

Bonnes pratiques de pharmacovigilance

Février 2018

- 2 FEV. 2018
Décision du
relative aux bonnes pratiques de pharmacovigilance

Le Directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L.5122-5, L. 5121-22 à L.5121-26 et R.5121-150 à R.5121-179 ;

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

Considérant les modifications successives apportées aux principes des bonnes pratiques de pharmacovigilance afin de renforcer l'exercice de la pharmacovigilance tant au niveau national qu'au niveau européen ;

Considérant qu'afin d'améliorer la lisibilité de ces principes et de faciliter leur connaissance et leur bonne application par les opérateurs, notamment au regard des principes des bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance, destinées aux autorités compétentes et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les « good pharmacovigilance practices », il y a lieu de d'intégrer dans un document unique l'ensemble de ces modifications et d'adapter l'exercice de la pharmacovigilance au niveau national à ce nouveau cadre légal ;

Décide :

Art. 1^{er}. – Les bonnes pratiques de pharmacovigilance sont fixées en annexe 1 de la présente décision.

Art. 2. – L'arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance est abrogé.

Art. 3. – La présente décision sera publiée sur le site internet de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait, le

- 2 FEV. 2018

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

ANNEXE 1

SOMMAIRE

PRÉAMBULE.....	2
INTRODUCTION.....	4
ACRONYMES.....	7
GLOSSAIRE.....	9
CHAPITRE 1 : RÔLE DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM).....	15
CHAPITRE 2 : RÔLE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ.....	19
CHAPITRE 3 : RÔLE DES PATIENTS EN PHARMACOVIGILANCE	22
CHAPITRE 4 : RÔLE DU TITULAIRE ET DE L'EXPLOITANT	26
CHAPITRE 5 : RÔLE DES CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV).....	34
CHAPITRE 6 : ENQUÊTE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE	39
CHAPITRE 7 : BONNES PRATIQUES DE COMMUNICATION SUR LA SÉCURITÉ D'EMPLOI DES MÉDICAMENTS.....	41

PRÉAMBULE

Les directives 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 et 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ont renforcé le cadre légal pour la surveillance des médicaments dans l'Union européenne.

Afin d'harmoniser l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par ces nouveaux textes, la Commission européenne a adopté, en application de l'article 108 de la directive 2001/83/CE précitée, le règlement d'exécution (UE) n°520/2012 du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil.

La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, complétée par les décrets n°2012-12-44 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance et n°2013-923 du 16 octobre 2013 pris pour la transposition de la directive 2012/26/UE précitée a transposé les directives précitées et renforcé le système de pharmacovigilance au niveau national, instaurant de nouvelles obligations à la charge de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), des entreprises ou organismes exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 du code de la santé publique (CSP), des établissements pharmaceutiques et des professionnels de santé.

Pour faciliter l'exécution des activités de pharmacovigilance par les États membres au sein de l'Union européenne, l'Agence européenne du médicament (EMA), en coopération avec les autorités compétentes des États membres a élaboré, en application des dispositions de l'article 108 bis de la directive 2001/83/CE précitée, des lignes directrices en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance, destinées aux autorités compétentes et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les « good pharmacovigilance practices » ci-après désignées GVP.

La loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé a initié une réforme nationale des vigilances afin d'harmoniser davantage l'exercice des vigilances sanitaires et de redéfinir leur organisation territoriale. Le décret n°2016-1151 du 24 août 2016 relatif au portail de signalement des événements sanitaires indésirables institue en ce sens un portail unique permettant notamment de recueillir les signalements ou déclarations effectuées par les professionnels de santé et le public. Le décret n°2016-1644 du 1^{er} décembre 2016 relatif à l'organisation territoriale de la veille et de la sécurité sanitaire qui fixe l'organisation stratégique de la veille et de la sécurité sanitaire en région, confie notamment à l'Agence régionale de santé (ARS) la mise en place et l'animation des réseaux régionaux de vigilances et d'appui (RREVA) auxquels concourent l'ensemble des réseaux régionaux de vigilances.

Pour achever ce travail de transposition et de renforcement du système de pharmacovigilance et adapter l'exercice de la pharmacovigilance au niveau national à ce nouveau cadre légal, il convient de modifier l'arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV), pris en application de l'article R.5121-179 du CSP.

L'article 166 II de la loi du 26 janvier 2016 précitée a autorisé le gouvernement à prendre par ordonnance, conformément aux dispositions de l'article 38 de la Constitution, les mesures d'amélioration et de simplification du système de santé qui ont pour objet d'assouplir, dans le respect de la sécurité sanitaire, simplifier et accélérer les procédures mises en œuvre par l'ANSM, notamment en renforçant ses missions relatives à l'adoption des BPPV.

C'est à ce titre que les articles 2 de l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et du décret n°2017-20 du 9 janvier 2017 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'inspection par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et portant simplification de procédures mises en œuvre par cette agence ont octroyé de nouvelles compétences à l'ANSM notamment en matière d'élaboration de bonnes pratiques.

En effet, alors que celles-ci étaient arrêtées par le ministre en charge de la santé sur proposition de l'ANSM, elles font désormais l'objet d'une décision du Directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Dans ce cadre, l'ANSM a élaboré une nouvelle édition des bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Cette nouvelle édition se substitue à celle du 28 avril 2005 publiée au *Journal Officiel* du 26 mai 2005 et sera régulièrement révisée.

INTRODUCTION

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés aux articles L.5121-1 et R.5121-150 du CSP (voir ci-après le champ d'application de la pharmacovigilance).

Cette activité s'exerce notamment pour les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée soit par la Commission européenne pour les médicaments soumis à une procédure d'autorisation centralisée, soit par le Directeur général de l'ANSM au terme d'une procédure nationale, d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou d'une procédure décentralisée, d'un enregistrement, ainsi que les médicaments bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Le système de pharmacovigilance implique l'ensemble des acteurs mentionnés à l'article R.5121-153 du CSP, à savoir les professionnels de santé, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), les entreprises ou organismes exploitant les médicaments ainsi que les patients et associations agréées de patients, coordonné par l'ANSM. Plus précisément, il repose au niveau national sur le réseau des CRPV et les autres réseaux de vigilance, répartis sur l'ensemble du territoire national afin de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé ainsi que l'ensemble des déclarants dont les patients.

La pharmacovigilance s'inscrit également dans un cadre européen contraignant visant à un large processus d'harmonisation. Elle repose sur le réseau des systèmes nationaux, - dont les États membres sont responsables -, coordonné par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) siégeant auprès de l'EMA, le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh), placé sous l'égide des Chefs d'Agences, et par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) siégeant auprès de l'EMA. Le PRAC qui a été institué par la directive 2010/84/UE précitée, est chargé d'émettre des recommandations aux CHMP et CMDh sur toute question relative à la gestion du risque au regard des bénéfices des médicaments.

Dans ce système, les États membres ont pour rôle de recueillir, enregistrer et évaluer les données de pharmacovigilance ; de transmettre les effets indésirables à l'Agence européenne du médicament par l'intermédiaire de la base de données européenne de pharmacovigilance « EudraVigilance », qui centralise ainsi dans un point unique de l'Union européenne l'ensemble de ces données.

Les évolutions des systèmes d'échange d'informations et processus décisionnels de l'Union européenne introduits par les dernières évolutions législatives successives permettent d'améliorer la communication et de faciliter la collaboration entre les autorités compétentes des États membres, notamment par l'instauration de procédures d'évaluation unique pour l'ensemble de l'Union européenne de certaines activités de pharmacovigilance telles que l'évaluation des effets indésirables ou encore celle des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) afin d'alerter et de prendre toute mesure utile, de manière harmonisée.

Une collaboration internationale est par ailleurs établie avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ainsi que les autres autorités de santé (États-Unis, Japon, ...).

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance définissent la manière dont les professionnels de santé, les CRPV, les autorités sanitaires et titulaires d'AMM et/ou les organismes ou entreprises exploitant un médicament ou produit doivent remplir leurs obligations. Elles définissent également la manière dont les patients et associations de patients participent au système de pharmacovigilance. Elles doivent être prises en compte lors de la mise en place d'un système de pharmacovigilance en liaison avec les dispositions pertinentes des GVP précitées publiées sur le site de l'EMA.

Champ d'application de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à finalité sanitaire à usage humain suivants :

- spécialité pharmaceutique : tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale, y compris les médicaments génériques ;
- préparation magistrale : tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ;
- préparation hospitalière : tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L.5121-9-1 et L.5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 ;
- préparation officinale : tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ;
- médicament immunologique : médicament consistant en un allergène (tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant) ou un vaccin, toxine ou sérum (tout agent utilisé en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité) ;
- médicament radiopharmaceutique : tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ;
- générateur : tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;
- trousse : toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ;
- précurseur : tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ;
- médicament homéopathique : tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la Pharmacopée européenne, la Pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre État membre de la Communauté européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes ;
- préparation de thérapie génique : tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement mentionnés à l'article L. 5121-8, servant à transférer du matériel génétique et ne consistant pas en des cellules d'origine humaine ou animale ;
- préparation de thérapie cellulaire xénogénique : tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement mentionnés à l'article L. 5121-8, consistant en des cellules d'origine animale et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques, y compris les cellules servant à transférer du matériel génétique, quel que soit leur niveau de transformation ;
- médicament biologique : tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle, y compris les médicaments biologiques similaires ;
- médicament à base de plantes : tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ;
- médicament de thérapie innovante : tout médicament défini à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 ;
- médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement : tout médicament tel que défini dans le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, fabriqué en France selon des normes de qualité spécifiques et utilisé dans un hôpital en France, sous la responsabilité d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé ;

- médicament dérivé du sang : médicament préparé industriellement à partir du sang ou de ses composants. Il s'agit notamment des médicaments issus du fractionnement du plasma et du plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel ;
- produit diététique qui renferme dans sa composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuves ;
- produit présenté comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac (Art. L. 5111-1, alinéa 2, L. 5111-2, L. 5121-1 et L. 5121-2 du code de la santé publique).

L'ensemble de ces produits est ci-après désigné par « médicament » ou « médicament ou produit ».

ACRONYMES

AFIPA Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable
AIP Autorisation d'importation parallèle
AMM Autorisation de mise sur le marché
ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APSI Allergènes préparés spécialement pour un seul individu
ARS Agence régionale de santé
ATU Autorisation temporaire d'utilisation
ATUc ATU de cohorte
ATUn ATU nominative
BPPV Bonnes pratiques de pharmacovigilance
BNPV Base nationale de pharmacovigilance
CAP-TV Centre antipoison et de toxicovigilance
CEIP-A Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CÉPIDC Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (laboratoire Inserm)
CHMP Committee for medicinal products for human use voir CMUH
CMDh Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures - human
CSP Code de la santé publique
CRPV Centre régional de pharmacovigilance
CTPV Comité technique de pharmacovigilance
DGS Direction générale de la santé
DHPC Direct healthcare professional communication (lettre aux professionnels de santé)
EEE Espace économique européen
EGB Échantillon généraliste de bénéficiaires
EI Effet indésirable
EIG Effet indésirable grave
EIGS Événement indésirable grave associé aux soins
EMA European medicines agency (voir Agence européenne des médicaments)
EM Erreur médicamenteuse
EV EudraVigilance
GEMME Génériques Même Médicament
GVP Good Vigilance Practices
HAS Haute autorité de santé
ICSR Individual case safety report
INCA Institut national du cancer
ITMO Santé Publique d'Aviesan Institut thématique multi-organismes / Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé
LEEM Les entreprises du médicament
MAH Marketing authorisation holder
MEDDra Medical dictionary for medical activities
OMS Organisation mondiale de la santé
PASS Post authorisation safety study
PBRER Periodic benefit-risk evaluation report (voir rapport périodique actualisé de sécurité)
PGR Plan de gestion des risques
PMSI Programme de médicalisation des systèmes d'information
PRAC Pharmacovigilance risk assessment committee (voir Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)
PSUR Periodic safety update report (voir rapport périodique actualisé de sécurité)
PUT Protocole d'utilisation thérapeutique
PV Pharmacovigilance
QPPV Qualified person responsible for pharmacovigilance in UE / responsable de pharmacovigilance (en Europe)
RCP Résumé des caractéristiques du produit
RREVA Réseau régional de vigilances et d'appui
RMP Risk management plan (voir PGR)
RPV Personne de référence en matière de pharmacovigilance (en France)
RTU Recommandation temporaire d'utilisation
SMPC Summary of product characteristics (voir RCP)
SNIIRAM Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie

SRVA Structures régionales de vigilances et d'appui
UE Union européenne
URCAM Union régionale des caisses d'assurance maladie

GLOSSAIRE

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans les présentes bonnes pratiques de pharmacovigilance. Le terme « médicament » au singulier sera le terme générique utilisé dans le texte afin de préciser les produits auxquels s'appliquent les présentes bonnes pratiques, c'est-à-dire les « médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5121-150.

Ces définitions reprennent pour l'essentiel les définitions posées par le code de la santé publique, la directive 2001/83/CE précitée, le règlement d'exécution (UE) n°520/2012 précité et l'annexe I des "good pharmacovigilance practices" (GVP).

ABUS DE MÉDICAMENT (abuse of a medicinal product)

Usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

ADDICTOVIGILANCE

Surveillance, évaluation, prévention et gestion du risque des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non, de toute substance, plante ou produit ayant un effet psychoactif, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

AGENCE

Voir ANSM.

AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS (european medicines agency : EMA)

Organisme décentralisé de l'Union européenne créé en 1995, siégeant à Londres et chargé de coordonner les ressources scientifiques mises à disposition par les autorités compétentes des Etats membres en vue de fournir à ces derniers, ainsi qu'à la Commission européenne, des avis scientifiques sur toute question d'autorisation (qualité, efficacité et sécurité) et de surveillance des médicaments dans la Communauté européenne, qui lui est soumise conformément aux dispositions de la réglementation communautaire. L'EMA est également responsable de la coordination du système de pharmacovigilance. Voir AMM, PRAC, CMDh, CHMP. * L'EMA joue aussi un rôle dans l'autorisation et la surveillance des médicaments vétérinaires.

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ : ANSM

(French National Agency for Medicines and Health Products Safety) - ci-après dénommée Agence
Établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, financé par une subvention de l'État, ayant un rôle d'évaluation, d'expertise, de contrôle, de décision et d'information dans le domaine de la régulation et de la sécurité sanitaire des produits de santé. Elle a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle s'est substituée le 1er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps), qui s'était substituée en 1999 à l'Agence du médicament créée en 1993.

ARBITRAGE (Referral)

Procédure d'évaluation européenne aboutissant à une décision commune et contraignante pour l'ensemble des États membres de l'Union européenne.

AUDIT EN PHARMACOVIGILANCE(pharmacovigilance audit)

Examen indépendant, méthodique et documenté des activités de pharmacovigilance en vue de déterminer si ces activités ont été réalisées dans le respect des procédures opératoires standardisées pré-établies, des bonnes pratiques européennes et françaises de pharmacovigilance et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : AMM (Marketing authorisation)

Autorisation administrative préalable à la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique, délivrée par une autorité compétente au vu de critères de qualité, de sécurité et d'efficacité. En France, elle peut être délivrée soit par la Commission européenne (au terme de la procédure centralisée d'AMM), soit par le Directeur général de l'ANSM (au terme d'une procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée d'AMM). Le dossier de demande d'autorisation est constitué par toute personne physique ou morale, établie dans l'Union européenne, dénommée «le demandeur», futur titulaire de cette AMM (voir Titulaire)

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION : ATU (compassionate use or named patient use)

Autorisation temporaire délivrée par l'ANSM permettant dans des conditions particulières d'utiliser, à titre exceptionnel, un médicament ne disposant pas d'une AMM en France et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique. Les conditions sont les suivantes : le médicament est destiné à traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie grave ou rare ; il n'existe pas de traitement approprié, le traitement ne peut être différé et son efficacité et sa sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques. Il en existe deux types : l'ATU dite de cohorte et l'ATU dite nominative.

BASE EUROPÉENNE DE PHARMACOVIGILANCE (EudraVigilance : EV)

Base de données dénommée "EudraVigilance" sous la responsabilité de l'EMA qui centralise les cas anonymisés d'effets indésirables survenus dans l'Espace économique européen (EEE) ou dans d'autres pays pour tous les médicaments utilisés dans l'EEE.

BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE : BNPV (French pharmacovigilance database)

Base de données qui centralise, sous la responsabilité de l'ANSM, les cas anonymisés d'effets indésirables survenus en France et recueillis par les centres régionaux de pharmacovigilance.

CAS d'EFFETS INDÉSIRABLES/OBSERVATION INDIVIDUELLE D'EFFETS INDESIRABLES (case report, individual case safety report : ICSR)

Ensemble des informations (format et contenu) relatives à la survenue d'un effet indésirable chez un patient.

CAS MARQUANT

Un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel et porté(s) à la connaissance de l'ANSM.

CENTRE D'ÉVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODÉPENDANCE et d'ADDICTOVIGILANCE : CEIP-A

Structure régionale d'addictovigilance, membre des réseaux régionaux de vigilances et d'appui et constitués dans leur zone de compétence territoriale. Une convention tripartite ANSM-CRPV-ARS, fixe leurs modalités de fonctionnement.

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE : CRPV (regional pharmacovigilance center)

Structure de pharmacovigilance, membre des réseaux régionaux de vigilances et d'appui et dans le périmètre desquels ils sont constitués. Une convention tripartite ANSM-CRPV-ARS fixe leurs modalités de fonctionnement.

COMITÉ POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES EN MATIÈRE DE PHARMACOVIGILANCE (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC)

Instance d'expertise scientifique spécialisée en pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments composée notamment de représentants de chacun des États membres. Ce comité émet des recommandations ou avis sur tout aspect concernant la sécurité d'emploi des médicaments au CHMP ou au CMDh, instances compétentes selon les procédures d'enregistrement des médicaments concernés.

COMITÉ DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN (Committee for Medicinal Products for Human Use : CHMP)

Instance d'expertise de l'Agence européenne des médicaments composée notamment de représentants de chacun des États membres, chargée de fournir un avis scientifique sur les dossiers de demande d'autorisation de médicaments et de leurs mises à jour (renouvellement, modifications, réévaluation) en vue de les fournir à la Commission européenne.

DÉCLARANT (reporter)

Professionnel de santé ou usager (patient, proche, représentant ou tiers) qui transmet un cas d'effet indésirable ou toute autre question ou information relative à une exposition à un médicament au système de pharmacovigilance (voir Usager, Professionnel de santé).

DÉCLARATION (reporting)

Transmission d'un cas d'effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou de toute autre question ou information relative à une exposition au médicament au système de pharmacovigilance. Elle peut être spontanée ou sollicitée. (voir Notification).

DÉFAUT DE QUALITÉ (quality defect)

Défaut de fabrication, dégradation du produit, détection de falsification, non-conformité avec l'autorisation de mise sur le marché ou avec le dossier de spécification du médicament ou tout autre problème sérieux de qualité.

DEMANDE DE RENSEIGNEMENT (information query)

Question des professionnels de santé ou des usagers du système de santé portant sur un médicament et pouvant concerner une aide à la prescription, un conseil thérapeutique (y compris au cours de la grossesse, de l'allaitement), une interaction médicamenteuse, la survenue d'un possible effet indésirable ou d'une erreur médicamenteuse. Ces demandes peuvent révéler un cas et aboutir à une déclaration.

DOSSIER PERMANENT DU SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE (pharmacovigilance system master file : PSMF)

Ensemble des informations exposant avec précision le système de pharmacovigilance mis en place par le titulaire d'AMM et/ou l'exploitant et qui contient les informations et les documents clés sur tous les aspects des activités de pharmacovigilance, notamment les informations sur les tâches sous traitées. Il vise à permettre aux autorités nationales compétentes de vérifier la conformité du système sous tous ses aspects.

EFFET INDÉSIRABLE : EI (adverse (drug) reaction, adverse effect)

Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE : EIG (serious adverse reaction, serious adverse effect)

Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE ASSOCIÉ AUX SOINS : (EIGS)

événement indésirable grave associé à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements, d'actes médicaux à visée esthétique ou d'actions de prévention est un événement inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent y compris une anomalie ou une malformation congénitale.

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU (unexpected adverse reaction)

Effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

ENQUÊTE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (pharmacovigilance survey)

Travail d'évaluation ou de ré-évaluation, rétrospectif et/ou prospectif, réalisé par un expert d'un CRPV à la demande de l'ANSM, concernant le risque d'effet indésirable d'un médicament et entrepris à la suite de l'identification d'un signal potentiel ou avéré, ou pour une surveillance particulière du profil de sécurité d'emploi du médicament.

ERREUR MÉDICAMENTEUSE : EM (medication error)

Omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient).

ÉTUDE DE SÉCURITÉ POST-AUTORISATION (Post autorisation safety study : PASS)

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

EUROVIGILANCE : EV

Voir Base européenne de pharmacovigilance.

ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE (adverse event)

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s).

EXPLOITANT / ENTREPRISE OU ORGANISME EXPLOITANT UN MÉDICAMENT

Entreprise ou organisme se livrant à l'exploitation de médicaments ou produits mentionnés à l'article R.5121-151 du CSP. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8, de l'autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de l'article L. 5121-432 12 ou de l'un des enregistrements mentionnés aux articles L. 5121-13 et L. 5121-14-1, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit.

EXPOSITION PROFESSIONNELLE (occupational exposure)

Mise en contact (accidentelle ou non) d'une tierce personne avec un médicament au cours d'un processus de soin dans le cadre de son activité professionnelle ou non.

GESTION DES RISQUES (risk management)

Voir Plan de gestion des risques.

GRAVITÉ (seriousness)

Voir Effet indésirable grave

GROUPE DE COORDINATION DES PROCÉDURES DE RECONNAISSANCES MUTUELLES ET DÉCENTRALISÉES (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures Human : CMDh)

Instance européenne multidisciplinaire composée uniquement de représentants de chaque État membre chargée d'examiner toute question relative à l'AMM et ses mises à jour (renouvellement, modifications, réévaluation, etc...) des médicaments à usage humain autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée.

IMPUTABILITÉ (imputability)

Estimation de la probabilité de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour un cas donné, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par le médicament dans une population. La méthode française d'imputabilité combine des critères «chronologiques», «sémiologiques» d'une part et « bibliographiques » d'autre part.

INSPECTION (inspection)

Action diligentée par l'ANSM ou tout autre autorité compétente, constituant une mission de service public qui vise à contrôler sur le terrain l'application des lois et règlements sur les activités et les produits à finalité sanitaire et cosmétique destinés à l'homme afin de garantir la santé publique.

MÉDICAMENT (medicinal product, medicine)

Terme générique utilisé au singulier dans le texte afin de préciser les produits auxquels s'appliquent les présentes Bonnes Pratiques, c'est-à-dire les «médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5121-150» (voir Champ d'application de la pharmacovigilance rappelé dans l'introduction).

MÉDICAMENT FALSIFIÉ

Tout médicament comportant une fausse présentation :

- 1° De son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de son nom ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;
- 2° De sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ;
- 3° Ou de son historique, y compris des autorisations, des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.

MESURES DE RÉDUCTION DU RISQUE (Risk minimisation measures)

Actions et outils destinés à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables associés à l'exposition d'un médicament, leur gravité et/ou l'impact sur le patient qui risque d'y être exposé.

On distingue :

- les mesures de routine constituées par les annexes de l'AMM (RCP/notice patient/étiquetage), les conditions de prescription et de délivrance et le conditionnement ;
- les mesures additionnelles, qui sont mises en place lorsqu'un besoin est identifié dans le cadre du plan de gestion des risques : outils ou documents à destination des professionnels de santé et/ou des patients (dits « educational materials » en anglais), programme d'accès restreint, distribution contrôlée, programme de prévention des grossesses.

MÉSUSAGE (Misuse)

Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié.

NOTICE (package leaflet)

Document d'information établi en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit, validé par les autorités accompagnant le médicament, destiné à l'utilisateur.

NOTIFICATION (reporting)

Voir Déclaration

OBSERVATION INDIVIDUELLE D'EFFETS INDESIRABLES (voir CAS)

PHARMACOVIGILANCE : voir l'introduction

PLAN DE GESTION DES RISQUES : PGR (Risk Management Plan : RMP)

Description du système de gestion des risques (voir Système de gestion des risques).

PROFESSIONNEL DE SANTÉ (Healthcare professional)

Personne qualifiée intervenant d'une manière ou d'une autre dans l'administration des soins.

On distingue les :

- professions médicales (médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens) ;
- professions paramédicales (infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie, etc...).

RAPPORT PÉRIODIQUE DE SÉCURITÉ (Periodic safety update report : PSUR et Periodic benefit risk evaluation Report : PBRER)

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

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION : RTU (recommendations for temporary use)

Dispositif dérogatoire à l'AMM permettant de sécuriser, dans le cadre d'une recommandation élaborée par l'ANSM, une prescription non conforme à l'AMM sous certaines réserves : absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, rapport entre les bénéfices et les risques présumé favorable et mise en place d'un suivi défini par un protocole de suivi et d'information.

RESPONSABLE DE PHARMACOVIGILANCE EN UNION EUROPEENNE (Qualified Person responsible for Pharmacovigilance : QPPV)

Personne qualifiée, désignée par le titulaire d'AMM, dont dispose l'exploitant et le titulaire d'AMM, responsable des activités de pharmacovigilance, résidant et exerçant dans un État membre de l'UE ou un état partie à l'accord sur l'Espace économique européen et justifiant de qualifications appropriées en pharmacovigilance.

En France, il est exigé que l'exploitant dispose aussi d'une PERSONNE DE RÉFÉRENCE (RPV) en matière de pharmacovigilance résidant en France et rattachée à cette personne qualifiée au niveau européen.

RÉSEAU RÉGIONAL DE VIGILANCES ET D'APPUI

Constitué, sous le pilotage de l'ARS, de l'ensemble des structures régionales de vigilances et d'appui (SRVA) chargées de concourir à l'amélioration de la qualité et la sécurité des soins dans la région. Ces différentes structures sont les :

- centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ;
- centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) ;
- coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH) ;
- centres antipoison et des organismes chargés de la toxicovigilance (CAP-OCTV) ;
- observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT) ;
- centres d'appui pour la prévention des infections associés aux soins (CPIAS) ;
- structures régionales d'appui à la qualité des soins et à la sécurité des patients (SRA).

Chaque structure s'engage à assurer ses missions (expertise, conseil, formation, appui, information) au bénéfice des établissements, des professionnels de santé et des usagers sur l'ensemble du territoire d'intervention de ou des ARS dont elle dépend.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, RCP (Summary of Product Characteristics, SmPC)

Document destiné aux professionnels de santé, validé par les autorités lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou lors de leur enregistrement contenant les informations nécessaires au bon usage du médicament et mis à jour si besoin. Disponible sur le site de l'ANSM et dans la base de données publique du médicament.

SÉVÉRITÉ DE L'EFFET INDÉSIRABLE (severity)

Traduit l'intensité clinique d'un effet indésirable et son retentissement sur la personne exposée.

SIGNAL (signal)

Toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation (module IX des GVP).

SURDOSAGE (overdose)

Administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP. En pratique, il s'agit d'une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées. Il peut s'agir d'une prise excessive (intentionnelle ou accidentelle) d'un médicament.

SIGNALEMENT (reporting)

Voir Déclaration.

SYSTEME DE GESTION DES RISQUES

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

SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE (pharmacovigilance system)

Structure mise en place et utilisée par chaque État membre ainsi que par tout titulaire d'AMM et/ou d'exploitant afin de s'acquitter des obligations qui leur incombent en matière de pharmacovigilance et visant à surveiller la sécurité des médicaments et à repérer toute modification du rapport entre les bénéfices et les risques (voir Système national de pharmacovigilance et Dossier permanent du système de pharmacovigilance).

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (national pharmacovigilance system)

Dispositif comprenant en France un échelon national (ANSM), régional (les CRPV) et local (les établissements de santé, les professionnels de santé, les patients/associations agréées de patients/tout usager du système de santé). Les exploitants et titulaires de l'AMM font partie des acteurs du système. Ce dispositif permet aux différents acteurs de s'acquitter des obligations de pharmacovigilance en vigueur selon la réglementation nationale et européenne. La pharmacovigilance comprend l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments que ce risque soit potentiel ou avéré (voir chapitre dédié à chacun de ces différents acteurs).

TITULAIRE DE L'AMM (marketing authorisation holder : MAH)

Celui qui détient une autorisation de mise sur le marché d'un médicament (voir AMM). Ce titulaire peut assurer l'exploitation de ce médicament ou confier une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation (dont la pharmacovigilance) à une autre entreprise ou organisme (voir Exploitant).

USAGE DETOURNE (misuse for illegal purpose)

Consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou tout autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives.

USAGE HORS AMM (off label use)

Usage non conforme à une autorisation (AMM, ATU, AIP) ou une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou un enregistrement, intentionnel et approprié au regard des données acquises de la science.

USAGER DU SYSTEME DE SANTÉ (health consumer)

Terme s'appliquant au patient, à ses proches, à son représentant ou plus largement à tout utilisateur avéré ou potentiel du système de santé. Tout usager du système de santé peut déclarer un effet indésirable qu'il suspecte être dû à un médicament (voir Déclarant).

CHAPITRE 1 : ROLE DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT

ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM)

PRINCIPES

1.1. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ci-après dénommée « agence », en vertu des missions qui lui sont dévolues, veille à la sécurité d'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage, dans le cadre de la protection de la santé publique et de l'information des professionnels de santé et des patients.

1.2. Elle assure la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou les réduire et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des intervenants et veille au respect des procédures de surveillance des médicaments et produits entrant dans le champ de la pharmacovigilance. Une évaluation périodique du système de pharmacovigilance, dont les résultats sont transmis à la Commission européenne, est réalisée tous les deux ans.

1.3. L'agence participe aux activités de l'Union européenne en matière de pharmacovigilance. Elle coopère avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et les autorités compétentes des États membres pour assurer la surveillance des médicaments dans l'Union européenne. Elle participe aux groupes de travail européens compétents en matière de pharmacovigilance ainsi qu'aux instances consultatives (PRAC, CHMP, CMDh, etc...) en apportant notamment son concours dans le cadre des procédures d'évaluation et de partage des tâches (signal, PSUR, PGR, arbitrage, etc.) au sein de l'Union européenne.

1.4. Ces missions sont assurées conformément aux réglementations nationales et européennes en vigueur.

RECUEIL ET CENTRALISATION DES INFORMATIONS

1.5. L'agence recueille et centralise les informations relatives aux effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament (cf. module VI des GVP) et émanant notamment :

- des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) par l'intermédiaire de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ;
- des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) ;
- des titulaires d'AMM et/ou des exploitants d'un médicament par l'intermédiaire de la base européenne de données « EudraVigilance » ;
- de la Commission européenne, de l'EMA et des autres États membres ;
- de ses partenaires institutionnels (DGS, HAS, SPF, INCA, ARS, etc...) ;
- de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

1.6. L'agence transmet à la base européenne de données « EudraVigilance » :

- tout effet indésirable grave suspecté d'être dû à un médicament qui lui a été déclaré, survenu en France, dans les 15 jours, à compter de sa réception ;
- tout effet indésirable non grave, dans les 90 jours, à compter du 22 novembre 2017.

1.7. L'agence recueille et centralise les informations relatives aux risques et utilisations susceptibles d'influer sur la sécurité du médicament, quelle qu'en soit la source, (réseau des CRPV, autres réseaux des vigilances sociétés savantes, revues de la littérature, réquisitions judiciaires, demandes d'expertises, médias, titulaires d'AMM, exploitants, etc...) et notamment :

- les informations relatives à l'utilisation non conforme au bon usage du médicament et aux erreurs ;
- toute information nouvelle de nature à influencer l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques du médicament ;
- les informations concernant toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays prévues aux articles L.5121-9-2 et L.5121-9-4 du CSP.

1.8. L'agence est destinataire de l'ensemble des autres informations de sécurité qui lui sont transmises par les titulaires d'AMM et/ou les exploitants conformément aux procédures qui leur sont applicables, notamment les rapports périodiques actualisés de sécurité, les systèmes de gestion des risques, les résumés des systèmes de pharmacovigilance et la copie du dossier permanent du système de pharmacovigilance lorsqu'elle le sollicite, les résultats de toutes les études, en particulier des études de sécurité et d'efficacité post-autorisation, ainsi que toute étude ayant un intérêt pour l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques, les dossiers fournis à l'appui des demandes de renouvellement ainsi que des demandes de modifications des termes de l'AMM.

1.9. L'agence peut demander au réseau des CRPV de mener à bien toutes enquêtes et tous travaux de pharmacovigilance :

- elle apprécie toute demande d'ouverture d'enquête nationale selon les modalités prévues au chapitre 6 « Enquête nationale de pharmacovigilance » des présentes bonnes pratiques ;
- elle désigne un ou plusieurs CRPV pour mener à bien tous travaux et lui communique, dans les plus brefs délais, toute information utile ;
- elle prend toute mesure nécessaire pour la réalisation de ces enquêtes et travaux.

1.10. L'agence peut demander au réseau des CEIP-A de mener à bien toutes enquêtes :

- elle apprécie toute demande d'ouverture d'enquête d'addictovigilance ;
- elle désigne un ou plusieurs CEIP-A pour mener à bien tous travaux et lui communique, dans les plus brefs délais, toute information utile ;
- elle prend toute mesure nécessaire pour la réalisation de ces enquêtes et travaux.

1.11. L'agence peut demander aux centres antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) de lui fournir toute information et d'effectuer les études qu'elle estime utiles dans un but de pharmacovigilance.

1.12. Le Directeur général de l'agence peut demander à tout moment, au titulaire et/ou l'exploitant de l'AMM d'un médicament, la transmission de toutes les données permettant de démontrer que le rapport entre les bénéfices et les risques de ce médicament demeure favorable ainsi que toute information relative au volume des ventes, à l'état des stocks, au volume des prescriptions et aux pratiques de prescription et d'utilisation.

1.13. L'agence s'assure que toutes les informations qui lui sont ainsi transmises sont prises en compte par le système national et européen de pharmacovigilance.

TRAITEMENT DES DONNÉES

1.14. L'agence analyse ces informations en vue de confirmer un signal, de déterminer si des risques sont nouvellement identifiés, si les risques existants ont évolué et si ces risques ont une incidence sur le rapport entre les bénéfices et les risques des médicaments afin de prendre les mesures appropriées.

1.15. L'agence peut associer les professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients au suivi des déclarations.

1.16. Elle peut également associer tout titulaire d'AMM et/ou tout exploitant ayant déclaré un effet indésirable suspecté au suivi de cette déclaration et peut lui demander toute information supplémentaire concernant les effets indésirables qu'il a déclarés ainsi que l'associer à la détection des doublons dans la base européenne de données « EudraVigilance ».

1.17. L'agence évalue les informations relatives aux effets indésirables et surveille les informations enregistrées dans la BNPV et la base de données « EudraVigilance ».

1.18. Elle assure la gestion de la BNPV et surveille les informations qui y sont consignées, notamment :

- elle met en œuvre une détection automatisée des signaux ;
- elle coordonne les travaux des CRPV tels que définis au chapitre 5 « Rôle des CRPV » des présentes bonnes pratiques concernant l'évaluation des effets indésirables ;

- elle coordonne les travaux des CEIP-A concernant l'évaluation de la pharmacodépendance et des effets indésirables liés aux cas d'abus de médicament.

1.19. Elle coopère avec l'EMA et les autres États membres pour surveiller et analyser les informations consignées dans la base de données « EudraVigilance », selon les modalités décrites aux modules VI et IX des GVP et dans le règlement d'exécution (UE) n°520/2012 du 19 juin 2012 précité.

1.20. L'agence évalue l'ensemble des autres données de sécurité fournies dans le cadre du dossier d'AMM, par le titulaire d'AMM et/ou l'exploitant, notamment les résumés des systèmes de pharmacovigilance, les rapports périodiques de sécurité, les systèmes de gestion des risques des médicaments, les dossiers de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché.

1.21. L'agence met en oeuvre des études de pharmacoépidémiologie afin de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle, confirmer un signal ou quantifier un risque et ainsi renforcer la surveillance des produits de santé. Il s'agit principalement d'études basées sur l'analyse épidémiologique des données individuelles issues du système national des données de santé (SNDS, anciennement SNIIRAM/PMSI).

De plus, l'agence incite et favorise la réalisation d'études sur la sécurité après autorisation de mise sur le marché par des structures académiques. Il s'agit notamment :

- des études conduites par les deux plate-formes de pharmaco-épidémiologie de l'ANSM ;
- d'études financées dans le cadre des appels à projet de l'agence.

1.22. Dans le cadre du système de gestion des risques des médicaments, elle valide le format, le contenu et le plan de communication des mesures additionnelles de réduction du risque, dont elle peut demander l'adaptation au regard de l'organisation des soins sur le territoire national.

Elle surveille la mise en œuvre des mesures de réduction des risques prévues dans les plans de gestion des risques ainsi que l'impact de ces mesures.

MESURES

1.23. L'agence examine et prend les mesures qui s'imposent en matière de santé publique afin de prévenir les risques ou de les réduire en vue d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments dans le respect des procédures européennes et nationales applicables.

1.24. L'agence coopère avec les autres organismes et institutions de vigilances et les membres des RREVA mentionnés à l'article R. 1413-62 du code de la santé publique, en particulier avec les systèmes nationaux de pharmacovigilance vétérinaire, CAP-TV et CEIP-A.

1.25. Le Directeur général de l'agence peut faire procéder à toute inspection visant à vérifier la conformité du système de pharmacovigilance à la réglementation qui lui est applicable.

1.26. Le Directeur général de l'agence peut imposer, lors de l'octroi de l'AMM ou postérieurement à sa délivrance, l'exécution d'une ou de plusieurs conditions ainsi que la réalisation de toutes études et travaux, prévus aux articles L.5121-8, L.5121-8.1, R.5121-36-1, R.5121-37-2, R.5121-37-3 du CSP.

1.27. Le Directeur général de l'agence peut proposer l'inscription sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée, selon les modalités prévues au module X des GVP.

1.28. Le Directeur général de l'agence peut demander la modification des termes de l'AMM et notamment de l'information contenue dans le RCP et la notice (posologie, contre-indication, etc...) ainsi que la modification du conditionnement, de l'étiquetage et des conditions de prescription et de délivrance ou la mise en place de mesures additionnelles de réduction des risques.

Le Directeur général de l'agence peut procéder à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché dans les conditions prévues aux articles L. 5121-9 et R. 5121-47 du CSP ou à la suspension de l'utilisation d'une spécialité autorisée en application de la procédure centralisée d'AMM en application des dispositions de l'article R. 5121-49 du même code.

1.29. L'agence informe l'EMA, le titulaire de l'AMM et/ou l'exploitant d'un médicament lorsqu'elle constate que des risques nouveaux, des évolutions de risques existants ou des modifications du rapport entre les bénéfices et les risques sont apparus.

1.30. Elle transmet à l'EMA, à la Commission européenne, aux autres États membres dans les meilleurs délais toute mesure envisagée aux fins d'engager les procédures d'arbitrages de l'Union européenne.

Le Directeur général de l'agence peut solliciter à tout moment l'expertise de ses instances consultatives sur toute question ayant trait à la pharmacovigilance.

1.31. L'agence participe et assure la communication en matière de pharmacovigilance auprès des professionnels de santé, du public, des autres institutions, des titulaires d'AMM et/ou des exploitants des médicaments selon les modalités décrites au chapitre 7 « Bonnes pratiques de communication sur la sécurité d'emploi des médicaments » des présentes bonnes pratiques.

1.32. L'agence veille à la transparence des activités conduites.

1.33. Le Directeur général de l'agence peut engager une procédure de sanction financière à l'encontre de tout titulaire d'AMM et/ou exploitant méconnaissant ses obligations en matière de pharmacovigilance dans les conditions prévues aux articles L. 5312-4-1, L. 5471-1 et R. 5312-1 du code de la santé publique.

1.34. L'agence assure la formation et veille à l'actualisation des connaissances de ses personnels, et participe à la formation des membres des réseaux de vigilance concourant à l'exercice de la pharmacovigilance.

1.35. L'agence rappelle aux professionnels de santé, aux patients et aux associations de patients leur rôle en tant qu'acteurs du système de pharmacovigilance.

CHAPITRE 2 : ROLE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

PRINCIPES

2.1. Il incombe au professionnel de santé de déclarer tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dont il a connaissance au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend géographiquement (la liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM).

2.2. Toutes les déclarations émanant des professionnels de santé sont prises en compte dans le processus d'évaluation des données de sécurité des médicaments ; elles contribuent à l'identification des risques médicamenteux.

PROFESSIONNELS DE SANTÉ CONCERNÉS

2.3. Tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme, quel que soit son mode ou son secteur d'exercice, déclare tout effet indésirable, dont il a connaissance, au CRPV dont il dépend géographiquement.

En application des dispositions de l'article R. 5413-1 du CSP, le fait pour les médecins, chirurgien-dentistes, pharmaciens ou sage-femmes de méconnaître les obligations de signalement immédiat d'un effet indésirable grave suspecté d'être dû à un médicament ou produit au sens du 2° de l'article R. 5121-152 dont ils ont eu connaissance est puni de l'amende prévue pour les contraventions de cinquième classe.

2.4. Tout autre professionnel de santé qui a connaissance d'un effet indésirable est encouragé à le déclarer au CRPV.

2.5. Tout établissement de santé, y compris les établissements médico-sociaux, met en oeuvre les moyens nécessaires pour que les professionnels de santé déclarent les effets indésirables des médicaments dont ils ont connaissance au CRPV.

EFFETS INDÉSIRABLES CONCERNÉS

2.6. Fait l'objet d'une déclaration immédiate tout effet indésirable suspecté d'être lié à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments qu'il soit grave ou non, listé ou non dans la notice patient, survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du ou des médicaments. Sont également concernés, les effets indésirables résultant :

- d'un surdosage ;
- d'un mésusage ;
- d'un abus ;
- d'une erreur médicamenteuse ;
- d'une exposition professionnelle ;
- d'une interaction médicamenteuse ;
- d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés ;
- d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme) ;
- d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ;
- d'une exposition au cours de l'allaitement.

2.7. En outre, il convient également de déclarer, au CRPV :

- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente ;
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit ;
- toute situation que le professionnel de santé juge pertinente de déclarer.

2.8. Les professionnels de santé peuvent également s'adresser au centre régional de pharmacovigilance pour toute demande de renseignement ou tout signalement relatif à la sécurité d'emploi des médicaments.

2.9. De plus, même en l'absence d'effet indésirable, peut être déclaré directement à l'ANSM :

- toute erreur médicamenteuse potentielle ou avérée, ou tout risque d'erreur ;
- tout défaut de qualité d'un médicament, susceptible d'avoir des conséquences pour la santé ou la sécurité des patients.

2.10. Dans le cadre d'abus et de pharmacodépendance de médicaments contenant une substance psychoactive (ou ayant un effet psychoactif), les professionnels de santé déclarent les cas dont ils ont connaissance au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP-A) dont ils dépendent géographiquement (la liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CEIP-A est disponible sur le site Internet de l'ANSM).

PROCÉDURE DE DÉCLARATION

2.11. Les déclarations de pharmacovigilance doivent être préférentiellement réalisées via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé (www.signalement-sante.gouv.fr). Elles sont alors transmises automatiquement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de santé.

2.12. D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un compte rendu d'hospitalisation, un fax ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de santé.

2.13. Dans le cadre de suivis de pharmacovigilance particuliers (sur un médicament donné ou un effet indésirable particulier, lors de conditions épidémiques, dans le cadre d'une RTU, ...), des outils spécifiques (guichet électronique, numéro d'appel téléphonique) peuvent être proposés pour simplifier la démarche de déclaration.

2.14. Les déclarations relatives aux médicaments faisant l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) faisant l'objet d'un « protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations », sont effectuées selon les modalités prévues dans ledit protocole ainsi que dans l'avis aux demandeurs d'ATU.

2.15. Les professionnels de santé informent les patients, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée, des déclarations les concernant et de leur droit d'accès et de rectification auprès de l'ANSM ou du CRPV, leur permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies les concernant et de corriger ou d'effacer d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques, périmées. Ce droit d'accès peut aussi être exercé par le professionnel de santé qui a déclaré le cas.

CONTENU DE LA DÉCLARATION

2.16. Pour être valide, toute déclaration d'effet indésirable doit comporter au minimum les 4 éléments suivants :

- un déclarant identifiable ;
- un patient identifiable ;
- un ou des médicaments concernés ;
- la nature du ou des effets indésirables, ou des situations motivant la déclaration.

2.17. Afin de mieux documenter la déclaration et de suivre son évolution, il importe que les informations fournies soient les plus précises et complètes que possible en indiquant notamment :

- le nom, la qualification et l'adresse du déclarant ;
- les trois premières lettres du nom et la première lettre du prénom, le sexe et la date de naissance, l'âge du patient au moment de la survenue de l'effet indésirable ;
- le poids et la taille du patient en particulier lorsqu'il s'agit d'un enfant ;
- les numéros de lots incriminés pour les médicaments, si ceux-ci sont disponibles ;
- le critère de gravité de l'effet indésirable ;
- la date de survenue de l'effet indésirable ;
- l'évolution de l'effet indésirable ;
- la chronologie des signes cliniques ou biologiques et des prises médicamenteuses, le diagnostic éventuellement retenu et les principaux diagnostics ayant été éliminés, sont à détailler dans la mesure du possible, les comptes rendus d'hospitalisation, les courriers

médicaux, les résultats d'examens complémentaires peuvent également être joints à la déclaration ;

- en cas de déclaration à toute autre structure de vigilance, le professionnel de santé est invité à le préciser.

TRAITEMENT DE LA DÉCLARATION

2.18. Toute déclaration d'effet indésirable est instruite (analyse clinique, biologique et pharmacologique) par le CRPV et transmise, par l'intermédiaire de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), à l'ANSM sous forme anonymisée (anonymat pour le patient et pour le déclarant) selon les modalités décrites au chapitre 5 « Rôle des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) » des présentes bonnes pratiques.

2.19. Le déclarant et les différents professionnels de santé qui sont intervenus dans la prise en charge d'un même patient peuvent être recontactés dans le cadre de l'évaluation initiale de la déclaration ou de son suivi. Ils mettent à la disposition du CRPV toutes les informations utiles à cette évaluation.

De plus, en cas de déclaration d'effet indésirable par un patient, tout professionnel de santé peut être contacté, après accord du patient, par le CRPV pour documenter cette déclaration.

2.20. La déclaration ainsi que tous les documents sources fournis dans le cadre de la déclaration font partie du dossier médical du patient et doivent être traités dans le respect de la confidentialité des données, du secret médical et professionnel, notamment, le professionnel de santé veillera à les protéger contre toute indiscretion.

2.21. La déclaration ainsi que tous les documents sources relatifs à la déclaration sont conservés selon les modalités décrites à l'article R.1112-7 du code de la santé publique concernant le dossier médical et pour les professionnels de santé déclarants en établissement de santé, selon les modalités prévues dans les procédures d'archivage qui y sont mises en place.

AUTRES IMPLICATIONS DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

2.22. Les professionnels de santé coopèrent à la mise en œuvre et à la réalisation d'enquêtes, d'études de pharmacovigilance ou d'études de pharmaco-épidémiologie.

2.23. Les professionnels de santé ont une obligation de formation (conformément à la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 modifiée) et doivent se tenir informés et tenir compte, dans leur pratique professionnelle, des données de sécurité des médicaments qu'ils prescrivent, dispensent ou administrent.

2.24. Les professionnels de santé sont les interlocuteurs privilégiés des patients. A ce titre, ils jouent un rôle essentiel de relais d'information entre les patients et les autorités sanitaires.

2.25. Les organisations représentatives de professionnels de santé (ordres, sociétés savantes, syndicats, ...) peuvent être consultées ou participer à l'élaboration de message relatif à la pharmacovigilance et de plan de communication, à la diffusion d'information par leurs propres réseaux, et à la mesure d'impact de communication.

CHAPITRE 3 : ROLE DES PATIENTS EN PHARMACOVIGILANCE

PRINCIPES

3.1. Les patients, leurs représentants, les associations de patients agréées, ainsi que les usagers du système de santé concourent au système de pharmacovigilance. Ils peuvent déclarer tout effet indésirable qu'ils suspectent d'être lié à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments directement au centre régional de pharmacovigilance dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement (la liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM).

3.2. La déclaration d'effet indésirable s'inscrit dans le cadre des activités de pharmacovigilance et a pour objectif de permettre aux autorités de santé de prendre toute mesure utile en vue de prévenir, réduire ou faire cesser les risques résultant de l'utilisation de médicaments.

EFFETS INDÉSIRABLES CONCERNÉS

3.3. Lorsqu'un patient a pris ou prend un ou plusieurs médicaments et qu'il pense qu'au moins l'un d'entre eux peut être à l'origine d'un effet indésirable, il peut effectuer une déclaration auprès du CRPV dont il dépend géographiquement.

3.4. Tout effet indésirable suspecté d'être lié à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, qu'il soit grave ou non, listé ou non dans la notice patient, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non aux termes de son ou de leurs autorisations. Sont également concernés les effets indésirables résultant :

- d'un surdosage ;
- d'un mésusage ;
- d'un abus ;
- d'une erreur médicamenteuse ;
- d'une exposition professionnelle ;
- d'une interaction entre plusieurs médicaments ;
- d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés ;
- d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme) ;
- d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ;
- d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou toute suspicion d'inefficacité (partielle ou totale) en dehors de la progression naturelle de la maladie sous-jacente, en particulier avec les vaccins, les contraceptifs (malgré une utilisation conforme à l'autorisation), les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente, peut également être déclarée au CRPV, ainsi que toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable.

DÉCLARANT

3.5. La déclaration peut être effectuée par le patient lui-même, par une association de patients agréée, ou toute personne ayant connaissance d'un effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, notamment lorsque le patient ne peut effectuer lui-même cette déclaration.

3.6. Le patient est encouragé à se rapprocher de son médecin pour qu'il l'examine et effectue lui-même la déclaration de l'effet indésirable le cas échéant. Le patient peut également s'adresser à son pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il l'aide à remplir le formulaire. De même, il peut aussi s'adresser à une association de patients agréée.

PROCÉDURE DE DÉCLARATION

3.7. La déclaration doit préférentiellement être réalisée via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé (www.signalement-sante.gouv.fr). Elle sera alors automatiquement transmise au centre régional de pharmacovigilance dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement.

3.8. D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un fax ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement.

Dans le cadre de suivis de pharmacovigilance particuliers (d'un médicament donné ou d'un effet indésirable particulier, conditions épidémiques, ...), des outils spécifiques (guichet électronique, numéro d'appel téléphonique) peuvent être proposés pour simplifier la démarche de déclaration.

CONTENU DE LA DÉCLARATION

3.9. En vue de l'instruction du cas, le déclarant est invité à joindre au formulaire tout document permettant de compléter et d'étayer la déclaration (par exemple : compte rendu d'hospitalisation, correspondance médicale, résultats d'examens complémentaires, etc...), ainsi qu'à indiquer ses coordonnées et celles d'un professionnel de santé (médecin traitant, professionnel de santé qui a constaté ou pris charge l'effet indésirable, ou qui a prescrit le médicament).

3.10. Il importe que les informations fournies soient aussi précises et complètes que possible. Elles seront traitées dans le respect de la confidentialité des données et du secret médical et professionnel, et anonymisées (seules les initiales, l'âge (et/ou la date de naissance) et le sexe seront enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance).

FORMULAIRE DE DÉCLARATION

Déclarant

3.11. Le déclarant renseigne ses coordonnées. Il peut s'agir de la personne qui a présenté l'effet indésirable elle-même ou par exemple d'un représentant légal, d'un tiers (famille, ami, ...) ou encore d'une association de patients agréée. Il est recommandé de préciser le lien entre le déclarant et le patient.

Personne qui a été exposée au(x) médicament(s) et qui a présenté les effets indésirables

3.12. La personne ayant présenté l'effet indésirable doit être identifiable par le CRPV dont elle dépend géographiquement. Pour cela, sont nécessaires au minimum les informations suivantes : les 3 premières lettres de son nom, la première lettre de son prénom, son sexe et son âge (ou une estimation de son âge). De plus il importe, en particulier lorsqu'il s'agit d'un enfant, d'indiquer son poids et sa taille.

Médicament(s) utilisé(s)

3.13. S'agissant du ou des médicaments suspectés, il convient de mentionner, dans la mesure du possible :

- le nom exact et complet tel qu'indiqué sur le conditionnement extérieur (emballage), ainsi que son dosage et la forme pharmaceutique sous laquelle il se présente (comprimé, sirop, suppositoire, poudre pour solution buvable, ...) (par exemple : Médic 500 mg, comprimé.) ; si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il sera impossible d'évaluer le lien entre l'effet indésirable et le médicament en l'état et des investigations seront nécessaires ;
- le numéro de lot de fabrication : il figure sur l'emballage du médicament, généralement à côté de la date de péremption, et permet de suivre le produit de sa fabrication jusqu'à son utilisation ;
- le mode d'utilisation et la dose utilisée : le mode d'exposition du patient au(x) médicament(s) (avalé, injecté, appliqué sur la peau, instillé dans l'œil, ...) ainsi que la posologie (par exemple : dose utilisée et nombre de prises par jour), sont des informations particulièrement utiles, notamment s'il ne s'agit pas des conditions habituelles d'utilisation du médicament indiquées dans la notice ou prescrites par le médecin ;
- les dates de début et de fin d'utilisation : elles permettent d'estimer la durée d'utilisation du médicament, sachant que certains effets indésirables ne se manifestent qu'après une certaine durée de traitement ; si le déclarant ne se souvient plus des dates exactes, la durée d'utilisation peut être mentionnée et/ou la période approximative du traitement ;
- le motif de l'utilisation, c'est à dire la raison pour laquelle ce médicament (nature de la maladie, simple symptôme ou mesure de prévention) a été pris.

3.14. Les autres médicaments ou produits utilisés pendant la période précédant la survenue de l'effet indésirable doivent également être mentionnés. Il peut s'agir de traitements pris ponctuellement ou tous les jours, prescrits par un médecin, ou que le patient a pris de sa propre initiative (ou d'autres produits : complément alimentaire, phytothérapie, ...).

Cette information est importante dans la mesure où :

- l'interaction entre deux médicaments ou un médicament et un complément alimentaire est parfois à l'origine d'un effet indésirable ;
- le médicament suspecté n'est pas forcément le produit réellement responsable, même si celui-ci a déjà été incriminé pour les mêmes effets indésirables ;
- la connaissance des traitements suivis permet de mieux connaître l'état de santé général du patient.

Description de l'effet indésirable et de son évolution

3.15. Lors de la description de l'effet indésirable, il importe de mentionner :

- les manifestations ressenties (par exemple : tâches rouges sur la peau, démangeaisons, fourmillements, picotements, ...) ; si le diagnostic n'a pas été clairement posé par un médecin, il est recommandé de ne pas désigner les manifestations par des termes médicaux ou sous la forme d'un diagnostic médical ;
- la date de survenue et la durée de l'effet indésirable ;
- les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas, ...) ;
- le délai entre l'administration du médicament et la survenue des premières manifestations de l'effet indésirable ; plus précisément, le délai entre la première utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable, ou bien, si le patient avait déjà arrêté le traitement, le délai entre la dernière utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable ;
- l'évolution des manifestations (diminution, aggravation, disparition, persistance, séquelles, conséquences sur la vie quotidienne) et si le traitement médicamenteux a été arrêté ou non, ainsi que l'évolution constatée après l'éventuel arrêt ;
- les soins effectués pour soulager le patient en étant si possible précis sur le déroulement des effets dans le temps (amélioration ou non des manifestations de l'effet indésirable).

3.16. Si la personne présentant l'effet indésirable est un enfant, il est recommandé de préciser si l'enfant a été exposé au médicament lui-même ou par l'intermédiaire de sa mère pendant la grossesse ou l'allaitement. En cas d'effet indésirable lié à une exposition *in utero*, la période d'exposition pendant la grossesse doit être précisée.

Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé

3.17. Si le médecin qui a prescrit le médicament suspecté d'être à l'origine de l'effet indésirable n'est pas le même que celui qui a pris en charge l'effet indésirable, ce sont les coordonnées de ce dernier qu'il faut préciser en priorité.

TRAITEMENT DE LA DÉCLARATION

3.18. La déclaration ainsi réalisée est instruite (analyse clinique, biologique et pharmacologique) par un CRPV selon les modalités décrites au chapitre 5 « Rôle des centres régionaux de pharmacovigilance » des présentes bonnes pratiques. Il procède à la validation de la déclaration, qui conditionne sa prise en compte par le système de pharmacovigilance, et requiert la présence des quatre éléments suivants :

- un déclarant identifiable (la personne ayant effectué la déclaration) ;
- un patient identifiable ;
- un ou des médicaments concernés ;
- la nature du ou des effets indésirables, ou des situations motivant la déclaration.

3.19. Le professionnel de santé du CRPV procède à la confirmation médicale de l'effet indésirable. Celle-ci repose sur l'analyse des documents médicaux relatifs à l'effet indésirable remis par le déclarant (par exemple : compte rendu d'hospitalisation, correspondance médicale, résultats d'examens complémentaires, ordonnances, etc...), notamment s'ils sont suffisants pour confirmer le diagnostic et la possibilité du lien avec l'utilisation du médicament. Dans le cas contraire, le centre régional de pharmacovigilance contacte le professionnel de santé dont le déclarant a fourni les coordonnées ou le déclarant aux fins d'obtenir ces informations.

C'est pourquoi il est indispensable que le CRPV puisse avoir accès à l'ensemble des données médicales concernant le patient.

3.20. Toutes les déclarations valides sont ensuite informatisées, anonymisées et communiquées à l'ANSM via la base nationale de pharmacovigilance dans le respect de la confidentialité des données et du secret médical et professionnel.

3.21. Un accusé de réception de sa déclaration est adressé au déclarant par le CRPV puis, le cas échéant, un courrier l'informant des suites qui ont été données à l'issue de l'instruction.

3.22. Conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978, le patient dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès de l'ANSM ou du CRPV dont il dépend géographiquement, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger ou d'effacer d'éventuelles données inexactes, incomplètes, équivoques ou périmées. Ce droit d'accès peut aussi être exercé par le professionnel de santé qui a déclaré le cas.

3.23. La déclaration-patient ainsi que le dossier de pharmacovigilance du patient font partie de son dossier médical.

ROLE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

3.24. Les associations de patients et d'usagers du système de santé participent aux processus d'évaluation, de décision et de communication et à l'échange d'informations entre les autorités sanitaires et les patients, notamment :

- elles siègent dans les commissions consultatives et le conseil d'administration de l'ANSM et au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance « Pharmacovigilance risk assessment committee » (PRAC) de l'Agence européenne du médicament ;
- elles participent, à la demande de l'ANSM, lorsqu'elles sont concernées par la mise sur le marché de médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) ou de programme d'apprentissage patient, à la mise en place du dispositif de surveillance et à l'élaboration des outils de réduction du risque ;
- elles transmettent aux autorités sanitaires toute information nouvelle sur la sécurité des médicaments ;
- elles diffusent et relaient les informations de sécurité sanitaire à leurs adhérents et au sein de leurs réseaux ;
- elles participent au processus d'élaboration des documents d'information à destination du public selon les modalités décrites au chapitre 7 « Bonnes pratiques de communication sur la sécurité d'emploi des médicaments » des présentes bonnes pratiques.

CHAPITRE 4 : ROLE DU TITULAIRE ET DE L'EXPLOITANT

PRINCIPES

4.1. Les activités relatives à la pharmacovigilance sont réalisées sur le territoire national par l'exploitant, entendu, au terme de l'article R.5124-2 du code de la santé publique, comme l'entreprise se livrant à l'exploitation de médicament, laquelle est réalisée soit par le titulaire de l'AMM, soit pour le compte de ce titulaire par une autre entreprise, soit par l'un et par l'autre.

4.2. La mise en œuvre des activités de pharmacovigilance et du respect des obligations de pharmacovigilance incombant à toute entreprise exploitant des médicaments, s'exerce sur le territoire national sous la responsabilité du pharmacien responsable.

4.3. Lorsque le système de pharmacovigilance mis en œuvre par l'exploitant sur le territoire national ne constitue qu'une partie du système de pharmacovigilance mis en œuvre par le titulaire de l'AMM au niveau européen, le pharmacien responsable s'assure de pouvoir exercer pleinement l'ensemble des obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance. Les responsabilités et rôles de chacun ainsi que les modalités de fonctionnement entre ces systèmes sont décrits dans un document spécifique dont le contenu est précisé au paragraphe 4.12 du présent chapitre.

ORGANISATION DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE MIS EN PLACE SUR LE TERRITOIRE NATIONAL

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

4.4. Afin d'assurer les obligations et les responsabilités qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, l'exploitant dispose, conformément aux dispositions de l'article R.5121-164 du CSP, des services d'une personne de référence en matière de pharmacovigilance sur le territoire national. Cette personne de référence, médecin ou pharmacien, réside et exerce ses activités en France et doit justifier d'une expérience en matière de pharmacovigilance. Elle peut être distincte (ou non) de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance dans l'union européenne (QPPV) et/ou du pharmacien responsable (PR).

L'identité et la qualité ainsi que les coordonnées du RPV et du QPPV sont communiquées dès leur nomination au Directeur général de l'ANSM.

4.5. L'exploitant dispose d'un organigramme actualisé de l'entreprise indiquant les relations hiérarchiques et/ou fonctionnelles du RPV avec le PR et les autres services ainsi qu'avec le QPPV.

4.6. L'exploitant s'assure de la continuité des activités de pharmacovigilance, qu'il doit garantir et notamment du remplacement du RPV en cas d'absence.

4.7. Les modalités de collaboration entre le QPPV et le RPV, ainsi que les activités confiées à ce dernier, sont décrites dans un document établi entre les deux parties sauf si elles sont déjà décrites dans le cadre du dossier permanent du système de pharmacovigilance européen (PSMF).

Missions de la personne de référence en matière de pharmacovigilance (RPV)

4.8. Les missions du RPV sont détaillées à l'article R.5121-164 du CSP. Il lui incombe notamment de :

- a) mettre en place et gérer le système de pharmacovigilance sur le territoire national ;
- b) veiller sur le territoire national :
 - à la maîtrise du système de pharmacovigilance dans son ensemble ;
 - au respect des obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, notamment :
 - de déclaration des cas d'effets indésirables, de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) ;
 - de mise en œuvre du système de gestion des risques ;
 - de mise en œuvre et de mise à jour des mesures décrites dans le plan de gestion des risques européen au niveau national ainsi que des mesures spécifiques sur le territoire national demandées par l'ANSM, telles qu'une surveillance renforcée ou des activités de réduction de risque, ainsi que de surveiller les résultats des mesures de réduction des risques ;
 - de mise en œuvre des conditions imposées par l'AMM, notamment la réalisation et le suivi des études de sécurité post-AMM.

- à ce que toute demande de l'ANSM et/ou des CRPV et CEIP-A, visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance, soit suivie d'une réponse complète dans les délais impartis ;
- c) mettre en place les mesures nécessaires à la détection et à la validation des signaux et coopérer à l'évaluation d'un signal confirmé, conformément aux modalités décrites au module IX des GVP incluant l'estimation de l'incidence des effets indésirables suspectés (ou à défaut le taux de notifications) ;
- d) disposer des éléments lui garantissant la maîtrise des systèmes informatisés utilisés dans le cadre de l'exécution des activités de pharmacovigilance, de leur validation et de leur maintien à l'état validé.

Le personnel du système de pharmacovigilance mis en place sur le territoire national

4.9. L'exploitant met à disposition du RPV les moyens matériels et humains nécessaires à l'exécution de ses obligations en matière de pharmacovigilance, conformément aux exigences de l'article 10 du règlement d'exécution (UE) n°520/2012.

4.10. Le RPV s'assure de la formation du personnel conformément aux dispositions du module I des GVP, notamment :

- la formation de tous les membres du personnel de l'entreprise ou organisme exploitant et de tout prestataire intervenant dans l'exécution des activités de pharmacovigilance en lien avec leur fonction et leurs responsabilités ;
- une formation de tous les membres du personnel de l'entreprise ou organisme exploitant afin qu'ils connaissent la conduite à tenir dès lors qu'ils ont connaissance d'un problème de sécurité (y compris d'une utilisation non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement).

Les plans de formation et les dossiers de formation sont conservés et tenus à disposition en cas d'audit ou d'inspection.

Description détaillée du système de pharmacovigilance mis en place sur le territoire national

4.11. L'exploitant tient à disposition des autorités compétentes outre la copie du dossier permanent du système de pharmacovigilance européen, un document écrit actualisé décrivant de façon détaillée le système de pharmacovigilance mis en place sur le territoire national lorsque celui-ci n'est pas décrit dans le cadre du PSMF. Il transmet une copie de ce(s) document(s) dans un délai de 7 jours au plus tard, en réponse à une demande de l'ANSM.

4.12. Ce document fournit une vue d'ensemble du système de pharmacovigilance mis en place sur le territoire national. Il renvoie au PSMF en tant que de besoin quand les informations y figurent. Il inclut :

- a) l'identité, la qualification, et les coordonnées du RPV ;
- b) l'organigramme du service en charge de la pharmacovigilance ainsi que l'organigramme actualisé de l'entreprise indiquant les relations hiérarchiques et/ou fonctionnelles du RPV avec le PR de l'entreprise et les autres services ;
- c) la description de l'organisation du système de pharmacovigilance (dont la gestion des activités de pharmacovigilance et de leur sous-traitance le cas échéant), de son système de management de la qualité relative à la pharmacovigilance ainsi que les modalités de fonctionnement en cas d'absence du RPV ;
- d) la liste des procédures en vigueur relatives à la pharmacovigilance ;
- e) la description des bases de données de pharmacovigilance et leur statut de validation ;
- f) la liste des contrats conclus entre exploitants et/ou titulaires d'AMM ainsi que les contrats de sous-traitance concernant une ou plusieurs activités de pharmacovigilance le cas échéant, en indiquant les spécialités concernées ;
- g) la description des modalités de formation à la pharmacovigilance de l'ensemble du personnel de l'exploitant ;
- h) la description des modalités d'archivage des données relatives à la pharmacovigilance.

OBLIGATIONS D'ENREGISTREMENT ET DE DÉCLARATION

Enregistrement des effets indésirables et des situations particulières

4.13. Conformément aux modalités prévues au module VI des GVP, l'exploitant enregistre et traite informatiquement l'ensemble des données suivantes de manière à constituer et maintenir une base de données exploitable :

a) enregistre tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, et toute information ou demande de renseignements, survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du ou des médicaments. Sont ainsi concernés les situations résultant :

- d'un surdosage ;
- d'un mésusage ;
- d'un abus ;
- d'une erreur médicamenteuse ;
- d'une exposition professionnelle ;
- d'une interaction médicamenteuse ;
- d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés ;
- d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme) avec le cas échéant, enregistrement du suivi (issue de la grossesse et suivi des enfants exposés) ;
- d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ;
- d'une exposition au cours de l'allaitement ;
- de suspicions de transmission d'agents infectieux ;
- de suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale).

Il s'agit pour les effets indésirables, des effets signalés de façon spontanée par les professionnels de santé, les patients ou tout autre usager du système de santé, ou sollicitée lors d'une étude post-autorisation. Sont ainsi concernés les effets indésirables graves ou non graves, attendus ou inattendus ou de tout autre situation jugée cliniquement pertinente. Il peut s'agir des effets bénéfiques ;

- b) prévient la création de doublons des cas enregistrés par la mise en place de procédures appropriées ;
- c) évalue l'imputabilité entre le médicament et les effets indésirables suspectés ;
- d) assure un contrôle qualité des données enregistrées dans cette base, notamment au regard des documents originaux accessibles. Il assure la traçabilité de ce contrôle ;
- e) documente l'évolution de l'effet indésirable et procède à l'actualisation des données en fonction des informations reçues lors des suivis. Une attention particulière sera portée aux cas graves et/ou inattendus et/ou identifiés dans les systèmes de gestion des risques et médicaments sous surveillance renforcée ou faisant l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance ou l'objet d'une procédure de réévaluation du bénéfice/risque liée à un problème de sécurité ;
- f) recontacte si besoin le déclarant de façon à recueillir ou compléter la déclaration et en assure la traçabilité ;
- g) informe le déclarant des suites données à sa déclaration ;
- h) conserve tout élément relatif au recueil et à la documentation du cas signalé. Toute information, y compris celle transmise par voie orale doit être consignée par écrit, datée et archivée ;
- i) garantit le respect de la confidentialité des données à caractère personnel, des informations relatives aux déclarations d'effets indésirables ainsi que de tous les documents sources relatifs à la déclaration ;
- j) vérifie que la sécurité des moyens de conservation, d'archivage et de transmission des données, quel que soit le support, est assurée ;
- k) réalise de façon hebdomadaire, la veille de la littérature internationale publiée, conformément aux dispositions du module VI des GVP. De plus, il met en place un système permettant la veille de la littérature nationale non indexée dans des bases de données internationales, en se dotant notamment d'un processus de création et de mise à jour d'une liste de revues nationales.

Déclaration des effets indésirables

4.14. L'exploitant s'assure de la transmission des déclarations d'effets indésirables par voie électronique à EudraVigilance selon les modalités décrites au module VI des GVP ainsi que de tout élément nouveau recueilli dans le cadre du suivi de ces effets indésirables.

4.15. Dans le cas de médicament contenant des substances actives figurant sur la liste faisant l'objet d'une veille bibliographique par l'EMA, l'exploitant n'est pas tenu de déclarer à EudraVigilance les effets indésirables dont font état ces publications. Il déclare cependant les effets indésirables détectés dans le cadre de la surveillance de toute autre publication médicale non couverte par la veille de l'EMA.

4.16. Il participe également à la détection des doublons conformément aux dispositions de l'article R.5121-167 du CSP et aux modalités prévues au module VI des GVP.

Spécificités des médicaments en recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

4.17. Les déclarations relatives aux médicaments faisant l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation répondent aux obligations en matière de pharmacovigilance. Des outils spécifiques (guichet électronique, numéro d'appel téléphonique) peuvent être proposés pour simplifier la démarche de déclaration.

Spécificités des médicaments en autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

4.18. Le titulaire des droits d'exploitation déclare tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament en ATU selon les modalités décrites dans l'avis aux demandeurs d'ATU, disponible sur le site Internet de l'agence.

Spécificités des allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI)

4.19. Tout effet indésirable suspecté d'être dû à un APSI est déclaré selon les modalités de l'article R.5121-174 du CSP.

GESTION DES SIGNAUX

4.20. L'exploitant met en place les mesures nécessaires à la détection et à la validation des signaux et coopère à l'évaluation d'un signal confirmé conformément aux dispositions du module IX des GVP.

OBLIGATIONS DE TRANSMISSION DES RAPPORTS PÉRIODIQUES ACTUALISÉS DE SÉCURITÉ (PSUR, DÉNOMMÉ ÉGALEMENT PBRER)

4.21. Sauf dérogations prévues à l'article R. 5121-170 du CSP et détaillées dans le module VII des GVP, l'exploitant s'assure de la transmission du PSUR par voie électronique à l'EMA, par le biais du répertoire des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR Repository) selon les modalités décrites à l'article R.5121- 168 et au module VII des GVP.

4.22. Ces modalités de transmission s'appliquent quelle que soit la procédure d'évaluation à laquelle est soumis le PSUR (procédure européenne d'évaluation unique des PSUR par substance active (PSUSA) ou procédure d'évaluation purement nationale).

4.23. Le format du PSUR soumis doit être conforme à l'annexe II du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 et aux dispositions détaillées dans le module VII des GVP.

Spécificités des médicaments en recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

4.24. Les modalités et la périodicité d'envoi à l'ANSM de rapports périodiques de synthèse sont mentionnés dans le protocole de suivi des patients annexé à la RTU.

Spécificités des médicaments en ATU

4.25. Pour les médicaments autorisés en ATU de cohorte (ATUc) et ATU nominative (ATUn) faisant l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT), le rapport périodique de synthèse d'ATU est soumis à l'ANSM et au CRPV en charge du suivi national selon les modalités et la fréquence fixées dans le PUT du médicament concerné.

Lorsque le médicament est autorisé à l'étranger, le dernier PSUR international disponible est également transmis à l'ANSM pendant la période de mise à disposition du médicament dans le cadre de l'ATU.

4.26. Pour les ATUn ne faisant pas l'objet d'un protocole, un rapport annuel des cas d'effets indésirables survenus en France, ainsi que, le cas échéant, le PSUR international disponible, pendant la période de mise à disposition du médicament en ATUn sont transmis à l'ANSM.

Spécificités des APSI

4.27. Une synthèse des cas d'effets indésirables ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques de ces produits sont transmises à l'ANSM annuellement ou immédiatement sur demande du Directeur général de l'agence.

SYSTEME DE GESTION DES RISQUES

4.28. L'exploitant s'assure de la transmission à l'ANSM, du PGR décrivant le système de gestion des risques mis en place pour le médicament concerné, selon la procédure d'enregistrement concernée, conformément aux modalités décrites au module V des GVP :

- lors de la demande d'AMM ;
- lors d'une demande de modification significative des termes de l'AMM conformément aux exigences du règlement (CE) n° 1234/2008 relatif aux modifications d'AMM et à ses lignes directrices ;
- immédiatement sur demande de l'ANSM, d'une autorité compétente ou de l'EMA ;
- lors de l'identification d'un nouveau risque important ou d'un changement de la balance bénéfice/risque ;
- lors de la soumission d'un rapport final d'études avec conséquences significatives sur le PGR ;
- lors de la soumission du PSUR dont le contenu impacte directement le plan de gestion des risques ;
- le cas échéant, lors de la soumission d'une demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché.

4.29. L'exploitant s'assure de la mise à jour du PGR selon le module V des GVP.

4.30. Le PGR est soumis selon le format décrit à l'annexe I du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 et au module V des GVP. Quelle que soit la procédure par laquelle le médicament est autorisé, après validation du PGR par les autorités compétentes, l'exploitant soumet pour validation, le cas échéant, à l'ANSM les projets de mesures de réduction du risque qui doivent être mises en œuvre sur le territoire national, conformément aux modalités de soumission à l'ANSM des mesures de réduction des risques dans le cadre d'un PGR.

ÉTUDE DE SÉCURITÉ POST-AUTORISATION

4.31. Les études de sécurité post-autorisation sont menées conformément aux dispositions des articles R.5121-178 et suivants du CSP et du module VI des GVP ainsi qu'aux dispositions du module VIII des GVP en cas d'étude de sécurité post-autorisation.

AUTRES OBLIGATIONS DE DÉCLARATION A L'ANSM

4.32. L'exploitant et/ou le titulaire d'AMM transmet à l'ANSM :

- a) toute information de nature à modifier l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques du médicament (cf. article R.5121-37-1) ;
- b) toute utilisation non conforme à l'autorisation, non conforme au bon usage (cf. articles L.5121-14-3 et R.5121-151) ;
- c) toute interdiction ou restriction d'utilisation imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché ainsi que toute action engagée pour des raisons de pharmacovigilance pour suspendre la commercialisation, pour solliciter le retrait de cette autorisation ou ne pas en demander le renouvellement en précisant les motifs ;
- d) toute nouvelle information qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques de ses médicaments, notamment les résultats tant positifs que négatifs des essais cliniques ou d'autres études, pour toutes les indications et populations, qu'elles figurent ou non dans l'autorisation de mise sur le marché ;
- e) toute erreur ou risque d'erreur médicamenteuse sans effet indésirable via le guichet Erreur médicamenteuse de l'ANSM ;

- f) tout abus ou pharmacodépendance de médicaments contenant une substance psychoactive via le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP-A).

4.33. Il propose les mesures destinées à garantir la sécurité d'emploi et le bon usage des médicaments concernés.

INFORMATION ET COMMUNICATION DES INFORMATIONS RELATIVES A LA PHARMACOVIGILANCE

4.34. Les modalités d'information et de communication sont définies au chapitre 7 « Bonnes pratiques de communication sur la sécurité d'emploi des médicaments » des présentes bonnes pratiques, notamment toute mesure de communication liée à l'une des actions mentionnées au paragraphe 4.31 du présent chapitre est transmise à l'ANSM pour validation.

ACTIVITÉS CONCÉDÉES EN SOUS-TRAITANCE ET ACTIVITÉS RÉALISÉES POUR LE COMPTE D'AUTRE(S) TITULAIRES D'AMM ET/OU EXPLOITANTS

4.35. Lorsque l'exploitant concède tout ou partie des activités du système de pharmacovigilance dont il a la charge ou réalise, pour le compte d'autres titulaires d'AMM et/ou exploitants, tout ou partie de leurs activités de pharmacovigilance, le RPV doit être informé, dès que possible, de tout projet de convention en ce sens afin que le système de pharmacovigilance soit adapté en conséquence.

4.36. L'exploitant établit une liste des contrats en cours, pouvant impacter les activités de pharmacovigilance, en indiquant les médicaments et les territoires concernés.

4.37. Ces contrats sont élaborés conformément aux modalités décrites au module I des GVP.

Activités concédées en sous-traitance par l'exploitant et/ou le titulaire d'AMM

4.38. Lorsque tout ou partie des activités de pharmacovigilance et/ou tout ou partie de la gestion des systèmes informatisés utilisés pour le traitement des données de pharmacovigilance est externalisé par l'exploitant et/ou le titulaire d'AMM, un contrat écrit doit être établi, conformément aux dispositions de l'article R.5124-47 4° du CSP, entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les rôles et obligations de chaque partie ainsi que les modalités d'échange des informations nécessaires pour mener à bien les activités de pharmacovigilance.

4.39. Dans ce cadre :

- a) le donneur d'ordre évalue la capacité du sous-traitant à effectuer les tâches demandées dans le cadre de la prestation conformément aux exigences de la réglementation en vigueur et des bonnes pratiques de pharmacovigilance. Les principes de cette évaluation sont décrits dans une procédure et les résultats enregistrés ;
- b) le sous-traitant doit mettre en place un système d'assurance et de contrôle de la qualité et accepter d'être audité par le donneur d'ordre. Il doit fournir des garanties au donneur d'ordre relatives à la sécurité, l'intégrité, la confidentialité et l'accessibilité des données de pharmacovigilance dont il assure le traitement (accessibilité pour le donneur d'ordre pendant la durée du contrat et restituer au donneur d'ordre l'intégralité des données de pharmacovigilance dont il assure le traitement) ou lorsqu'il héberge tout ou partie des systèmes informatisés utilisés pour le traitement de ces données en fin de contrat ;
- c) le sous-traitant ne peut sous-traiter à une tierce partie le travail qui lui est confié par le contrat sans que le donneur d'ordre n'ait effectué une évaluation préalable et donné son accord par écrit.

4.40. Ce contrat ne saurait avoir pour effet ou pour objet d'exonérer l'exploitant et/ou le titulaire d'AMM du médicament concerné de la responsabilité de l'exécution des obligations de pharmacovigilance qui lui incombent.

Activités réalisées pour le compte d'autres exploitants et/ou titulaires d'AMM

4.41. Lorsque l'exploitant réalise tout ou partie des activités de pharmacovigilance pour le compte d'autres exploitants et/ou titulaires d'AMM, un contrat écrit doit indiquer clairement les rôles et obligations de chacune des parties au regard des dispositions législatives et réglementaires applicables.

4.42. Chaque partie doit notamment s'assurer que toute information susceptible de remettre en cause l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques du médicament faisant l'objet de l'accord lui est transmise.

SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

4.43. L'exploitant met en place et maintient un système qualité pour l'exécution des activités de pharmacovigilance, conformément aux exigences décrites à l'article 8 du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 et au module I des GVP, afin d'assurer le bon fonctionnement et la maîtrise efficace de celles-ci.

Système documentaire

4.44. Tous les éléments, exigences et dispositions adoptés pour le système qualité doivent être documentés, conformément aux dispositions du module I des GVP.

4.45. L'exploitant dispose de procédures décrivant l'organisation et les activités du système de pharmacovigilance mis en place sur le territoire national. Ces procédures sont conformes aux dispositions de l'article 11 du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 et au module I des GVP.

Contrôle de la qualité, gestion des déviations et suivi des actions correctives et préventives

4.46. L'exploitant et/ou le titulaire d'AMM met en place un processus de pilotage du système de pharmacovigilance et de son système qualité tel que défini dans le module I des GVP, utilisant notamment des indicateurs de résultats, conformément aux exigences de l'article 9 du règlement d'exécution (UE) n° 520/2012.

4.47. L'exploitant et/ou le titulaire d'AMM effectue la détection et l'enregistrement des déviations ainsi que la réalisation des actions correctives et préventives qui en résultent. Cette activité est supervisée et contrôlée par le RPV et est réalisée par les personnes en charge du système qualité applicable à l'exécution des activités de pharmacovigilance.

4.48. Les dispositions mentionnées ci-dessus s'appliquent également à tout organisme effectuant des activités de pharmacovigilance pour le compte de l'exploitant et/ou du titulaire d'AMM.

AUDIT

4.49. L'exploitant effectue des audits selon les modalités prévues à l'article 13 du règlement d'exécution (UE) n° 520/2012, au module IV des GVP et à l'article R.5121-162 du code de la santé publique. La formation, la qualification et/ou l'expérience adéquate des auditeurs sont conformes au module IV des GVP et font l'objet d'un enregistrement. Les auditeurs sont indépendants des activités auditées.

- a) l'exploitant établit et met à jour le programme d'audit des activités de pharmacovigilance dont il est responsable conformément aux dispositions du module IV des GVP. Le PR et le RPV s'assurent que ce programme répond bien à l'objectif défini au module IV des GVP ;
- b) chaque audit fait l'objet d'un rapport rédigé. Ce rapport, signé par les auditeurs est transmis au PR, au RPV et aux responsables des autres entités impliquées lors de l'audit. Les écarts constatés lors de l'audit sont classés en prenant en considération les seuils mentionnés dans le module IV des GVP ;
- c) en réponse au rapport d'audit, après sa diffusion auprès des personnes concernées, le RPV en accord avec l'entité en charge du système qualité définit un plan d'actions correctives et préventives ainsi que leur délai d'application. Le plan d'action est approuvé par le PR et est transmis aux auditeurs. Le PR et le RPV s'assurent du suivi et de la clôture du plan d'action. La preuve de la résolution des actions est enregistrée. Des audits de suivi sont effectués si besoin ;
- d) lorsque des déviations majeures ou critiques concernant des activités de pharmacovigilance réalisées dans un pays tiers peuvent engendrer une déviation à la réglementation nationale, la partie d'intérêt du rapport d'audit correspondant doit être transmise au RPV et au PR ainsi que la documentation du suivi et de la clôture des actions correctives et préventives.

4.50. Les dispositions mentionnées ci-dessus s'appliquent aux audits des organismes effectuant des activités de pharmacovigilance ou des activités ayant des implications sur la gestion des données de pharmacovigilance pour le compte de l'exploitant et/ou du titulaire d'autorisation de mise sur le marché.

ARCHIVAGE

4.51. L'exploitant et le titulaire d'AMM sont tenus de conserver, chacun pour ce qui le concerne, toutes les données de pharmacovigilance pendant toute la durée de validité de l'AMM et pendant au moins 10 ans après l'expiration de celle-ci conformément aux exigences de l'article 12 du règlement d'exécution (UE) n°520/2012.

4.52. Le système de gestion des documents mis en place et utilisé pour les activités de pharmacovigilance, la conservation des informations relatives à la pharmacovigilance et les mécanismes permettant la traçabilité et le suivi des rapports d'effets indésirables doivent être conformes aux dispositions de l'article 12(1) du règlement d'exécution (UE) n°520/2012, du module I des GVP.

CONFIDENTIALITE DES DONNÉES

4.53. L'exploitant et le titulaire d'AMM garantissent le respect de la confidentialité des données à caractère personnel, notamment l'identité des patients et des déclarants, dont ils ont connaissance dans le cadre de la gestion des données de santé recueillies pour l'exercice de la pharmacovigilance. Il s'agit notamment de respecter les dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et de la délibération n°2014-099 du 20 mars 2014 portant autorisation unique de mise en œuvre par les entreprises ou organismes exploitants de médicaments de traitements de données à caractère personnel relatifs à la gestion de données de santé recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance des médicaments postérieurement à leur mise sur le marché.

PLAN DE CONTINUITÉ DES ACTIVITÉS

4.54. L'exploitant et/ou le titulaire d'AMM prend les dispositions nécessaires pour assurer la continuité des activités critiques conformément aux exigences de l'article 10(4) du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 au module I des GVP.

MAITRISE DES SYSTEMES INFORMATISÉS

4.55. L'exploitant et/ou le titulaire d'AMM mettent en place des dispositions permettant d'assurer la maîtrise des systèmes informatisés utilisés dans le cadre de l'exécution des activités de pharmacovigilance conformément aux dispositions du module I des GVP.

SANCTIONS FINANCIERES

4.56. La méconnaissance des obligations qui incombent aux titulaires d'AMM et/ou aux exploitants en matière de pharmacovigilance ainsi que la méconnaissance des présentes bonnes pratiques est passible de sanction financière prononcées selon les modalités décrites au point 1.33 des présentes bonnes pratiques.

CHAPITRE 5 : RÔLE DES CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV)

PRINCIPES

5.1. Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont des structures opérationnelles du réseau national de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie et d'information sur le médicament. Ils effectuent leur mission :

- à l'échelon national et européen sous la coordination de l'ANSM ;
- à l'échelon régional sur leur territoire d'intervention ; ils sont membres des RREVA coordonnés par leur(s) agence(s) régionale(s) de santé (ARS) ;
- au niveau local au sein des établissements de santé dans lesquels ils sont implantés et ceux de leur territoire géographique d'intervention.

5.2. Les CRPV assurent leurs missions selon les modalités et conditions prévues dans la convention que chacun d'eux conclut avec l'ANSM et l'ARS en application de l'article R.5121-160 du CSP.

5.3. Pour assurer ces missions :

- le responsable du CRPV désigne un suppléant afin d'assurer une continuité d'activité ;
- le responsable du CRPV ou son suppléant coordonne et contrôle l'ensemble des activités de pharmacovigilance dévolues au CRPV ;
- les CRPV appliquent les référentiels déterminés par l'ANSM relatifs à la pharmacovigilance.

SURVEILLANCE ET INVESTIGATION DU RISQUE MÉDICAMENTEUX - RECUEIL DES DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES ET DES INFORMATIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ

5.4. Les CRPV organisent et stimulent sur leur territoire d'intervention la déclaration des effets indésirables à l'aide du portail de signalement des événements sanitaires indésirables (www.signalement-sante.gouv.fr) ainsi que la remontée de toute information sur les médicaments pouvant entraîner un risque potentiel ou avéré chez le patient.

5.5. Les CRPV recueillent et enregistrent les informations et les déclarations relatives aux effets indésirables, graves ou non, listés ou non dans le RCP et dans la notice, survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du ou des médicaments. Sont ainsi concernés les situations résultant :

- d'un surdosage ;
- d'un mésusage ;
- d'un abus ;
- d'une erreur médicamenteuse ;
- d'une exposition professionnelle ;
- d'une interaction médicamenteuse ;
- d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés ;
- d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme) ;
- d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ;
- d'une exposition au cours de l'allaitement ;

ainsi que les suspicions de transmission d'agents infectieux (en lien avec les CPIAS) et toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente, en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements antibiotiques ou tout autre situation jugée cliniquement pertinente.

5.6. Ces informations sont communiquées au CRPV par :

- les professionnels de santé, selon les modalités décrites au chapitre 2 « Rôle des professionnels de santé » des présentes bonnes pratiques ;
- les établissements de santé et en particulier les correspondants locaux d'hémovigilance, les correspondants locaux des autres vigilances et les structures de gestion des risques liés aux soins ;
- les autres structures de santé publique et plus particulièrement les centres anti-poisons et de toxicovigilance (CAP-TV), les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP-A), les centres de pharmacovigilance vétérinaire ;

- les patients, leurs représentants, les associations de patients agréées, ainsi que tout autre usager du système de santé selon les modalités décrites au chapitre 3 « Rôle des patients en pharmacovigilance » des présentes bonnes pratiques.

5.7. Les CRPV veillent à respecter la confidentialité des données mentionnées dans les déclarations qu'ils reçoivent, en les anonymisant et en s'assurant de les protéger contre toute indiscretion.

5.8. Les CRPV adressent au déclarant un accusé de réception de sa déclaration.

5.9. Les CRPV procèdent à la validation de la déclaration en vérifiant la présence des quatre éléments indispensables à la validité de celle-ci, à savoir :

- un déclarant identifiable ;
- un patient identifiable ;
- un ou des médicaments concernés ;
- la nature du ou des effets indésirables, ou des situations motivant la déclaration.

La date à laquelle sont connus les quatre éléments constitue la date de notification qui sera enregistrée dans la BNPV.

5.10. Afin d'en réaliser l'analyse clinique, biologique et pharmacologique, ils mettent en œuvre les moyens nécessaires au recueil des informations indispensables pour rendre la déclaration la plus complète et la plus documentée possible, en se rapprochant notamment des différents professionnels de santé concernés. Ils valident les données fournies par rapport aux documents originaux accessibles.

5.11. Dans le cas particulier des informations transmises directement par un patient ou un usager, les centres régionaux de pharmacovigilance incitent ce dernier à documenter médicalement les effets indésirables déclarés et le cas échéant les documentent auprès du professionnel de santé qui a été consulté par le patient et avec son accord.

5.12. S'il considère que les documents médicaux dont il dispose relatifs à l'effet indésirable et à sa survenue sont suffisants, tout professionnel de santé d'un CRPV peut confirmer médicalement la déclaration du patient.

5.13. Conformément à la loi du 6 janvier 1978 modifiée, le patient dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès de l'ANSM ou du CRPV ou du professionnel de santé ayant fait la déclaration, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes, équivoques ou périmées.

5.14. La déclaration patient ainsi que le dossier de pharmacovigilance du patient font partie de son dossier médical et sont traités dans le respect de la confidentialité des données et du secret médical et professionnel.

5.15. Une attention particulière est notamment portée sur les effets graves et/ou inattendus ainsi que sur les médicaments sous surveillance renforcée et/ou faisant l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance.

5.16. Les déclarations de pharmacodépendance et d'effets indésirables liés à un abus de médicament(s) à effet psychoactif doivent être portées à la connaissance du CEIP-A concerné par le CRPV. Réciproquement, les cas de pharmacodépendance et d'effets indésirables liés à un abus de médicament(s) à effet psychoactif rapportés à un CEIP-A sont portés à la connaissance du CRPV concerné.

ÉVALUATION DES INFORMATIONS ET IDENTIFICATION DES SIGNAUX CONCERNANT LE RISQUE MÉDICAMENTEUX

Évaluation des déclarations d'effets indésirables

5.17. Les CRPV analysent les déclarations qu'ils reçoivent sur le plan clinique, biologique et pharmacologique puis les évaluent au regard notamment de la sévérité, des critères de gravité, de la fréquence, du caractère inattendu de l'effet indésirable déclaré et de l'impact sur le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament. Ils évaluent l'imputabilité de chaque médicament dans la survenue des effets indésirables suspectés selon la méthode française officielle.

5.18. Ils transmettent les déclarations valides à l'ANSM via la saisie informatique dans la BNPV selon les procédures en vigueur :

- immédiatement en cas d'urgence ;
le jour même s'agissant d'effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament dérivé du sang ;
- au plus tard dans les treize jours suivant la réception de la déclaration pour les cas graves ;
- et au plus tard dans les quatre-vingt-cinq jours suivant la réception de la déclaration pour les cas non graves.

5.19. Les CRPV mettent en œuvre les moyens nécessaires pour assurer la traçabilité de l'ensemble des cas qui leur ont été déclarés, notamment les déclarations non valides et non saisies dans la BNPV en précisant le motif.

5.20. Selon les modalités définies avec l'ANSM, les CRPV identifient les cas marquants à l'issue de l'évaluation des déclarations reçues. Les CRPV documentent l'évolution de l'effet indésirable et procèdent à l'actualisation des données de la BNPV notamment lorsque le patient n'est pas rétabli au moment de la déclaration initiale, en particulier lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable grave.

5.21. En cas de question relative à la grossesse ou l'allaitement, ils assurent également un suivi des déclarations d'une prise de médicament lors de la grossesse afin d'en connaître l'issue et dans la mesure du possible, effectuent un suivi des enfants exposés au cours de l'allaitement ou un suivi à distance des enfants exposés *in utero*.

5.22. Les CRPV adressent au déclarant, le cas échéant, un accusé réception ou une synthèse de l'analyse clinique, biologique, pharmacologique et bibliographique de sa déclaration. Ils informent le déclarant des suites données à sa déclaration.

5.23. Les CRPV peuvent associer les professionnels de santé, les patients, les associations de patients agréées, ayant déclaré un effet indésirable au suivi de cette déclaration.

5.24. Les CRPV peuvent adresser à l'exploitant ou au titulaire d'AMM toute demande de renseignement ou d'information complémentaire concernant les effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament qu'il commercialise et l'associer à la détection des doublons.

5.25. Les cas sont enregistrés dans la BNPV dans le respect de la confidentialité des données selon les modalités prévues au paragraphe ci-après relatif à la confidentialité.

Traitement des demandes de renseignements

5.26. Les CRPV assurent auprès des professionnels de santé une mission de renseignement et d'information en pharmacovigilance en répondant aux questions d'ordre général ou individuel posées par les professionnels de santé ou les usagers sur les effets indésirables médicamenteux, sur la prescription et l'utilisation des médicaments. Ils adressent, si besoin une réponse écrite aux professionnels de santé à la suite d'une demande de renseignement.

Les CRPV identifient, à partir des demandes de renseignements, les éventuels signaux en termes d'utilisation du médicament et de risque médicamenteux.

5.27. Ils transmettent les informations les concernant aux autres structures de vigilances conformément aux dispositions du code de la santé publique et orientent le demandeur, notamment si la demande de renseignement ne relève pas de leur champ de compétence.

Les centres régionaux de pharmacovigilance assurent la traçabilité des demandes de renseignements et les enregistrent dans la BNPV lorsqu'elles constituent un cas de PV en indiquant qu'elles sont à l'origine de la déclaration.

Archivage

5.28. Toutes les demandes de renseignements ainsi que les réponses formulées sont archivées dans un emplacement sécurisé et les CRPV en assurent la traçabilité.

5.29. Ils archivent tout élément relatif au recueil et à la documentation du cas signalé. Toute information, y compris celle transmise par oral, doit être consignée par écrit, datée et paraphée.

5.30. En l'absence de plan d'archivage spécifique prévu dans l'établissement de santé dans lequel est implanté le CRPV, l'ensemble de ces données est conservé et archivé selon les dispositions régissant le dossier médical prévues à l'article R1112-7 du CSP.

En particulier, il s'agit de conserver ces documents pendant une durée d'au moins vingt ans après clôture du dossier d'instruction du cas et prorogé en cas de recours.

La décision d'élimination est prise par le Directeur de l'établissement après avis du responsable du CRPV.

APPUI EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE, INFORMATION ET FORMATION SUR LE RISQUE MÉDICAMENTEUX

5.31. Les CRPV contribuent à la diffusion des informations relevant de leur champ de compétence aux professionnels de santé en proposant un service de proximité accessible et des explications complémentaires adaptées, par tous moyens à leur disposition, ainsi qu'aux usagers du système de santé.

5.32. Les CRPV assurent auprès des professionnels de santé dans le cadre de la prise en charge du patient, une mission d'information et de conseil en délivrant un avis clinique et pharmacologique relatif :

- au diagnostic et à la gestion d'une pathologie médicamenteuse ;
- à la prise de décision thérapeutique devant une suspicion de pathologie médicamenteuse ;
- à la prescription dans les populations ou situations à risque ;
- à l'évaluation du risque médicamenteux.

Cette mission d'information et de conseil participe à l'évaluation individuelle du rapport entre les bénéfices et les risques du traitement du patient et peut aboutir à des propositions de conduite à tenir.

5.33. Ils forment les différents professionnels de santé en participant à la formation initiale, spécialisée et continue, en matière de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie, de prévention du risque médicamenteux et de bon usage du médicament.

5.34. Ils sensibilisent les usagers du système de santé à la pharmacovigilance et à la prévention des effets indésirables ainsi qu'au bon usage du médicament.

Ces activités de formation auprès des personnels de santé de leur territoire d'intervention impliquent les médecins et pharmaciens du centre régional de pharmacovigilance.

EXPERTISE

5.35. Les CRPV remplissent une mission d'expertise et de conseil en matière de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie, de prévention et de gestion du risque médicamenteux et de promotion du bon usage du médicament.

5.36. Ils participent aux missions locales et régionales entrant dans leur champ de compétence dans le cadre des RREVA, en particulier ils contribuent à l'analyse des effets indésirables médicamenteux observés dans le cadre de la déclaration d'un événement indésirable grave associé aux soins (EIGS).

5.37. Au niveau national et européen, les centres régionaux de pharmacovigilance remplissent auprès du Ministre chargé de la santé et du Directeur général de l'ANSM une mission d'expertise notamment en procédant à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables.

5.38. Ils conduisent et collaborent aux enquêtes, travaux et expertises en matière de pharmacovigilance nationale ou européenne (cf. chapitre 6 des présentes bonnes pratiques).

CONTRIBUTION AU PROGRES SCIENTIFIQUE

5.39. Les CRPV contribuent au progrès scientifique en participant à l'amélioration des méthodes de travail en pharmacovigilance ainsi qu'à la connaissance et à la compréhension de la nature et des mécanismes des pathologies médicamenteuses ainsi que leur prévention.

5.40. Ils publient des articles originaux ou didactiques portant sur la pharmacovigilance, la pharmacoépidémiologie, le risque médicamenteux, et le bon usage des médicaments. Ils participent à la veille de la littérature scientifique selon les modalités définies par l'ANSM.

CONFIDENTIALITÉ

5.41. Toute personne travaillant dans un CRPV est tenue au respect du secret médical, ainsi qu'au respect du secret professionnel pour toute information dont elle pourrait être amenée à avoir connaissance dans le cadre de ses missions. Cela concerne en particulier les documents scientifiques et les informations échangées avec l'Agence, les échanges oraux ou écrits effectués lors des groupes de travail ou de toutes autres instances de l'Agence.

CHAPITRE 6 : ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

OBJECTIF DE L'ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Une enquête nationale de pharmacovigilance a pour objectif la revue des données disponibles de pharmacovigilance remontées par les CRPV et/ou par le(s) titulaire(s) d'AMM ou exploitant(s) et/ou issues de la bibliographie du ou des médicaments concernés afin de :

- confirmer un signal potentiel ;
- caractériser un signal avéré ;
- surveiller le profil de risque d'un médicament.

L'enquête est réalisée par un expert d'un centre régional de pharmacovigilance sur demande de l'Agence. La conduite de l'enquête doit répondre aux objectifs fixés et permettre l'évaluation continue des données de sécurité selon les recommandations émises par l'Agence. L'identification de signaux dans le cadre d'une enquête est transmise à l'ANSM dans les meilleurs délais.

CHAMP D'APPLICATION

Une enquête nationale peut concerner tout médicament entrant dans le champ d'exercice de la pharmacovigilance, quelle que soit la procédure par laquelle il a été autorisé. Toute procédure d'enquête nationale inclut le médicament de référence et sa ou ses spécialités génériques ou spécialités biosimilaires autorisées, sauf cas particulier.

6.1. L'enquête nationale peut être isolée ou s'inscrire dans le cadre plus large d'un PGR européen et/ou national.

OUVERTURE DE L'ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

6.2. L'ouverture de l'enquête nationale est décidée par le Directeur général de l'ANSM. Elle peut s'inscrire dans le cadre plus large d'une enquête européenne.

6.3. Il désigne, dans le respect des règles générales de déontologie et de gestion des conflits d'intérêt et selon le domaine d'expertise nécessaire, un expert rapporteur et un expert relecteur.

Selon les besoins de l'enquête, plusieurs experts rapporteurs et/ou plusieurs experts relecteurs peuvent être désignés. Dans le cas où plusieurs experts rapporteurs sont associés, un rapporteur est désigné pour coordonner les travaux de l'enquête.

6.4. Le Directeur général de l'ANSM notifie par courrier aux experts rapporteurs et relecteurs désignés leur nomination en précisant le périmètre de l'enquête, son objectif et le planning prévisionnel.

6.5. Un courrier d'ouverture de l'enquête est également adressé par l'ANSM au(x) titulaire(s) d'AMM ou exploitant(s) du ou des médicaments objet(s) de l'enquête. Ce courrier précisera notamment les modalités du déroulement de l'enquête, son périmètre, ses objectifs ainsi que le cas échéant la liste des données devant être fournies, les délais impartis et les modalités d'envoi.

6.6. Ces modalités pourront être ajustées durant l'enquête. Un courrier précisant ces nouvelles modalités est alors adressé par l'ANSM à l'expert rapporteur et au(x) titulaire(s) d'AMM ou exploitant(s).

COLLECTE DES DONNÉES

6.7. L'expert rapporteur collecte les données selon les modalités et procédures préalablement définies par l'ANSM :

- issues de la ou des requêtes effectuées dans la BNPV et/ou d'autres bases de données, si besoin en lien avec l'ANSM ;
- transmises par le(s) titulaire(s) d'AMM ou exploitant(s) du ou des médicaments selon les modalités préalablement précisées.

6.8. L'expert rapporteur peut demander, par écrit, au(x) titulaire(s) d'AMM ou exploitant(s) du ou des médicament(s), toute information complémentaire nécessaire à l'enquête nationale.

6.9. Le cas échéant, une réunion/conférence téléphonique peut être organisée entre l'expert rapporteur, le(s) titulaire(s) d'AMM ou exploitant(s) concerné(s) et l'ANSM.

GESTION ET ÉVALUATION DES DONNÉES COLLECTÉES

6.10. L'expert rapporteur rassemble, valide et analyse toutes ces données. Il rédige un rapport présentant les résultats de l'enquête dans un format conforme aux principes méthodologiques préétablis par l'ANSM. Ce rapport est ensuite transmis à l'ANSM selon le calendrier prévisionnel défini, ou le cas échéant, dans un délai défini à la demande de l'ANSM, notamment en cas d'élément(s) nouveau(x) de sécurité.

6.11. A la demande de l'ANSM, les conclusions de l'enquête peuvent être présentées le cas échéant, pour avis ou pour information, devant l'une de ses instances consultatives.

6.12. L'expert relecteur relit le rapport d'enquête avant sa transmission à l'ANSM. Il s'assure de la cohérence et de la pertinence des conclusions émises sur la base des données présentées. Il peut être sollicité à tout moment afin de rendre un avis sur la conduite de l'enquête, les résultats et le rapport.

6.13. Dans le cas où l'enquête nationale concerne un médicament autorisé au terme d'une procédure européenne d'AMM, l'expert rapporteur de l'enquête nationale peut être sollicité par l'ANSM pour participer à l'évaluation des données européennes de pharmacovigilance.

CLOTURE de L'ENQUETE

6.14. Le Directeur de l'ANSM, au regard des conclusions de l'enquête, peut décider :

- la poursuite de l'enquête avec, le cas échéant des compléments d'enquête ;
- la clôture de l'enquête.

Il prend, si nécessaire, les mesures appropriées visant à prévenir, réduire ou supprimer le(s) risque(s) telles que décrites aux points 1.23 et suivants des présentes bonnes pratiques.

6.15. La clôture de l'enquête nationale est notifiée aux experts rapporteur(s), relecteur(s) et au(x) titulaire(s) d'AMM ou exploitant(s) par un courrier.

COMMUNICATION DES RÉSULTATS D'UNE ENQUÊTE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

6.16. Les publications, les communications, les thèses et les résultats issus de travaux de recherche ou les études réalisés par le CRPV qui utilisent des données issues de la base nationale de pharmacovigilance doivent être transmises, pour information, à l'ANSM avant leur publication.

CHAPITRE 7 : BONNES PRATIQUES DE COMMUNICATION SUR LA SÉCURITÉ D'EMPLOI DES MÉDICAMENTS

La communication est un outil de gestion des risques essentiel pour atteindre les objectifs de la pharmacovigilance en termes de promotion du bon usage des médicaments et de prévention des risques. Elle peut s'adresser aux professionnels de santé, aux patients et aux usagers du système de santé en général.

Le présent chapitre porte uniquement sur la communication d'informations de sécurité susceptibles de modifier le rapport bénéfices/risques d'un médicament et/ou ses conditions d'utilisation.

Il ne concerne donc ni la publication des documents de référence relatifs aux produits (AMM, rapport public d'évaluation, etc...), ni la diffusion des rapports et comptes rendus des instances de l'ANSM publiés dans un objectif de transparence de ses activités.

PRINCIPES

7.1. La communication sur la sécurité d'emploi de médicaments suit les principes énoncés dans le module XV des GVP, en particulier la communication :

- est claire et adaptée aux destinataires afin de répondre à leurs attentes ;
- est présentée de manière objective et non trompeuse ;
- présente toujours le risque en perspective du bénéfice attendu ;
- fait état des éventuelles incertitudes ;
- est précédée si possible de la consultation des patients et des professionnels de santé, particulièrement lorsque la situation est complexe ;
- est cohérente et coordonnée entre les différents acteurs concernés ;
- tient compte des exigences réglementaires en matière de protection des données individuelles et de confidentialité ;
- est suivie, si possible, d'une évaluation de son impact ;
- ne doit présenter aucun caractère promotionnel.

7.2. Une communication est envisagée dans les situations suivantes :

- à l'occasion d'une décision de police sanitaire en lien avec les activités de pharmacovigilance (suspension, retrait ou non renouvellement de l'AMM) ;
- à l'occasion d'une modification de l'AMM qui nécessite une information spécifique des professionnels de santé et des usagers du système de santé (par exemple : nouvelle contre-indication ou mise en garde, modification des indications thérapeutiques ou de la posologie, ...)
- lorsqu'il est nécessaire de modifier ou de rappeler les conditions de bon usage du médicament (risques de mésusage, d'erreur médicamenteuse) ou en cas de nouvelles recommandations pour la prise en charge ou la prévention d'un effet indésirable (réduction d'un risque).

7.3 Une communication peut également être envisagée :

- dans certains cas, lorsqu'une autorité compétente européenne ou un pays tiers communique sur le risque d'un médicament autorisé en France ;
- lorsqu'un risque potentiel est en cours d'évaluation et qu'il est nécessaire de poursuivre la surveillance et/ou de communiquer des informations sur la gestion de ce risque ;
- lorsqu'un risque potentiel ou avéré fait l'objet d'un fort intérêt médiatique et nécessite une clarification.

PLANIFICATION DE LA COMMUNICATION

Toute action de communication respecte le plan de communication défini en amont qui précise les objectifs, le contenu et les cibles tels que définis dans le module XV des GVP, ainsi que les outils, les acteurs, le calendrier et les éventuelles mesures d'impact de la communication.

ACTEURS

ANSM

7.4. Au niveau national, l'ANSM coordonne la communication en matière de pharmacovigilance. Elle définit le plan de communication, dans la mesure du possible en concertation avec le ou les titulaires et/ou exploitants concernés, qu'elle informe dans tous les cas, et élabore et/ou valide le contenu de l'information délivrée.

7.5. L'ANSM peut s'appuyer sur le réseau des CRPV, d'autres réseaux de vigilance, ses comités d'interface avec les professionnels de santé, les associations des patients et d'usagers et les industriels, à toutes les étapes : définition du plan de communication, élaboration des contenus, choix des outils, diffusion de l'information et mesure d'impact.

7.6. Exception faite des cas où la protection de la santé publique requiert une communication publique urgente, l'ANSM informe 24 heures ouvrées au plus tard avant la diffusion au grand public d'un avis portant sur des informations de pharmacovigilance, l'EMA, la Commission européenne et les États membres d'une telle communication.

7.7. L'ANSM coopère avec l'EMA, la Commission européenne et les autres États membres pour l'élaboration et la diffusion d'un message commun relatif à la sécurité d'emploi des médicaments autorisés dans plusieurs États membres.

Titulaire d'AMM ou exploitant

7.8. Le titulaire d'AMM ou l'exploitant informe la ou les autorités nationales compétentes de son intention de diffuser une information de pharmacovigilance, ainsi que l'EMA et la Commission européenne s'il s'agit d'un médicament autorisé dans plusieurs États.

7.9. Lorsqu'il souhaite diffuser une information de pharmacovigilance, le titulaire d'AMM ou l'exploitant transmet à l'ANSM au préalable, ou en cas d'urgence simultanément, ses projets de communication.

7.10. Lorsqu'il communique à la demande des autorités compétentes, le titulaire et/ou l'exploitant respecte le plan de communication défini par celles-ci.

7.11. Dans le cas d'une diffusion d'une lettre aux professionnels de santé (DHPC pour Direct Health Care Professional Communication comme prévu au module XV des GVP) :

- il respecte le modèle de DHPC en vigueur disponible sur le site Internet de l'ANSM ;
- lorsque la communication est décidée au niveau national, il soumet le projet de courrier à l'ANSM pour validation ;
- lorsque le projet de DHPC est élaboré au niveau européen, il, respecte également le modèle de DHPC défini dans le module XV des GVP et il soumet le projet de traduction à l'ANSM pour validation avant envoi ;
- il respecte les modalités de diffusion définies au niveau national ainsi que les règles de portage financier par les industriels décrites dans la convention entre l'ANSM et les organisations professionnelles de l'industrie (LEEM/GEMME/AFIPA).

OUTILS ET CANAUX DE DIFFUSION

7.12. Les outils et canaux de diffusion sont multiples et choisis en fonction du degré d'urgence, de l'objectif et de la ou des cibles à atteindre.

7.13. Les outils de communication comprennent notamment :

- le point d'information : il est rédigé par l'ANSM, mis en ligne sur son site Internet et diffusé par mail à l'ensemble des abonnés du site. Il peut être relayé aux organisations représentatives de professionnels de santé (ordres, syndicats, sociétés savantes), aux associations de patients concernées, à la presse spécialisée et/ou grand public, permettant ainsi une diffusion large et immédiate au public ;
- la lettre adressée aux professionnels de santé (DHPC) : elle délivre une information de sécurité importante, directement à chaque professionnel de santé concerné. Elle peut être diffusée par :
 - le ou les titulaires d'AMM ou le ou les exploitants ;
 - l'ANSM (courrier de type « mise en garde »), de façon exceptionnelle, lorsque l'importance ou l'urgence de l'information le nécessite.

- des rencontres avec la presse peuvent être organisées dans l'objectif d'expliquer et ou clarifier avec pédagogie l'action ainsi que les décisions de l'ANSM notamment sur des dossiers particuliers ;
- d'autres mesures d'information peuvent être mises en place dans le cadre de la réduction des risques, lorsqu'un besoin a été identifié par les autorités compétentes, selon les modalités prévues au module XVI des GVP.

Les canaux de diffusion

7.14. Les canaux de diffusion suivants peuvent être envisagés : site Internet, télécopie, courrier électronique, courrier postal, réseaux sociaux, médias (télévision, radio et presse généraliste ou spécialisée), alertes diffusées par les autorités sanitaires en situation de crise (dossier pharmaceutique, DGS-urgent), numéro vert (ligne téléphonique dédiée), autres.

7.15. En complément, des relais d'information peuvent participer à la diffusion d'information : le réseau des CRPV, d'autres réseaux de vigilance, réseaux de soins, partenaires institutionnels, organisations représentatives de professionnels de santé, associations de patients et d'usagers du système de santé (voir chapitres dédiés), etc...

CALENDRIER

7.16. Un calendrier définit au préalable les différentes étapes de la communication et la durée allouée à chaque étape. Il est adopté et respecté par tous les acteurs concernés, en particulier lorsque cette communication est sous embargo.

7.17. Lorsque le sujet reste en débat ou lorsque des informations complémentaires sont attendues, des points réguliers d'étape peuvent être diffusés.

7.18. Les professionnels de santé sont informés si possible avant les patients et le public pour leur permettre d'anticiper et de répondre au mieux aux interrogations de ces derniers.

SUIVI ET MESURE D'IMPACT

7.19. Toute communication peut être évaluée afin de mesurer la réception du message par la ou les cibles définies dans le plan de communication, la compréhension/l'assimilation du message, voir l'impact sur les comportements et les pratiques des usagers et des professionnels de santé. Les principes sont décrits dans les modules XV et XVI des GVP.

7.20. Du résultat peut découler une modification du plan de communication, notamment pour ouvrir vers une autre cible, ou une répétition du message tant que les objectifs n'ont pas été atteints.