjà utilisés dans d'autres lignes directrices de l'ICH ou des termes qui avaient auparavant été proposés par les groupes de travail du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS). En général, les définitions des termes qui ont déjà été décrits dans les documents de l'ICH ne sont pas répétées dans le glossaire à l'exception de ceux qui revêtent une importance particulière pour le RPEAR.

Entrée	Terme au glossaire	Source de définition	Définition et commentaire
1.	Date de mise en marché internationale (DIMM)	Ligne directrice E2C(R2) de l'International Conference on Harmonisation (ICH)	Date de la première autorisation de mise en marché pour tout produit contenant un quelconque ingrédient actif; cette date est donnée à toute entreprise dans le monde.
2.	Déclaration ou notification non sollicitée	Ligne directrice E2D de l'ICH	Communication non sollicitée transmise à une entreprise, à un organisme de réglementation ou à une autre organisation qui fait état de réactions indésirables chez un patient ayant reçu un ou plusieurs produits de santé, et qui n'émane pas d'une étude ou d'un système de collecte de données.
3.	Déclarations sollicitées	Ligne directrice E2D de l'ICH	Déclarations provenant de systèmes organisés de collecte de données, notamment les essais cliniques, les registres, les programmes d'utilisation après approbation chez les patients désignés, d'autres programmes de soutien du patient et de prise en charge de la maladie, les enquêtes menées auprès des patients et des fournisseurs de soins de santé ou la collecte de renseignements au sujet de l'efficacité du traitement ou de l'observance thérapeutique.
4.	Données de base de l'entreprise	Ligne directrice E2C(R2) de l'ICH	Document préparé par le d'une autorisation de mise en marché (DAMM) contenant, en plus de l'information sur l'innocuité, des renseignements relatifs aux indications, à la posologie, à la pharmacologie et d'autres renseignements sur le produit.

Entrée	Terme au glossaire	Source de définition	Définition et commentaire
5.	Essai clinique en cours	Ligne directrice E2F de l'ICH	Essai pour lequel les inscriptions ont commencé, qu'il soit en suspens ou que l'analyse soit complète, mais dont le rapport d'étude clinique final n'est pas disponible.
6.	Essai clinique terminé	Ligne directrice E2F de l'ICH	Essai clinique sur lequel un rapport d'étude clinique final est disponible.
7.	Information de base de l'entreprise sur l'innocuité	Ligne directrice E2C(R2) de l'ICH	Toute l'information pertinente sur l'innocuité contenue dans les données de base de l'entreprise, préparée par le DAMM et dont il a besoin pour être inscrit dans tous les pays où l'entreprise commercialise le médicament, excepté lorsque l'organisme de réglementation local exige spécifiquement une modification. Il s'agit de l'information de référence utilisée pour déterminer les inscrits et non inscrits à des fins de rapport périodique pour les produits commercialisés, mais non utilisée pour déterminer les prévus et imprévus pour les déclarations rapides.
8.	Information de référence sur l'innocuité	Ligne directrice E2C(R2) de l'ICH	Toute l'information de base pertinente sur l'innocuité contenue dans l'information de référence sur le produit (p.ex. les données de base de l'entreprise) préparée par le DAMM et dont il a besoin pour être inscrit dans tous les pays où l'entreprise commercialise le médicament, excepté lorsque l'organisme de réglementation local exige spécifiquement une modification. Il s'agit d'un sous-ensemble d'information contenu dans l'information de référence sur le produit du DAMM pour les rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR). Lorsque l'information de référence sur le produit est constituée des données de base de l'entreprise, l'information de référence sur l'innocuité est l'information de base de l'entreprise sur l'innocuité.

Entrée	Terme au glossaire	Source de définition	Définition et commentaire
9.	Information manquante importante	Ligne directrice E2C(R2) de l'ICH	Lacunes importantes en matière de connaissance relative à des problèmes d'innocuité particuliers ou à des populations qui utilisent le produit commercialisé.
10.	Médicament expérimental	Ligne directrice E2F de l'ICH	Dans la présente ligne directrice, le terme « médicament expérimental » désigne uniquement le produit expérimental qui fait l'objet d'une étude ou qui est en cours de développement. <i>Nota</i> : ce terme est plus spécifique que « produit médicinal expérimental », lequel englobe les agents de comparaison et les placebos.
11.	Problèmes d'innocuité	Ligne directrice E2C(R2) de l'ICH	Risque identifié important, risque potentiel important ou information importante manquante.
12.	Risque identifié	Ligne directrice E2F de l'ICH	<p>Événement inopportun au sujet duquel il existe des données probantes adéquates montrant qu'il est lié au produit médicinal concerné.</p> <p>Exemples de risques identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> réaction indésirable démontrée de façon adéquate dans des études non cliniques et confirmée par des données cliniques; réaction indésirable observée dans le cadre d'essais cliniques bien conçus ou d'études épidémiologiques pour laquelle l'ampleur de la différence avec le groupe de comparaison (placebo ou ingrédient actif), relativement à un paramètre d'intérêt, suggère un lien de causalité; réaction indésirable suggérée par un certain nombre de déclarations spontanées bien documentées où la causalité est bien étayée par un lien temporel et une plausibilité biologique, comme une réaction anaphylactique ou une réaction sur le site de l'application.

Entrée	Terme au glossaire	Source de définition	Définition et commentaire
13.	Risque identifié important; risque potentiel important	Ligne directrice E2C(R2) de l'ICH	Risque identifié ou potentiel pouvant avoir une incidence sur le profil risques-avantages du produit ou sur la santé publique. Ce qui constitue un risque important dépendra de plusieurs facteurs, notamment les répercussions sur la personne, la gravité du risque et les conséquences sur la santé publique. Normalement, tout risque qui serait vraisemblablement inclus dans la section de l'étiquetage portant sur les contradictions ou les mises en garde et précautions devrait être considéré comme important.
14.	Risque potentiel	Ligne directrice E2F de l'ICH	<p>Événement inopportun soupçonné d'être en lien avec le produit médicamenteux concerné, mais sans que ce lien ait été confirmé. Exemples de risques potentiels :</p> <ul style="list-style-type: none"> • problème d'innocuité non clinique qui n'a pas été observé ni résolu dans le cadre d'études cliniques; • événement indésirable observé dans le cadre d'essais cliniques ou d'études épidémiologiques pour lequel on a observé un niveau de différence, relativement au paramètre visé, avec le groupe de comparaison (placebo, ingrédient actif ou groupe non exposé) qui éveille des soupçons concernant un lien de causalité, sans être assez important pour le suggérer; • événement que l'on sait lié à d'autres produits de la même classe pharmacothérapeutique ou auquel on peut s'attendre d'après les propriétés du produit médicamenteux.

Entrée	Terme au glossaire	Source de définition	Définition et commentaire
15.	Signal	Ligne directrice E2C(R2) de l'ICH	Information issue d'une ou de plusieurs sources (dont les observations et les expériences) qui suggère une nouvelle association potentiellement causale ou un nouvel aspect d'une association connue entre une intervention et un événement ou un ensemble d'événements reliés, indésirables ou bénéfiques, dont la probabilité est estimée assez élevée pour justifier des mesures de vérification supplémentaires. Aux fins de la section 16.2 du RPEAR, « signal » fait référence aux effets indésirables.
16.	Signal en cours	Ligne directrice E2C(R2) de l'ICH	Signal qui est toujours en évaluation à la date de clôture des informations.
17.	Signal fermé	Ligne directrice E2C(R2) de l'ICH	Signal qui a fait l'objet d'une évaluation réalisée pendant la période examinée.
18.	Signal nouvellement identifié	Ligne directrice E2C(R2) de l'ICH	Signal identifié pour la première fois au cours de la période examinée incitant à des mesures ou à une évaluation future. Ce terme pourrait aussi s'appliquer à un signal fermé antérieurement pour lequel une nouvelle information devient disponible durant la période examinée et qui incite à des mesures ou à une évaluation supplémentaire.

ANNEXE B - EXEMPLES DE TABLEAUX DE SYNTHÈSE

Nota : les DAMM peuvent modifier ces exemples pour les besoins de situations particulières, s'il y a lieu.

Tableau 1 - Estimation pour l'intervalle d'exposition cumulative des sujets participants aux essais cliniques

Estimations de l'exposition cumulative des sujets, calculées d'après les données sur l'exposition réelle issues des essais cliniques terminés et les schémas d'inscription et de randomisation des essais en cours.

Traitement	Nombre de sujets
Produit médicinal	
Agent de comparaison	
Placebo	

Tableau 2 - Exposition cumulative des sujets au médicament expérimental dans les essais cliniques terminés, par âge et par sexe*

Tranche	Nombre de sujets		
	Hommes	Femmes	Total

* Données provenant des essais terminés en date du [date]

Tableau 3 - Exposition cumulative des sujets au médicament expérimental dans les essais cliniques terminés, par groupe racial*

Groupe racial	Nombre de sujets
Asiatique	
Noir	
Race blanche	
Autre	
Inconnu	
Total	

* Données provenant des essais terminés en date du [date]

Tableau 4 - Exposition cumulative dans le cadre de l'expérience de commercialisation

Indication	Sexe		Âge (années)				Dose (mg/jour)			Formulation		Région				
	Hommes	Femmes	2 à 16	>16 à 65	>65	Inconnu	< 40	□40	Inconnu	IV	Oral	É.-U.	Ja-pon	Me-xi-que	É.-U./Canada	Au-tre
Global																
Dépression																
Migraine																

Le tableau 4 comprend les données cumulatives obtenues de mois/jour/année à mois/jour/année.

Tableau 5 - Exposition périodique dans le cadre de l'expérience de commercialisation

Indication	Sexe		Âge (années)				Dose (mg/jour)			Formulation		Région				
	Hommes	Femmes	2 à 16	>16 à 65	>65	Inconnu	< 40	□40	Inconnu	IV	Oral	É.-U.	Ja-pon	Me-xi-que	É.-U./Canada	Au-tre
Dépression																
Migraine																

Le tableau 5 comprend les données périodiques obtenues de mois/jour/année à mois/jour/année.

Tableau 6 - Tableaux de synthèse cumulatifs des événements indésirables graves dans le cadre d'essais cliniques

<i>Classe par système et organe</i> Terme privilégié	Produit médicinal expérimental	À l'aveugle	Agent de comparaison actif	Placebo Enquêtes
<i>Enquêtes</i>				
Augmentation de l'alanine aminotransférase				
Augmentation de l'aspartate aminotransférase				
<i>Troubles du système nerveux</i>				
Syncope				
Céphalée				

Tableau 7 - Nombre de réactions indésirables par termes provenant de sources post-commercialisation

	Spontanées, incluant un organisme réglementaire et de la documentation					Études post-commercialisation non interventionnelles et rapports d'autres sources sollicitées*	
	Graves		Non graves		Totalement spontanées	Graves	
	Périodique	Cumulative	Périodique	Cumulative	Cumulative	Périodique	Cumulative
classe de système et organe (CSO) 1							
Terme privilégié du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)							
Terme privilégié du MedDRA							

Terme privilégié du MedDRA							
CSO 2							
Terme privilégié du MedDRA							
Terme privilégié du MedDRA							
Terme privilégié du MedDRA							
Terme privilégié du MedDRA							

*Les essais cliniques interventionnels ne sont pas inclus.

ANNEXE C - EXEMPLE DE TABLEAU DE SYNTHÈSE DES SIGNAUX LIÉS À L'INNOCUITÉ EN COURS OU FERMÉS PENDANT LA PÉRIODE EXAMINÉE

Période examinée: JJ-MMM-AAAA à JJ-MMM-AAAA

Terme décrivant le signal	Date de la détection	État (en cours, fermé)	Date de la fermeture (pour les signaux fermés)	Source du signal	Raison de l'évaluation et résumé des données principales	Méthode d'évaluation du signal	Mesures prises ou planifiées
accident vasculaire cérébral (AVC)	Mois/an	En cours	Mois/an	Méta-analyse (essais publiés)	Augmentation statistique importante de la fréquence	Révision de la méta-analyse et des données disponibles	En attente
syndrome de Stevens-Johnson (SJS)	Mois/an	Fermé	Mois/an	Déclaration spontanée de cas et déclaration d'un cas dans un essai de phase IV.	Déjà une éruption cutanée et un risque identifié. Le SJS n'a pas été déclaré dans les essais antérieurs à l'autorisation. Quatre déclarations apparemment sans facteurs de confusion à l'intérieur de six mois de l'approbation; temps du début plausible.	Suivi des déclarations ciblées avec visite du site à un hôpital. Examen complet des cas par un dermatologue du d'une autorisation de mise en marché (DAMM) et recherches documentaires.	Information de référence sur l'innocuité mise à jour avec une mise en garde et précaution. Avis transmis aux oncologues Sondage sur l'efficacité réelle planifié six mois après l'avis Mise à jour du PGR.

Notes explicatives

- **Terme décrivant le signal**

Nom descriptif court désignant un concept médical pour le signal. La description peut évoluer et être affinée une fois le signal évalué. Le concept et la portée peuvent ou non être limité aux termes spécifiques du MedDRA, selon la source du signal.

- **Date de la détection (mois/année)**

Mois et année au cours desquels le DAMM a été informé du signal.

- **État**

En cours : le signal est en cours d'évaluation à la date de clôture des informations du RPEAR. Une date anticipée d'achèvement est fournie si elle est connue.

Fermé : un signal dont l'évaluation était achevée avant la date de clôture des informations du RPEAR.

Nota : un nouveau signal dont le DAMM a été informé durant la période examinée peut être classé fermé ou en cours selon l'état de l'évaluation du signal à la date de clôture des informations du RPEAR.

- **Date de la fermeture (mois/année)**

Mois et année au cours desquels l'évaluation du signal a été terminée.

- **Source du signal**

Source de données ou d'information de laquelle le signal est issu. Parmi les exemples, sans toutefois s'y limiter, mentionnons les déclarations spontanées d'événements indésirables, les données des essais cliniques, la documentation scientifique, les résultats d'études non cliniques ou les demandes d'information ou requêtes d'un organisme de réglementation.

- **Motif de l'évaluation**

Un résumé succinct des données principales et de la justification d'une évaluation supplémentaire.

- **Mesures prises ou planifiées**

Établit qu'une mesure spécifique a ou n'a pas été prise ou si une telle mesure est planifiée relativement à tous les signaux fermés qui ont été classés risques potentiels ou identifiés. Si des mesures supplémentaires sont prises à l'égard de signaux nouveaux ou déjà identifiés par une évaluation à la date de clôture des informations, elles devraient être énumérées. Sinon, veuillez laisser un blanc pour les signaux en cours.

**ANNEXE D - LISTE DES SECTIONS DU RPEAR QUI POURRAIENT ÊTRE
UTILISÉES DANS D'AUTRES DOCUMENTS RÉGLEMENTAIRES**

		Module qui pourrait être aussi dans
1	Introduction	
2	Situation des approbations de mise en marché dans le monde	E2F
3	Actions prises pour des raisons d'innocuité durant la période examinée	Parties pouvant être communes à E2E et E2F
4	Modifications apportées à l'information de référence sur l'innocuité	
5	Estimation de l'exposition et des modèles d'utilisation	
5,1	Exposition cumulative des sujets participant aux essais cliniques	E2E et E2F
5,2	Exposition cumulative et de la période examinée des patients dans le cadre de l'expérience de commercialisation	E2E et E2F (cumulative seulement)
6	Données des tableaux de synthèse	
6,1	Information de référence	
6,2	Données des tableaux de synthèse des événements indésirables graves issus des essais cliniques	E2F
6,3	Tableaux de synthèse cumulatifs et périodiques de sources de données postérieures à la commercialisation	
7	Résumés des résultats significatifs provenant des essais cliniques effectués durant la période examinée	
7,1	Essais cliniques terminés	E2F
7,2	Essais cliniques en cours	E2F
7,3	Suivi à long terme	E2F
7,4	Autres usages thérapeutiques du produit médicinal	E2F
7,5	Nouvelles données sur l'innocuité en relation avec des associations	E2F

	médicamenteuses	
8	Résultats provenant d'études non interventionnelles	E2F
9	Information provenant d'autres essais cliniques et d'autres sources	E2F
10	Données non cliniques	E2F
11	Documentation	E2F
12	Autres rapports périodiques	
13	Manque d'efficacité dans le cadre des essais cliniques contrôlés	E2F
14	Information de dernière minute	E2F si le rapport couvre la même période et est présenté en même temps
15	Aperçu des signaux : nouveau, en cours, fermé	
16	Évaluation des signaux et des risques	
16.1	Résumé des problèmes d'innocuité	
16.2	Évaluation du signal	
16.3	Évaluation des risques et de la nouvelle information	
16.4	Caractérisation des risques	
16.5	Efficacité réelle de l'atténuation des risques (le cas échéant)	
17	Évaluation des avantages	
17.1	Information de base importante sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle	
17.2	Nouvelle information sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle	
17.3	Caractérisation des avantages	
18	Analyse intégrée des avantages et des risques pour les indications approuvées	

18.1	Contexte risques-avantages — Besoins médicaux et solutions de rechange importantes	
18.2	Évaluation de l'analyse des avantages et des risques	
19	Conclusions et mesures à prendre	E2F
20	Annexes du RPEAR	

ANNEXE E. - EXEMPLES DE SOURCES POSSIBLES D'INFORMATION QUI POURRAIENT ÊTRE UTILISÉES POUR LA RÉDACTION DU RAPPORT PÉRIODIQUES D'ÉVALUATION DES AVANTAGES ET DES RISQUES (RPEAR)

Cette liste ne se veut pas entièrement inclusive. Le DAMM peut utiliser des sources de données additionnelles pour présenter des données sur l'innocuité, l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle dans le RPEAR et pour évaluer le profil risques-avantages, selon ce qui convient au produit compte tenu de ses avantages, de ses risques connus et des ses risques nouveaux importants (voir aussi la section 1.3 de l'introduction « Champ d'application du RPEAR portant sur les sources d'information disponible »).

Exemples de sources d'information potentiellement pertinente à l'évaluation des avantages et des risques qui, le cas échéant, devraient être utilisées pour préparer le RPEAR, incluant, mais étant non limité à :

- études non cliniques;
- études cliniques, y compris des recherches liées aux indications ou aux populations non approuvées;
- déclarations spontanées (p. ex. sur la base de données relatives à l'innocuité du DAMM);
- sites Web appuyés par un DAMM (pour obtenir des renseignements supplémentaires, voir la ligne directrice E2D de l'ICH, gestion des données cliniques sur l'innocuité après approbation : définitions et normes relatives à la déclaration rapide);
- études d'observation, comme les registres;
- données sur l'utilisation des produits et information sur l'utilisation d'un médicament;
- documents scientifiques publiés ou comptes rendus de résumés, notamment l'information présentée à des réunions scientifiques;
- manuscrits non publiés;
- systèmes de surveillance active (p. ex. sites sentinelles);
- examens systématiques et méta-analyses;
- information issue de partenaires en matière d'homologation, d'autres promoteurs ou d'universités, de réseaux de recherches;
- programmes d'appui aux patients;
- enquêtes sur la qualité des produits;
- information émanant des organismes de réglementation.

**ANNEXE F - ALGORITHME DES SIGNAUX ET DES RISQUES DANS LES SECTIONS
DU RAPPORT PÉRIODIQUES D'ÉVALUATION DES AVANTAGES ET DES RISQUES
(RPEAR)**

