

## Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 8 juillet 2021

Par

Kélian Beyrand

Né le 6 mars 1993 à Limoges

**Mise à jour harmonisée de données de pharmacovigilance selon la procédure "Worksharing" - Le cas de la rubrique 4.8 des RCPs de Navelbine®.**

Thèse dirigée par Marylène Viana et Nathalie Gyselink

Examineurs :

M. Serge Battu, Professeur, Laboratoire de Chimie analytique, Université de Limoges, Juge

M. Nicolas Picard, Professeur, Laboratoire de Pharmacologie, Université de Limoges, Juge

Mme Marylène Viana, Professeur, Laboratoire de Pharmacie Galénique, Université de Limoges, Présidente

Mme Nathalie Gyselink, Docteur en Pharmacie, Responsable Affaires Réglementaires, Laboratoires Pierre Fabre, Juge





## Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 8 juillet 2021

Par Kélian Beyrand

Né(e) le 6 mars 1993 à Limoges

**Mise à jour harmonisée de données de pharmacovigilance selon la procédure "Worksharing" - Le cas de la rubrique 4.8 des RCPs de Navelbine®.**

Thèse dirigée par Marylène Viana et Nathalie Gyselink

Examineurs :

M. Serge Battu, Professeur, Laboratoire de Chimie analytique, Université de Limoges, Juge

M. Nicolas Picard, Professeur, Laboratoire de Pharmacologie, Université de Limoges, Juge

Mme Marylène Viana, Professeur, Laboratoire de Pharmacie Galénique, Université de Limoges, Présidente

Mme Nathalie Gyselink, Docteur en Pharmacie, Responsable Affaires Réglementaires, Laboratoires Pierre Fabre, Juge

## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> octobre 2020

### DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

### VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

### ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>JOST</b> Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>BÉGAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>CHEMIN</b> Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>CLÉDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>COOK-MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DELEBASSÉE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FABRE</b> Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LAVERDET</b> Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>LAWSON</b> Roland	PHARMACOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>PASCAUD-MATHIEU</b> Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

<b>AUDITEAU</b> Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
<b>MARCHAND</b> Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

**ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :**

<b>HEGARTY</b> Andrew	CHARGÉ DE COURS
<b>VERCELLIN</b> Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

## Remerciements

---

Cette thèse est l'aboutissement de 6 années d'études intenses (et amusantes) remplie de rencontres et d'apprentissage divers et variés. Sa rédaction aura pris son temps mais elle conclut un cycle et en amorce un autre. Mes études et mon développement personnel n'auraient pas suivi le même parcours sans les personnes que je souhaite remercier.

Je remercie donc, dans le désordre (contrairement à ce que devrait exiger la rigueur réglementaire) :

Madame Marylène Viana, qui a accepté d'être co-directrice de cette thèse, malgré le nombre restreint d'étudiants issus de la faculté de Limoges choisissant la voie réglementaire.

Madame Nathalie Gyselinck, qui a également accepté d'être co-directrice de cette thèse suite à mon premier emploi.

Le jury pour son aimable participation.

Les équipes pédagogiques de la faculté de pharmacie de Limoges ainsi que du Master 2 SJEMPS de la faculté de pharmacie de Bordeaux.

L'équipe DP3 de l'ANSM de 2016, qui m'a mis le pied à l'étrier des affaires réglementaires.

Les Affaires Réglementaires des laboratoires Pierre Fabre et tous les experts avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui m'ont appris à travailler efficacement, dans la bonne humeur et avec pragmatisme.

Les Affaires Réglementaires des laboratoires Boehringer Ingelheim avec qui je débute une nouvelle aventure et qui n'y sont pas pour rien dans la finalisation de cette thèse.

Mes amis, rencontrés pendant mes études et avant et que j'ai toujours plaisir à revoir.

Les « Animaux », rencontrés lors du M2 à Bordeaux, avec qui, je l'espère je vieillirai sereinement, toujours heureux lors de nos (verres, repas, soirées) rencontres.

Angèle et Mathilde, amies de longues dates (verres, repas, soirées – encore).

Baptiste et Florine, mes partenaires de la filière industrie, toujours au rendez-vous pour un bon tartare parisien.

Lola, rencontrée dès la première année, amie et partenaire de cours et de soirées que j'ai grand plaisir à revoir à chaque fois.

Ma famille et plus particulièrement mes parents, à qui je dois la majorité de mon évolution et développement personnel à ce jour. On retiendra principalement l'utilisation permanente et exagérée du second degré qui est essentiel à une vie heureuse.

Mon frère, qui, probablement sans le savoir, au-delà d'être un élément important de ma vie, a contribué à l'initiation de ces études via sa participation à des parties de jeux vidéos pendant mes révisions de PACES et jusqu'à aujourd'hui.

Enfin, je remercie la partenaire et amour de ma vie, Laure, sans qui je n'aurais pas pris les mêmes embranchements de ma vie.

Je souhaite conclure ces remerciements par une citation d'un livre qui me tient à cœur :

*« La veine, c'est quelque chose qui ne se ressemble jamais deux fois de suite. Bien malin qui la reconnaît » - Le vieil homme et la mer - Ernest Hemingway*

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

Introduction.....	15
I. Navelbine®.....	16
I.1. Laboratoire titulaire : Pierre Fabre Médicament.....	16
I.2. Le médicament : Navelbine®.....	17
I.2.1. Développement.....	17
I.2.1.1. Historique : la Pervenche de Madagascar.....	17
I.2.1.2. Développement : le partenariat public-privé.....	20
I.2.2. Propriétés chimiques et pharmaceutiques.....	20
I.2.2.1. Substance active.....	20
I.2.2.2. Indication.....	21
I.2.2.3. Mécanisme d'action.....	21
I.2.2.4. Place dans la stratégie thérapeutique : cas de la France.....	24
I.2.2.4.1. Avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé.....	24
I.2.2.4.2. Dans le cancer du poumon non à petites cellules.....	25
I.2.2.4.3. Dans le cancer du sein métastatique.....	26
I.2.2.4.4. Prix et remboursement en France.....	26
II. Premier PSUR au nouveau format Navelbine®.....	28
II.1. Cadre réglementaire du PSUR.....	28
II.1.1. Définition.....	28
II.1.2. Objectif.....	29
II.1.3. Fréquence et contenu du PSUR.....	29
II.1.3.1. Fréquence et DLP.....	29
II.1.3.2. Contenu.....	30
II.1.4. Procédure d'évaluation.....	31
II.1.4.1. Soumission.....	31
II.1.4.2. Evaluation.....	31
II.1.4.3. Conclusions et actions.....	34
II.1.5. Evolution de la réglementation : l'impact du règlement d'exécution n°520/2012/CE.....	35
II.2. Le PSUR au nouveau format de Navelbine®.....	37
II.2.1. Soumission.....	37
II.2.2. Conclusion du PSUSA.....	38
II.2.2.1. Recommandation du PRAC.....	39
II.2.2.2. Position du CMDh.....	40
III. Demande de modification d'AMM en Procédure « Worksharing ».....	42
III.1. Cadre réglementaire européen des demandes de modification d'AMM.....	42
III.1.1. Structure du dossier d'AMM.....	42
III.1.2. Les demandes de modification d'AMM.....	43
III.1.2.1. Demande de modification.....	43
III.1.2.1.1. Catégories de modifications.....	44
III.1.2.1.2. Grouping.....	45
III.1.2.1.3. « Worksharing ».....	45
III.1.2.1.4. Positionnement.....	45
III.2. Cadre réglementaire du « Worksharing ».....	46
III.2.1. Réglementation et calendrier.....	47
III.2.1.1. Textes de références.....	47
III.2.1.2. Procédure.....	47
III.2.1.2.1. Activités pré-soumission.....	47
III.2.1.2.2. Préparation du dossier et soumission.....	49
III.2.1.2.3. Evaluation.....	50
III.2.1.2.4. Finalisation - Opinion finale.....	52
III.2.2. Utilisation de la procédure « Worksharing » par les laboratoires.....	53
III.2.3. Avantages et inconvénients de la procédure « Worksharing ».....	56
III.3. Mise en application pour Navelbine®.....	57
III.3.1. Etat des lieux.....	57
III.3.2. Stratégie réglementaire.....	63
III.3.2.1. Les recommandations pour la préparation du dossier.....	63
III.3.2.2. Positionnement de la demande de modification.....	64

III.3.3. Constitution du dossier .....	65
III.3.4. Calendrier de la procédure .....	67
III.3.5. Issue de la procédure .....	68
III.3.6. Stratégie alternative.....	79
Conclusion.....	81
Références bibliographiques .....	83
Annexes .....	89
Serment De Galien .....	112

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Pervenche de Madagascar .....	17
Figure 2 : Carl von Linné - Gravure d'après une peinture de Roslin .....	18
Figure 3 : Georges Don - Illustration .....	18
Figure 4 : Pierre Potier .....	19
Figure 5 : Mode d'action de différents anticancéreux.....	22
Figure 6 : Mode d'action des poisons du fuseau .....	23
Figure 7 : Les phases de la mitose .....	23
Figure 8 : Prise en charge du carcinome non épidermoïde métastatique.....	25
Figure 9 : Prise en charge du cancer du sein métastatique – recommandation Vidal .....	26
Figure 10 : Organigramme du PSUSA conformément aux GVP Module VII .....	33
Figure 11 : Recommandation du PRAC publiée le 11/01/2018 concernant le PSUSA n°00003124/201704 .....	39
Figure 12 : Position du CMDh publiée le 24/01/2018 concernant le PSUSA n°00003124/201704.....	40
Figure 13 : Triangle du CTD.....	42
Figure 14 : Calendrier d'évaluation d'une procédure « Worksharing » .....	51
Figure 15 : Nombre de demandes de modifications « Worksharing » en nombre et par année – Rapports annuels du CMDh .....	54
Figure 16 : Nombre de demandes de modifications « Worksharing » en pourcentage et par année – Rapports annuels du CMDh .....	54
Figure 17 : Proportion de chaque type de demande de modifications par année – Rapports annuels du CMDh .....	55
Figure 18 : Evolution en Proportion (%) des demandes de modifications par type et par année – Rapports annuels du CMDh .....	55
Figure 19 : Bilan avantages et inconvénients de la procédure « Worksharing » .....	57
Figure 20 : Extrait du « <i>Variation Guideline</i> » - classification .....	64
Figure 21 : Extrait du « <i>Variation Guideline</i> » - C.I.4.....	64
Figure 22 : Extrait des minutes du meeting du CMDh de Novembre 2018 .....	66

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Calendrier d'évaluation des PSURs .....	38
Tableau 2 : Exemples de différences entre les RCPs des deux formes pharmaceutiques de Navelbine® en date de 2017 .....	59
Tableau 3 : Comparaison des RCPs des deux formes pharmaceutiques de Navelbine® en date de 2019 .....	69

## Liste des abréviations

Abréviation	Terme complet
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ANVAR	Agence Nationale de Valorisation de la Recherche
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
CCDS	Company Core Data Sheet
CE	Commission Européenne
CMDh	Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Human (Groupe de coordination pour les MRP et DCP)
CMS	Concerned Member State (Etat membre concerné)
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COV	Clinical Overview
Non-COV	Non-Clinical Overview
CTD	Common Technical Document
DCI	Dénomination Commune Internationale
DCP	DeCentralised Procedure (Procédure Décentralisée)
DLP	Data Lock-Point
DPP/DAV	Dossier Permanent du Plasma/Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant
EMA	European Medicine Agency (Agence Européenne du Médicament)
EURD	European Union Reference Date
FDA	Food And Drug Administration
FVAR	Final Variation Assessment Report (Rapport final d'évaluation)

GVP	Good Vigilance Practices (Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance)
ICH	International Conference for Harmonisation
InCA	Institut National du Cancer
LMS	Lead Member State (Etat membre coordinateur)
MAH	Marketing Authorisation Holder (Titulaire d'AMM)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MRP	Mutual Recognition Procedure (Procédure de Reconnaissance Mutuelle)
PBRER	Periodic Benefit-Risk Assessment Report
PMDA	Pharmaceutical and medical Devices Agency
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSRPH	Potential Serious Risk for Public Health (Question majeure de santé publique)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PSUSA	PSUR Single Assessment
PVAR	Preliminary Variation Assessment Report (Rapport d'évaluation préliminaire)
QOS	Quality Overall Summary
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RFI	Request for Further Information (Questions)
SOC	System Organ-Class
UE	Union Européenne

## Introduction

---

L'un des objectifs de la création de la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier, créée en avril 1951 était de favoriser l'économie dans un contexte de sortie de la Seconde Guerre Mondiale. Cet objectif a pris de l'ampleur avec l'intégration d'Etats membres de plus en plus nombreux. S'en est alors suivi un objectif d'harmonisation des réglementations au sein de l'espace économique. La Directive 2001/83/CE<sup>1</sup>, également surnommée « directive du médicament » s'inscrit dans cet objectif d'harmonisation et marque un tournant dans la réglementation du médicament au sein de l'Europe.

Dès lors, de nombreuses directives viennent consolider la « directive du médicament » et de nouvelles réglementations et directives viennent renforcer la cadre réglementaire du médicament en Europe. Chaque nouvelle réglementation européenne vient alors renforcer l'harmonisation du médicament au sein de l'Europe et les impacts de ces dernières sont à chaque fois plus importants et peuvent parfois changer la perspective par laquelle les réglementations précédentes sont abordées.

Le changement de réglementation en pharmacovigilance concernant les PSURs (Règlement d'exécution n° 520/2012 de la Commission Européenne<sup>2</sup>) fait partie de ces changements dont les impacts peuvent être plus conséquents que leur simple champ d'application et peuvent entraîner des actions réglementaires de grande ampleur.

Ces actions réglementaires seront présentées à travers le prisme d'un produit concerné par le changement de réglementation sur les PSURs : Navelbine<sup>®</sup> dont le titulaire d'AMM (MAH) est Pierre Fabre Médicament.

Les AMM des médicaments étant de plus en plus anciennes, les chemins pris par les différents dossiers au cours de leur cycle de vie ont parfois dévié les uns des autres suivant les pays évaluateurs. Les produits « matures », même si le recul de pharmacovigilance sur leur sécurité d'utilisation les maintient parfois en tant qu'incontournables des stratégies thérapeutiques actuelles, ont parfois des écarts entre leurs diverses AMM dans de nombreux pays et nécessitent souvent d'être harmonisés entre eux.

Après une présentation du médicament Navelbine<sup>®</sup> et de son titulaire Pierre Fabre Médicament, le changement de réglementation en pharmacovigilance concernant les PSUR sera abordé en théorie d'abord, puis en pratique pour le PSUR de Navelbine<sup>®</sup>. Enfin, le processus de demande de modification, en procédure « Worksharing » sera décrit et concrétisé par les actions réglementaires entreprises pour Navelbine<sup>®</sup> afin de répondre au changement de réglementation et aux demandes des autorités compétentes.

---

<sup>1</sup> COMMISSION EUROPEENNE. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

<sup>2</sup> COMMISSION EUROPEENNE. RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) No 520/2012 DE LA COMMISSION du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil. JO L 159 du 20.06.2012, p. 5.

## I. Navelbine®

---

### I.1. Laboratoire titulaire : Pierre Fabre Médicament<sup>3</sup>

L'histoire des Laboratoires Pierre Fabre commence en 1962 lorsque M. Pierre Fabre, pharmacien d'officine à Castres, les fonde suite au succès commercial du Cyclo 3<sup>®</sup>, un veinotonique. S'ensuivent en 1965 le lancement de l'activité dermo-cosmétique avec le rachat de la marque Klorane, en 1968 l'ouverture du premier centre de recherche à Péraudel et en 1969 l'ouverture du site de production de Soual.

Dans les années 1970, la première filiale est ouverte et se situe en Espagne puis suivront les ouvertures des filiales en Suisse et en Italie en 1973. L'activité dermo-cosmétique se renforce avec l'acquisition de la marque Ducray et l'achat de la station thermale d'Avène-les-Bains. En 1978, la marque Galénic est lancée et en 1979, Pierre Fabre acquiert René Furterer.

L'activité dermo-cosmétique s'est ensuite constamment développée avec :

- Le lancement d'A-Derma en 1982 ;
- Le lancement de la marque Eau Thermale Avène en 1990 ;
- La création de l'institut Klorane en 1994 ;
- La création de Pierre Fabre Dermatologie en 1996 ;
- Le rachat de la marque Darrow au Brésil en 2006 ;
- La mise en place de la technologie D.E.F.I pour la stérilité des produits cosmétiques en 2008.

Pierre Fabre Dermo-Cosmétique possède aujourd'hui 8 marques dont une réservée aux produits éthiques : Pierre Fabre Dermatologie.

L'activité « médicament » se développe également, avec souvent des principes actifs issus ou dérivés des plantes :

- Lancement de Permixon<sup>®</sup> (extrait végétal de *Serenoa repens*) en 1982 ;
- Lancement de Plantes et Médecines, futur Naturactive en 1988
- Création de Pierre Fabre Oncologie et lancement de Navelbine<sup>®</sup> en 1989 ;
- Lancement de Nicopatch<sup>®</sup> en 1992 ;
- Lancement d'Ixel<sup>®</sup> en 1997 ;
- Lancement de Javlor<sup>®</sup> (anti-cancéreux dérivé de la pervenche de Madagascar) en 2009 ;
- L'obtention de l'AMM par procédure centralisée pour Hemangirol<sup>®</sup> en 2014 ;
- Signature d'un partenariat pour le développement et la commercialisation au plan mondial de deux molécules en oncologie, appartenant à ARRAY : le binimetinib et l'encorafenib en 2015.

---

<sup>3</sup> PIERRE FABRE. Notre Histoire. Disponible sur : <https://www.pierre-fabre.com/fr/notre-groupe/notre-histoire> (Consulté le 30/09/2020)

- L'obtention de l'AMM par procédure centralisée pour le binimetinib et l'encorafenib en 2018.

Aujourd'hui les laboratoires Pierre Fabre regroupent 11 000 collaborateurs et comptent 47 filiales dans le monde. Les revenus sont de 2,3 milliards d'euros dont 36 % en France sur l'année 2018.

## I.2. Le médicament : Navelbine®

Navelbine® a été enregistrée pour la première fois en France en 1989<sup>4,5</sup>. D'abord enregistré sous sa forme injectable, elle a fait ensuite l'objet d'un développement et d'enregistrements en Europe pour la forme capsule molle durant les années 2000. Navelbine® a, à ce jour, des AMM dans plus de 25 pays au sein de l'Europe et un total de 112 AMMs à travers le monde<sup>6</sup>.

### I.2.1. Développement

#### I.2.1.1. Historique : la Pervenche de Madagascar

L'histoire de Navelbine® commence par la découverte de l'utilisation de la Pervenche de Madagascar (cf. Figure 1 : Pervenche de Madagascar)<sup>7</sup> dont les feuilles sont utilisées comme antidiabétique dans la médecine traditionnelle depuis le XVII<sup>ème</sup> siècle.



Figure 1 : Pervenche de Madagascar

<sup>4</sup> EMA. List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs> (Consulté le 30/09/2020)

<sup>5</sup> ANSM. Extrait - Liste des documents de référence - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68184425> (Consulté le 30/09/2020).

<sup>6</sup> PIERRE FABRE. Nos réponses thérapeutiques. Disponible sur : <https://www.pierre-fabre.com/fr/nos-marques/soigner-le-cancer/nos-reponses-therapeutiques> (Consulté le 30/09/2020)

<sup>7</sup> CURTIS'S BOTANICAL MAGAZINE. Madagascar Periwinkle or Vinca (Cathartus roseus). Volume 7 Plate No. 248.

La Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) est originaire de l'île de Madagascar. Cette plante est cultivée dans de nombreuses régions tropicales et subtropicales. Il s'agit d'une plante herbacée de la famille des Apocynacées. Son feuillage est persistant et sa floraison a lieu de mai à octobre<sup>8</sup>.

Comme c'est le cas pour de nombreuses espèces de plantes, la Pervenche de Madagascar a été décrite par le célèbre Carl von Linné (naturaliste suédois) en 1759 (cf. Figure 2 : Carl von Linné - Gravure d'après une peinture de Roslin). Il lui donna comme nom initial de *Vinca rosea*. C'est Georges Don (botaniste écossais) qui reclasse la Pervenche de Madagascar dans le genre *Catharanthus* (cf. Figure 3 : Georges Don - Illustration).



Figure 2 : Carl von Linné - Gravure d'après une peinture de Roslin<sup>9</sup>



Figure 3 : Georges Don - Illustration<sup>10</sup>

---

<sup>8</sup> CLAUDE SASTRE, ANNE BREUIL. *Plantes, milieux et paysages des Antilles françaises*. Mèze, Biotope, coll. Parthénope, 2007.

<sup>9</sup> PH. CHARMET. *Carl von Linné, naturaliste et médecin suédois. Gravure d'après une peinture de Roslin*. Institut Tessin, Paris.

<sup>10</sup> BRITISH LIBRARY BOARD. *Georges Don*. Disponible sur : <https://rbg-web2.rbge.org.uk/bbs/Activities/field%20bryology/FB100/FB100%20Bygone%20Don.pdf> (Consulté le 30/09/2020).

Malgré son utilisation en médecine traditionnelle depuis le XVII<sup>ème</sup> siècle, ce n'est que dans les années 1950 que l'on découvre le vrai potentiel de la Pervenche de Madagascar. En effet, Robert Laing Noble, de l'Université d'Ontario Ouest, découvre en 1952 que la Pervenche de Madagascar n'a que peu ou pas d'effets sur la glycémie (et que son utilisation comme antidiabétique n'est pas justifiée) mais il découvre que la plante a des effets sur le nombre de globules blancs ainsi que sur la moelle osseuse<sup>11,12</sup>.

En 1954, Charles T. Beer, spécialiste en chimie organique, aide Robert Noble à isoler et caractériser un alcaloïde issu des feuilles de la Pervenche de Madagascar : la vinblastine. Un autre alcaloïde est extrait, il s'agit de la vincristine. Les alcaloïdes de cette famille sont alors nommés vinca-alcaloïdes. L'équipe de Noble s'associe avec les laboratoires Eli Lilly ce qui leur permet de commercialiser durant les années 1960 deux anti-cancéreux :

- Velbe<sup>®</sup> : dont la substance active est la vinblastine.
- Oncovin<sup>®</sup> : dont la substance active est la vincristine.

Toutefois, le rendement de l'extraction de ces molécules des feuilles de Pervenche de Madagascar est assez faible. Une synthèse chimique est alors envisagée et mène à la synthèse de la nor-anhydrovinblastine par l'équipe de Pierre Potier du CNRS.



Figure 4 : Pierre Potier<sup>13</sup>

---

<sup>11</sup> WRIGHT JR JR. Almost famous: E. Clark Noble, the common thread in the discovery of insulin and vinblastine. Canadian Medical Association. Journal, vol. 167, no 12, 2002, p. 1391-6. Disponible sur : <https://www.cmaj.ca/content/167/12/1391.long> (Consulté le 30/09/2020)

<sup>12</sup> DANIEL GUÉNARD, FRANÇOISE GUÉRITTE, PIERRE POTIER. Produits naturels anticancéreux La Navelbine<sup>®</sup> et le Taxotère<sup>®</sup>. L'Actualité chimique n°265 Avril-Mai 2003, p. 89-92.

<sup>13</sup> LAURENCE MEDARD. *Pierre Pottier*. CNRS Photothèque. Disponible sur : <http://www.cnrs.fr/fr/personne/pierre-potier> (Consulté le 30/09/2020)

### I.2.1.2. Développement : le partenariat public-privé

La synthèse chimique de la nor-anhydrovinblastine est une hémisynthèse :

- Le couplage de la catharantine et de la vindoline permet de synthétiser d'abord l'anhydrovinblastine (cf. Synthèse chimique des vinca-alcaloïdes). La catharantine et la vindoline sont présentes en plus grande quantité dans les feuilles de *Catharantus roseus* que les autres alcaloïdes, rendant donc l'exploitation plus rentable que l'extraction directe de vinblastine. Cette étape correspond à deux réactions : la réaction de Polonovski-Potier et une réduction.
- L'anhydrovinblastine subit alors 3 étapes de synthèse supplémentaires pour devenir la nor-anhydrovinblastine<sup>14</sup>.

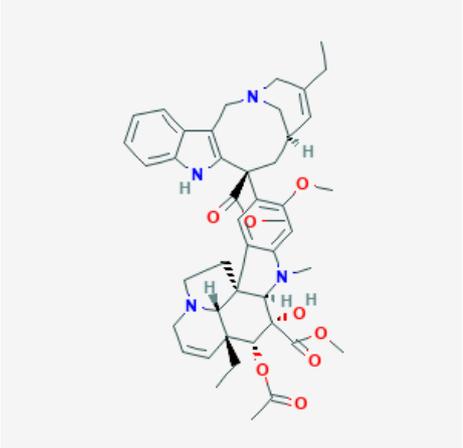
Pierre Potier souhaite alors développer industriellement la molécule et s'adresse à plusieurs laboratoires. L'Agence Nationale de Valorisation de la Recherche (ANVAR) soutient Pierre Potier et un partenariat se noue alors avec les laboratoires Pierre Fabre. La nor-5'-anhydrovinblastine devient alors la vinorelbine<sup>15</sup>.

Grace à la collaboration entre le CNRS et Pierre Fabre, un programme de développement préclinique et clinique de la Navelbine® démarre alors avec pour objectif l'obtention d'AMMs. La première AMM de Navelbine® (forme injectable) est ainsi obtenue en France en 1989<sup>16</sup>.

### I.2.2. Propriétés chimiques et pharmaceutiques

#### I.2.2.1. Substance active

La substance active de Navelbine® est la vinorelbine<sup>17</sup> (cf. Synthèse chimique des vinca-alcaloïdes) :

 The image shows the chemical structure of Vinorelbine, a complex pentacyclic alkaloid. It features a central indole ring system fused with a hexahydroindole and a piperidine ring, and a didehydroaspidospermidine moiety. The structure is highly substituted with various functional groups including methoxy, acetyloxy, and methyl groups, and a carboxylate group.	<p>Formule brute :</p> $C_{45}H_{54}N_4O_8$ <p>Formule complète :</p> <p>Methyl(2b,3b,4b,5a,12b,19a)-4-(acetyloxy)-15-[(6R,8S)-4-ethyl-8-(methoxycarbonyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2,6-methanoazecino[4,3-b]indol-8-yl]-3-hydroxy-16-methoxy-1-methyl-6,7-didehydroaspidospermidine-3-carboxylate</p> <p>Code ATC :</p> <p>L01CA04</p>
--	--

<sup>14</sup> PubChem. Vinorelbine. Disponible sur :

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/7665#section=Manufacturers> (Consulté le 30/09/2020)

<sup>15</sup> MURIEL LE ROUX, FRANÇOISE GUÉRITTE. La Navelbine® et le Taxotère®, histoires de sciences. ISTE Editions, Collection Chimie moléculaire, verte, médicinale et pharmaceutique, 222 p.

<sup>16</sup> DANIEL GUÉNARD, FRANÇOISE GUÉRITTE, PIERRE POTIER. Produits naturels anticancéreux La Navelbine® et le Taxotère®. L'Actualité chimique n°265 Avril-Mai 2003, p. 89-92.

<sup>17</sup> PubChem. Vinorelbine. Disponible sur :

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/7665#section=Manufacturers> (Consulté le 30/09/2020)

### I.2.2.2. Indication

Navelbine® en France est indiquée<sup>18</sup> dans :

- Cancer du poumon non à petites cellules,
- Cancer du sein métastatique.

Ces indications sont également autorisées dans tous les pays où Navelbine® est commercialisée<sup>19</sup>.

### I.2.2.3. Mécanisme d'action

La vinorelbine est un antinéoplasique cytotoxique, de la famille des vinca-alcaloïdes<sup>20,21</sup>. Son code ATC, L01CA04, la classe dans la catégorie des Antinéoplasiques et immunomodulateurs, dans le sous-groupe des « Alcaloïdes issus des plantes et autres produits naturels », comprenant :

- Les « Vinca-alcaloïdes et analogues » (dont fait partie la vinorelbine) : vinblastine, vincristine...
- Les « Dérivés de la podophylotoxine » : étoposide et téniposide.
- Les « Dérivés de la colchicine » : démécoldine.
- Les « Taxanes » : paclitaxel, docetaxel...
- Les « Autres alcaloïdes issus des plantes et autres produits naturels » : trabectédine.

La vinorelbine comme tous les vinca-alcaloïdes est considérée comme un poison du fuseau (cf. Figure 5 : Mode d'action de différents anticancéreux). Ce type de médicament agit en empêchant les cellules cancéreuses de se diviser en altérant le fonctionnement normal du fuseau.

Le fuseau est une structure qui permet à la cellule de se diviser lors de la mitose. Il s'agit de différentes molécules sous formes de filaments qui guident les chromosomes scindés en deux vers chaque pôle de la cellule. La cellule peut alors se partager en deux, laissant un pôle par cellule-fille. L'inhibition de ce processus bloque la mitose et provoque la mort de la cellule.

La vinorelbine agit donc en inhibant la polymérisation de la tubuline lors de la mitose cellulaire (cf. Figure 6 : Mode d'action des poisons du fuseau). Ainsi, la mitose est bloquée en phase

---

<sup>18</sup> ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit – Rubrique 4.2 - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68184425&typedoc=R&ref=R0346494.htm> (Consulté le 30/09/2020).

<sup>19</sup> PIERRE FABRE. Nos réponses thérapeutiques. Disponible sur : <https://www.pierre-fabre.com/fr/nos-marques/soigner-le-cancer/nos-reponses-therapeutiques> (Consulté le 30/09/2020)

<sup>20</sup> ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit – Rubrique 5.1 - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68184425&typedoc=R&ref=R0346494.htm> (Consulté le 30/09/2020).

<sup>21</sup> WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. L01CA Vinca alkaloids and analogues. Disponible sur : [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01CA&showdescription=no](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01CA&showdescription=no) (Consulté le 30/09/2020).

G2-M (cf. Figure 7 : Les phases de la mitose), ce qui provoque la mort de la cellule, soit en interphase soit lors de la mitose suivante.

Les cellules cancéreuses ayant une croissance immodérée et plus rapide que les cellules non-cancéreuses, le tropisme de la vinorelbine, qui agit préférentiellement sur les cellules à renouvellement rapide, pour les cellules cancéreuses est supérieur au tropisme pour les cellules non-cancéreuses.

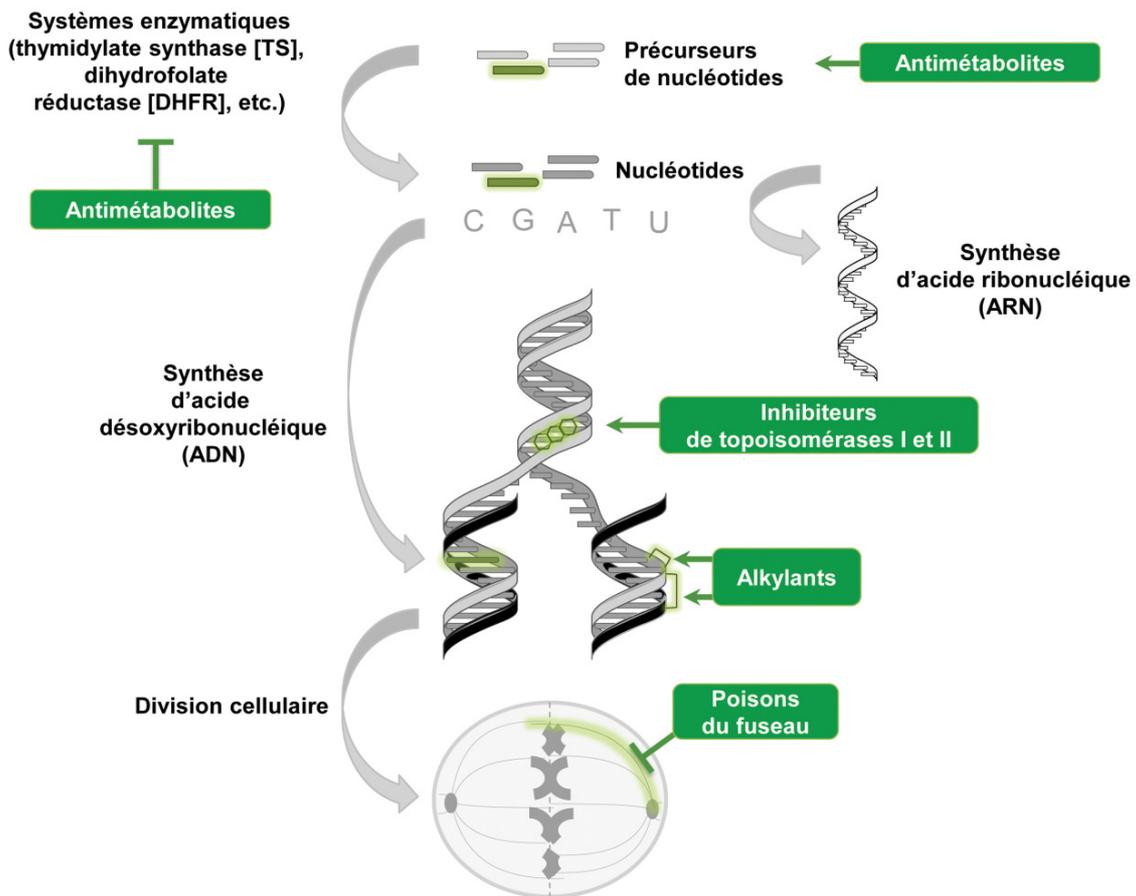


Figure 5 : Mode d'action de différents anticancéreux<sup>22</sup>

<sup>22</sup> NICOLAS CLERE, SEBASTIEN FAURE. *Les cytotoxiques par voie orale*. Actualités Pharmaceutiques. Volume 57, Issue 578, Supplement, September 2018, Pages 1-6. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370018302519> (Consulté le 30/09/2020).

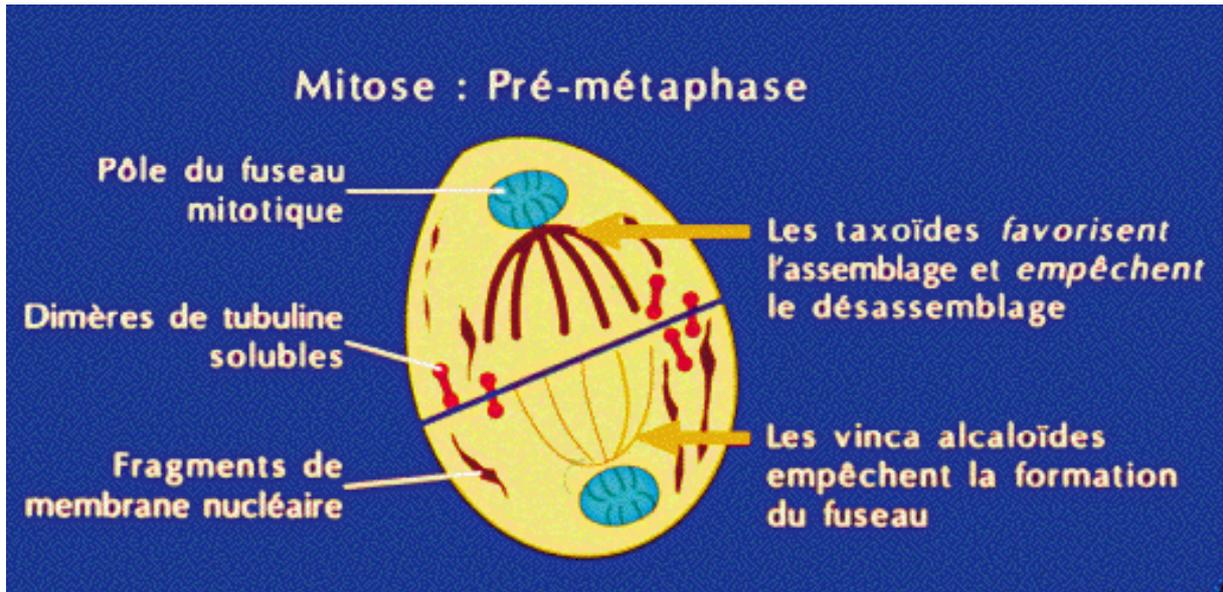


Figure 6 : Mode d'action des poisons du fuseau<sup>23</sup>

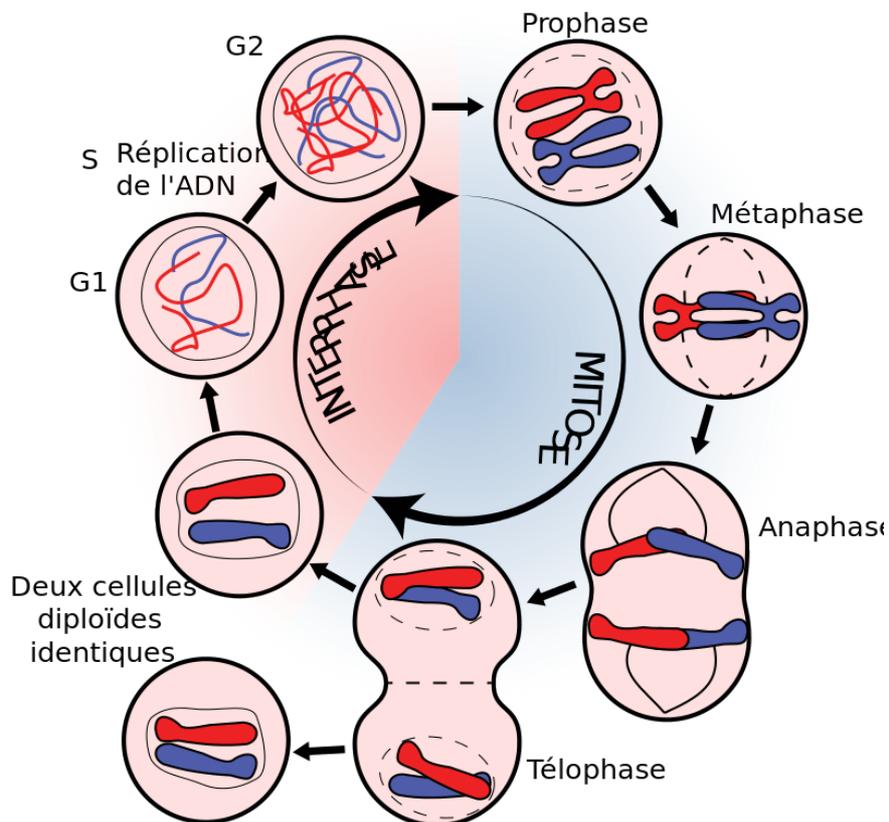


Figure 7 : Les phases de la mitose<sup>24</sup>

<sup>23</sup> ASSOCIATION FRANCAISE D'UROLOGIE. Poisons du fuseau/ mécanisme d'action / au niveau de la cellule. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/chimiotherapie-principes-pratiques> (Consulté le 30/09/2020).

<sup>24</sup> NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Major events in mitosis. Disponible sur: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/genetics\\_cell.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/genetics_cell.html) (Consulté le 30/09/2020).

#### **I.2.2.4. Place dans la stratégie thérapeutique : cas de la France**

Malgré une AMM datant de 1989, Navelbine<sup>®</sup> reste positionnée dans les premières lignes dans la stratégie thérapeutique de ses indications. Par ailleurs, il est à noter que la forme orale de Navelbine<sup>®</sup> a facilité, comme tous les traitements anticancéreux par voie orale, la prise en charge des patients par rapport aux formes injectables.

##### **I.2.2.4.1. Avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé**

Le dernier avis de la Commission de la Transparence, daté du 16 Mars 2016, confirme la position de Navelbine<sup>®</sup> dans la stratégie thérapeutique de ses indications<sup>25</sup> :

*« Le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer du sein métastatique sont des affections qui engagent le pronostic vital. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative. Leur rapport efficacité/effets indésirables est important. Il s'agit d'un traitement de première intention. Il existe des alternatives médicamenteuses. Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NAVELBINE reste important dans les indications de l'AMM. »*

---

<sup>25</sup> HAS. Commission de la Transparence – Avis du 16 mars 2016. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14751\\_NAVELBINE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT14751.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14751_NAVELBINE_PIS_RI_Avis2_CT14751.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

### I.2.2.4.2. Dans le cancer du poumon non à petites cellules

Navelbine® fait partie des premières lignes de traitement dans le cancer du poumon non à petites cellules, cette stratégie fait l'objet d'une recommandation par l'Institut National du Cancer (InCA) (cf. Figure 8 : Prise en charge du carcinome non épidermoïde métastatique) :

## CARCINOME NON ÉPIDERMOÏDE MÉTASTATIQUE

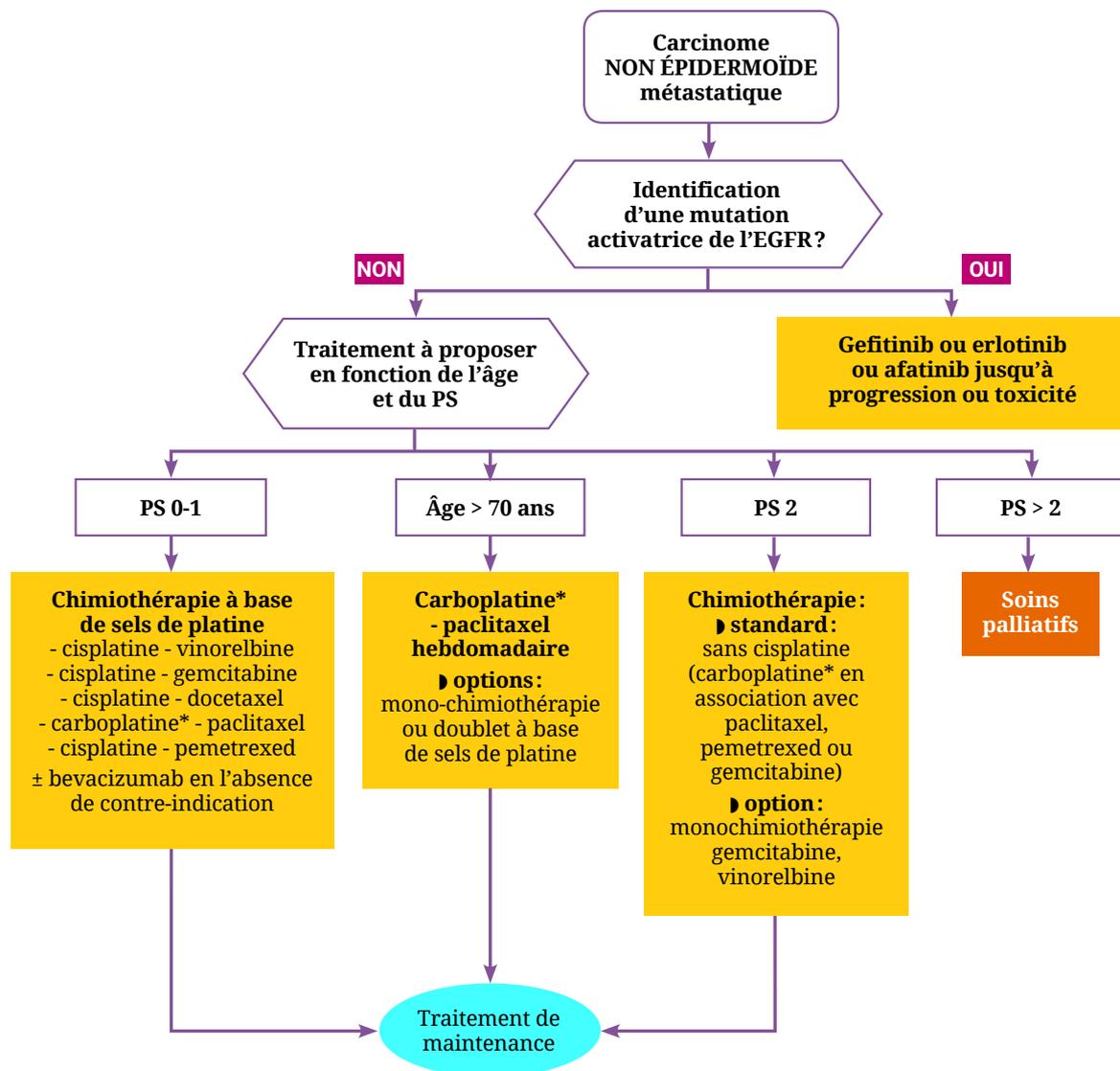


Figure 8 : Prise en charge du carcinome non épidermoïde métastatique<sup>26</sup>

<sup>26</sup> INCA. Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP. Mars 2015

### I.2.2.4.3. Dans le cancer du sein métastatique

L'hormonothérapie reste en première ligne, toutefois, en cas d'hormonorésistance, la vinorelbine constituera la mono-chimiothérapie de relais (cf. Figure 9 : Prise en charge du cancer du sein métastatique – recommandation Vidal) :

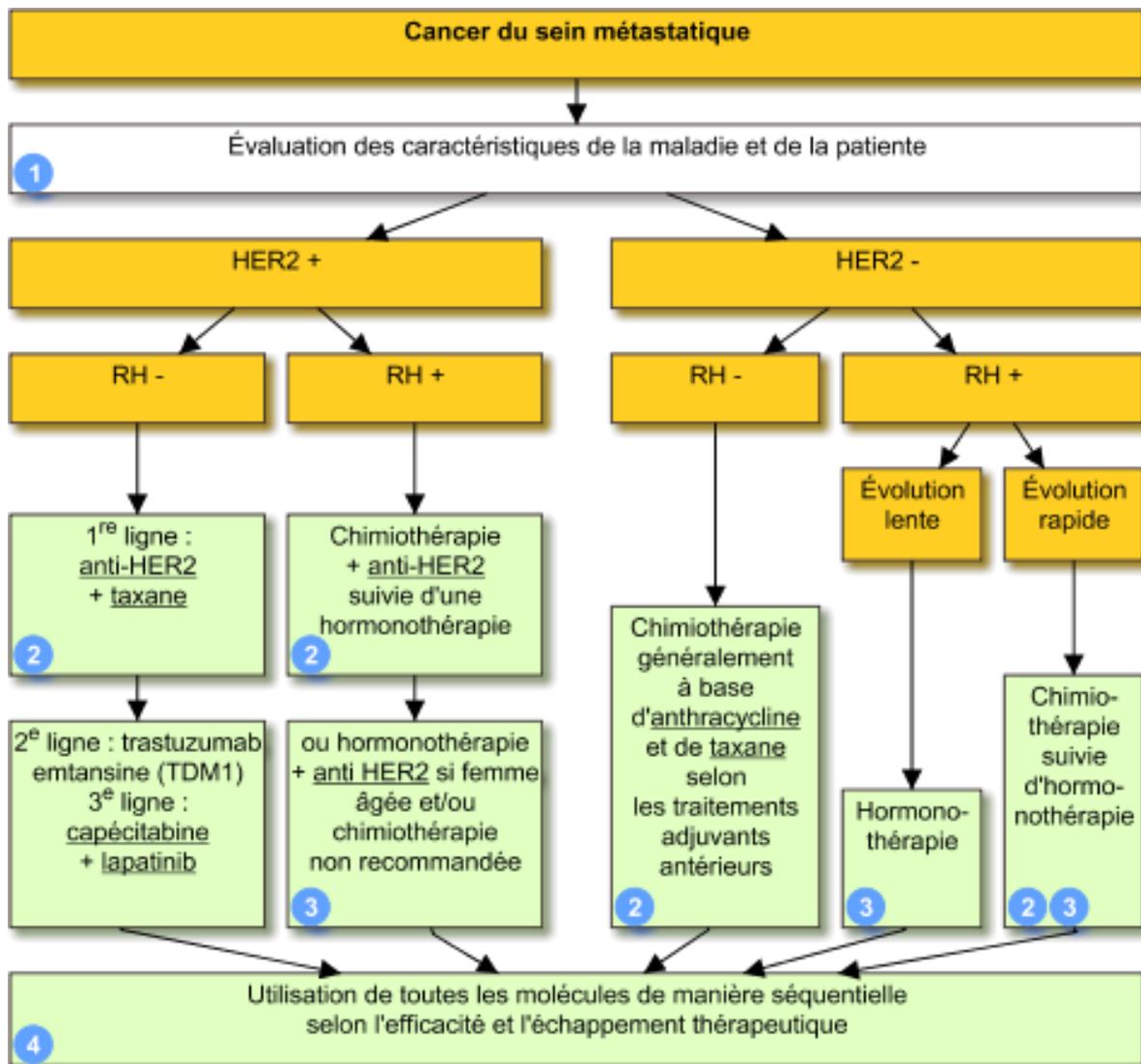


Figure 9 : Prise en charge du cancer du sein métastatique – recommandation Vidal<sup>27</sup>

### I.2.2.4.4. Prix et remboursement en France

Il est à noter que :

- Navelbine<sup>®</sup> 20 mg, capsule coûte 57,55 €, honoraires de dispensation compris et fait l'objet d'un taux de remboursement de 100%<sup>28</sup>.

<sup>27</sup> VIDAL. Cancer du Sein – Prise en charge. Disponible sur :

[https://www.vidal.fr/recommandations/4034/cancer\\_du\\_sein/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/4034/cancer_du_sein/prise_en_charge/) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>28</sup> MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Fiche info – Navelbine 20 mg, capsule molle. Base de données publique des médicaments. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64503288> (Consulté le 30/09/2020).

- Navelbine® 30 mg, capsule coûte 85,61 €, honoraires de dispensation compris et fait l'objet d'un taux de remboursement de 100%<sup>29</sup>.

En revanche, pour la forme injectable ces données ne sont pas disponibles.

---

<sup>29</sup> MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Fiche info – Navelbine 30 mg, capsule molle. Base de données publique des médicaments. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63413635> (Consulté le 30/09/2020).

## II. Premier PSUR au nouveau format Navelbine®

---

### II.1. Cadre réglementaire du PSUR

#### II.1.1. Définition

Le Periodic Safety Update Report (PSUR) est un document de pharmacovigilance dont le format (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report – PBRER<sup>30</sup>) a été défini par l'International Conference for Harmonisation (ICH). Le PSUR est soumis par les différents titulaires d'AMM d'une substance active<sup>31</sup>.

En Europe, le PSUR a été mis en place par la directive 2001/83/CE<sup>32</sup> modifiée en particulier par les directives 2010/84/UE et 2012/26/UE ainsi que le règlement CE n° 726/2004<sup>33</sup> modifié en particulier par les règlements 1235/2010 et 1027/2012. Le règlement d'application de la Commission Européenne 520/2012<sup>34</sup> qui sera décrit plus en détail, a également contribué au format actuel du PSUR. Afin de faciliter l'application de ces règlements, les bonnes pratiques de pharmacovigilance (Good Vigilance Practices – GVP) ont été rédigées. L'objectif, le format et le contenu du PSUR sont décrits dans le Module VII des GVP<sup>35</sup>.

Le terme PBRER correspond au format du dossier. Dans le langage commun, il est fait référence au terme PSUR pour désigner le dossier déposé.

La définition de l'EMA est la suivante<sup>36</sup> :

*« PSURs are pharmacovigilance documents intended to provide an evaluation of the risk-benefit balance of a medicinal product at defined time points after its authorisation. »*

---

<sup>30</sup> ICH. ICH guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER).

EMA/CHMP/ICH/544553/1998. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-0.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>31</sup> EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>32</sup> COMMISSION EUROPEENNE. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

<sup>33</sup> COMMISSION EUROPEENNE. RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments. JO L 136 du 30/04/2004, p. 1.

<sup>34</sup> COMMISSION EUROPEENNE. RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) No 520/2012 DE LA COMMISSION du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil. JO L 159 du 20.06.2012, p. 5.

<sup>35</sup> EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>36</sup> EMA. Periodic safety update reports (PSURs). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs> (Consulté le 30/09/2020).

## II.1.2. Objectif

L'objectif du PSUR<sup>37</sup> est de fournir une évaluation scientifique du rapport bénéfice-risque du médicament à intervalle régulier tout au long de la vie du produit. En effet, après l'octroi d'une AMM, l'évaluation du rapport bénéfice-risque d'un produit peut évoluer du fait de l'apparition de nouveaux effets secondaires observés sur des populations plus importantes et à plus long terme (paramètres non étudiés ou détectables lors des essais cliniques par exemple) et en fonction de la pratique médicale courante.

L'analyse du rapport bénéfice-risque doit être complète, concise et critiquer le rapport bénéfice-risque en regard des nouvelles informations sur le produit (bibliographie, pharmacovigilance, nouvelles études cliniques et non-cliniques). Pour garantir la sécurité du patient, le rapport bénéfice/risque du produit doit rester favorable.

Même si le PSUR reprend les données identifiées sur la période couverte, son objectif n'est toutefois pas de notifier de nouvelles informations majeures ou données majeures concernant la sécurité ou l'efficacité du produit et nécessitant une mise à jour rapide du dossier (ce point particulier fait plutôt l'objet de demandes de modifications d'AMM). Il s'agit d'un rapport périodique plutôt de « routine » pour assurer un suivi du médicament tout au long de son cycle de vie.

Le rôle de la pharmacovigilance dans le cadre de la préparation du PSUR est important puisque le rapport bénéfice-risque peut être modifié suivant les retours de pharmacovigilance et donc la sécurité du produit. L'évaluation continue du rapport bénéfice-risque de chaque produit commercialisé est donc au cœur des activités et fait partie des prérogatives de la pharmacovigilance que ce soit au sein des laboratoires ou également au sein des autorités de santé nationales ou européennes.

## II.1.3. Fréquence et contenu du PSUR

### II.1.3.1. Fréquence et DLP

La périodicité du PSUR et le *Data Lock Point* (DLP) sont fixés par l'« European Union Reference Date list » (EURDlist<sup>38</sup>) (cf. EURDlist – Navelbine®). La périodicité varie suivant la date de la première AMM du produit (les soumissions de PSUR sont fréquentes au début (tous les 6 mois puis la fréquence diminue).

L'EURDlist est une liste de substances actives qui précise et définit, pour toutes les substances actives les dates de référence européennes ainsi que la fréquence de soumission des rapports périodiques de pharmacovigilance : les PSUR<sup>39</sup>.

Par ailleurs, l'EURDlist précise également le DLP, qui correspond à la date limite de recueil des données pour les PSUR. Elle précise également la date de soumission de chaque PSUR. L'EURD est définie par rapport à la date de naissance internationale du premier princeps

---

<sup>37</sup> EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>38</sup> EMA. Periodic safety update reports (PSURs). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs> (Consulté le 30/09/2020).

<sup>39</sup> EMA. EURD list – definition. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/eurd-list> (Consulté le 30/09/2020).

contenant la substance active (même dénomination commune internationale - DCI), c'est-à-dire la date de première AMM du premier princeps.

C'est sur la base de l'EURDlist que le PSUR est préparé.

### II.1.3.2. Contenu

La structure d'un PSUR est définie par le Module VII des GVP<sup>40</sup>. Le modèle, récemment mis à jour, reprend tous les éléments qu'il est nécessaire de mentionner dans un PSUR (cf. Structure et contenu du PSUR). L'Annexe IV ICH-E2C(R2) apporte les grandes lignes de cette structure.

Le PSUR reprend toutes les données disponibles depuis l'AMM mais se focalise sur les nouvelles informations apparues sur la période qu'il couvre. C'est-à-dire de la date du PSUR précédent jusqu'au DLP. Toutes ces données servent alors à l'évaluation globale du rapport bénéfice-risque. Cela permet de couvrir, jusqu'au DLP toutes les données d'efficacité, de sécurité, du produit depuis le PSUR précédent ainsi que les données cumulatives depuis l'AMM.

Le PSUR fournit des résumés des données relatives aux bénéfices et aux risques du médicament, y compris les résultats de toutes les études cliniques et non-cliniques, en tenant compte de leur impact potentiel sur l'autorisation de mise sur le marché.

Les données à fournir dans le PSUR sont issues notamment des sources suivantes :

- Etudes cliniques (dont essais sur des indications et des populations différentes de l'AMM)
- Etudes non-cliniques
- Etudes observationnelles
- Programmes d'aide aux patients
- Données de pharmacovigilance également issues de :
  - Rapports spontanés
  - Systèmes de surveillance
  - Données sur l'usage du médicament
- Investigations sur la qualité d'un produit
- Revues systématiques et méta-analyses
- Données bibliographiques telles que les articles scientifiques
- Données issues des sites internet sponsorisés par les titulaires
- Données fournies et publiées par diverses parties telles que les partenaires du titulaire, des académies ou des réseaux de chercheurs
- Données fournies par les autorités compétentes

---

<sup>40</sup> EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

- Volumes de vente, permettant l'estimation du nombre de patients exposés
- ...

Le titulaire fournit également l'Information-produit de référence (CCDS ou RCP local) qui sert à évaluer si l'information obtenue pendant l'intervalle du rapport est conforme aux connaissances sur le profil des avantages et des risques du produit. Dans le cas de produits enregistrés sous des AMM nationales, cela permet d'évaluer plus facilement la conformité de chaque RCP. Suite à l'analyse critique du rapport bénéfice/ risque il peut être nécessaire de proposer en conclusion du PSUR d'éventuelles modifications des RCP.

## II.1.4. Procédure d'évaluation

### II.1.4.1. Soumission

Le titulaire doit soumettre le PSUR dans le délai suivant, fixé par l'EURDlist<sup>41</sup> :

- Dans les 70 jours suivant le DLP pour les PSUR couvrant un intervalle jusqu'à 12 mois
- Dans les 90 jours suivant le DLP pour les PSUR couvrant un intervalle de plus de 12 mois

Le PSUR est publié sous forme de séquence eCTD (il s'agit d'un format de soumission, se présentant comme un dossier électronique au format CTD) et est soumis de façon électronique aux autorités.

### II.1.4.2. Evaluation<sup>42</sup>

Une fois que tous les titulaires d'AMM concernés ont soumis leur PSUR, le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC – Instance de pharmacovigilance au sein de l'EMA) ou le *Lead member state* (le pays rapporteur désigné par le PRAC si le PSUR concerne au moins une AMM centralisée, un LMS pour des procédures nationales et MRP/DCP) procède à un PSUR *single assessment* (PSUSA) qui consiste en l'évaluation, en une seule fois, des différents PSURs (cf. Figure 10 : Organigramme du PSUSA conformément aux GVP).

L'évaluateur mentionné sur l'EURDlist évalue les PSUR afin de déterminer :

- s'il existe de nouveaux risques
- si les risques ont changé
- si le rapport bénéfice/risque des médicaments s'est modifié
- les impacts réglementaires : maintien, modification, suspension ou révocation d'AMM

Le PSUSA est coordonné par l'EMA. A réception des PSURs, l'EMA procède à une validation technique des PSURs reçus (format et éléments du dossiers) et s'assure que tous les titulaires d'AMM concernés ont soumis leur PSUR (une liste des AMM concernés est établie). La

<sup>41</sup> EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>42</sup> EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

procédure peut alors commencer et le calendrier est publié. Ce calendrier précise les dates suivantes:

- Date de soumission
- J0 : début de la procédure
- J60 - Rapport d'évaluation préliminaire/Questions
- J90 - Réponses aux questions
- J105 - Rapport final
- Recommandation du PRAC
- Position du CMDh.

Le rapporteur PRAC ou le LMS prépare un rapport d'évaluation sous 60 jours (J60) et l'envoie à l'EMA et aux pays concernés par la procédure (ayant octroyé une AMM pour la substance active faisant l'objet du PSUSA). Le rapport est également transmis aux membres du PRAC. L'EMA transmet ensuite le rapport d'évaluation aux titulaires d'AMM concernés.

Le rapport d'évaluation peut contenir des questions pour les titulaires d'AMM, qui ont alors 30 jours (J90) pour répondre. Les pays concernés, les titulaires et les membres du PRAC peuvent envoyer leurs commentaires sur le rapport d'évaluation sous 30 jours également.

A réception des commentaires, le rapporteur PRAC ou le LMS met à jour le rapport d'évaluation sous 15 jours (J105). Le rapport d'évaluation mis à jour est alors transmis aux membres du PRAC, puis, par l'EMA, aux titulaires.

Si la recommandation à l'issue du PSUSA concerne une abrogation ou suspension d'AMM, une nouvelle contre-indication, une restriction d'indication ou une réduction de la posologie recommandée, le titulaire ou le PRAC peut requérir une explication orale.

Le PRAC, lors de son meeting suivant la fin du PSUSA, peut alors adopter le rapport d'évaluation (amendé ou non). Il émet également :

- une recommandation sur le maintien ou sur la nécessité d'amender, suspendre ou retirer l'AMM (sur la base du rapport d'évaluation qui met l'accent sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque).
- Il peut également émettre une recommandation sur la conduite d'études de sécurité supplémentaires, la revue ou le suivi de certains effets indésirables par exemple.

L'EMA transmet aux titulaires d'AMM le rapport final d'évaluation ainsi que la recommandation du PRAC.

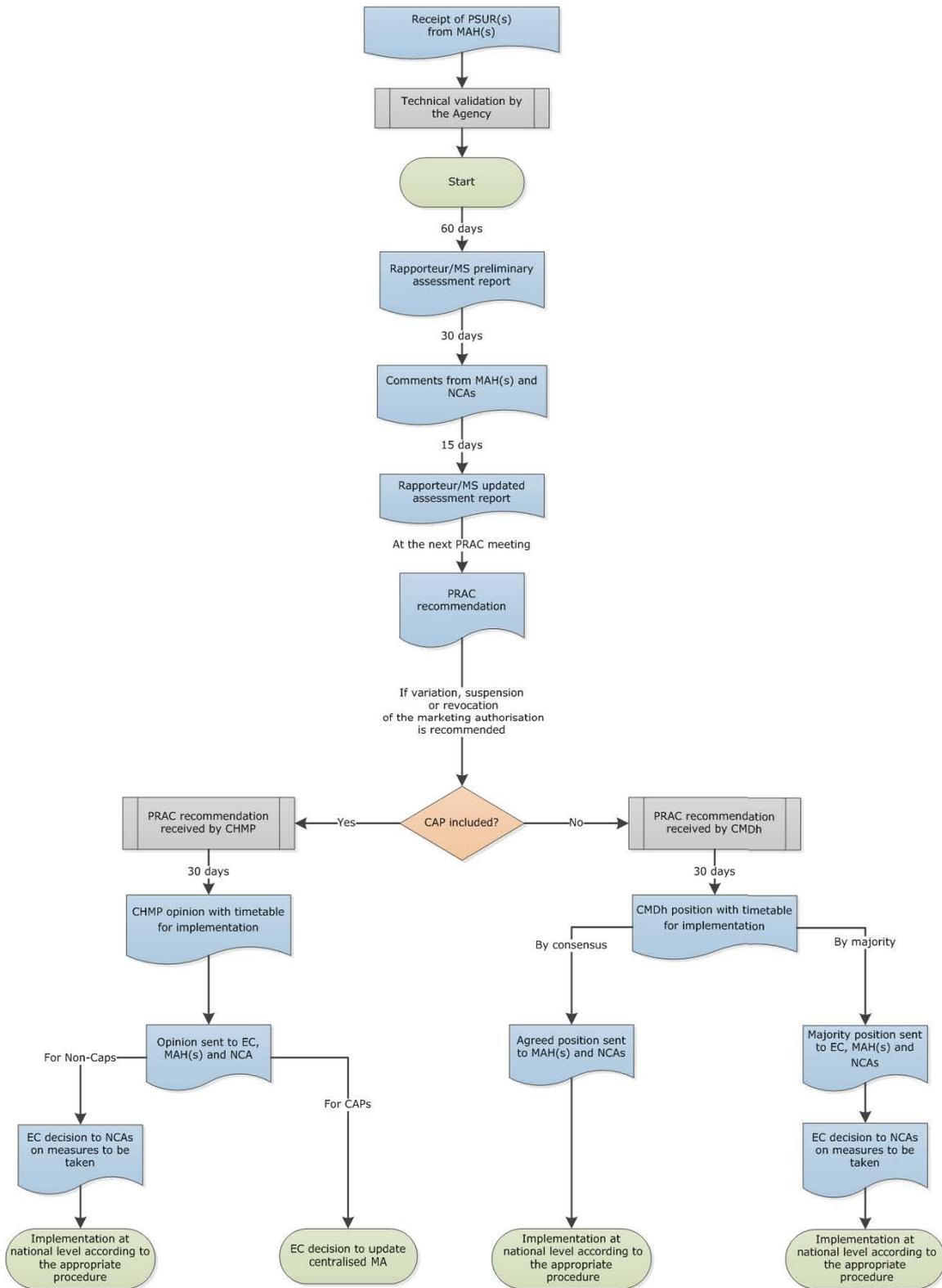


Figure 10 : Organigramme du PSUSA conformément aux GVP Module VII<sup>43</sup>

<sup>43</sup> EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

### II.1.4.3. Conclusions et actions<sup>44</sup>

A l'issue de la procédure PSUSA, le rapport final d'évaluation ainsi que la recommandation du PRAC sont envoyés aux titulaires d'AMM et aux pays concernés.

Si la recommandation du PRAC requiert des actions réglementaires, le rapport d'évaluation est alors envoyé :

- Au CHMP si au moins une procédure centralisée est concernée.
- Au CMDh si aucune procédure centralisée n'est concernée.

Concernant le CMDh, ce dernier, lors de son meeting suivant et dans les 30 jours évalue le rapport d'évaluation et la recommandation du PRAC et prend position sur les actions réglementaires vis-à-vis de l'AMM. Si l'avis du CMDh diverge de celui du PRAC, le titulaire ou le CMDh peut demander une explication orale (sur les mêmes éléments que ceux du PRAC).

La position du CMDh reprend les éléments suivants :

- Le rapport d'évaluation final et la recommandation du PRAC
- Les justifications de sa position en cas de divergences avec le PRAC
- Si le CMDh requiert :
  - Des demandes de modifications d'AMM, il les justifie et informe des nouvelles données/modifications à apporter ainsi que le calendrier de soumission des éléments permettant de répondre à ces demandes de modifications.
  - De suspendre l'AMM, il justifie sa décision et précise les conditions de la levée de la suspension.
  - D'abroger l'AMM, il en précise également la justification.

La position du CMDh est votée par les membres du CMDh. La position est adoptée à la majorité et les éléments ayant fait l'objet de divergences et de discussions sont précisés dans la position.

La position du CMDh est alors transmise aux titulaires d'AMM et aux autorités compétentes des pays concernés pour action si besoin. Elle est par ailleurs transmise (ainsi que tous ses éléments traduits dans les 25 langues de l'Union Européenne) à la Commission Européenne qui adopte alors la décision déclenchant un calendrier de 30 jours pour les autorités des pays concernés afin que celles-ci mettent en place les mesures pour le maintien, la suspension, l'abrogation ou la modification des AMMs.

L'issue d'un PSUSA est légalement contraignante, sur la base de la position du CMDh ou du CHMP. Les recommandations sont donc mises en place de manière harmonisée par les titulaires d'AMM pour tous les produits concernés.

---

<sup>44</sup> EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

Dans le cas où la position requiert la mise à jour de l'AMM :

- Il n'est pas nécessaire de faire une demande de modification pour les procédures centralisées, la mise à jour est effectuée à la suite du PSUSA.
- Pour les procédures nationales et MRP/DCP, il est nécessaire de soumettre une demande de modification pour mettre à jour les AMMs.
- Si la position requiert la mise à jour, suite au PSUSA d'éléments précis de certaines rubriques du RCP (la rubrique 4.8 concernant les effets indésirables par exemple), le libellé est précisé de manière claire afin d'harmoniser les AMM. L'harmonisation complète (toutes les rubriques du RCP) n'est pas l'objet du PSUSA. En revanche, les éléments concernant la sécurité du produit peuvent faire l'objet de ces recommandations.

Enfin, certains éléments de l'évaluation et principalement de la conclusion sont rendus publics :

- L'EURD list
- Les conclusions finales de l'évaluation des rapports d'évaluation
- La position du CMDh ou l'opinion du CHMP suivant les produits concernés
- La décision de la CE, le cas échéant.

### **II.1.5. Evolution de la réglementation : l'impact du règlement d'exécution n°520/2012/CE**

La réglementation du PSUR a évolué au fil du temps :

- Les directives 2010/84/UE<sup>45</sup> et 2012/26/UE<sup>46</sup> qui modifient la directive 2001/83/CE (procédures nationales et MRP/DCP)
- Les règlements 1235/2010/UE<sup>47</sup> et 1027/2012/UE<sup>48</sup> qui modifient le règlement 726/2004/CE (procédures centralisées)
- Le règlement d'exécution 520/2012/CE<sup>49</sup> qui modifie à la fois la directive 2001/83/CE et le règlement 726/2004/CE.

---

<sup>45</sup> COMMISSION EUROPEENNE. DIRECTIVE 2010/84/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO L 348 du 31/12/2010, p. 74.

<sup>46</sup> COMMISSION EUROPEENNE. DIRECTIVE 2012/26/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance. JO L 299 du 27/10/2012, p. 1.

<sup>47</sup> COMMISSION EUROPEENNE. RÈGLEMENT (UE) No 1235/2010 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) no 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) no 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante. JO L 348 du 31/12/2010, p. 1.

<sup>48</sup> COMMISSION EUROPEENNE. RÈGLEMENT (UE) No 1027/2012 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 25 octobre 2012 modifiant le règlement (CE) no 726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance. JO L 316 du 14/11/2012, p. 38.

<sup>49</sup> COMMISSION EUROPEENNE. RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) No 520/2012 DE LA COMMISSION du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) no 726/2004

Le règlement d'exécution 520/2012/CE du 19 juin 2012 a eu les impacts suivants :

- Concernant le contenu du PSUR :
  - Nouvelles informations de sécurité (dans le contexte des données d'efficacité et d'efficience)
  - Données à la fois nouvelles et cumulatives
  - Evaluation sur des sources de données multiples
  - Amélioration des données sur les modes d'utilisation et d'exposition
  - Vision globale des signaux/évaluation des risques et sur les bénéfices
  - Évaluation intégrée des avantages et des risques (suivi plus fort du rapport bénéfice/risque)
  - Renforcement du lien avec la gestion des risques (RMP)
  - Appuie l'approche du cycle de vie pour l'évaluation continue des avantages et des risques
- Sur la procédure d'évaluation :
  - Calendrier d'évaluation : les dates sont fixées
  - Recommandation du PRAC et avis du CHMP ou position du CMDh (CHMP si procédure européenne dans les AMM listés ou CMDh si AMM en procédure MRP/DCP/NP)
  - Conclusion sur les impacts réglementaires : maintien, modification, suspension ou révocation d'AMM
  - Harmonisation des DLP et fréquence de soumission via l'EURDlist

L'élément important, qui a eu un impact réglementaire sur Navelbine<sup>®</sup>, apporté par ce règlement d'exécution est l'alinéa 6 :

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

L'EURD list a été mise à jour, pour prendre en compte le fait que les PSURs ont changé de format et que dorénavant, il n'y plus qu'un PSUR regroupant toutes les formes pharmaceutiques : Le titulaire d'AMM doit préparer un PSUR unique pour tous ses produits

---

du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil. JO L 159 du 20.06.2012, p. 5.

contenant la même substance active, avec des informations couvrant toutes les indications autorisées, les voies d'administration, les formes de dosage, qu'elles soient ou non autorisées par des procédures distinctes. Par exemple, si un produit dont l'AMM est antérieure au règlement instaurant les procédures décentralisées et par reconnaissance mutuelle, il aura potentiellement plusieurs AMM nationales. Après la parution du règlement, le laboratoire titulaire pourra avoir fait le choix de préparer une MRP pour intégrer d'autres pays. Ainsi, le titulaire d'AMM est titulaire de plusieurs AMM en procédure nationale et d'une AMM par reconnaissance mutuelle.

## II.2. Le PSUR au nouveau format de Navelbine®

Jusqu'alors, Navelbine® faisait l'objet de deux soumissions à la même date (IBD identique) en ce qui concerne les PSURs :

- Un pour la forme pharmaceutique capsule molle
- Un pour la forme pharmaceutique solution injectable

Comme décrit précédemment, l'un des impacts du changement de la réglementation des PSURs concerne cet aspect : un seul PSUR est soumis et pour les deux formes pharmaceutiques. En effet, le règlement d'exécution ne prenant effet qu'en Juillet 2012, le PSUR précédent, selon l'EURD a été soumis suivant les modalités en vigueur avant cette mise en application.

La date de référence pour Navelbine est le 11 Avril 1989, la soumission du PSUR de Navelbine au format précédent a eu lieu en 2012, avant la date de mise en application du règlement. Le premier PSUR reprenant les éléments pour les deux formes pharmaceutiques a eu lieu en 2017.

Les laboratoires Pierre Fabre ont ainsi dû fournir dans ce PSUR soumis en 2017<sup>50</sup>, les informations produits des deux formes pharmaceutiques. Ainsi, les autorités ont pu confronter les deux formes pharmaceutiques lors de l'évaluation.

### II.2.1. Soumission

La liste des AMMs et titulaires concernés a été publiée sur le site de l'EMA :

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/vinorelbine-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00003124/201704\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/vinorelbine-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00003124/201704_en.pdf)

Suivant l'EURDlist (cf. EURDlist – Navelbine®), les laboratoires Pierre Fabre ont soumis le PSUR de Navelbine® le 30/06/2017 avec une DLP au 01/04/2017. Le retroplanning, suivant les calendriers publiés par l'EMA comme décrit par le GVP Module VII<sup>51</sup>, de l'évaluation du PSUR et du PSUSA se déroule comme suit (cf. Tableau 1 : Calendrier d'évaluation des PSURs) :

- J0 : 03/08/2017
- Rapport préliminaire/Questions (J60) : 02/10/2017

<sup>50</sup> EMA. Periodic safety update reports (PSURs). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs> (Consulté le 30/09/2020).

<sup>51</sup> EMA. Timetable - Periodic Safety Update Report (PSUR)/PSUR Single Assessment (PSUSA). EMA/251636/2015 Rev.5. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/timetable-periodic-safety-update-report-psur-psur-single-assessment-psusa\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/timetable-periodic-safety-update-report-psur-psur-single-assessment-psusa_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

- Réponses aux questions (J90) : 03/11/2017
- Rapport final (J105) : 16/11/2017
- Recommandation du PRAC : 30/11/2017
- Position du CMDh : 14/12/2017

Le J0 ne commence pas immédiatement à la date de soumission, la procédure prévoit une date de cut-off, laissant aux titulaires d'AMM le temps de gérer les éventuelles difficultés techniques liées à la soumission<sup>52</sup>.

Tableau 1 : Calendrier d'évaluation des PSURs<sup>53</sup>

### Periodic Safety Update Report (PSUR)/PSUR Single Assessment (PSUSA)

	PSUR/PSUSA cut off date (*)	Start date	PRAC Rapporteur AR	Comments from PRAC/MAH (**)	Updated PRAC Rapporteur AR (***)	PRAC Recommendation	CHMP/CMD(h) members comments (**)(~)	CHMP Opinion/CMD(h) position
A1	25/01/2017	10/02/2017	11/04/2017	11/05/2017	29/05/2017	09/06/2017	15/06/2017	22/06/2017
A2	21/02/2017	09/03/2017	08/05/2017	07/06/2017	22/06/2017	06/07/2017	13/07/2017	20/07/2017
A3								
A4	19/04/2017	05/05/2017	04/07/2017	03/08/2017	18/08/2017	01/09/2017	07/09/2017	14/09/2017
A5	16/05/2017	01/06/2017	31/07/2017	30/08/2017	14/09/2017	28/09/2017	05/10/2017	12/10/2017
A6	13/06/2017	29/06/2017	29/08/2017	27/09/2017	12/10/2017	26/10/2017	03/11/2017	09/11/2017
A7	18/07/2017	03/08/2017	02/10/2017	03/11/2017	16/11/2017	30/11/2017	07/12/2017	14/12/2017
A8	29/08/2017	14/09/2017	13/11/2017	13/12/2017	28/12/2017	11/01/2018	18/01/2018	25/01/2018
A9	26/09/2017	12/10/2017	11/12/2017	10/01/2018	25/01/2018	08/02/2018	15/02/2018	22/02/2018

Le numéro de procédure assigné est PSUSA/00003124/201704 et le LMS est la République Tchèque<sup>54</sup> (cf. EURDlist – Navelbine®).

Selon la liste des AMMs concernées, le PSUSA ne comprend que des AMM autorisées par procédure nationale<sup>55</sup>. Les informations sur l'évaluation et le rapport d'évaluation ne sont donc pas publiés.

### II.2.2. Conclusion du PSUSA

Le PSUSA ne concernant que des AMMs nationales, les rapports d'évaluation ne sont pas publiés (cela aurait été le cas si des AMMs en procédure centralisée avaient été concernées). Toutefois, les recommandations finales (l'issue de la procédure) du PRAC et la position du CMDh sont publiées dans les minutes (comptes-rendus) de leur meeting respectif.

<sup>52</sup> EMA. Timetable - Periodic Safety Update Report (PSUR)/PSUR Single Assessment (PSUSA). EMA/251636/2015 Rev.5. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/timetable-periodic-safety-update-report-psur-psur-single-assessment-psusa\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/timetable-periodic-safety-update-report-psur-psur-single-assessment-psusa_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>53</sup> EMA. Timetable - Periodic Safety Update Report (PSUR)/PSUR Single Assessment (PSUSA). EMA/251636/2015 Rev.5. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/timetable-periodic-safety-update-report-psur-psur-single-assessment-psusa\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/timetable-periodic-safety-update-report-psur-psur-single-assessment-psusa_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>54</sup> EMA. Periodic safety update reports (PSURs). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs> (Consulté le 30/09/2020).

<sup>55</sup> EMA. List of nationally authorised medicinal products – Active substance : vinorelbine – Procedure no. : PSUSA/00003124/201704. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/vinorelbine-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00003124/201704\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/vinorelbine-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00003124/201704_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

### II.2.2.1. Recommandation du PRAC

Le 11 janvier 2018, le PRAC a publié les minutes de son meeting du 27 au 30 novembre 2017<sup>56</sup>. Le PSUSA de la substance active vinorelbine est à l'agenda conformément au calendrier publié sur le site de l'EMA (cf. Tableau 1 : Calendrier d'évaluation des PSURs).

Le PRAC a émis la recommandation suivante (cf. Figure 11 : Recommandation du PRAC publiée le 11/01/2018 concernant le PSUSA n°00003124/201704) :

6.3.13. Vinorelbine (NAP) - PSUSA/00003124/201704

Applicant(s): various  
PRAC Lead: Eva Jirsová  
Scope: Evaluation of a PSUSA procedure

**Background**

Vinorelbine is an antineoplastic compound and immuno-modulating agent, indicated in intravenous use for the treatment of non-small cell lung cancer, advanced breast cancer and for treatment of hormone-resistant prostate cancer in association with low doses of oral corticosteroids. Vinorelbine in soft capsules is indicated for the treatment of non-small cell lung cancer and advanced breast cancer.

Based on the assessment of the PSUR(s), the PRAC reviewed the benefit-risk balance of nationally authorised medicines containing vinorelbine, and issued a recommendation on their marketing authorisations.

**Summary of recommendation(s) and conclusions**

- Based on the review of the data on safety and efficacy, the benefit-risk balance of vinorelbine-containing medicinal products in the approved indications remains unchanged.
- The current terms of the marketing authorisation(s) should be maintained.
- In the next PSUR, the MAHs should provide an analysis of reports where any strong CYP3A4<sup>49</sup> inducer/inhibitor was concomitantly administered with vinorelbine together with a discussion on any potential interactions.

The next PSUR should be submitted in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC.

Figure 11 : Recommandation du PRAC publiée le 11/01/2018 concernant le PSUSA n°00003124/201704

Le PRAC précise que la revue du rapport bénéfice-risque a été effectuée et qu'une recommandation sur les AMM a été émise.

La conclusion publiée du PSUSA est la suivante :

- Le rapport bénéfice-risque dans les indications approuvées est inchangé.
- Les conditions de l'AMM peuvent être maintenues.

<sup>56</sup> PRAC. Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017. EMA/PRAC/64990/2018. Disponible sur [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

- Les titulaires devront, lors du prochain PSUR, analyser et discuter la co-administration de la vinorelbine avec des inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P3A4 et les interactions éventuelles pouvant en découler.

Le PRAC mentionne donc une recommandation sur les AMMs mais qui n'est pas précisée dans les conclusions.

### II.2.2.2. Position du CMDh

Le 24 janvier 2018, le CMDh a publié les minutes de son meeting du 11 au 13 décembre 2017<sup>57</sup>. Conformément au calendrier du PSUSA, la position du CMDh est à l'agenda du meeting (cf. Tableau 1 : Calendrier d'évaluation des PSURs et Figure 12 : Position du CMDh publiée le 24/01/2018 concernant le PSUSA n°00003124/201704) :

#### 6.2.2.8. Vinorelbine - PSUSA/00003124/201704

PRAC noted that inconsistent information is reflected across the CCDS of both forms and consequently in sections 4.8 of their SmPCs. Therefore, the MAH should discuss and scientifically justify all discrepancies in ADRs between both SmPCs, vinorelbine oral form versus vinorelbine i.v. form and submit a worksharing variation application to the LMS and CMS within 12 months of the end of this procedure with the aim to harmonise the SmPCs of both products regarding ADRs. In accordance with Article 16 of Regulation 726/2004 and Article 23 of Directive 2001/83/EC the marketing authorisation holder is reminded of the obligation to keep the product information up to date with the current scientific knowledge, including the conclusions of the assessment and recommendations made public by means of the European medicines web-portal established in accordance with Article 26, and/or the CMDh webpage.

Figure 12 : Position du CMDh publiée le 24/01/2018 concernant le PSUSA n°00003124/201704

Soit :

*« Le PRAC a fait remarquer que l'incohérence des informations est reflétée dans les deux formulaires du CCDS et, par conséquent, dans les rubriques 4.8 de leurs RCP. Par conséquent, le titulaire d'AMM devra discuter et justifier scientifiquement toutes les divergences dans les ADRs entre les deux RCP, la forme orale de vinorelbine et la forme i.v. de vinorelbine et soumettre une demande de modification en procédure worksharing au LMS et aux CMS dans les 12 mois suivant la fin de cette procédure afin d'harmoniser les RCPs des deux produits concernant les ADRs. Conformément à l'article 16 du règlement (CE) n° 726/2004 et à l'article 23 de la directive 2001/83/CE, il est rappelé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché l'obligation de tenir à jour les informations relatives au produit en fonction des connaissances scientifiques actuelles, notamment les conclusions de l'évaluation et les recommandations rendues publiques au moyen du*

<sup>57</sup> CMDh. Report from the CMDh meeting held on 11-13 December 2017 EMA/CMDh/727468/2017.

Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/cmdh\\_pressreleases/2017/2017\\_12\\_CMDh\\_press\\_release.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2017/2017_12_CMDh_press_release.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

*portail web européen des médicaments établi conformément à l'article 26, et/ou la page web du CMDh. »*

Le CMDh souligne que le PRAC, lors de l'évaluation a noté des incohérences entre les CCDS des deux formes pharmaceutiques. Les rubriques 4.8 des RCP ne sont pas harmonisées entre les formes pharmaceutiques (il s'agit du champ d'application du PSUSA). Le CMDh précise donc que le titulaire des AMMs devra analyser, justifier les divergences entre les RCP des deux formes pharmaceutiques et donc harmoniser au maximum les effets indésirables des deux formes.

Par ailleurs, le CMDh, conformément au GVP Module VII, rappelle au titulaire ses obligations vis-à-vis de ses AMMs, c'est-à-dire, de mettre à jour, selon l'état de l'art les dossiers de ses AMMs.

Afin de mettre à jour ses AMM, le titulaire Pierre Fabre Médicament se voit recommandé de déposer, sous 12 mois à compter de la date de finalisation de la procédure, une demande de modification de ses AMMs en procédure « Worksharing ».

Le PSUSA prenant fin avec la recommandation du PRAC, Pierre Fabre Médicament a donc eu jusqu'au 30/11/2018 pour déposer sa demande de modification d'AMM.

Le changement de réglementation sur les PSURs a eu un impact réglementaire majeur par la soumission d'un PSUR unique couvrant les deux formes pharmaceutiques de Navelbine et notamment par la soumission simultanée des 2 informations produits de référence (CCDS IV et Oral).

### III. Demande de modification d'AMM en Procédure « Worksharing »

#### III.1. Cadre réglementaire européen des demandes de modification d'AMM

##### III.1.1. Structure du dossier d'AMM<sup>58</sup>

La structure du dossier d'AMM est le *Common Technical Document* ou CTD. Son plan est bien défini et permet une harmonisation des dossiers d'AMM dans tous les pays. Il a été mis au point par les autorités sanitaires de l'Europe (EMA), des Etats-Unis (FDA) et du Japon (PMDA). ICH harmonise l'utilisation du CTD<sup>59</sup> dans le monde entier.

Sa structure est donc la suivante (cf. Figure 13 : Triangle du CTD)<sup>60</sup> :

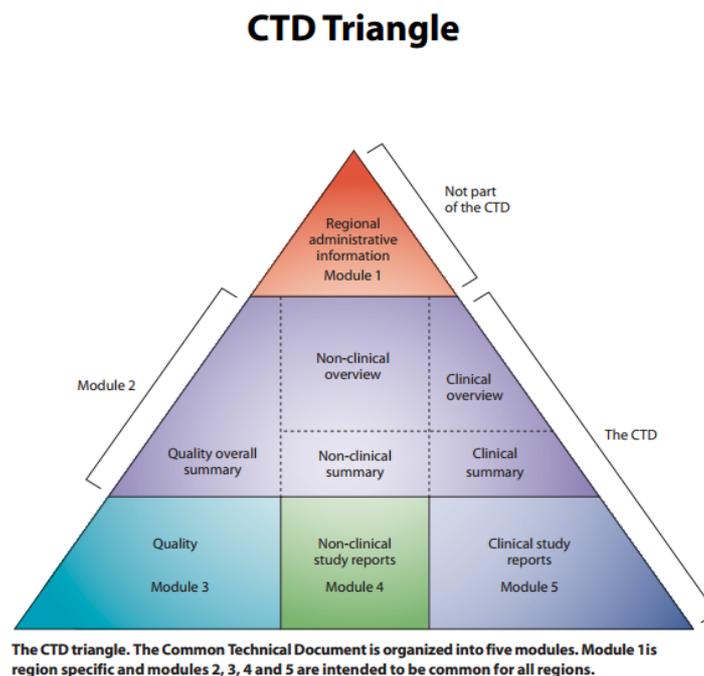


Figure 13 : Triangle du CTD

- **Module 1** : le module 1 est composé des données administratives du dossier. Il contient notamment le sommaire de la demande d'AMM ou de modification de l'AMM. Il contient aussi le formulaire d'application (*Application Form*) ainsi que la lettre de couverture (*Cover Letter*). Ces dernières informations sont différentes suivant le pays d'application mais restent les mêmes pour le territoire européen. Ce module peut aussi comprendre des récapitulatifs et des justifications de positionnement. Le module 1 contient notamment en section 1.3.1 les annexes de l'AMM (RCP, annexe II (données

<sup>58</sup> COMMISSION EUROPEENNE. Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>59</sup> ICH. M4 : The Common Technical Document. The CTD triangle. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/ctd> (Consulté le 30/09/2020).

<sup>60</sup> ICH. M4 : The Common Technical Document. The CTD triangle. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/ctd> (Consulté le 30/09/2020).

concernant le responsable de la fabrication et de la libération des lots, données post-AMM, rappel sur le plan de gestion des risques (PGR), composition qualitative et quantitative en excipients du produit), l'étiquetage et la notice.

- **Module 2 :** le module 2 contient une table des matières des modules 2 à 5 et constitue un résumé des autres modules (*overview* et *summary*). Il permet d'avoir une vision claire et concise du CTD. Ainsi, sa structure étant similaire à celle du CTD dans son intégralité, une modification majeure des modules suivants entraînera une modification du module 2.
- **Module 3 :** le module 3 ou module qualité (*Quality*) est composé des différentes données qualité du produit de santé. Il contient le corps de données avec une partie S pour la ou les substances actives et une partie P pour le produit fini. Il rassemble donc les informations galéniques et analytiques sur le produit de santé. Les méthodes d'obtention du principe actif ainsi que la méthode de fabrication sont contenues dans cette partie. Les données analytiques, de contrôles, de stabilité ainsi que la conservation, et la logistique sont également incluses dans le module 3.
- **Module 4 :** Il comporte les données des études non-cliniques. Il rassemble donc les protocoles ainsi que les résultats des études de pharmacologie (pharmacodynamie, interactions...), de pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), et de toxicité (*single-dose*, *repeat-dose*, génotoxicité, carcinogénicité...), ainsi que les références à la littérature.
- **Module 5 :** le module 5 est conçu comme le module 4 et concerne les études cliniques. Il rassemble les données de biodisponibilité, de pharmacocinétique, pharmacodynamie et de clinique. Une corrélation entre les différentes données (*in vitro* – *in vivo*, non-cliniques...) est étudiée. Enfin, les données post-AMM sont également recensées dans ce module.

### III.1.2. Les demandes de modification d'AMM

#### III.1.2.1. Demande de modification

Les modifications de l'AMM sont communément appelées selon le terme anglais « variations ». Lorsque le titulaire souhaite modifier un élément de son autorisation d'AMM il doit déposer un dossier de demande de modification d'AMM. Cette modification peut concerner un ajout d'effet indésirable, la modification d'une étape du procédé de fabrication, d'un contrôle ou même simplement le changement de couleur d'un comprimé.

Les demandes de modification d'AMM sont prévues par la directive 2001/83/CE, par le règlement CE 726/2004 ainsi que par le règlement CE 1234/2008<sup>61</sup> modifié par le règlement UE 712/2012<sup>62</sup>. Ce dernier est mis en application depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2010 pour les procédures européennes et depuis le 8 août 2013 pour les procédures nationales.

---

<sup>61</sup> COMMISSION EUROPEENNE. RÈGLEMENT (CE) No 1234/2008 DE LA COMMISSION du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. JO L 334 du 12/12/2008, p. 7.

<sup>62</sup> COMMISSION EUROPEENNE. RÈGLEMENT (UE) No 712/2012 DE LA COMMISSION du 3 août 2012 modifiant le règlement (CE) no 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. JO L 209 du 04/08/2012, p. 4.

Suivant la modification demandée, l'article 2 du règlement CE 1234/2008 modifié par le règlement UE 712/2012 définit une catégorie et un positionnement et donc un calendrier.

La structure d'un dossier de modification d'AMM suit l'exacte structure du dossier initial, mais seules les parties concernées par la modification sont incluses. Ainsi, un dossier portant sur le changement d'un procédé de fabrication du produit fini ne contiendra que les modules 1, 2 et 3 et seulement en partie, en effet, si les données sur la substance active ne sont, par exemple, pas modifiées et il n'est pas nécessaire d'inclure la partie 3.2.S.

### III.1.2.1.1. Catégories de modifications

Les modifications d'AMM sont donc classifiées en catégories. Ces catégories dépendent de l'impact de la modification sur le produit<sup>63</sup> :

Type IA : « toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles ». Elles sont dites « *Do and Tell* » car il n'est pas nécessaire d'obtenir une autorisation au préalable pour les mettre en œuvre, le titulaire dispose de 12 mois pour soumettre sa demande. Mais les modifications de type IA in ou *Immediate Notification* sont à déclarer dès leur mise en œuvre (sous 15 jours). Elles suivent un calendrier de 30 jours après leur dépôt, ce calendrier s'écoule sans interruption.

Type IB : « toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA ni une modification majeure de type II ». Elles sont dites « *Tell, Wait And Do* », car elles doivent être autorisées avant leur mise en place, mais il n'est pas nécessaire pour le laboratoire de recevoir les annexes (module 1.3.1) modifiées pour cette mise en place, l'approbation est implicite à l'issue du délai de 30 jours. Les types IB ne sont pas prévues par le règlement CE 1234/2008 modifié par le règlement UE 712/2012 mais existent dans les différentes *guidelines* « variations », notamment celles du CMDh<sup>64</sup>. Elles suivent un calendrier de 30 jours d'évaluation avec à l'issue de cette période, un possible arrêt du calendrier (« *Clock-stop* »), laissant le temps au laboratoire de répondre aux questions posées, puis un nouveau calendrier de 30 jours est lancé.

Type II : « toute modification qui n'est pas une extension d'AMM telle que définie à l'annexe I du règlement, et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné ». Elles sont dites « *Tell and Wait – Prior Approval* », en effet, elles doivent être approuvées avant leur mise en œuvre. Leur calendrier est constitué de 60 jours pour le premier tour (pouvant être diminué à 30 jours ou rallongé à 90 jours selon la procédure et l'enjeu de santé publique), puis d'un « *Clock-stop* » pour répondre aux questions, enfin d'un deuxième tour de 30 jours.

---

<sup>63</sup> COMMISSION EUROPEENNE. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01). Disponible sur : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>64</sup> CMDh. CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008. Disponible sur : <https://www.hma.eu/293.html> (Consulté le 30/09/2020).

### III.1.2.1.2. Grouping

Il est possible de déposer plusieurs modifications concernant la même AMM en une seule demande, ou la même modification pour plusieurs AMM<sup>65</sup>. Cette procédure est appelée *grouping*. Plusieurs cas sont possibles :

- Plusieurs modifications déposées simultanément pour une seule AMM, par exemple une modification du procédé de fabrication, un changement de site de fabrication et un ajout d'essai qualité pour une seule spécialité de paracétamol peuvent constituer un *grouping*.
- Plusieurs modifications identiques de type IA ou IA<sub>IN</sub> pour plusieurs AMM, par exemple, un changement mineur dans une procédure d'essai pour toute une gamme (même titulaire pour tous les produits).

Le *grouping* se voit attribuer le type de la modification la plus élevée (un *grouping* contenant des demandes de modification de type IA et de type II se verra attribuer le type II) et en suivra le calendrier.

### III.1.2.1.3. « Worksharing »

Il est également possible de présenter en une seule demande, une ou plusieurs modifications pour plusieurs AMM d'un même titulaire<sup>66</sup>. Cela s'applique au niveau européen donc pour tous les types de procédures (européennes et/ou nationales). Toutes ces modifications s'appliqueront à toutes les AMM concernées par la procédure (cf. III.1.3 La procédure « Worksharing »).

### III.1.2.1.4. Positionnement

Le règlement CE 1234/2008 modifié par le règlement UE 712/2012<sup>67</sup> contient également l'annexe II, qui précise les différents types de modifications d'AMM. Afin de faciliter le choix du positionnement, une recommandation a été émise (Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la

---

<sup>65</sup> COMMISSION EUROPEENNE. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01). Disponible sur : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>66</sup> COMMISSION EUROPEENNE. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01). Disponible sur : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>67</sup> COMMISSION EUROPEENNE. RÈGLEMENT (CE) No 1234/2008 DE LA COMMISSION du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. JO L 334 du 12/12/2008, p. 7.

documentation à soumettre en vertu de ces procédures 2013/C 223/01)<sup>68</sup>: Son annexe est classée comme suit :

- A : Modifications Administratives
- B : Modifications Qualitatives : ces demandes de modification dites de qualité pharmaceutique concernent le module 3 du CTD. Il est également possible que ces modifications touchent aussi le RCP (par exemple, les conditions de conservation se basent sur les données présentes en section 3.2.P.8 du module 3 et sont mentionnées dans le RCP). La qualité pharmaceutique est donc couverte à la fois par une évaluation galénique et une évaluation analytique.
- C : Changements concernant la Sécurité, l'Efficacité et la Pharmacovigilance : ces demandes de modification dites thérapeutiques ou « safety » concernent principalement le RCP. En effet, elles touchent des points tels que la pharmacovigilance, la clinique ou la toxicologie du produit, ainsi son impact sur l'AMM est presque uniquement visible dans les Annexes dont le RCP.
- D : DPP/DPAV (Dossier Permanent du Plasma/Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant).

Le dépôt du dossier doit donner la classification et le positionnement de la demande de modification requise. Tous les cas ne sont pas listés dans l'annexe II du règlement CE 1234/2008 modifié par le règlement UE 712/2012. Ainsi, il s'agit de s'assurer que le positionnement est correct et que le type de demande de modification requis est conforme. Pour cela, le CMDh émet des *guidelines* sur les demandes de modifications qui permettent le classement des variations.

### III.2. Cadre réglementaire du « Worksharing »

Comme décrit précédemment, le dépôt d'une demande de modification d'AMM en procédure « Worksharing » permet de présenter en une seule demande, une ou plusieurs modifications pour plusieurs AMM d'un même titulaire. Dans les grandes lignes, la procédure « Worksharing » présente des homologues avec les MRP et DCP : évaluation par une autorité de référence et déclinaison des décisions dans les différents pays concernés pour les AMM concernées<sup>69</sup>.

---

<sup>68</sup> COMMISSION EUROPEENNE. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01). Disponible sur : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>69</sup> COMMISSION EUROPEENNE. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01). Disponible sur : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN) (Consulté le 30/09/2020).

## III.2.1. Réglementation et calendrier

### III.2.1.1. Textes de références

La procédure « Worksharing » est définie par l'article 20 du règlement 1234/2008/CE<sup>70</sup>. Elle permet donc à un titulaire de soumettre la même demande de modification ou le même « grouping » pour plusieurs AMM du même titulaire. C'est le concept d'AMM « étendue »<sup>71</sup> qui s'applique, c'est-à-dire que tous les dosages et formes pharmaceutiques d'une même substance active sont concernés (par exemple, un comprimé de 20 mg et de 50 mg et une solution buvable d'un produit sont une seule AMM dans ce cas présent). L'ensemble des pays Européens concernés par une procédure « Worksharing » ne pourront s'y opposer et doivent obligatoirement participer à la procédure.

La procédure « Worksharing » permettra alors une harmonisation à l'issue de la procédure afin que le même changement s'applique à toutes les AMM. Le dossier et les données supportives sont communs (par exemple, dans le cas d'une demande de modification « qualité » de type II, le « Quality Overall Summary » sera commun à tous les dossiers, pour toutes les AMM de tous les pays). Il est à noter que le contenu initial du dossier enregistré dans chaque pays n'a pas besoin d'être identique, les différences dans les RCPs seront spécifiées dans le dossier soumis. L'objectif est l'harmonisation des dossiers. Dans le cas d'une harmonisation de RCP, une fois qu'une partie du RCP, pour des AMM en procédure nationale, a été évaluée en procédure « Worksharing », toute autre demande de modification de cette même partie devra faire l'objet d'une procédure « Worksharing »<sup>72</sup>.

### III.2.1.2. Procédure

#### III.2.1.2.1. Activités pré-soumission

Avant de soumettre son dossier, le titulaire doit mettre en place certains éléments<sup>73</sup> :

- Choisir l'autorité de référence :
  - Il s'agit du pays membre ou de l'autorité qui mènera et coordonnera la procédure. C'est sur la base de son évaluation que les pays concernés émettront des commentaires (en plus du dossier fourni par le titulaire d'AMM).
  - Le choix se base sur les éléments suivants :

---

<sup>70</sup> COMMISSION EUROPEENNE. RÈGLEMENT (CE) No 1234/2008 DE LA COMMISSION du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. JO L 334 du 12/12/2008, p. 7.

<sup>71</sup> CMDh. Extension applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedures. CMDh/069/1999, Rev. 6. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Application\\_for\\_MA/CMDh\\_069\\_1999\\_Rev6\\_2020\\_09\\_clean\\_-\\_Extension\\_applications\\_in\\_MRP\\_and\\_DCP.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_069_1999_Rev6_2020_09_clean_-_Extension_applications_in_MRP_and_DCP.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>72</sup> CMDh. Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing. CMDh/297/2013/Rev.28. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_297\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_clean\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_297_2013_Rev28_2019_06_clean_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>73</sup> CMDh. Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing. CMDh/297/2013/Rev.28. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_297\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_clean\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_297_2013_Rev28_2019_06_clean_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

- Si l'une des AMM concernées par la procédure « Worksharing » est une AMM centralisée, l'autorité de référence sera l'EMA.
  - Si les AMM concernées sont en procédure nationale et/ou MRP et/ou DCP, l'autorité de référence sera désignée par le CMDh sur la base des souhaits du titulaire d'AMM (les souhaits sont classés par ordre de préférence) dans son courrier de demande.
- Envoyer un courrier d'intention<sup>74</sup> (*letter of intent*, cf. Lettre d'intention du CMDh) à l'autorité de référence sélectionnée par une adresse email générique du CMDh au moins 2 semaines avant la date prévue de soumission du dossier (ce courrier suit le template EMA si une AMM centralisée est concernée et est envoyé deux mois avant la date prévue de soumission du dossier). Ce courrier doit contenir les éléments suivants :
  - Liste des AMM concernées (et justification de la titularité)
  - Justification et description de la demande de modification et du choix de la procédure « Worksharing »
  - Choix de l'autorité de référence (liste de souhait à justifier) et demande de numérotation de la procédure.

L'autorité de référence désignée confirme, via le secrétariat du CMDh, sous 7 jours à compter de la réception du courrier sa disponibilité pour la procédure ainsi que le numéro de procédure. Cette confirmation est entérinée lors du meeting suivant du CMDh et inscrit dans les minutes du meeting. Toutefois, les meetings n'ayant lieu qu'une fois par mois, le titulaire n'a pas besoin d'attendre les minutes pour soumettre son dossier.

En cas de refus de la part de l'autorité de référence, ou du CMDh, les modalités suivantes s'appliquent<sup>75</sup> :

- En cas de refus de l'autorité de référence (réponse sous 7 jours également), le titulaire d'AMM dépose une nouvelle demande à la seconde autorité de référence mentionnée dans la liste de souhait. Si aucune des autorités n'accepte, la requête est transférée par le titulaire au CMDh qui prendra la décision.
- Si l'autorité de référence désignée confirme sa disponibilité mais que le CMDh n'entérine pas la décision, la procédure « Worksharing » ne démarre pas et le CMDh apportera des recommandations sur la manière de procéder. En effet, le refus du CMDh peut être motivée par une mauvaise justification ou un manque d'usage de la procédure « Worksharing » par les pays concernés.

---

<sup>74</sup> CMDh. Template of letter of intent for the submission of a worksharing procedure (June 2019). Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Templates/Variations/CMDh\\_162\\_2010\\_Rev05\\_06\\_2019\\_Art\\_20\\_WS\\_LoI.doc](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Templates/Variations/CMDh_162_2010_Rev05_06_2019_Art_20_WS_LoI.doc) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>75</sup> CMDh. Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing. CMDh/297/2013/Rev.28.

Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_297\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_clean\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_297_2013_Rev28_2019_06_clean_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

### III.2.1.2.2. Préparation du dossier et soumission

Le titulaire prépare le dossier pour la procédure « Worksharing », les travaux sont faits en amont de la demande de pré-soumission car la préparation d'un dossier peut prendre plusieurs mois

Le module 1 contient toujours les éléments suivants<sup>7677</sup> :

- Courrier de demande (différent de la lettre de demande)
- Tableau de suivi des soumissions précédentes
- Formulaire électronique de demande contenant notamment :
  - Le numéro de la procédure
  - La liste des AMMs et pays concernés
  - Le tableau comparatif des changements généraux

Suivant le type de demande de modification, le reste du dossier contient différents éléments dont voici quelques exemples :

- Module 3, 4 ou 5 : suivant l'impact de la demande de modification, respectivement impact qualité, non-clinique ou clinique
- En cas de demande de modification de type II : il est nécessaire de fournir un Module 2 (QOS, COV, non-COV)
- En cas d'impact sur les annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage), il est nécessaire de les fournir ainsi que de fournir un tableau comparatif des changements proposés.
- Requis locaux : formulaire spécifique pour certains pays, quittances, Kbis...
- ...

Le titulaire peut ensuite publier les séquences pour chaque pays et soumettre simultanément à toutes les autorités. Généralement, la soumission se fait par voie électronique via le portail CESP, le dossier est téléchargé sur la plateforme et envoyé aux différentes autorités<sup>78</sup>. Le titulaire d'AMM informe de la soumission l'autorité de référence qui fournit alors un calendrier d'évaluation.

---

<sup>76</sup> COMMISSION EUROPEENNE. Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>77</sup> CMDh. Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing. CMDh/297/2013/Rev.28. Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_297\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_clean\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_297_2013_Rev28_2019_06_clean_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>78</sup> HMA. Common European Submission Portal. Disponible sur : <https://cesportal.hma.eu/Account/Login?ReturnUrl=%2f> (Consulté le 30/09/2020).

### III.2.1.2.3. Evaluation

L'évaluation est donc menée et coordonnée par l'autorité de référence qui prépare et émet un rapport d'évaluation<sup>7980</sup>. Ce rapport circule entre les pays concernés qui émettent des commentaires. Au cours de la procédure, le rapport d'évaluation aura plusieurs statuts :

- Rapport préliminaire d'évaluation de la demande de modification : *Preliminary variation assessment report* (PVAR)
- Rapport final d'évaluation de la demande de modification : *Final variation assessment report* (FVAR)

Le calendrier de la procédure « Worksharing » suit la plupart du temps un calendrier de « 60 jours » qui correspond à 60 jours d'évaluation en cas d'absence de questions/commentaires (*request for further information*- RFI) ou à 150 jours au total dont 90 jours d'évaluation s'il y a RFI. Il se déroule comme suit (cf. Figure 14 : Calendrier d'évaluation d'une procédure « Worksharing ») :

---

<sup>79</sup> CMDh. Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing. CMDh/297/2013/Rev.28.

Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_297\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_clean\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_297_2013_Rev28_2019_06_clean_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>80</sup> CMDh. Templates variation assessment report. Disponible sur : <https://www.hma.eu/112.html> (consulté le 30/09/2020)



Figure 14 : Calendrier d'évaluation d'une procédure « Worksharing »

Il existe également un calendrier de 30 jours pour les demandes de modification mineures. Il s'agit d'un calendrier sans « Clock-stop », et un calendrier de 90 jours avec « Clock-stop » dont la durée totale est en général de 210 jours et qui concerne des demandes de modifications ayant un impact majeur et accompagné de nombreuses données à évaluer telles que de nouvelles indications par exemple.

Toutefois, il ne s'agit là que du délai d'évaluation par l'autorité de référence et les autres pays concernés de la procédure « Worksharing ». En effet, dans le cas d'AMM concernées en procédures nationales, MRP et DCP, il faudra prendre en compte le délai de transposition national (correspondant à la préparation et l'émission des textes et décisions au niveau local) qui est de 30 jours.

Il peut parfois être nécessaire que le CMDh se positionne en cours de procédure, ce n'est pas systématique mais cela peut être requis dans les cas suivants :

- A la demande de l'autorité de référence, pour des recommandations ou conseils
- En cas de désaccord entre des pays concernés par la procédure, sur la base d'un « risque potentiel majeur pour la santé publique » (*potential serious risk for public health* – PSRPH<sup>81</sup>), c'est-à-dire une remise en question du rapport bénéfice-risque, effet indésirable grave, manque d'efficacité, problème de qualité du produit. La procédure est alors suspendue jusqu'à ce que le CMDh prenne position sur l'élément bloquant de la procédure « Worksharing ». Il s'agit d'un arbitrage.

#### III.2.1.2.4. Finalisation - Opinion finale

A la fin de la procédure (le plus souvent à J90 donc au bout de 120 jours), l'autorité de référence envoie l'opinion finale et le rapport final d'évaluation aux pays concernés et au titulaire d'AMM par email.

Plusieurs issues sont possibles<sup>82</sup> :

- Opinion favorable : l'autorité de référence envoie un courrier de finalisation aux pays concernés et au titulaire.
- Opinion défavorable : l'autorité de référence envoie un courrier de refus (et le justificatif de ce refus) aux pays concernés et au titulaire d'AMM.
- En cas de désaccord entre les pays concernés, sur la base d'un PSRPH, un arbitrage est demandé au CMDh.

Le résultat final de la procédure « Worksharing » est appliqué de la même manière à tous les pays concernés par la procédure. L'objectif reste l'harmonisation.

Suivant le type de demande de modification approuvée, plusieurs actions sont à prendre suite à l'opinion finale :

---

<sup>81</sup> COMMISSION EUROPEENNE. Ligne directrice concernant la définition d'un risque potentiel grave pour la santé publique dans le cadre de l'article 29, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE — Mars 2006 (2006/C 133/05). JO C 133 du 08/06/2006, p. 5.

<sup>82</sup> CMDh. Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing. CMDh/297/2013/Rev.28.

Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_29\\_7\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_clean\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_29_7_2013_Rev28_2019_06_clean_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

- Pour les procédures dont l'autorité de référence est l'EMA, les pays concernés fournissent tous les éléments nécessaires à la mise en place du changement sous 60 jours (traduction de RCP par exemple).
- Pour les procédures dont l'autorité de référence est une autorité nationale, la phase de transposition nationale dure 30 jours (traduction des annexes et émission des décisions nationales).
- Pour les demandes de modification de type IB : le titulaire peut immédiatement mettre en place le changement.
- Pour les demandes de modification de type II :
  - S'il n'y a pas d'impact sur les annexes et qu'il n'est pas nécessaire de recevoir de documentation nationale, les changements peuvent être mis en place dès la réception de la lettre de finalisation.
  - S'il y a un impact sur les annexes de l'AMM, le titulaire soumet sous 7 jours calendaires les traductions à chaque autorité nationale concernée qui doit alors les évaluer. S'il n'y a pas de commentaires, l'implémentation peut être effectuée sous 30 jours. Si l'impact de la demande de modification est d'ordre « sécurité », le calendrier d'implémentation peut être discuté en amont avec l'autorité de référence.

### III.2.2. Utilisation de la procédure « Worksharing » par les laboratoires

Le CMDh fournit des rapports d'activités annuels<sup>83,84,85,86,87</sup>, dans lesquels il est constaté que, chaque année, il y a une augmentation du nombre et de la proportion de demandes de modifications en procédure « Worksharing » jusqu'en 2018 (cf. Figure 15 : Nombre de demandes de modifications « Worksharing » en nombre et par année et Figure 16 : Nombre de demandes de modifications « Worksharing » en pourcentage et par année).

---

<sup>83</sup> CMDh. CMDh Summary of Activities 2014. CMDh/327/2015

<sup>84</sup> CMDh. CMDh Summary of Activities 2015. CMDh/346/2016

<sup>85</sup> CMDh. CMDh Summary of Activities 2016. CMDh/355/2017

<sup>86</sup> CMDh. CMDh Summary of Activities 2017. CMDh/370/2018

<sup>87</sup> CMDh. CMDh Summary of Activities 2018. CMDh/395/2019

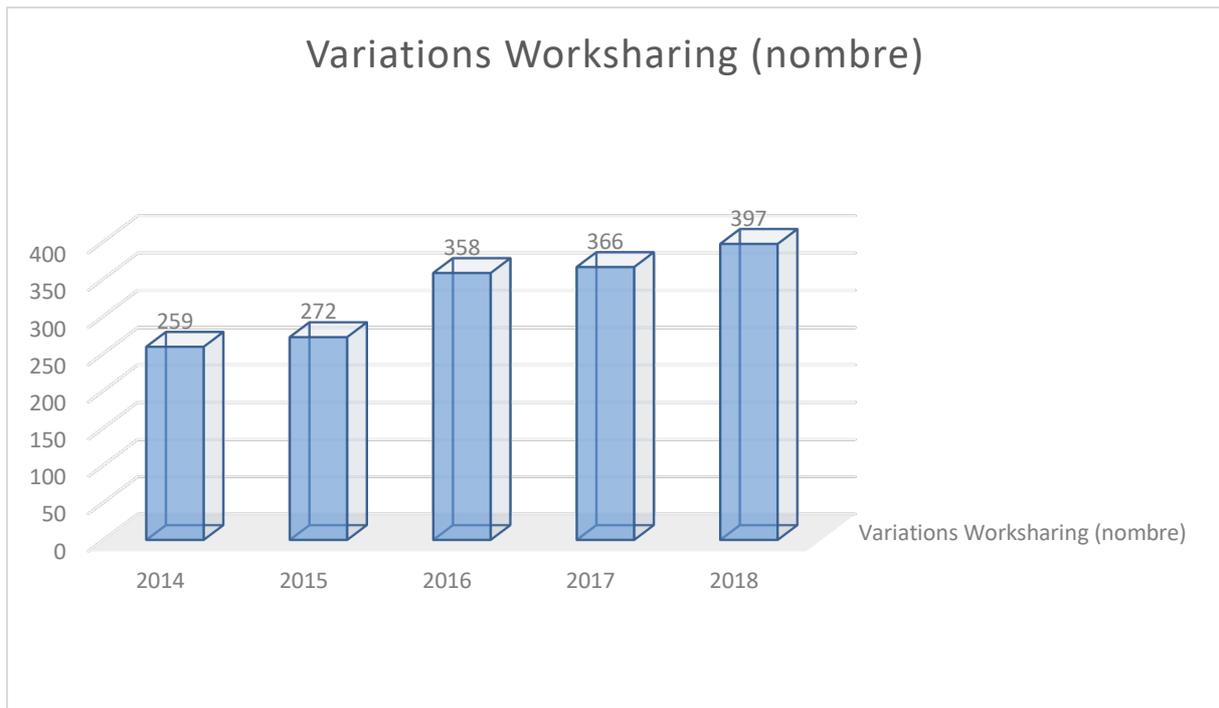


Figure 15 : Nombre de demandes de modifications « Worksharing » en nombre et par année – Rapports annuels du CMDh

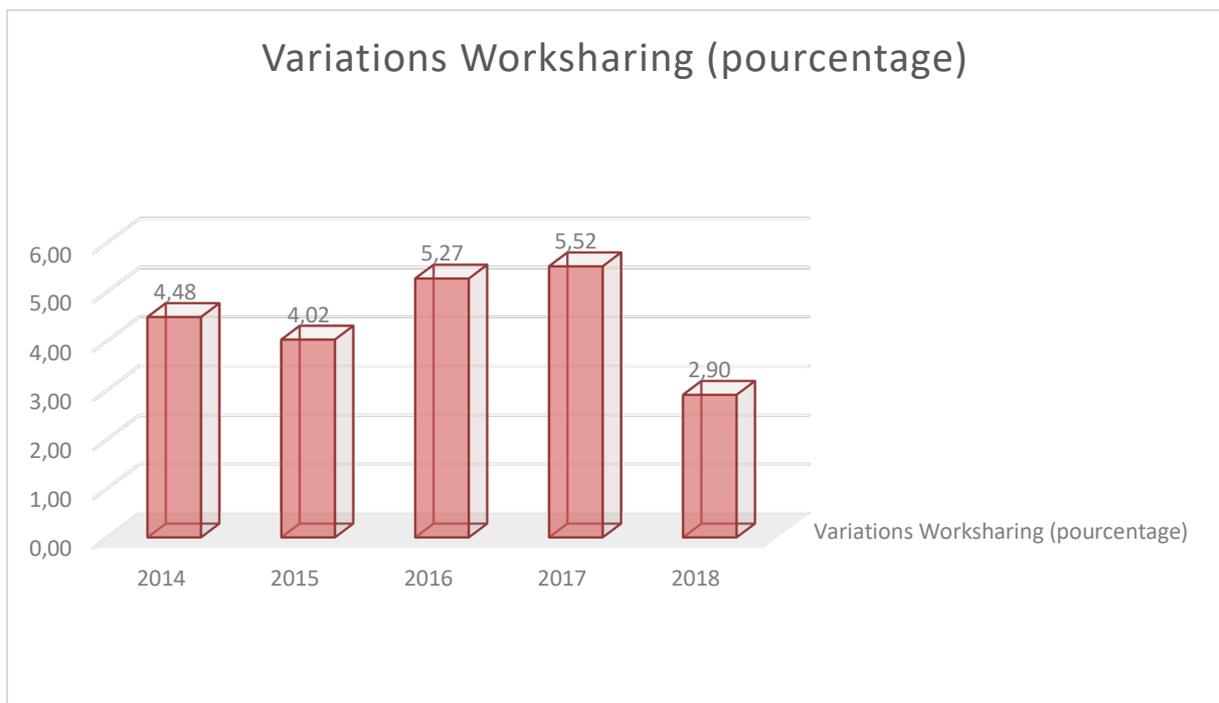


Figure 16 : Nombre de demandes de modifications « Worksharing » en pourcentage et par année – Rapports annuels du CMDh

Par ailleurs, on constate que cette progression, se fait, jusqu'en 2018, en proportion au détriment des demandes de modifications de type IB et II (cf. Figure 17 : Proportion de chaque type de demande de modifications par année & Figure 18 : Evolution en Proportion (%) des demandes de modifications par type et par année)

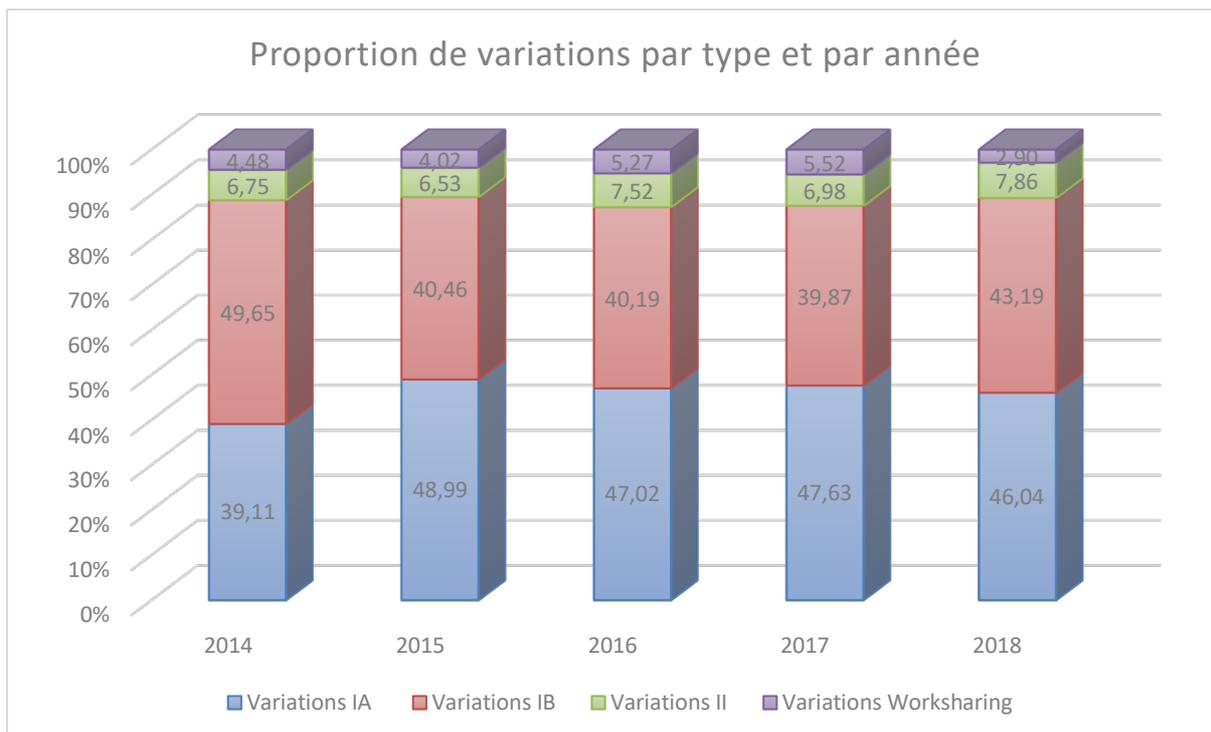


Figure 17 : Proportion de chaque type de demande de modifications par année – Rapports annuels du CMDh

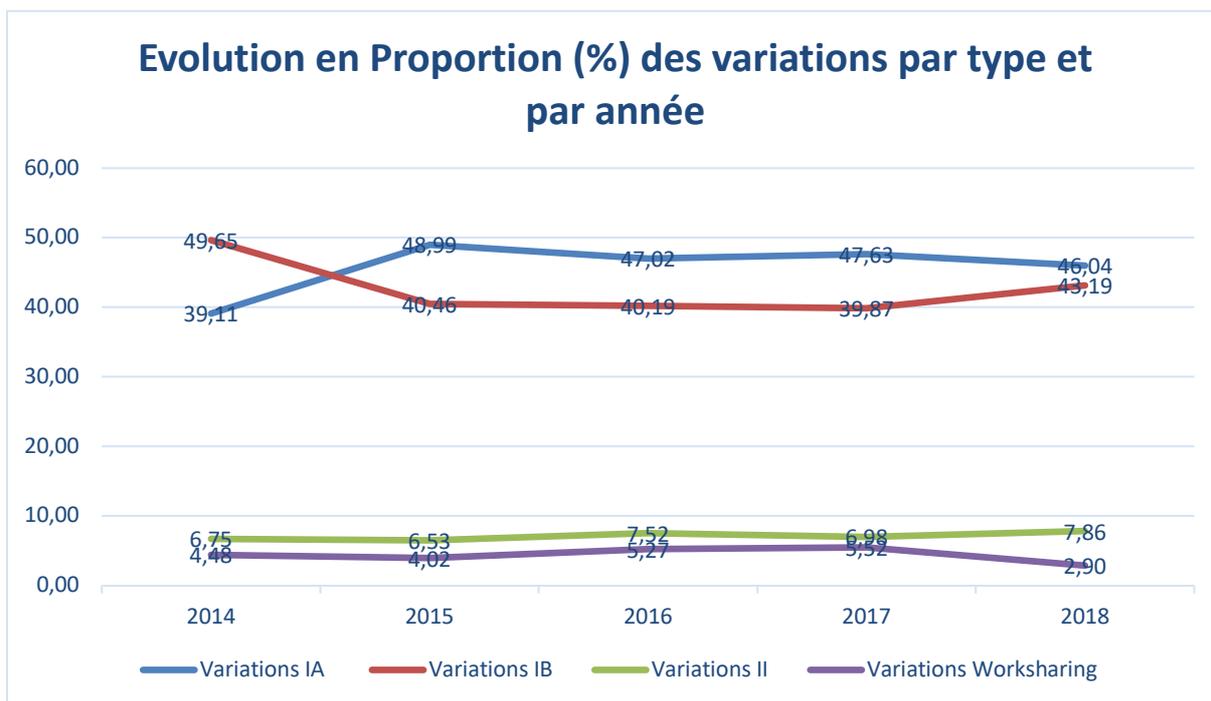


Figure 18 : Evolution en Proportion (%) des demandes de modifications par type et par année – Rapports annuels du CMDh

Il est à noter que les chiffres du rapport d'activité du CMDh concernant la période de 2018 ne reflètent pas l'augmentation croissante en proportion et nombre des procédures « Worksharing » observée depuis les années 2013. En effet, entre 2017 et 2018 en absolu, le nombre de demandes de modifications de type IA, IB et II a doublé.

L'emploi croissant de la procédure « Worksharing » s'explique par les avantages inhérents à cette procédure et par l'évolution de la réglementation vis-à-vis de produits « matures » dont les procédures et stratégie d'enregistrements suivaient une ancienne réglementation.

Cette stratégie réglementaire permet par exemple à un titulaire à la fois d'un princeps et de son générique de gérer en une seule procédure les changements liés aux deux produits, évitant ainsi les problématiques liées à la gestion en parallèle de deux produits identiques (telles que l'implémentation industrielle ou la préparation des notices et conditionnement suivant les nouveaux termes de l'AMM). Cela n'est qu'un exemple des avantages décrits ci-après.

### III.2.3. Avantages et inconvénients de la procédure « Worksharing »

La procédure « Worksharing » présente effectivement de nombreux avantages :

- Une procédure unique pour toutes les AMMs d'un titulaire : ce dernier n'a pas à gérer tous les dépôts et le suivi en parallèle.
- Une évaluation et un calendrier commun et défini : l'évaluation étant prise en charge par un pays de référence et selon l'agenda fixé par le CMDh pour les procédures « Worksharing », la gestion est plus aisée à toutes les étapes et elles peuvent être anticipées. Les délais nationaux pour l'évaluation ne sont pas applicables et cela peut souvent faire gagner du temps
- Harmonisation de l'issue de l'évaluation : l'évaluation et le rapport final d'évaluation sont communs pour toutes les AMMs et les écarts sur les sections évaluées sont lissés. Les AMMs s'harmonisent et les différences entre les AMM des différents Etats membres sont moins importantes. Le titulaire a donc moins de différences et spécificités à prendre en compte lors des demandes suivantes.

Elle présente aussi des inconvénients, non négligeables, qui peuvent parfois être un frein à son emploi :

- Le dépôt et la préparation des dossiers sont synchronisés. Dans le cas d'une demande pour de nombreuses AMM, le titulaire devra :
  - Préparer tous les dossiers avec les éléments du module 1 spécifiques à chaque pays (cover letter, documents et formulaires spécifiques à chaque autorité).
  - Publier autant de séquences eCTD que d'AMM, la durée inhérente à assigner à ces activités devra donc être anticipée pour la publication des séquences.
- Dans le cas d'AMMs anciennes, les écarts initiaux peuvent nécessiter une analyse poussée et coûteuse. Cette analyse est toutefois nécessaire pour que les AMM soient ensuite harmonisées.
- Les différentes activités liées à la procédure et la date de dépôt doivent être anticipées car, tous les dossiers devant être déposés en même temps, il ne sera pas possible de les différer pour alléger la charge de travail.
- Si le calendrier d'évaluation est fixé, ce ne sera pas le cas pour la phase de transposition nationale que chaque autorité de chaque pays concerné par la procédure devra mettre en place. Les délais d'évaluation des traductions et l'émission des autorisations nationales pourront donc être différents d'un pays à l'autre.

En résumé, le « Worksharing » c'est :

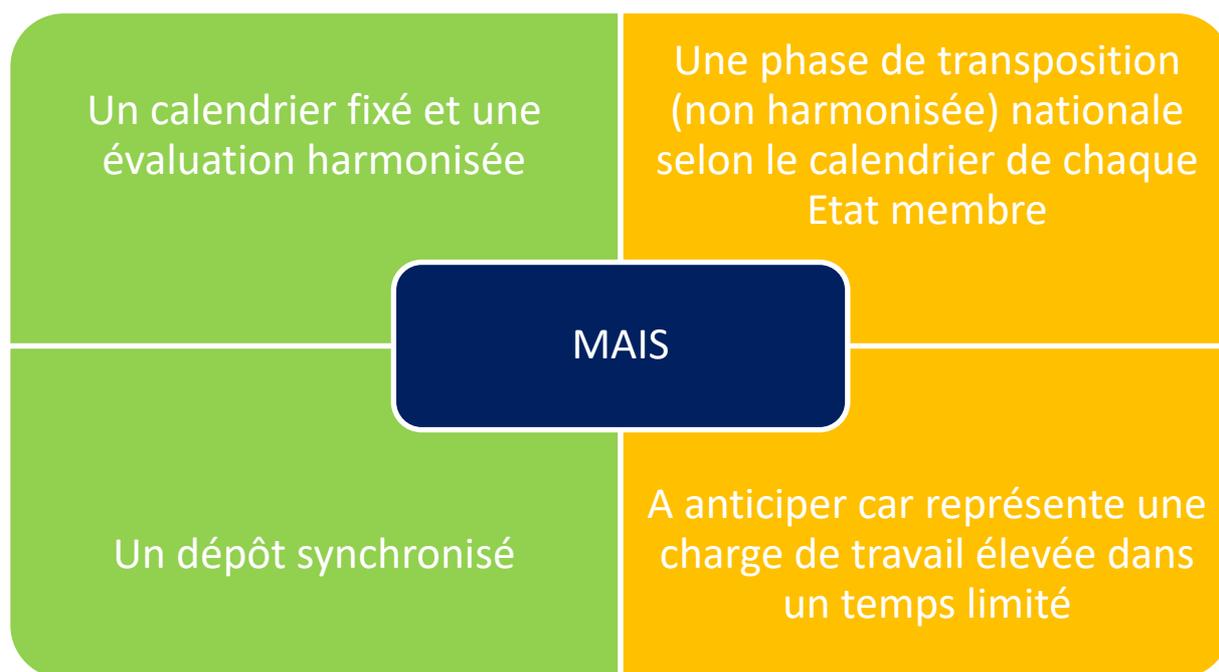


Figure 19 : Bilan avantages et inconvénients de la procédure « Worksharing »

### III.3. Mise en application pour Navelbine®

La demande du PRAC, confirmée par le CMDh, indique la nécessité d'une procédure « Worksharing » pour l'harmonisation de la rubrique 4.8 des RCP de Navelbine®. Les AMM sont anciennes et le PRAC demande l'harmonisation près de 30 ans après la délivrance de la première AMM. De plus, Navelbine® est enregistrée dans plus de 25 pays, ce qui multiplie le nombre d'écarts potentiels (entre les formes pharmaceutiques et entre les pays). Les évaluations nationales ont donc lieu depuis 30 ans.

Malgré l'existence de CCDS dont les variations qui en découlent ont pour objet la mise à jour dans tous les pays, les différences liées aux évaluations des autorités nationales sont donc potentiellement nombreuses. Il convient donc dans un premier temps d'évaluer l'ampleur des écarts pour ensuite initier la préparation du dossier.

#### III.3.1. Etat des lieux

Le PRAC a noté des écarts entre les parties 4.8 des 2 RCPs<sup>88</sup>.

Basé sur un mécanisme d'action identique et une bioéquivalence entre les 2 formes, le profil de sécurité et les effets secondaires liés aux produits devraient être identiques, à l'exception des effets secondaires liés à la voie d'administration<sup>89</sup>.

<sup>88</sup> PRAC. Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017. EMA/PRAC/64990/2018. Disponible sur [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>89</sup> HAS. Commission de la Transparence – Avis du 29 avril 2009. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/navelbine\\_-\\_ct-6287.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/navelbine_-_ct-6287.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

Les deux RCPs de la forme capsule molle de Navelbine® (20 mg et 30 mg)<sup>90</sup> contiennent les mêmes informations et il n'y a qu'un seul RCP pour la forme injectable (quel que soit le volume du flacon)<sup>91</sup>.

L'analyse d'écart suivante (par Système Organe-Classe – SOC) sur les rubriques 4.8 des RCPs menée sur les textes français révèle des différences entre les deux formes pharmaceutiques. Ces différences peuvent être observées pour des effets indésirables spécifiques ou non de la voie d'administration (cf. Tableau comparatif des rubriques 4.8 du RCP français & Tableau 2 : Exemples de différences entre les RCPs des deux formes pharmaceutiques de Navelbine® en date de 2017) :

---

<sup>90</sup> ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit – NAVELBINE, capsule molle – daté de 06/2017

<sup>91</sup> ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon – daté de 06/2017

Tableau 2 : Exemples de différences entre les RCPs des deux formes pharmaceutiques de Navelbine® en date de 2017

Navelbine®, capsule molle (RCP en date du 22/06/2017)	Navelbine®, solution injectable en flacon (RCP en date du 22/06/2017)	Commentaires
<p>Rubrique 4.8 du RCP :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Infections et infestations</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent</b> : Infections bactérienne, virale ou fongiques, sans neutropénie, touchant différents systèmes (respiratoire, gastro-intestinal, urinaire ...) G1-4: 12.7%; G3-4: 4.4%.</p> <p><b>Fréquent</b> : Infections bactérienne, virale ou fongiques résultantes d'une dépression médullaire ou d'une affection immunologique (infections associées à une neutropénie) et souvent réversibles avec un traitement approprié.</p> <p>Infections associée à une neutropénie G3-4: 3.5%.</p>	<p>Rubrique 4.8 du RCP :</p> <p><b><u>Infections et infestations</u></b> :</p> <p><b>Fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infection bactérienne, virale ou fongique à différentes localisations (respiratoire, urinaire, gastro-intestinale...) d'intensité légère à modérée et habituellement réversible après un traitement approprié.</li> </ul> <p><b>Peu fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis sévère avec défaillance viscérale.</li> <li>Septicémie.</li> </ul> <p><b>Très rare</b> :</p>	<p>Dans la SOC « Infections et infestations », les fréquences des effets indésirables sont différentes. Les effets indésirables « infections sans neutropénie », « infections associées à une neutropénie », « sepsis sévère avec défaillance des organes » et « septicémie » ne sont pas retrouvés dans les deux formes.</p>

<p><b>Indéterminé</b> : Neutropénie septique.</p> <p>Septicémie compliquée et parfois fatale.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent</b> : Dépressions médullaires entraînant surtout des neutropénies G1-4 : 71,5 % ; G3 : 21,8 % ; G4: 25,9 % ; réversibles et représentant la toxicité dose limitante.</p> <p>Leucopénie G1-4: 70.6 %; G3: 24.7 %; G4: 6 %.</p> <p>Anémie G1-4: 67.4 %; G3-4: 3.8 %.</p> <p>Thrombopénie G1-2: 10.8 %.</p> <p><b>Fréquent</b> : Neutropénie de G4 associée avec une fièvre supérieure à 38°C, incluant les neutropénies fébriles 2.8%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Septicémie compliquée et parfois fatale.</li> </ul> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropénie septique.</li> </ul> <p><b><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></b></p> <p><b>Très fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dépressions médullaires osseuses entraînant surtout des neutropénies (G3 : 24,3% ; G4 : 27,8 %), réversible dans les 5 à 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement et non cumulative.</li> <li>Anémie (G3-4 : 7,4 %).</li> </ul> <p><b>Fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombopénie (G3-4 : 2,5 %) rarement sévère.</li> </ul> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropénie fébrile.</li> <li>Pancytopénie.</li> </ul>	<p>Dans la SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique », les fréquences sont différentes et les effets indésirables « leucopénie » et « pancytopénie » ne sont pas mentionnés pour les deux formes.</p>
---	---	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections du système nerveux central</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent</b> Troubles neuro-sensitifs (G1-2: 11.1 %) généralement limités à l'abolition des réflexes ostéotendineux et rarement d'intensité sévère.</p>	<p><b><u>Affections du système immunitaire</u></b></p> <p><b>Indéterminé :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions allergiques systémiques telles que anaphylaxie, choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactoïde.</li> </ul> <p><b><u>Affections endocriniennes</u></b></p> <p><b>Indéterminé :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).</li> </ul> <p><b><u>Affections du système nerveux</u></b></p> <p><b>Très fréquent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles neurologiques (G3-4 : 2,7 %) incluant l'abolition des réflexes ostéotendineux. Après un traitement prolongé, des cas de faiblesse des membres inférieurs ont été rapportés.</li> </ul>	<p>Les SOC « affections du système immunitaire » et « affections endocriniennes » ne sont retrouvées que pour la forme injectable.</p> <p>Dans la SOC « Affections du système nerveux », les effets indésirables n'ont pas la même fréquence. Par ailleurs, les effets indésirables « paresthésies », « maux de tête », « vertiges », « altération du goût » et « ataxie » ne sont pas retrouvés dans les deux formes.</p>
---	--	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent :</b> Une alopecie G1-2 (29,4 %), généralement légère peut apparaître.</p> <p><b>Fréquent :</b> Réactions cutanées G1-2 : 5,7 %.</p>	<p><b>Peu fréquent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paresthésies sévères avec troubles de la sensibilité et/ou moteurs. Ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.</li> </ul> <p><b><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></b></p> <p><b>Très fréquent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecie généralement d'intensité légère (G3-4 : 4.1% en monothérapie).</li> </ul> <p><b>Rare :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions cutanées généralisées.</li> </ul> <p><b>Indéterminé :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythrodysesthésie palmo-plantaire.</li> </ul>	<p>Dans la SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané », l'effet indésirable « réaction cutané » n'a pas la même fréquence et l'effet indésirable « érythrodysesthésie palmo-plantaire » n'est mentionné que pour la forme injectable.</p>
---	---	---

Au total, ce sont plus de 30 écarts qui sont listés entre les rubriques 4.8 des RCPs français des deux formes pharmaceutiques qui doivent être analysés et justifiés par le titulaire d'AMM.

La comparaison entre le RCP français et le RCP anglais de Navelbine® 20 mg, capsule molle illustre également les écarts entre les différentes AMMs des différents pays (cf. Tableau comparatif des rubriques 4.8 du RCP français des deux formes pharmaceutiques de Navelbine® en date de 2017)

Ces différences nationales restent toutefois moins importantes en raison de l'existence de CCDS qui permettent de maintenir une information cohérente entre les pays.

### III.3.2. Stratégie réglementaire

#### III.3.2.1. Les recommandations pour la préparation du dossier

Le CMDh précise les éléments suivants<sup>92</sup> :

- Le titulaire devra justifier les divergences entre les rubriques 4.8 des RCP des deux formes pharmaceutiques et harmoniser au maximum les effets indésirables des deux formes.
- Le titulaire doit mettre à jour, selon l'état de l'art les dossiers de ses AMMs.

Le « *SmPC guideline* » daté de Septembre 2009<sup>93</sup> précise les éléments suivants concernant cette rubrique :

- Elle doit inclure les effets indésirables issus des essais cliniques, des essais post-marketing, des données de pharmacovigilance.
- Son contenu doit être justifié dans un « Clinical Overview » (COV), sur la base d'une évaluation de tous les effets indésirables observés, de leur causalité, sévérité et fréquence. Elle ne doit toutefois pas contenir d'éléments promotionnels (absence d'effets indésirables, comparaison à d'autres médicaments...) ni préciser d'absence de causalité de certains effets indésirables.
- Cette rubrique doit être revue régulièrement et amendée si besoin (via une demande de modification).
- Elle s'adresse aux professionnels de santé et doit donc être rédigée suivant des libellés précis, concis et dans un langage scientifique spécifique (MedDRA<sup>94</sup>).

Le titulaire doit donc reprendre des données ci-dessus mentionnées pour réactualiser les RCPs qui ont été évalués en parallèle pendant 30 ans afin de fournir un dossier clinique harmonisé et à jour pour les deux formes.

---

<sup>92</sup> CMDh. Report from the CMDh meeting held on 11-13 December 2017 EMA/CMDh/727468/2017.

Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/cmdh\\_pressreleases/2017/2017\\_12\\_CMDh\\_press\\_release.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2017/2017_12_CMDh_press_release.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>93</sup> COMMISSION EUROPEENNE. A GUIDELINE ON SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) - September 2009. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>94</sup> MedDRA. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Disponible sur : <https://www.meddra.org> (Consulté le 30/09/2020).

Selon les RCPs émis par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), la stratégie concernant le dossier clinique du laboratoire semble avoir été la suivante<sup>95</sup> :

« Les effets indésirables additionnels poolés issus de l'expérience post-AMM et des essais cliniques ont été ajoutés en accord avec la classification MedDRA avec la fréquence indéterminée. »

### III.3.2.2. Positionnement de la demande de modification

Dans le cadre de sa demande d'harmonisation, le CMDh confirme le besoin de déposer une demande de modification en procédure « Worksharing ». Cette demande doit donc être positionnée suivant les recommandations à ce sujet<sup>96</sup>.

S'agissant de la mise à jour des rubriques 4.8, il s'agit d'une demande de modification clinique qui se catégorise en « C » (cf. Figure 20 : Extrait du « *Variation Guideline* ») :

<p>4. ANNEX</p> <p>This Annex consists of four chapters classifying variations related to: A) Administrative changes; B) Quality changes; C) Safety, Efficacy and Pharmacovigilance changes and D) Specific changes to Plasma Master Files and Vaccine Antigen Master Files.</p>
--

Figure 20 : Extrait du « *Variation Guideline* » - classification

Le CMDh ayant demandé la justification de toutes les différences, la mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP va apporter des nouvelles données au dossier. Ces données, concernant les effets indésirables, seront donc considérées, d'un point de vue « dossier » comme des données cliniques.

La demande de modification peut donc être positionnée en type II C.I.4 (cf. Figure 21 : Extrait du « *Variation Guideline* » - C.I.4) :

C.I.4 Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
			II

Figure 21 : Extrait du « *Variation Guideline* » - C.I.4

<sup>95</sup> ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68184425&typedoc=R&ref=R0346494.htm> (Consulté le 30/09/2020).

<sup>96</sup> COMMISSION EUROPEENNE. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01). Disponible sur : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN) (Consulté le 30/09/2020).

La demande de modification ne pouvait pas être positionnée dans les cas suivants :

- C.I.1 : *Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a Union referral procedure* : ni le CMDh, ni le PRAC n'ont proposé de libellé pour le RCP.
- C.I.2 : *Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet of a generic/hybrid/ biosimilar medicinal products following assessment of the same change for the reference product* : car Navelbine® n'est pas un générique.
- C.I.3 : *Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet of human medicinal products intended to implement the outcome of a procedure concerning PSUR or PASS, or the outcome of the assessment done by the competent authority under Article 45 or 46 of Regulation (EC) No 1901/2006* : pour la même raison que C.I.1.
- Les autres positionnements en « C » concernent d'autres changements que la modification du RCP.

Le positionnement le plus probable est donc : une demande de modification de type II C.I.4.

### III.3.3. Constitution du dossier

Dans le cas où la demande de modification soumise est une demande de modification de type II C.I.4 (clinique), ce qui semble le plus probable, les requis concernant la séquence soumise seraient les suivants<sup>979899</sup> :

- Module 1
  - 1.0 CL (pouvant être commune à tout ou partie des pays)
  - 1.2 AF (pouvant être commun à tout ou partie des pays)
  - Documents locaux (suivant requis pays : quittances et preuves de paiements, KBis...)
- Module 2
  - 2.5 COV : requis pour les demandes de modifications de type II
  - 2.7 : *Summaries* (pas obligatoire)
    - 2.7.4 : *Summary* des études de sécurité

---

<sup>97</sup> COMMISSION EUROPEENNE. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01). Disponible sur : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>98</sup> CMDh. Chapter 5 : Cmdh Best Practice Guide For The Handling Of Type Ii Variations In The Mutual Recognition Procedure. CMDh/295/2013/Rev.22. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_29\\_5\\_2013\\_Rev22\\_2016\\_07\\_-\\_Chapter\\_5\\_clean.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_29_5_2013_Rev22_2016_07_-_Chapter_5_clean.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>99</sup> COMMISSION EUROPEENNE. Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

- Module 5
  - 5.3 : Rapports d'études cliniques (si le laboratoire soumet des études internes)
    - 5.3.5 : Rapports d'études d'efficacité et de sécurité
    - 5.3.6 : Rapport d'études post-marketing
  - 5.4 : Bibliographie (*litteratures references*)

Par ailleurs, plusieurs activités réglementaires, en dehors de la préparation et de la soumission de la séquence sont à prendre en charge<sup>100</sup> :

- Envoi de la demande préliminaire 2 semaines avant la soumission (remarque : à l'époque de l'envoi de la demande, la recommandation du CMDh sur les procédures « Worksharing » précisait que l'envoi de la lettre d'intention devait se faire 6 semaines avant la date prévue de soumission)<sup>101</sup>
- Choix du LMS : Le PSUSA ayant été menée par la République Tchèque<sup>102</sup>, un choix évident et judicieux serait de désigner la République Tchèque en tant que pays évaluateur. Les évaluateurs connaissent le dossier et la conclusion et la requête suite au PSUSA émane d'une recommandation sur la base du rapport d'évaluation de ce pays.
  - Approbation du CMDh sur le LMS<sup>103</sup> (cf. Figure 22 : Extrait des minutes du meeting du CMDh de Novembre 2018) :

### 3.2.1. Requests for worksharing procedures on Variations

---

The MSs chosen by the CMDh, based on the recommendations of MAHs, agreed to be reference authorities for the procedures.

Figure 22 : Extrait des minutes du meeting du CMDh de Novembre 2018

- Récupération du numéro de la demande de modification<sup>104</sup>.

<sup>100</sup> CMDh. Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing. CMDh/297/2013/Rev.28.

Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_29\\_7\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_clean\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_29_7_2013_Rev28_2019_06_clean_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>101</sup> CMDh. Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing – version en suivi des modifications. CMDh/297/2013/Rev.28. Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_29\\_7\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_TC\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_29_7_2013_Rev28_2019_06_TC_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>102</sup> EMA. Periodic safety update reports (PSURs). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs> (Consulté le 30/09/2020).

<sup>103</sup> CMDh. Minutes for the meeting on 12 – 14 November 2018. EMA/CMDh/99309/2019. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Agendas\\_and\\_Minutes/Minutes/2018\\_11\\_CMDh\\_Minutes.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2018_11_CMDh_Minutes.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>104</sup> CMDh. Chapter 1 - CMDh Best Practice Guide for the allocation of the Mutual Recognition variation number for Type I notifications, Type II variations, grouping and worksharing Guidance CMDh numeration. CMDh/291/2013, Rev. 20. Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_29\\_1\\_2013\\_Rev20\\_2020\\_01\\_clean\\_Chapter\\_1\\_CMDh\\_BPG\\_for\\_the\\_allocation\\_of\\_the\\_MR\\_number.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_29_1_2013_Rev20_2020_01_clean_Chapter_1_CMDh_BPG_for_the_allocation_of_the_MR_number.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

### III.3.4. Calendrier de la procédure

La procédure « Worksharing » de Navelbine® ne concerne que des AMMs nationales, ainsi, peu de données sont publiées.

Le calendrier peut toutefois être estimé, sur la base des différentes recommandations du CMDh :

- Soumission : 30/11/2018 (date limite fixée par le CMDh pour la soumission) dans tous les pays.
- J0 : 14/12/2018. Il est considéré que le LMS a 14 jours pour effectuer une validation technique (vérifier tous les éléments de la séquence) et initier le J0<sup>105,106,107</sup>.
- J40 : 23/01/2019.
- J55 : 07/02/2019.
- J59 (« Clock-stop ») : 28/02/2019. Les demandes de modification de type II C.I.4 sont considérées majeures, de plus, compte tenu du nombre d'AMMs considérées, l'impact est d'autant plus important. Ainsi, il est très fréquent que ce type de procédure passe obligatoirement par un « Clock-stop »<sup>108</sup>.
- J60 : 28/04/2019. De manière générale, les « Clock-stop » des demandes de modification de type II durent 60 jours<sup>109</sup>.
- J75 : 13/05/2019.
- J80 : 18/05/2019.
- J90 : 28/05/2019.
- Délais de transposition nationale : théoriquement de 30 jours, il est très variable selon les pays.

---

<sup>105</sup> CMDh. Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing. CMDh/297/2013/Rev.28.

Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_29\\_7\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_clean\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_29_7_2013_Rev28_2019_06_clean_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>106</sup> CMDh. Chapter 5 : Cmdh Best Practice Guide For The Handling Of Type Ii Variations In The Mutual Recognition Procedure. CMDh/295/2013/Rev.22. Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_29\\_5\\_2013\\_Rev22\\_2016\\_07\\_-\\_Chapter\\_5\\_clean.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_29_5_2013_Rev22_2016_07_-_Chapter_5_clean.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>107</sup> CMDh. Position Paper Common Grounds Seen For Invalidation/Delaying Day 0 For Variations. CMDh/095/2008/Rev1. Disponible sur:

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh-095-2008-Rev1-Clean.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh-095-2008-Rev1-Clean.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>108</sup> CMDh. CMDh Summary of Activities 2018. CMDh/395/2019

<sup>109</sup> CMDh. Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing. CMDh/297/2013/Rev.28.

Disponible sur :

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_29\\_7\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_clean\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_29_7_2013_Rev28_2019_06_clean_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

### III.3.5. Issue de la procédure

Les RCPs de Navelbine® ont été mis à jour dans le « Répertoire des spécialités pharmaceutiques » (RSP) de l'ANSM les 12/11/2019<sup>110</sup> et 15/11/2019<sup>111</sup>, respectivement pour les formes capsule molle et injectable. Cet écart entre la date estimée de J90 et la publication par l'ANSM peut être lié à plusieurs facteurs :

- Validation technique : si certains éléments sont manquants ou que le LMS a besoin d'éléments supplémentaires.
- « Clock-stop » plus long : demande de délai de la part du titulaire d'AMM ou procédure plus longue.
- Phase de transposition nationale hors délai.

La procédure « Worksharing » a permis l'harmonisation des rubriques 4.8 des RCPs (cf. Tableau 3 : Comparaison des RCPs des deux formes pharmaceutiques de Navelbine® en date de 2019) :

---

<sup>110</sup> ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit – NAVELBINE, capsule molle – daté de 11/2019

<sup>111</sup> ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon – daté de 11/2019

Tableau 3 : Comparaison des RCPs des deux formes pharmaceutiques de Navelbine® en date de 2019

Navelbine®, capsule molle (RCP en date du 12/11/2019)	Navelbine®, solution injectable en flacon (RCP en date du 12/11/2017)	Commentaires								
<p>Rubrique 4.8 du RCP :</p> <p>L'incidence globale des effets indésirables a été déterminée à partir d'études cliniques au cours desquelles 316 patients (132 patients atteints de CPNPC et 184 patientes atteintes de cancer du sein) ont reçu le protocole recommandé de Navelbine capsule molle (trois premières administrations à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup>/semaine, suivies d'administrations à la dose de 80 mg/m<sup>2</sup>/semaine).</p> <p>Les effets indésirables reportés ont été listés ci-dessous, par système classe-organe et par fréquence. Les effets indésirables additionnels poolés issus de l'expérience post-AMM et des essais cliniques ont été ajoutés en accord avec la classification MedDRA avec la fréquence indéterminée.</p> <p>Les réactions sont définies comme suit en utilisant les grades de sévérité NCI CTC.</p> <table border="1" data-bbox="221 1114 792 1348"> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>≥1/10</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>≥1/100, &lt;1/10</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>≥1/1,000, &lt;1/100</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>≥1/10,000, &lt;1/1,000</td> </tr> </table>	Très fréquent	≥1/10	Fréquent	≥1/100, <1/10	Peu fréquent	≥1/1,000, <1/100	Rare	≥1/10,000, <1/1,000	<p>Rubrique 4.8 du RCP :</p> <p>Les effets indésirables rapportés comme des cas non isolés sont listés ci-après par Système classe-organe et par fréquence.</p> <p>Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, &lt; 1/10), peu fréquent (≥1/1 000, &lt;1/100), rare (≥1/10 000, &lt; 1/1 000), très rare (&lt;1/10 000), selon la convention de fréquence MedDRA et la classification par système classe-organe.</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : dépression médullaire avec neutropénie, anémie, troubles neurologiques, toxicité gastro-intestinale avec nausées, vomissements, stomatites et constipation, élévations transitoires des enzymes hépatiques, alopecie et phlébites locales.</p> <p>Les effets indésirables additionnels poolés issus de l'expérience post-AMM et des essais cliniques ont été ajoutés selon la classification MedDRA avec une fréquence indéterminée.</p>	<p>Les paragraphes introductifs ont été conservés, l'élément suivant a été ajouté et décrit la stratégie de mise à jour clinique : « <i>Les effets indésirables additionnels poolés issus de l'expérience post-AMM et des essais cliniques ont été ajoutés selon la classification MedDRA avec une fréquence indéterminée.</i> »</p>
Très fréquent	≥1/10									
Fréquent	≥1/100, <1/10									
Peu fréquent	≥1/1,000, <1/100									
Rare	≥1/10,000, <1/1,000									

Très rare	<1/10,000		
Indéterminé	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles		
<p>Les effets indésirables sont décrits selon la classification O.M.S. (grade1=G1 ; grade 2=G2 ; grade 3=G3 ; grade 4=G4 ; grade 1-4=G1-4 ; grade 1-2=G1-2, grade 3-4=G3-4)</p> <p><b><u>Effets indésirables rapportés avec Navelbine capsule molle</u></b></p> <p><b>Expérience pré-AMM :</b></p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'aplasie médullaire avec neutropénie, anémie et thrombopénie, la toxicité gastro-intestinale avec nausées, vomissements, diarrhée, stomatites et constipation. Fatigue et fièvre sont aussi reportées de façon fréquente.</p> <p><b>Expérience post-AMM :</b></p> <p>Navelbine Capsule Molle est utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques comme le Cisplatine ou la Capecitabine.</p> <p>Les systèmes classe-organe les plus impactés lors de l'expérience post-AMM sont les « Affections hématologiques et du système lymphatique », les « Affections gastro-intestinales », et les « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ». Ces informations sont cohérentes avec l'expérience pré-AMM.</p>		<p>Information détaillée :</p> <p>Les réactions sont décrites selon la classification O.M.S. (grade 1=G1 ; grade 2=G2 ; grade 3=G3 ; grade 4=G4 ; grade 1-4=G1-4 ; grade 1-2=G1-2 ; grade 3-4=G3-4).</p>	

<p>• <b>Infections et infestations</b></p> <p><b>Très fréquent</b> : Infections bactérienne, virale ou fongiques, sans neutropénie, touchant différents systèmes G1-4: 12.7%; G3-4: 4.4%.</p> <p><b>Fréquent</b> : Infections bactérienne, virale ou fongiques résultantes d'une dépression médullaire ou d'une affection immunologique (infections associées à une neutropénie) et souvent réversibles avec un traitement approprié.</p> <p>Infections associées à une neutropénie G3-4 : 3.5%.</p> <p><b>Indéterminé</b> : Neutropénie septique.</p> <p>Septicémie compliquée et parfois fatale.</p> <p>Sepsis grave avec parfois défaillance d'autres organes.</p> <p>Septicémie.</p> <p>• <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></p> <p><b>Très fréquent</b> : Dépressions médullaires entraînant surtout des neutropénies G1-4 : 71,5 % ; G3 : 21,8 % ; G4 : 25,9 % ; réversibles et représentant la toxicité dose limitante.</p>	<p><b><u>Infections et infestations</u></b> :</p> <p><b>Fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection bactérienne, virale ou fongique à différentes localisations (respiratoire, urinaire, gastro-intestinale...) d'intensité légère à modérée et habituellement réversible après un traitement approprié.</li> </ul> <p><b>Peu fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis sévère avec parfois défaillance d'autres organes.</li> <li>• Septicémie.</li> </ul> <p><b>Très rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Septicémie compliquée et parfois fatale.</li> </ul> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie septique.</li> <li>• Infection neutropénique G3-4</li> </ul> <p><b><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></b></p> <p><b>Très fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépressions médullaires osseuses entraînant surtout des neutropénies (G3 : 24,3% ; G4 : 27,8 %), réversible dans les 5 à 7 jours et non cumulative dans le temps.</li> <li>• Anémie (G3-4 : 7,4 %).</li> </ul>	<p>Dans la SOC « infections et infestations », les fréquences sont toujours différentes mais tous les effets indésirables sont mentionnés.</p> <p>Dans la SOC « affections hématologiques et du système lymphatiques », les fréquences sont toujours différentes mais tous les effets indésirables sont mentionnés.</p>
--	--	---

<p>Leucopénie G1-4 : 70.6 % ; G3 : 24.7 % ; G4 : 6 %.</p> <p>Anémie G1-4 : 67.4 % ; G3-4 : 3.8 %.</p> <p>Thrombopénie G1-2 : 10.8 %.</p> <p><b>Fréquent</b> : Neutropénie de G4 associée avec une fièvre supérieure à 38°C, incluant les neutropénies fébriles 2.8%.</p> <p><b>Indéterminé</b> :Thrombocytopénie G3-4.</p> <p>Pancytopénie.</p> <p>• <b>Affections Endocriniennes</b></p> <p><b>Indéterminé</b> : Sécrétion Inappropriée de l'Hormone Anti-Diurétique (SIADH).</p> <p>• <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></p> <p><b>Très fréquent</b> : Anorexie G 1-2 : 34.5% ; G 3-4 : 4.1%.</p> <p><b>Indéterminé</b> : Hyponatrémie sévère.</p>	<p><b>Fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie (G3-4 : 2,5 %) rarement sévère.</li> </ul> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie fébrile.</li> <li>• Pancytopénie.</li> <li>• Leucopénie G1-4.</li> </ul> <p><b><u>Affections du système immunitaire</u></b></p> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <p>Réactions allergiques systémiques telles qu'anaphylaxie, choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactoïde.</p> <p><b><u>Affections endocriniennes</u></b></p> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).</li> </ul> <p><b><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition.</u></b></p> <p><b>Rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyponatrémie sévère.</li> </ul> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexie.</li> </ul>	<p>La SOC « affections du système immunitaire » n'est présente que pour la forme injectable.</p> <p>Dans la SOC « troubles du métabolisme et de la nutrition », les fréquences sont toujours différentes mais tous les effets indésirables sont mentionnés.</p>
---	---	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Troubles psychiatriques</b> <b>Fréquent</b> :Insomnie G1-2 : 2.8%.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections du système nerveux central</b> <b>Très fréquent</b> : Troubles neuro-sensitifs (G1-2 : 11.1 %) généralement limités à l'abolition des réflexes ostéotendineux et rarement d'intensité sévère. <b>Fréquent</b> : Troubles neuromoteurs G1-4 : 9.2% ; G3-4 : 1.3%. Maux de tête G1-4 : 4.1%, G3-4 : 0.6%. Vertiges G1-4 : 6% ; G3-4: 0.6%. Altération du gout G1-2 : 3.8%. <b>Peu fréquent</b> : Ataxie G3 : 0.3%.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections oculaires</b> <b>Fréquent</b> : Troubles visuels G1-2 : 1,3 %.</li> </ul>	<p><b><u>Affections du système nerveux</u></b></p> <p><b>Très fréquent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles neurologiques (G3-4 : 2,7 %) incluant l'abolition des réflexes ostéotendineux.</li> <li>• Après un traitement prolongé, des cas de faiblesse des membres inférieurs ont été rapportés.</li> </ul> <p><b>Peu fréquent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paresthésies sévères avec troubles de la sensibilité et/ou moteurs peu fréquentes. Ces effets sont généralement réversibles.</li> </ul> <p><b>Indéterminée :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête</li> <li>• Vertiges</li> <li>• Ataxie</li> </ul>	<p>La SOC « troubles psychiatriques » n'est présente que pour la forme capsule molle.</p> <p>Dans la SOC « affections du système nerveux central », les fréquences sont toujours différentes mais tous les effets indésirables sont mentionnés.</p> <p>La SOC « affections oculaires » n'est présente que pour la forme capsule molle.</p>
---	--	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections cardiaques</b> <b>Peu fréquentes</b> : Insuffisance cardiaque et troubles du rythme cardiaque.  <b>Indéterminé</b> : Infarctus du myocarde chez des patients présentant des antécédents de troubles cardiaques, ou des facteurs de risque.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections vasculaires</b> <b>Fréquent</b> : Hypertension artérielle G1-4 : 2,5 % ; G3-4 : 0,3 %. Hypotension G1-4 : 2,2 % ; G3-4 : 0,6 %.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> <b>Fréquent</b> : Dyspnées G1-4 : 2,8 % ; G3-4 : 0,3 %. Toux G1-2 : 2,8 %.</li> </ul>	<p><b><u>Affections cardiaques</u></b></p> <p><b>Rare</b> : Cardiopathies ischémiques (angor, infarctus du myocarde et parfois fatal).</p> <p><b>Très rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachycardie, palpitations et troubles du rythme cardiaque.</li> </ul> <p><b>Indéterminée</b> : Insuffisance cardiaque</p> <p><b><u>Affections vasculaires</u></b></p> <p><b>Peu fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices et refroidissement des extrémités.</li> </ul> <p><b>Rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension sévère, collapsus.</li> </ul> <p><b><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u></b></p> <p><b>Peu fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des états dyspnéiques et un bronchospasme peuvent se produire dans les associations avec Navelbine tout comme les autres vinca-alcaloïdes.</li> </ul> <p><b>Rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumopathies interstitielles et parfois fatales.</li> </ul>	<p>Dans la SOC « affections cardiaques », les fréquences sont toujours différentes mais tous les effets indésirables sont mentionnés.</p> <p>Dans la SOC « affections vasculaires », les fréquences sont toujours différentes mais tous les effets indésirables sont mentionnés.</p> <p>Dans la SOC « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales », les fréquences sont toujours différentes et l'effet indésirable « pneumopathies interstitielles » n'est présent que dans la forme injectable.</p>
---	---	---

<p>• <b>Affections gastro-intestinales</b></p> <p><b>Très fréquent</b> : Nausées G1-4 : 74,7 % ; G3-4 : 7,3 %.</p> <p>Vomissements G1-4 : 54,7 % ; G3-4 : 6,3 % ; la survenue de nausées et de vomissements peut être diminuée par un traitement d'appoint (sétrons per os).</p> <p>Diarrhées G1-4 : 49,7 % ; G3-4 : 5,7 %.</p> <p>Stomatites G1-4 : 10,4 % ; G3-4 : 0,9 %.</p> <p>Douleurs abdominales G1-4 : 14.2%.</p> <p>Constipations G1-4 : 19% ; G3-4 : 0.9%. La prescription de laxatifs peut être appropriée chez les patients ayant des antécédents de constipation et/ou sous traitement concomitant par morphine ou morphino-mimétiques.</p> <p>Troubles gastriques : G1-4 : 11.7%.</p> <p><b>Fréquent</b> : Œsophagites G1-3 : 3,8 % ; G3 : 0,3 %. Dysphagies G1-2 : 2,3 %.</p> <p><b>Peu fréquent</b> : Iléus paralytiques G3-4 (0,9 %) [Exceptionnellement fatal]. Le traitement peut être recommencé dès retour à la normale de la motricité intestinale.</p>	<p><b>Indéterminée</b> :</p> <p>Toux G1-2</p> <p><b><u>Affections gastro-intestinales</u></b></p> <p><b>Très fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stomatite (G1-4 : 15% avec Navelbine en monothérapie).</li> <li>• Nausées, vomissements (G1-2 : 30.4% et G3-4 : 2.2%) la survenue de nausées et de vomissements peut être diminuée par un traitement anti-émétique.</li> <li>• La constipation est le principal symptôme (G3-4 : 2,7 %) évoluant rarement jusqu'à l'iléus paralytique avec Navelbine en monothérapie et (G3-4 : 4,1 %) avec Navelbine en association avec d'autres cytotoxiques.</li> </ul> <p><b>Fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée habituellement légère à modérée.</li> </ul> <p><b>Rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iléus paralytique, le traitement peut être repris dès retour à la normale de la motricité intestinale.</li> <li>• Pancréatite</li> </ul>	<p>Dans la SOC « affections gastro-intestinales », les fréquences sont toujours différentes mais tous les effets indésirables sont mentionnés.</p>
---	--	--

<p><b>Indéterminé :</b> Saignement gastro-intestinal.</p> <p>• <b>Affections hépatobiliaires</b></p> <p><b>Fréquent :</b> Affections hépatiques : G1-2 : 1,3 %.</p> <p><b>Indéterminé :</b> Elévation transitoire des tests de la fonction hépatique.</p> <p>• <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b></p> <p><b>Très fréquent :</b> Une alopecie G1-2 (29,4 %), généralement légère peut apparaître.</p> <p><b>Fréquent :</b> Réactions cutanées G1-2 : 5,7 %.</p> <p>• <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b></p> <p><b>Fréquent :</b> Arthralgies, notamment des douleurs de la mâchoire.</p> <p>Myalgies (G1-4 : 7 % ; G3-4 : 0,3 %).</p>	<p><b>Indéterminée :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Saignements gastro-intestinaux</li> <li>• Diarrhées sévères</li> <li>• Douleurs abdominales</li> </ul> <p><b><u>Affections hépatobiliaires</u></b></p> <p><b>Très fréquent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elévations transitoires des enzymes hépatiques (G1-2) sans symptôme clinique (SGOT 27,6 % et SGPT 29,3%).</li> </ul> <p><b>Indéterminée :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de la fonction hépatique</li> </ul> <p><b><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></b></p> <p><b>Très fréquent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecie généralement d'intensité légère (G3-4 : 4.1% en monothérapie).</li> </ul> <p><b>Rare :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions cutanées généralisées.</li> </ul> <p><b>Indéterminé :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythrodysesthésie palmo-plantaire.</li> </ul> <p><b><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u></b></p> <p><b>Fréquent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthralgie incluant douleur de la mâchoire et myalgie.</li> </ul>	<p>Dans la SOC « affections hépatobiliaires », les fréquences sont toujours différentes mais tous les effets indésirables sont mentionnés.</p> <p>Dans la SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané », les fréquences sont toujours différentes mais tous les effets indésirables sont mentionnés.</p>
--	---	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>  <b>Fréquent</b> : Dysuries G1-2 : 1,6 %.  Autres symptômes génito-urinaires G1-2 : 1,9 %.</li> <li>• <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>  <b>Très fréquent</b> : Fatigue/malaise G1-4 : 36,7 % ; G3-4 : 8,5 %.  Fièvre G1-4 : 13,0 % ; G3-4 : 12,1 %.</li> <li><b>Fréquents</b> : Douleurs, notamment au site tumoral : G1-4 : 3,8 % ; G3-4 : 0,6 %.  Frissons : G1-2 : 3,8 %.</li> </ul>	<p><b><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></b></p> <p><b>Très fréquent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les réactions observées au point d'injection peuvent être des érythèmes, des sensations de brûlures, une décoloration de la veine et des phlébites localisées (G3-4 : 3,7% avec Navelbine en monothérapie).</li> </ul> <p><b>Fréquent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthénie, fatigue, fièvre, douleurs de localisations variées incluant la poitrine et le site de la tumeur ont été observées chez les patients recevant la Navelbine.</li> </ul> <p><b>Rare :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécroses locales. Ces effets peuvent être limités par un bon positionnement de l'aiguille ou du cathéter dans la veine ainsi qu'une injection en bolus suivi par un rinçage de la veine.</li> </ul> <p><b>Indéterminée :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frissons G1-2</li> </ul>	<p>La SOC « affections du rein et des voies urinaires » n'est présente que pour la forme capsule molle.</p> <p>Dans la SOC « troubles généraux et anomalies au site d'administration », les fréquences sont toujours différentes mais tous les effets indésirables sont mentionnés à l'exception des effets indésirables purement lié à la forme pharmaceutique injectable.</p>
---	---	---

<p>• <b>Investigations</b></p> <p><b>Très fréquent</b> : Pertes de poids G1-4 : 25 % ; G3-4 : 0,3 %.</p> <p><b>Fréquent</b> : Prises de poids G1-2 : 1,3 %.</p> <p>Pour la forme intraveineuse de Navelbine (<b><u>Navelbine, concentré pour injection</u></b>) les effets indésirables suivants ont été observés : réactions allergiques systémiques, paresthésies sévères, faiblesse des membres inférieurs, bouffées vasomotrices, refroidissement des extrémités, hypotensions sévères et collapsus, angor, bronchospasme, pneumopathie interstitielle, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire.</p>	<p><b><u>Investigations</u></b> :</p> <p><b>Indéterminée</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de poids</li> </ul> <p>Pour la forme orale de Navelbine (<b><u>Navelbine, capsule molle</u></b>) les effets indésirables suivants ont été observés : troubles neuromoteurs, altération du gout, troubles visuels, insomnie, dysphagie, œsophagite, prise de poids, dysurie, autre symptôme génito-urinaire.</p>	<p>La SOC « investigations », a été rajouté pour la forme injectable mais les fréquences sont toujours différentes. Par ailleurs, l'effet indésirables « prise de poids » n'est présent que pour la forme capsule molle.</p> <p>Un paragraphe renvoyant vers les effets indésirables spécifiques de l'autre forme a été rajouté.</p>
--	---	--

Même si des écarts subsistent, ils ont été lissés : tous les effets indésirables sont retrouvés (et selon la stratégie du laboratoire, tous les effets ajoutés ont été mentionnés avec une fréquence « indéterminée ») et chaque forme pharmaceutique renvoie à l'autre, citant les effets indésirables spécifiques de l'autre forme pharmaceutique. Par ailleurs, les écarts subsistants ont dû être justifiés par le laboratoire conformément à la demande du PRAC<sup>112</sup> (il est très probable que certains effets indésirables ne soient dus qu'à la forme pharmaceutique comme la réaction anaphylactique pour la forme injectable par exemple). L'objectif d'harmonisation des rubriques 4.8 des RCP des différentes formes pharmaceutiques de Navelbine<sup>®</sup> est donc rempli.

La rubrique 4.8 ayant maintenant été revue en procédure « Worksharing », toutes les demandes de modifications sur cette rubrique qui suivront devront être évaluées dans le cadre d'une procédure « Worksharing ». Ainsi, au fur et à mesure de chaque nouvelle demande de modification, l'harmonisation de la rubrique 4.8 sera maintenue.

### III.3.6. Stratégie alternative

Suite au PSUSA, la recommandation du CMDh était de traiter l'harmonisation des effets indésirables entre les deux formes pharmaceutiques via une demande de modification d'AMM en procédure « Worksharing ».

Une autre option, qui s'inscrit toutefois plutôt dans un contexte plus global (plus grand nombre de titulaires d'AMM princeps) et dans le cas de positions divergentes entre les autorités des Etats-membres, est l'arbitrage d'harmonisation (« referral ») selon l'article 30 de la directive 2001/83/CE<sup>113</sup> :

*« 1. Lorsqu'un même médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater et 11, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation, la suspension de celle-ci ou son retrait, un État membre, la Commission, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité des médicaments à usage humain, ci-après dénommé « comité », pour application de la procédure visée aux articles 32, 33 et 34.*

*2. Afin de promouvoir l'harmonisation des médicaments autorisés dans la Communauté, les États membres transmettent chaque année au groupe de coordination une liste de médicaments pour lesquels un résumé harmonisé des caractéristiques du produit devrait être élaboré.*

*Le groupe de coordination arrête une liste en tenant compte des propositions soumises par tous les États membres et la transmet à la Commission.*

---

<sup>112</sup> PRAC. Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017. EMA/PRAC/64990/2018. Disponible sur [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

<sup>113</sup> COMMISSION EUROPEENNE. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain – Article 30. JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

*La Commission ou un État membre, en accord avec l'Agence et en tenant compte des opinions des parties intéressées, peuvent soumettre ces médicaments au comité conformément au paragraphe 1. »*

Les procédures d'arbitrages ont pour but d'harmoniser selon l'article 30 de la directive 2001/83/CE les médicaments autorisés dans les Etats membres<sup>114</sup>.

Le CMDh a pris connaissance des écarts au sein des dossiers de Navelbine<sup>®</sup> mais n'a pas fait de demande d'arbitrage, il est possible qu'il souhaite donc que la responsabilité du titulaire d'AMM soit appliquée. De plus, d'après la liste des AMMs jointe au PSUSA, Pierre Fabre Médicament est le seul titulaire d'AMM princeps. Ainsi, le titulaire harmonise seul son médicament, les laboratoires titulaires de génériques devant, conformément à la base légale de leur produit s'aligner sur l'information mise à jour pour Navelbine<sup>®</sup>.

Toutefois, compte tenu du fait que Navelbine<sup>®</sup> est enregistrée en procédure nationale dans de nombreux pays et que les évaluations ont forcément divergé depuis l'enregistrement initial entre les Etats membres, Pierre Fabre Médicament aurait pu faire une demande d'harmonisation par l'article 30. A charge donc des autorités de gérer l'harmonisation.

Cette stratégie présente cependant de nombreux risques :

- Le titulaire d'AMM est contraint d'accepter la proposition des autorités
- Dans le cas de Navelbine<sup>®</sup>, seuls les effets indésirables sont concernés et il est souhaitables pour le laboratoire et les patients qu'ils soient harmonisés. Mais des écarts entre les pays, comme les indications notamment, peuvent parfois être avantageux d'un point de vue commercial et sont alignés avec les recommandations médicales des pays où le produit est enregistré. Des indications plus larges dans certains pays, ou un positionnement en seconde ligne de traitement dans un autre en est un exemple.

Ces procédures d'arbitrage d'harmonisation semblent donc globalement moins avantageuses pour les laboratoires.

---

<sup>114</sup> EMA. Questions and answers: Article 30 referral procedures. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/questions-answers-article-30-referral-procedures> (Consulté le 30/09/2020).

## Conclusion

---

La demande de modification en procédure « Worksharing » permet une harmonisation des dossiers d'AMM pour des produits dont l'évaluation a été effectuée indépendamment dans divers Etats membres de l'Europe.

L'objectif de ces procédures va donc dans le sens du souhait sous-jacent du règlement du médicament qui est l'harmonisation au sein de l'Europe du médicament, que ce soit en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité<sup>115</sup>.

Cette notion d'harmonisation est d'autant plus importante pour des produits « matures » comme Navelbine® qui ont besoin d'être réharmonisés après des décennies d'évaluations de demandes de modifications partout en Europe. Tous les patients européens ont alors accès à un médicament dont l'information à disposition est identique ou très proche.

En ce sens, le PRAC et le CMDh ont rempli leur rôle d'autorités, tout en impliquant le titulaire d'AMM dans ce processus d'harmonisation. Les conclusions du PRAC sur le PSUSA<sup>116</sup> sont claires : le rapport bénéfice/risque est maintenu. L'objet de la demande est donc lié à un souhait d'harmoniser et d'améliorer la qualité de l'information pour les prescripteurs et les patients. En effet, Navelbine® est enregistrée depuis plus de 30 ans, le recul d'information sur son profil de sécurité est important et maîtrisé, le « Worksharing » n'a pas conduit à l'ajout d'effet indésirable nouveau/inconnu pour le principe actif.

Il a été montré que les laboratoires déposent volontairement de plus en plus de demandes de modifications en procédure « Worksharing ». Cela suit la logique que semblent exprimer les autorités compétentes européennes. Par ailleurs, lorsqu'un dossier est harmonisé dans l'ensemble des pays Européens, cela permet aux laboratoires de limiter les activités de traçabilité des spécificités de chaque dossier dans chaque pays. Ce type de procédure a donc plusieurs avantages qui justifient son emploi de plus en plus fréquent.

Le nombre de demandes des autorités d'harmonisation des dossiers de produits matures risque d'augmenter car l'objectif est toujours d'harmoniser les dossiers au sein de l'Europe (comme l'harmonisation des RCP et notices du paracétamol par exemple). Les produits princeps seront probablement les plus touchés car avec les procédures MRP/DCP et centralisées de produits génériques pouvant faire référence à des princeps partout en Europe, il sera difficilement justifiable auprès des autorités que des écarts entre notices (par exemple d'effets indésirables) d'un princeps et de son générique existent au sein d'un même pays.

---

<sup>115</sup> COMMISSION EUROPEENNE. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

<sup>116</sup> PRAC. Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017. EMA/PRAC/64990/2018. Disponible sur [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

L'harmonisation européenne de Navelbine® ne s'arrête pas à ses effets indésirables puisque le CMDh, sur demande des autorités portugaises (Infarmed), a demandé l'harmonisation des indications par procédure « Worksharing »<sup>117</sup> :

*« Following the discussion in March 2019 and the subsequent request to the MAH of the innovator of vinorelbine to harmonise the therapeutic indications across the EU, the CMDh has received feedback from the MAH with a request to submit a variation worksharing procedure in 18 months. The CMDh agreed with the proposal. PT will reply to the MAH. »*

---

<sup>117</sup> CMDh. Minutes for the meeting on 23-26 June 2019. EMA/CMDh/560793/2019 Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Agendas\\_and\\_Minutes/Minutes/2019\\_07\\_CMDh\\_Minutes.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2019_07_CMDh_Minutes.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

## Références bibliographiques

---

1. COMMISSION EUROPEENNE. *DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*. JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.
2. COMMISSION EUROPEENNE. *RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) No 520/2012 DE LA COMMISSION du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil*. JO L 159 du 20.06.2012, p. 5.
3. PIERRE FABRE. *Notre Histoire*. Disponible sur : <https://www.pierre-fabre.com/fr/notre-groupe/notre-histoire> (Consulté le 30/09/2020)
4. EMA. *List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)*. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs> (Consulté le 30/09/2020)
5. ANSM. *Extrait - Liste des documents de référence - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon*. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68184425> (Consulté le 30/09/2020).
6. PIERRE FABRE. *Nos réponses thérapeutiques*. Disponible sur : <https://www.pierre-fabre.com/fr/nos-marques/soigner-le-cancer/nos-reponses-therapeutiques> (Consulté le 30/09/2020)
7. CURTIS'S BOTANICAL MAGAZINE. *Madagascar Periwinkle or Vinca (Catharantus roseus)*. Volume 7 Plate No. 248.
8. CLAUDE SASTRE, ANNE BREUIL. *Plantes, milieux et paysages des Antilles françaises*. Mèze, Biotope, coll. Parthénope, 2007.
9. PH. CHARMET. *Carl von Linné, naturaliste et médecin suédois. Gravure d'après une peinture de Roslin*. Institut Tessin, Paris.
10. BRITISH LIBRARY BOARD. *Georges Don*. Disponible sur : <https://rbg-web2.rbge.org.uk/bbs/Activities/field%20bryology/FB100/FB100%20Bygone%20Don.pdf> (Consulté le 30/09/2020).
11. WRIGHT JR JR. *Almost famous: E. Clark Noble, the common thread in the discovery of insulin and vinblastine*. Canadian Medical Association Journal, vol. 167, n° 12, 2002, p. 1391-6. Disponible sur : <https://www.cmaj.ca/content/167/12/1391.long> (Consulté le 30/09/2020)
12. DANIEL GUÉNARD, FRANÇOISE GUÉRITTE, PIERRE POTIER. *Produits naturels anticancéreux La Navelbine® et le Taxotère®*. L'Actualité chimique n°265 Avril-Mai 2003, p. 89-92.
13. LAURENCE MEDARD. *Pierre Pottier*. CNRS Photothèque. Disponible sur : <http://www.cnrs.fr/fr/personne/pierre-potier> (Consulté le 30/09/2020)
14. PubChem. *Vinorelbine*. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/7665#section=Manufacturers> (Consulté le 30/09/2020)
15. MURIEL LE ROUX, FRANÇOISE GUERITTE. *La Navelbine® et le Taxotère®, histoires de sciences*. ISTE Editions, Collection Chimie moléculaire, verte, médicinale et pharmaceutique, 222 p.

16. ANSM. *Résumé des Caractéristiques du Produit – Rubrique 4.2 - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon*. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68184425&typedoc=R&ref=R0346494.htm> (Consulté le 30/09/2020).
17. ANSM. *Résumé des Caractéristiques du Produit – Rubrique 5.1 - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon*. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68184425&typedoc=R&ref=R0346494.htm> (Consulté le 30/09/2020).
18. WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. *L01CA Vinca alkaloids and analogues*. Disponible sur : [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01CA&showdescription=no](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01CA&showdescription=no) (Consulté le 30/09/2020).
19. NICOLAS CLERE, SEBASTIEN FAURE. *Les cytotoxiques par voie orale*. Actualités Pharmaceutiques. Volume 57, Issue 578, Supplement, September 2018, Pages 1-6. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370018302519> (Consulté le 30/09/2020).
20. ASSOCIATION FRANCAISE D'UROLOGIE. *Poisons du fuseau/ mécanisme d'action / au niveau de la cellule*. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/chimiotherapie-principes-pratiques> (Consulté le 30/09/2020).
21. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. *Major events in mitosis*. Disponible sur: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/genetics\\_cell.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/genetics_cell.html) (Consulté le 30/09/2020).
22. HAS. *Commission de la Transparence – Avis du 16 mars 2016*. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14751\\_NAVELBINE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT14751.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14751_NAVELBINE_PIS_RI_Avis2_CT14751.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
23. INCA. *Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP*. Mars 2015
24. VIDAL. *Cancer du Sein – Prise en charge*. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/recommandations/4034/cancer\\_du\\_sein/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/4034/cancer_du_sein/prise_en_charge/) (Consulté le 30/09/2020).
25. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. *Fiche info – Navelbine 20 mg, capsule molle*. Base de données publique des médicaments. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64503288> (Consulté le 30/09/2020).
26. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. *Fiche info – Navelbine 30 mg, capsule molle*. Base de données publique des médicaments. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63413635> (Consulté le 30/09/2020).
27. ICH. *ICH guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER)*. EMA/CHMP/ICH/544553/1998. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-0.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
28. EMA. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report (Rev 1)*. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

29. COMMISSION EUROPEENNE. *RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments.* JO L 136 du 30/04/2004, p. 1.
30. EMA. *Periodic safety update reports (PSURs).* Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs> (Consulté le 30/09/2020).
31. EMA. *EURD list – definition.* Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/eurd-list> (Consulté le 30/09/2020).
32. COMMISSION EUROPEENNE. *DIRECTIVE 2010/84/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.* JO L 348 du 31/12/2010, p. 74.
33. COMMISSION EUROPEENNE. *DIRECTIVE 2012/26/UE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance.* JO L 299 du 27/10/2012, p. 1.
34. COMMISSION EUROPEENNE. *RÈGLEMENT (UE) No 1235/2010 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) no 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) no 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante.* JO L 348 du 31/12/2010, p. 1.
35. COMMISSION EUROPEENNE. *RÈGLEMENT (UE) No 1027/2012 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 25 octobre 2012 modifiant le règlement (CE) no 726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance.* JO L 316 du 14/11/2012, p. 38.
36. EMA. *Timetable - Periodic Safety Update Report (PSUR)/PSUR Single Assessment (PSUSA).* EMA/251636/2015 Rev.5. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/timetable-periodic-safety-update-report-psur-psur-single-assessment-psusa\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/timetable-periodic-safety-update-report-psur-psur-single-assessment-psusa_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
37. EMA. *List of nationally authorised medicinal products – Active substance : vinorelbine – Procedure no. : PSUSA/00003124/201704.* Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/vinorelbine-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00003124/201704\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/vinorelbine-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00003124/201704_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
38. PRAC. *Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017.* EMA/PRAC/64990/2018. Disponible sur [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
39. CMDh. *Report from the CMDh meeting held on 11-13 December 2017* EMA/CMDh/727468/2017. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/cmdh\\_pressreleases/2017/2017\\_12\\_CMDh\\_press\\_release.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2017/2017_12_CMDh_press_release.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
40. COMMISSION EUROPEENNE. *Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use.* Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
41. ICH. *M4 : The Common Technical Document. The CTD triangle.* Disponible sur : <https://www.ich.org/page/ctd> (Consulté le 30/09/2020).
42. COMMISSION EUROPEENNE. *RÈGLEMENT (CE) No 1234/2008 DE LA COMMISSION du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une*

autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. JO L 334 du 12/12/2008, p. 7.

43. COMMISSION EUROPEENNE. *RÈGLEMENT (UE) No 712/2012 DE LA COMMISSION du 3 août 2012 modifiant le règlement (CE) no 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires*. JO L 209 du 04/08/2012, p. 4.
44. COMMISSION EUROPEENNE. *Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01)*. Disponible sur : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN) (Consulté le 30/09/2020).
45. CMDh. *CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008*. Disponible sur : <https://www.hma.eu/293.html> (Consulté le 30/09/2020).
46. CMDh. *Extension applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedures*. CMDh/069/1999, Rev. 6. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Application\\_for\\_MA/CMDh\\_069\\_1999\\_Rev6\\_2020\\_09\\_clean\\_-\\_Extension\\_applications\\_in\\_MRP\\_and\\_DCP.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_069_1999_Rev6_2020_09_clean_-_Extension_applications_in_MRP_and_DCP.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
47. CMDh. *Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing*. CMDh/297/2013/Rev.28. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_297\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_clean\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_297_2013_Rev28_2019_06_clean_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
48. CMDh. *Template of letter of intent for the submission of a worksharing procedure (June 2019)*. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Templates/Variations/CMDh\\_162\\_2010\\_Rev05\\_06\\_2019\\_Art\\_20\\_WS\\_LoI.doc](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Templates/Variations/CMDh_162_2010_Rev05_06_2019_Art_20_WS_LoI.doc) (Consulté le 30/09/2020).
49. HMA. Common European Submission Portal. Disponible sur : <https://cesportal.hma.eu/Account/Login?ReturnUrl=%2f> (Consulté le 30/09/2020).
50. CMDh. *Templates variation assessment report*. Disponible sur : <https://www.hma.eu/112.html> (consulté le 30/09/2020)
51. COMMISSION EUROPEENNE. *Ligne directrice concernant la définition d'un risque potentiel grave pour la santé publique dans le cadre de l'article 29, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE — Mars 2006 (2006/C 133/05)*. JO C 133 du 08/06/2006, p. 5.
52. CMDh. *CMDh Summary of Activities 2014*. CMDh/327/2015
53. CMDh. *CMDh Summary of Activities 2015*. CMDh/346/2016
54. CMDh. *CMDh Summary of Activities 2016*. CMDh/355/2017
55. CMDh. *CMDh Summary of Activities 2017*. CMDh/370/2018
56. CMDh. *CMDh Summary of Activities 2018*. CMDh/395/2019
57. HAS. *Commission de la Transparence – Avis du 29 avril 2009*. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/navelbine\\_-\\_ct-6287.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/navelbine_-_ct-6287.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
58. ANSM. *Résumé des Caractéristiques du Produit – NAVELBINE, capsule molle – daté de 06/2017*

59. ANSM. *Résumé des Caractéristiques du Produit - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon* – daté de 06/2017
60. COMMISSION EUROPEENNE. *A GUIDELINE ON SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) - September 2009*. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpec\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpec_guideline_rev2_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
61. MedDRA. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Disponible sur : <https://www.meddra.org> (Consulté le 30/09/2020).
62. ANSM. *Résumé des Caractéristiques du Produit - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon*. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68184425&typedoc=R&ref=R0346494.htm> (Consulté le 30/09/2020).
63. CMDh. *Chapter 5 : Cmdh Best Practice Guide For The Handling Of Type Ii Variations In The Mutual Recognition Procedure*. CMDh/295/2013/Rev.22. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_295\\_2013\\_Rev22\\_2016\\_07\\_-\\_Chapter\\_5\\_clean.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_295_2013_Rev22_2016_07_-_Chapter_5_clean.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
64. CMDh. *Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing – version en suivi des modifications*. CMDh/297/2013/Rev.28. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_297\\_2013\\_Rev28\\_2019\\_06\\_TC\\_Chapter\\_7.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_297_2013_Rev28_2019_06_TC_Chapter_7.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
65. CMDh. *Minutes for the meeting on 12 – 14 November 2018*. EMA/CMDh/99309/2019. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Agendas\\_and\\_Minutes/Minutes/2018\\_11\\_CMDh\\_Minutes.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2018_11_CMDh_Minutes.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
66. CMDh. *Chapter 1 - CMDh Best Practice Guide for the allocation of the Mutual Recognition variation number for Type I notifications, Type II variations, grouping and worksharing Guidance CMDh numeration*. CMDh/291/2013, Rev. 20. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_291\\_2013\\_Rev20\\_2020\\_01\\_clean\\_Chapter\\_1\\_CMDh\\_BPG\\_for\\_the\\_allocation\\_of\\_the\\_MR\\_number.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_291_2013_Rev20_2020_01_clean_Chapter_1_CMDh_BPG_for_the_allocation_of_the_MR_number.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
67. CMDh. *Position Paper Common Grounds Seen For Invalidation/Delaying Day 0 For Variations*. CMDh/095/2008/Rev1. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh-095-2008-Rev1-Clean.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh-095-2008-Rev1-Clean.pdf) (Consulté le 30/09/2020).
68. ANSM. *Résumé des Caractéristiques du Produit – NAVELBINE, capsule molle* – daté de 11/2019
69. ANSM. *Résumé des Caractéristiques du Produit - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon* – daté de 11/2019
70. COMMISSION EUROPEENNE. *DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain – Article 30*. JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.
71. EMA. *Questions and answers: Article 30 referral procedures*. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/questions-answers-article-30-referral-procedures> (Consulté le 30/09/2020).
72. CMDh. *Minutes for the meeting on 23-26 June 2019*. EMA/CMDh/560793/2019 Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Agendas\\_and\\_Minutes/Minutes/2019\\_07\\_CMDh\\_Minutes.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2019_07_CMDh_Minutes.pdf) (Consulté le 30/09/2020).

73. Synthèse chimiques des vinca-alcaloïdes – libre de droit

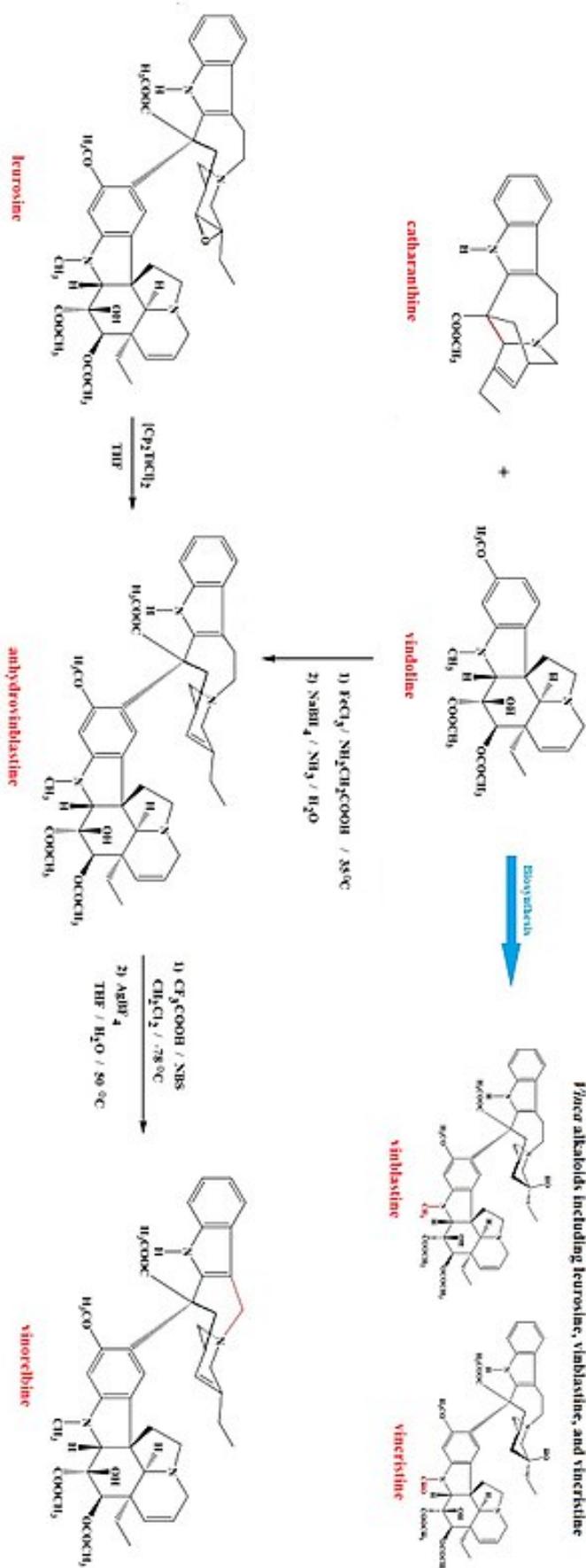
74. MHRA. Navelbine, soft capsule SmPC – daté du 11/04/2017

## Annexes

---

Annexe 1. Synthèse chimique des vinca-alcaloïdes .....	90
Annexe 2. Structure et contenu du PSUR.....	91
Annexe 3. EURDlist – Navelbine® .....	93
Annexe 4. Lettre d'intention du CMDh .....	95
Annexe 5. Tableau comparatif du RCP français et du RCP anglais de Navelbine® 20 mg, capsule molle .....	99

# Annexe 1. Synthèse chimique des vinca-alcaloïdes – Libre de droit



**Annexe 2. Structure et contenu du PSUR – EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices- Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf) (Consulté le 30/09/2020)**

- Part I: Title page including signature
- Part II: Executive Summary
- Part III: Table of Contents
- 1. Introduction
- 2. Worldwide marketing authorisation status
- 3. Actions taken in the reporting interval for safety reasons
- 4. Changes to reference safety information
- 5. Estimated exposure and use patterns
  - 5.1. Cumulative subject exposure in clinical trials
  - 5.2. Cumulative and interval patient exposure from marketing experience
- 6. Data in summary tabulations
  - 6.1. Reference information
  - 6.2. Cumulative summary tabulations of serious adverse events from clinical trials
  - 6.3. Cumulative and interval summary tabulations from post-marketing data sources
- 7. Summaries of significant findings from clinical trials during the reporting interval
  - 7.1. Completed clinical trials
  - 7.2. Ongoing clinical trials
  - 7.3. Long-term follow-up
  - 7.4. Other therapeutic use of medicinal product
  - 7.5. New safety data related to fixed combination therapies
- 8. Findings from non-interventional studies
- 9. Information from other clinical trials and sources
  - 9.1. Other clinical trials
  - 9.2. Medication errors
- 10. Non-clinical Data
- 11. Literature
- 12. Other periodic reports
- 13. Lack of efficacy in controlled clinical trials

- 14. Late-breaking information
- 15. Overview of signals: new, ongoing or closed
- 16. Signal and risk evaluation
  - 16.1. Summaries of safety concerns
  - 16.2. Signal evaluation
  - 16.3. Evaluation of risks and new information
  - 16.4. Characterisation of risks
  - 16.5. Effectiveness of risk minimisation (if applicable)
- 17. Benefit evaluation
  - 17.1. Important baseline efficacy and effectiveness information
  - 17.2. Newly identified information on efficacy and effectiveness
  - 17.3. Characterisation of benefits
- 18. Integrated benefit-risk analysis for authorised indications
  - 18.1. Benefit-risk context – Medical need and important alternatives
  - 18.2. Benefit-risk analysis evaluation
- 19. Conclusions and actions
- 20. Appendices to the PSUR

**Annexe 3. EURDlist – Navelbine® - EMA. *Periodic safety update reports (PSURs)*. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs> (Consulté le 30/09/2020)**

List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)

Related information:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/ema\\_documents\\_en/Document\\_Letter/2012/12/WC201213132.pdf](http://www.ema.europa.eu/ema/ema_documents_en/Document_Letter/2012/12/WC201213132.pdf)  
 Request for amendments of the EU reference date list  
[http://www.ema.europa.eu/ema/ema\\_documents\\_en/Document/2012/12/WC201213131.htm](http://www.ema.europa.eu/ema/ema_documents_en/Document/2012/12/WC201213131.htm)  
 Single Assessment Reports of PSURs are shared among all Marketing Authorisation Holders involved in the concerned procedure.

Active substances and combinations of active substances	European Union reference date (EURD) Not Available = EURD not provided for consultation phases	PSUR Submission Frequency	DLP	Substances able to be referred to the list of Union reference dates (According to the timelines defined in Article VII, Section A of Directive 2001/83/EC as amended)	Next DLP (for active substances or combinations of active substances with a PSUR submission frequency of less than one year)	Next Submission date (According to the timelines defined in Article VII, Section A of Directive 2001/83/EC as amended)	Are PSURs required for products referred to in Article 14, 15, 16 of Directive 2001/83/EC as amended? Yes/No	Publication Date (in accordance with Article 10(7) of Directive 2001/83/EC as amended)	Notes	Procedure number of the PSUR single assessment (DLP)	Procedure number of the PSUR single assessment procedure (next DLP)	EBAC representation of the PSUR single assessment procedure	(Lead) Member State assessment procedure	Centrally authorised product (CAP)	Nationally authorised product (NAP)
vinorelbine	11/04/1989	5 years	01/04/2017	30/06/2017			No	01/10/2012	Information included in the PSURs for products referred to in Articles 10(7), 10a, 14, 16a and 16b of Directive 2001/83/EC as amended? see Article 10 of EMA/11701.2	PSUSA/00031.24/201704					NAP

**Annexe 4. Lettre d'intention du CMDh – CMDh. *Template of letter of intent for the submission of a worksharing procedure (June 2019)*. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Templates/Variations/CMDh\\_162\\_2010\\_Rev05\\_06\\_2019\\_Art.\\_20\\_WS\\_Lol.doc](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Templates/Variations/CMDh_162_2010_Rev05_06_2019_Art._20_WS_Lol.doc) (Consulté le 30/09/2020)**

<Date>

<Reference>

<The address of the preferred reference authority>

**Subject: Letter of intent for the submission of a worksharing procedure to the CMDh according to Article 20 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008**

**Worksharing Applicant details:**

<b>Name</b>	:	<input type="text"/>
<b>Address</b>	:	<input type="text"/>
<b>Contact person details</b> (i.e. name, address, e-mail address, phone number)	:	<input type="text"/>

**Application details:**

This letter of intent for the submission of a <Type IB> <Type II> <group of variations> following a worksharing procedure according to Article 20 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008, concerns the following medicinal products authorised via MRP/DCP:

<b>Medicinal product</b>	<b>Active substance(s)</b>	<b>MRP/DCP number</b>
<(invented)Name in RMS >	<INN/common name>	
<(invented)Name in RMS >	<INN/common name>	
<(invented)Name in RMS >	<INN/common name>	
<(invented)Name in RMS >	<INN/common name>	
<(invented)Name in RMS >	<INN/common name>	

The following medicinal products included in the worksharing procedure are authorised via national procedure:

<b>Medicinal product</b>	<b>Active substance(s)</b>	<b>National MA number</b>	<b>Member State</b>
<(invented)Name in MS >	<INN/common name>		
<(invented)Name in MS >	<INN/common name>		
<(invented)Name in MS >	<INN/common name>		
<(invented)Name in MS >	<INN/common name>		
<(invented)Name in MS >	<INN/common name>		

The following variation(s) are intended to be part of the work-sharing procedure:

CMDh/162/2010/Rev.4, March 2019

<b>Number as in the classification guideline:</b>	<b>Title of variation as in the classification guideline</b>	<b>Type of variation:</b>
<Number>	<Title of variation as in the classification guideline>	<Type of variation>
<Number>	<Title of variation as in the classification guideline>	<Type of variation>
<Number>	<Title of variation as in the classification guideline>	<Type of variation>

Justification for worksharing : *[Include here (or as an Annex 1) a more detailed 'scope' description and background of the proposed change(s).  
The justification for worksharing should be provided in a separate paragraph, addressing its suitability and including the applicant's view on the absence or limited need for assessment of product specific impact.]*

<As provided in Annex 1>

Justification for grouping : *[If the worksharing consists of a group of variations, please provide here (or as an Annex 2) a justification for the proposed grouping of the variations]*

<As provided in Annex 2>

Intended submission date :

Preferred reference authority : *[List here reference authorities (more than 1) in preferred order. Explanation of the choice of the preferred reference authority in case the preferred reference authority has not granted a marketing authorisation for all concerned marketing authorisations]*

Explanation that all MAs concerned belong to the same holder : *[Explain here (or in Annex 3) how all MAs concerned are considered to belong to the 'same marketing authorisation holder', addressing the relevant elements set out in Commission communication 98/C 229/03<sup>1</sup>]*

<sup>1</sup> The same mother company or group of companies or which are licensees or exercise concerted practices concerning the placing on the market of the relevant medicinal product in different Member States

<As provided in Annex 3>

{Conclusion statement}

I hereby confirm that the marketing authorisations concerned by the worksharing procedure belong to the same marketing authorisation holder, as per the Commission communication 98/C 229/03

<Signature>

<Contact person WS procedure>

<Title>

*Please send this letter electronically to the preferred reference authority ([List of CMDh contact points](#) for requests to act as reference authority in a variation worksharing procedure).*

**Annexe 5. Tableau comparatif des rubriques 4.8 du RCP français des deux formes pharmaceutiques de Navelbine® en date de 2017**

Navelbine®, capsule molle (RCP en date du 22/06/2017)	Navelbine®, solution injectable en flacon (RCP en date du 22/06/2017)	Commentaires
<p>Rubrique 4.8 du RCP :</p> <p>Expérience pré-AMM :</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'aplasie médullaire avec neutropénie, anémie et thrombopénie, ainsi que la toxicité gastro-intestinale avec nausées, vomissements, diarrhée, stomatites et constipation. Fatigue et fièvre sont aussi reportées de façon fréquente.</p> <p>Expérience post-AMM :</p> <p>Navelbine Capsule Molle est utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques comme le Cisplatine ou la Capecitabine.</p> <p>Les systèmes classe-organe les plus impactés lors de l'expérience post-AMM sont les « Affections hématologiques et du système lymphatique », les « Affections gastro-intestinales », et les « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ». Ces informations sont cohérentes avec l'expérience pré-AMM</p> <p><b>• Infections et infestations</b></p> <p><b>Très fréquent</b> : Infections bactérienne, virale ou fongiques, sans neutropénie, touchant différents systèmes (respiratoire, gastro-intestinal, urinaire ...) G1-4: 12.7%; G3-4: 4.4%.</p> <p><b>Fréquent</b> : Infections bactérienne, virale ou fongiques résultantes d'une</p>	<p>Rubrique 4.8 du RCP :</p> <p><b><u>Infections et infestations :</u></b></p> <p><b>Fréquent :</b></p>	<p>Le RCP de la forme capsule molle précise la source des données des effets indésirables ainsi que les effets indésirables les plus fréquents pour la forme orale. Par ailleurs, les effets indésirables ont des grades.</p> <p>Dans la SOC « Infections et infestations », les fréquences des effets indésirables sont différentes. Les effets indésirables « infections sans</p>

<p>dépression médullaire ou d'une affection immunologique (infections associées à une neutropénie) et souvent réversibles avec un traitement approprié.</p> <p>Infections associée à une neutropénie G3-4: 3.5%.</p> <p><b>Indéterminé</b> : Neutropénie septique.</p> <p>Septicémie compliquée et parfois fatale.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent</b> : Dépressions médullaires entraînant surtout des neutropénies G1-4 : 71,5 % ; G3 : 21,8 % ; G4: 25,9 % ; réversibles et représentant la toxicité dose limitante.</p> <p>Leucopénie G1-4: 70.6 %; G3: 24.7 %; G4: 6 %.</p> <p>Anémie G1-4: 67.4 %; G3-4: 3.8 %.</p> <p>Thrombopénie G1-2: 10.8 %.</p> <p><b>Fréquent</b> : Neutropénie de G4 associée avec une fièvre supérieure à 38°C, incluant les neutropénies fébriles 2.8%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infection bactérienne, virale ou fongique à différentes localisations (respiratoire, urinaire, gastro-intestinale...) d'intensité légère à modérée et habituellement réversible après un traitement approprié.</li> </ul> <p><b>Peu fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis sévère avec défaillance viscérale.</li> <li>Septicémie.</li> </ul> <p><b>Très rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Septicémie compliquée et parfois fatale.</li> </ul> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropénie septique.</li> </ul> <p><b><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></b></p> <p><b>Très fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dépressions médullaires osseuses entraînant surtout des neutropénies (G3 : 24,3% ; G4 : 27,8 %), réversible dans les 5 à 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement et non cumulative.</li> <li>Anémie (G3-4 : 7,4 %).</li> </ul> <p><b>Fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombopénie (G3-4 : 2,5 %) rarement sévère.</li> </ul> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropénie fébrile.</li> </ul>	<p>neutropénie », « infections associées à une neutropénie », « sepsis sévère avec défaillance des organes » et « septicémie » ne sont pas retrouvés dans les deux formes.</p> <p>Dans la SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique », les fréquences sont différentes et les effets indésirables « leucopénie » et « pancytopenie » ne sont pas mentionnés pour les deux formes.</p>
--	---	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></li> </ul> <p><b>Indéterminé</b> : Hyponatrémie sévère.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Troubles psychiatriques</b></li> </ul> <p><b>Fréquent</b> : Insomnie G1-2: 2.8%.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections du système nerveux central</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent</b> Troubles neuro-sensitifs (G1-2: 11.1 %) généralement limités à l'abolition des réflexes ostéotendineux et rarement d'intensité sévère.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancytopénie.</li> </ul> <p><b><u>Affections du système immunitaire</u></b></p> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions allergiques systémiques telles que anaphylaxie, choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactoïde.</li> </ul> <p><b><u>Affections endocriniennes</u></b></p> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).</li> </ul> <p><b><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition.</u></b></p> <p><b>Rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyponatrémie sévère.</li> </ul> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexie.</li> </ul> <p><b><u>Affections du système nerveux</u></b></p> <p><b>Très fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles neurologiques (G3-4 : 2,7 %) incluant l'abolition des réflexes ostéotendineux. Après un traitement prolongé, des cas de</li> </ul>	<p>Les SOC « affections du système immunitaire » et « affections endocriniennes » ne sont retrouvées que pour la forme injectable.</p> <p>Dans la SOC « troubles du métabolisme et nutrition », l'effet indésirables « hyponatrémie sévère » n'a pas la même fréquence et « anorexie » n'est retrouvé que pour la forme injectable</p> <p>La SOC « troubles psychiatriques » n'est retrouvée que pour la capsule molle.</p> <p>Dans la SOC « Affections du système nerveux », les effets indésirables n'ont pas la</p>
---	--	---

<p><b>Fréquent</b> : Troubles neuromoteurs G1-4 : 9.2% ; G3-4 : 1.3%.</p> <p>Maux de tête G1-4: 4.1%, G3-4: 0.6%.</p> <p>Vertiges G1-4: 6%; G3-4: 0.6%.</p> <p>Altération du gout G1-2: 3.8%.</p> <p><b>Peu fréquent</b> : Ataxie de G3 : 0.3%.</p> <p><b>Affections oculaires</b></p> <p><b>Fréquent</b> : Troubles visuels G1-2 : 1,3 %.</p> <p><b>Affections cardiaques</b></p> <p><b>Peu fréquentes</b> : Insuffisance cardiaque et troubles du rythme cardiaque.</p> <p><b>Indéterminé</b> : Infarctus du myocarde chez des patients présentant des antécédents de troubles cardiaques, ou des facteurs de risque.</p> <p><b>Affections vasculaires</b></p> <p><b>Fréquent</b> : Hypertension artérielle G1-4 : 2,5 % ; G3-4 : 0,3 %.</p> <p>Hypotension G1-4 : 2,2 % ; G3-4 : 0,6 %.</p>	<p>faiblesse des membres inférieurs ont été rapportés.</p> <p><b>Peu fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paresthésies sévères avec troubles de la sensibilité et/ou moteurs. Ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.</li> </ul> <p><b>Affections cardiaques</b></p> <p><b>Rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopathies ischémiques (angor, infarctus du myocarde et parfois fatal).</li> </ul> <p><b>Très rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachycardie, palpitations et troubles du rythme cardiaque.</li> </ul> <p><b>Affections vasculaires</b></p> <p><b>Peu fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices et refroidissement des extrémités.</li> </ul>	<p>même fréquence. Par ailleurs, les effets indésirables « paresthésies », « maux de tête », « vertiges », « altération du goût » et « ataxie » ne sont pas retrouvés dans les deux formes.</p> <p>La SOC « affections oculaires » n'est retrouvée que pour la forme capsule molle.</p> <p>Dans la SOC « affections cardiaques », les fréquences et les libellés des effets indésirables sont différents</p> <p>Dans la SOC « affections vasculaires » les fréquences et les libellés des effets indésirables</p>
--	--	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b></li> </ul> <p><b>Fréquent</b> : Dyspnées G1-4 : 2,8 %; G3-4 : 0,3 %. Toux G1-2 : 2,8 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections gastro-intestinales</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent</b> : Nausées G1-4 : 74,7 % ; G3-4 : 7,3 %.</p> <p>Vomissements G1-4 : 54,7 % ; G3-4 : 6,3 % ; la survenue de nausées et de vomissements peut être diminuée par un traitement d'appoint (sétrons per os).</p> <p>Diarrhées G1-4 : 49,7 % ; G3-4 : 5,7 %.</p> <p>Anorexies G1-4 : 38,6 % ; G3-4 : 4,1 %.</p> <p>Stomatites G1-4 : 10,4 % ; G3-4 : 0,9 %.</p> <p>Douleurs abdominales G1-4 : 14.2%.</p> <p>Constipations G1-4 : 19% ; G3-4: 0.9%. La prescription de laxatifs peut être appropriée chez les patients ayant des antécédents de constipation et/ou</p>	<p><b>Rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension sévère, collapsus.</li> </ul> <p><b><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u></b></p> <p><b>Peu fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comme les autres vinca-alcaloïdes, Navelbine est susceptible d'entraîner des états dyspnéiques et un bronchospasme.</li> </ul> <p><b>Rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumopathies interstitielles et parfois fatales.</li> </ul> <p><b><u>Affections gastro-intestinales</u></b></p> <p><b>Très fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stomatite (G1-4 : 15% avec Navelbine en monothérapie).</li> <li>• Nausées, vomissements (G 1-2: 30.4% et G 3-4: 2.2%) la survenue de nausées et de vomissements peut être diminuée par un traitement antiémétique.</li> <li>• La constipation est le principal symptôme (G3-4 : 2,7 %) évoluant rarement jusqu'à l'iléus paralytique avec Navelbine en monothérapie et (G3-4 : 4,1 %) avec Navelbine en association avec d'autres cytotoxiques.</li> </ul>	<p>sont différents. L'effet indésirable « collapsus » n'est retrouvé que pour la forme injectable.</p> <p>Dans la SOC « affections respiratoires thoraciques et médiastinales » les effets indésirables sont différents.</p> <p>Dans la SOC « affections gastro-intestinales », les fréquences sont différentes. Les effets indésirables « stomatite », « pancréatite » et « saignement gastro-intestinal » ne sont pas retrouvés pour les deux formes. Toutefois, l'effet indésirable « anorexie » a été déplacé dans cette SOC pour la forme capsule molle.</p>
--	---	--

<p>sous traitement concomitant par morphine ou morphino-mimétiques.</p> <p>Troubles gastriques : G1-4: 11.7%.</p> <p><b>Fréquent</b> : Œsophagites G1-3 : 3,8 % ; G3 : 0,3 %. Dysphagies G1-2 : 2,3 %.</p> <p><b>Peu fréquent</b> : Iléus paralytiques G3-4 (0,9 %) [Exceptionnellement fatal]. Le traitement peut être recommencé dès retour à la normale de la motricité intestinale.</p> <p><b>Indéterminé</b> : Saignement gastro-intestinal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections hépatobiliaires</b></li> </ul> <p><b>Fréquent</b> : Affections hépatiques : G1-2 : 1,3 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent</b> : Une alopecie G1-2 (29,4 %), généralement légère peut apparaître.</p> <p><b>Fréquent</b> : Réactions cutanées G1-2 : 5,7 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b></li> </ul>	<p><b>Fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée habituellement légère à modérée.</li> </ul> <p><b>Rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iléus paralytique, le traitement peut être repris dès retour à la normale de la motricité intestinale.</li> <li>• Pancréatite.</li> </ul> <p><b><u>Affections hépatobiliaires</u></b></p> <p><b>Très fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elévations transitoires des enzymes hépatiques (G 1-2) sans symptôme clinique (SGOT 27,6 % et SGPT 29,3%).</li> </ul> <p><b><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></b></p> <p><b>Très fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecie généralement d'intensité légère (G3-4 : 4.1% en monothérapie).</li> </ul> <p><b>Rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions cutanées généralisées.</li> </ul> <p><b>Indéterminé</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythrodysesthésie palmo-plantaire.</li> </ul>	<p>Dans la SOC « affections hépatobiliaires », les effets indésirables sont différents.</p> <p>Dans la SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané », l'effet indésirable « réaction cutané » n'a pas la même fréquence et l'effet indésirable « érythrodysesthésie palmo-plantaire » n'est mentionné que pour la forme injectable.</p>
---	--	---

<p><b>Fréquent</b> : Arthralgies, notamment des douleurs de la mâchoire.</p> <p>Myalgies (G1-4 : 7 % ; G3-4 : 0,3 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections du rein et des voies urinaires</b></li> </ul> <p><b>Fréquent</b> : Dysuries G1-2 : 1,6 %.</p> <p>Autres troubles génito-urinaires G1-2 : 1,9 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent</b> : Fatigue/malaise G1-4 : 36,7 % ; G3-4 : 8,5 %.</p> <p>Fièvre G1-4 : 13,0 % ; G3-4 : 12,1 %.</p> <p><b>Fréquents</b> : Douleurs, notamment au site tumoral : G1-4 : 3,8 % ; G3-4 : 0,6 %.</p> <p>Frissons : G1-2 : 3,8 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Investigations</b></li> </ul>	<p><b><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u></b></p> <p><b>Fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthralgie incluant douleur de la mâchoire et myalgie.</li> </ul> <p><b><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></b></p> <p><b>Très fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les réactions observées au point d'injection peuvent être des érythèmes, des sensations de brûlures, une décoloration de la veine et des phlébites localisées (G3-4 : 3,7% avec Navelbine en monothérapie).</li> </ul> <p><b>Fréquent</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthénie, fatigue, fièvre, douleurs de localisations variées incluant la poitrine et le site de la tumeur ont été observées chez les patients recevant la Navelbine.</li> </ul> <p><b>Rare</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécroses locales. Ces effets peuvent être limités par un bon positionnement de l'aiguille ou du cathéter dans la veine ainsi qu'une injection en bolus suivi par un rinçage de la veine.</li> </ul>	<p>La SOC « affections du rein et des voies urinaires » n'est présente que pour la forme capsule molle.</p> <p>Dans la SOC « troubles généraux et anomalies au site d'injection », la forme injectable précise les effets indésirables liés à sa forme (douleur et réaction au site d'injection). L'effet indésirable « frissons n'est retrouvé que pour la forme capsule molle ».</p>
---	---	--

<p><b>Très fréquent</b> : Pertes de poids G1-4 : 25 % ; G3-4 : 0,3 %.</p> <p><b>Fréquent</b> : Prises de poids G1-2 : 1,3 %</p>		<p>La SOC « investigations » n'est mentionnée que pour la forme capsule molle.</p>
---	--	--



<p>agents chimiothérapeutiques comme le Cisplatine ou la Capecitabine.</p> <p>Les systèmes classe-organe les plus impactés lors de l'expérience post-AMM sont les « Affections hématologiques et du système lymphatique », les « Affections gastro-intestinales », et les « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ». Ces informations sont cohérentes avec l'expérience pré-AMM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infections et infestations</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent</b> : Infections bactérienne, virale ou fongiques, sans neutropénie, touchant différents systèmes (respiratoire, gastro-intestinal, urinaire ...) G1-4: 12.7%; G3-4: 4.4%.</p> <p><b>Fréquent</b> : Infections bactérienne, virale ou fongiques résultantes d'une dépression médullaire ou d'une affection immunologique (infections associées à une neutropénie) et souvent réversibles avec un traitement approprié.</p> <p>Infections associée à une neutropénie G3-4: 3.5%.</p> <p><b>Indéterminé</b> : Neutropénie septique.</p> <p>Septicémie compliquée et parfois fatale.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent</b> : Dépressions médullaires entraînant surtout des neutropénies G1-4 : 71,5 % ; G3 : 21,8 % ; G4: 25,9 % ; réversibles et représentant la toxicité dose limitante.</p> <p>Leucopénie G1-4: 70.6 %; G3: 24.7 %; G4: 6 %.</p> <p>Anémie G1-4: 67.4 %; G3-4: 3.8 %.</p> <p>Thrombopénie G1-2: 10.8 %.</p> <p><b>Fréquent</b> : Neutropénie de G4 associée avec une fièvre supérieure à 38°C, incluant les neutropénies fébriles 2.8%.</p>	<p>cisplatine, capecitabine, carboplatine, epirubicin, trastuzumab, erlotinib, sorafenib.</p> <p>The most commonly system organ classes involved during post-marketing experience are: 'Blood and lymphatic system disorders', 'Gastrointestinal disorders', 'Infections and infestations' and 'General disorders and administration site conditions'. This information is consistent with the pre-marketing experience.</p> <p><b>Infections and infestations</b></p> <p><b>Very common:</b> Bacterial, viral or fungal infections without neutropenia at different sites: G1-4: 12.7%; G3-4: 4.4%,</p> <p><b>Common:</b> Bacterial, viral or fungal infections resulting from bone marrow depression and/or immune system compromise (neutropenic infections) are usually reversible with an appropriate treatment.</p> <p><b>Not known:</b> Neutropenic infection: G3-4: 3.5%. Neutropenic sepsis.</p> <p><b>Blood and lymphatic disorders</b></p> <p><b>Very common:</b> Bone marrow depression resulting mainly in neutropenia G1-4: 71.5%; G3: 21.8%; G4: 25.9%, is reversible and is the dose limiting toxicity.</p> <p>Leucopenia: G1-4: 70.6%; G3: 24.7%; G4: 6%.  Anaemia: G1-4: 67.4 %; G3-4: 3.8%.  Thrombocytopenia: G1-2: 10.8 %.</p>
---	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></li> </ul> <p><b>Indéterminé</b> : Hyponatrémie sévère.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Troubles psychiatriques</b></li> </ul> <p><b>Fréquent</b> : Insomnie G1-2: 2.8%.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections du système nerveux central</b></li> </ul> <p><b>Très fréquent</b> Troubles neuro-sensitifs (G1-2: 11.1 %) généralement limités à l'abolition des réflexes ostéotendineux et rarement d'intensité sévère.</p> <p><b>Fréquent</b> : Troubles neuromoteurs G1-4 : 9.2% ; G3-4 : 1.3%.</p> <p>Maux de tête G1-4: 4.1%, G3-4: 0.6%.</p> <p>Vertiges G1-4: 6%; G3-4: 0.6%.</p> <p>Altération du goût G1-2: 3.8%.</p> <p><b>Peu fréquent</b> : Ataxie de G3 : 0.3%.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections oculaires</b></li> </ul> <p><b>Fréquent</b> : Troubles visuels G1-2 : 1,3 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections cardiaques</b></li> </ul> <p><b>Peu fréquentes</b> : Insuffisance cardiaque et troubles du rythme cardiaque.</p> <p><b>Indéterminé</b> : Infarctus du myocarde chez des patients présentant des antécédents de troubles cardiaques, ou des facteurs de risque.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections vasculaires</b></li> </ul>	<p><b>Common:</b> G4 Neutropenia associated with fever over 38°C including febrile neutropenia 2.8%.</p> <p><b>Metabolism and nutrition disorders</b></p> <p><b>Not known:</b> Severe hyponatraemia.</p> <p><b>Psychiatric disorders</b></p> <p><b>Common:</b> Insomnia: G1-2: 2.8%.</p> <p><b>Nervous system disorders</b></p> <p><b>Very common:</b> Neurosensory disorders: G1-2: 11.1%, generally limited to loss Of tendon reflexes and infrequently severe.</p> <p><b>Common:</b> Neuromotor disorders: G1-4: 9.2%; G3-4:1.3%. Headache: G1-4: 4.1%, G3-4: 0.6%. Dizziness: G1-4: 6%; G3-4: 0.6%. Taste disorders: G1-2:3.8%.</p> <p><b>Uncommon:</b> Ataxia grade 3: 0.3%.</p> <p><b>Eye disorders</b></p> <p><b>Common:</b> Visual disorders: G1-2: 1.3%.</p> <p><b>Cardiac disorders</b></p> <p><b>Not known:</b> Myocardial infarction in patients with cardiac medical history or cardiac risk factors.</p>
---	--

**Fréquent** : Hypertension artérielle G1-4 : 2,5 % ; G3-4 : 0,3 %.

Hypotension G1-4 : 2,2 % ; G3-4 : 0,6 %.

- **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

**Fréquent** : Dyspnées G1-4 : 2,8 % ; G3-4 : 0,3 %.  
Toux G1-2 : 2,8 %.

- **Affections gastro-intestinales**

**Très fréquent** : Nausées G1-4 : 74,7 % ; G3-4 : 7,3 %.

Vomissements G1-4 : 54,7 % ; G3-4 : 6,3 % ; la survenue de nausées et de vomissements peut être diminuée par un traitement d'appoint (sétrons per os).

Diarrhées G1-4 : 49,7 % ; G3-4 : 5,7 %.

Anorexies G1-4 : 38,6 % ; G3-4 : 4,1 %.

Stomatites G1-4 : 10,4 % ; G3-4 : 0,9 %.

Douleurs abdominales G1-4 : 14.2%.

Constipations G1-4 : 19% ; G3-4: 0.9%. La prescription de laxatifs peut être appropriée chez les patients ayant des antécédents de constipation et/ou sous traitement concomitant par morphine ou morphino-mimétiques.

Troubles gastriques : G1-4: 11.7%.

**Fréquent** : Œsophagites G1-3 : 3,8 % ; G3 : 0,3 %.  
Dysphagies G1-2 : 2,3 %.

**Peu fréquent** : Iléus paralytiques G3-4 (0,9 %) [Exceptionnellement fatal]. Le traitement peut être recommencé dès retour à la normale de la motricité intestinale.

**Indéterminé** : Saignement gastro-intestinal.

### **Vascular disorders**

**Common:** Hypertension: G1-4: 2.5%; G3-4: 0.3%. Hypotension: G1-4: 2.2%; G3-4: 0.6%.

### **Respiratory system, thoracic and mediastinal disorders**

**Common:** Dyspnoea: G1-4: 2.8%; G3-4: 0.3%.

Cough: G1-2: 2.8%.

### **Gastrointestinal disorders**

**Very Common:** Nausea: G1-4: 74.7% ; G3-4: 7.3%;

Vomiting: G1-4: 54.7%; G 3-4: 6.3%, Supportive treatment such 5HT<sub>3</sub> antagonists (ondansetron) may reduce the occurrence of nausea and vomiting: see section 4.4.

Diarrhoea: G1-4: 49.7%; G3-4: 5.7%, Anorexia: G 1-4: 38.6%; G 3-4: 4.1%, Stomatitis: G1-4:10.4%; G3-4: 0.9%, Abdominal pain: G1-4: 14.2%,

Constipation: G1-4: 19%; G3-4: 0.9%, Prescription of laxatives may be appropriate in patients with prior history of constipation and/or who receive concomitant treatment with opioid analgesics see section 4.4.

Gastric disorders: G1-4: 11.7%.

**Common:** Oesophagitis: G1-3: 3.8%; G3: 0.3%, Dysphagia: G1-2: 2.3%.

**Uncommon:** Paralytic ileus: G3-4: 0.9% [rarely fatal], treatment may be resumed after recovery of normal bowel mobility.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections hépatobiliaires</b> <b>Fréquent</b> : Affections hépatiques : G1-2 : 1,3 %.</li> <li>• <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <b>Très fréquent</b> : Une alopecie G1-2 (29,4 %), généralement légère peut apparaître. <b>Fréquent</b> : Réactions cutanées G1-2 : 5,7 %.</li> <li>• <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> <b>Fréquent</b> : Arthralgies, notamment des douleurs de la mâchoire. Myalgies (G1-4 : 7 % ; G3-4 : 0,3 %).</li> <li>• <b>Affections du rein et des voies urinaires</b> <b>Fréquent</b> : Dysuries G1-2 : 1,6 %. Autres troubles génito-urinaires G1-2 : 1,9 %.</li> <li>• <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> <b>Très fréquent</b> : Fatigue/malaise G1-4 : 36,7 % ; G3-4 : 8,5 %. Fièvre G1-4 : 13,0 % ; G3-4 : 12,1 %. <b>Fréquents</b> : Douleurs, notamment au site tumoral : G1-4 : 3,8 % ; G3-4 : 0,6 %. Frissons : G1-2 : 3,8 %.</li> <li>• <b>Investigations</b> <b>Très fréquent</b> : Pertes de poids G1-4 : 25 % ; G3-4 : 0,3 %. <b>Fréquent</b> : Prises de poids G1-2 : 1,3 %</li> </ul>	<p><b>Not known:</b> Gastro-intestinal bleeding.</p> <p><b>Hepatobiliary disorders</b></p> <p><b>Common:</b> Hepatic disorders: G1-2: 1.3%.</p> <p><b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b></p> <p><b>Very common:</b> Alopecia usually mild in nature G1-2: 29.4%, may occur.</p> <p><b>Common:</b> Skin reactions: G1-2: 5.7%.</p> <p><b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b></p> <p><b>Common:</b> Arthralgia including jaw pain, Myalgia: G1-4: 7%, G3-4: 0.3%.</p> <p><b>Renal and urinary disorders</b></p> <p><b>Common:</b> Dysuria: G1-2: 1.6%. Other genitourinary disorders: G1-2: 1.9%.</p> <p><b>General disorders and administration site conditions</b></p> <p><b>Very common:</b> Fatigue/malaise: G1-4: 36.7 %; G3-4: 8.5 %. Fever: G1-4: 13.0%, G3-4: 12.1%.</p> <p><b>Common:</b> Pain including pain at the tumour site: G1-4: 3.8%, G3-4: 0.6%. Chills: G1-2: 3.8%.</p> <p><b>Investigations</b></p> <p><b>Very common:</b> Weight loss: G1-4: 25%, G3-4: 0.3%.</p> <p><b>Common:</b> Weight gain: G1-2: 1.3%.</p>
---	---

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## Mise à jour harmonisée de données de pharmacovigilance selon la procédure "Worksharing" - Le cas de la rubrique 4.8 des RCPs de Navelbine®.

---

La volonté de l'Union Européenne de fournir des médicaments dont la qualité, l'efficacité et la sécurité est identique dans tous les pays européens n'est pas récente. Cette volonté s'exprime par la publication de directives et règlements européens visant de plus en plus à harmoniser les informations soumises aux autorités en Europe. La mise en place de nouvelles réglementations peut avoir des conséquences inattendues pour les AMM, mais quels sont les outils réglementaires à disposition pour aller plus loin dans cette harmonisation ?

Le cas de Navelbine® est traité afin de voir les conséquences sur le RCP et la notice d'une mise à jour de la réglementation sur les PSURs. Ce cas met aussi en exergue la procédure « Worksharing » qui est un outil réglementaire permettant de répondre à la demande d'harmonisation.

A l'issue de la procédure, les rubriques 4.8 des RCPs de Navelbine sont harmonisées. L'harmonisation des indications en Europe est prévue pour 2021 et s'inscrit dans la volonté globale d'harmonisation européenne pour des produits « matures ».

---

**Mots-clés :** Réglementation, harmonisation, PSUR, demande de modification, « Worksharing », RCP

### Harmonised update of pharmacovigilance data through the "Worksharing" procedure - The case of section 4.8 of the Navelbine® SmPCs.

---

The willingness of the European Union to provide medicines of the same quality, efficacy and safety to all Europeans is not recent.

This desire is expressed through the publication of European directives and regulations that increasingly aim to harmonize the information submitted to the authorities in Europe. The introduction of new regulations may have unexpected consequences for the MA, but what regulatory tools are available to take this harmonization further?

The case of Navelbine® is treated in order to see the consequences on the SPC and the leaflet of an update of the regulation on PSURs. This case also highlights the "Worksharing" procedure which is a regulatory tool to meet the request for harmonization.

At the end of the procedure, sections 4.8 of the Navelbine PCRs are harmonized. The harmonization of indications in Europe is scheduled for 2021 and is part of the overall desire for European harmonization for "mature" products.

---

**Keywords :** Regulation, harmonisation, PSUR, variation, « Worksharing », SmPC

