MIS À JOUR LE 09/01/2026

Bonnes pratiques de pharmacovigilance

La pharmacovigilance est la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce en permanence, avant et après la commercialisation des médicaments, et constitue un élément essentiel du contrôle de la sécurité des médicaments.

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance définissent le rôle des différents acteurs du système de pharmacovigilance :

- Professionnels de santé ;
- Centres régionaux de pharmacovigilance ;
- Entreprises ou organismes exploitant les médicaments ;
- Mais aussi patients et associations de patients.

Elles doivent être prises en compte au regard des mesures prévues par les "good pharmacovigilance practices" (GVP), élaborées par l'EMA.

Téléchargez les bonnes pratiques de pharmacovigilance

FAQ sur le chapitre "rôle du titulaire et de l'exploitant" (mise à jour le 09/01/2026)

La présente « foire aux questions » (FAQ) concerne le chapitre 4 des BPPV sur le « Rôle du titulaire et de l'exploitant ».

Organisation du système de pharmacovigilance

Clarification concernant le § 4.4 des BPPV et la déclaration du RPV et du QPPV

L'identité, la qualité et les coordonnées du RPV sont à déclarer via la plateforme « démarche numérique » accessible depuis le site internet de l'ANSM.

Les informations concernant l'EUQPPV sont communiquées par le titulaire d'AMM via la base de données « article 57 » de l'EMA mais ne sont pas à déclarer dans la plateforme « démarche numérique ». Cette déclaration se substituant désormais à celle réalisée auprès du Directeur général de l'ANSM, elle doit être conforme à l'article R.5121-164 du CSP c'est-à-dire comprendre l'identité, la qualité et les coordonnées de l'EUQPPV.

Est-ce qu'un responsable de pharmacovigilance (RPV) doit être désigné par un titulaire d'AMM qui possède des produits autorisés en France mais pas encore sur le marché (i.e. pas encore exploités sur le territoire national) ? Est-il possible de préciser l'échéance de désignation d'un RPV pour un titulaire d'AMM ne commercialisant pas encore son produit sur le marché ?

La pharmacovigilance s'exerce après la délivrance de l'AMM conformément à l'article R.5121-150 du code de la santé publique (CSP). Par ailleurs, la mise en œuvre d'un système de pharmacovigilance (PV) au niveau national est requise pour tout produit exploité en France conformément aux dispositions de l'article R.5121-162 du code de la santé publique (CSP).

Aussi, la désignation d'un RPV doit se faire dès que possible lorsque le médicament est autorisé et au plus tard avant la

commercialisation. Il convient donc d'anticiper cette désignation.

Le RPV peut-il être titulaire d'un diplôme de médecine ou de pharmacie obtenu en dehors de l'Union Européenne et ne pas être inscrit à l'ordre des médecins ou des pharmaciens ?

L'article R.5121-164 du CSP mentionne, concernant le RPV que « Cette personne de référence, médecin ou pharmacien, réside et exerce en France et doit justifier d'une expérience en matière de pharmacovigilance ».

Le terme « exercer en France » doit être interprété non pas comme un exercice de la pharmacie ou de la médecine, conditionné à une inscription à un ordre, mais comme l'exercice de l'activité de personne de référence en France.

Ceci est repris dans le point 4.4 des BPPV : « Cette personne de référence, médecin ou pharmacien, réside et réalise ses activités en France et doit justifier d'une expérience en matière de pharmacovigilance ».

Aussi, il n'y a pas d'obligation d'inscription à l'ordre des médecins ou des pharmaciens.

Il est de la responsabilité de l'employeur de s'assurer des connaissances et de l'expérience en matière de pharmacovigilance du RPV et notamment l'organisation du système de pharmacovigilance au niveau national.

Le RPV doit-il avoir un suppléant ?

Il est nécessaire de prévoir un système de remplacement du RPV en cas d'absence de celui-ci (GVP Module I, CSP article R.5121-164, BPPV chapitre 4 point 4.6). Le RPV doit s'assurer que la(les) personnes en capacité d'assurer la suppléance dispose(nt) des qualifications telles que citées au point 4.4 des BPPV et de toutes les informations nécessaires pour remplir son rôle.

Le suivi des dossiers (transmissions) entre le RPV et son remplaçant avant et après son absence doit être formalisé dans le système documentaire et être tracé (courriel, compte-rendu de réunion ou tout autre moyen).

Il n'y a pas d'obligation d'enregistrer le nom du (des) personne(s) assurant la suppléance dans le formulaire de Déclaration des RPV via la plateforme « démarche numérique ».

Le RPV doit-il pouvoir être joignable 24h/24 par les autorités (ANSM) ?

Il est demandé la mise en place d'une continuité d'activité (§4.6 des BPPV), notamment par un système de suppléance (cf. question ci-dessus), il n'est pas demandé que le RPV soit joignable 24h/24.

Un EUQPPV (European qualified person for pharmacovigilance) installé en France peut-il être aussi RPV ?

L'EUQPPV peut être également RPV à condition qu'il/elle réponde aux mêmes conditions que le RPV, soit :

- Être médecin ou pharmacien ;
- Résider et réaliser ses activités en France ;
- Justifier d'une expérience en matière de PV.

Le point 4.10 des BPPV concerne-t-il uniquement la formation du personnel intervenant dans les activités de pharmacovigilance ?

Le RPV doit s'assurer de l'existence d'un système de formation initiale et continue à la pharmacovigilance du **personnel PV** de l'entreprise ou organisme exploitant et de tout prestataire intervenant dans l'exécution des activités de PV conformément au module I des GVP, et veiller à l'amélioration continue des compétences et des connaissances règlementaires et scientifiques.

De plus, le RPV doit s'assurer de l'existence d'un système de formation initiale et continue à la PV **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’une information en lien avec la pharmacovigilance notamment l’importance de la documentation des cas de pharmacovigilance.

Lorsque le système de formation du personnel rattaché à la PV et le personnel intervenant ou susceptible d’intervenir dans les activités d’importance pour la PV est organisé et géré par la maison-mère, le RPV doit s’assurer que le support de formation comprend les requis nationaux et doit disposer des preuves de formation au niveau national.

Le personnel intervenant dans les activités de PV doit également recevoir une formation en particulier sur le profil de sécurité des médicaments exploités et des mesures de réduction de risque mises en place.

Quelle doit-être la visibilité du RPV sur les PSUR ?

En accord avec l’article R. 5121-164 du CSP le RPV doit prendre connaissance des PSUR soumis afin de répondre à ses obligations nationales (cf §4.8 des BPPV). Toutefois, pour les PSUR nationaux (hors PSUSA), le RPV doit être inclus au circuit de relecture **avant leur soumission**.

Dans le cas où un médicament fait l’objet**d’une enquête de PV en France** il est recommandé que le RPV puisse relire le PSUR avant sa soumission afin de s'assurer que toute nouvelle information au niveau national qui peut avoir un impact sur la sécurité du produit soit mentionnée dans le PSUR.

Quelle doit être la visibilité du RPV sur le PGR et les mesures de réduction de risque ?

Il est recommandé que le RPV ait accès au PGR des produits exploités pour connaître la nature des risques relatifs aux produits exploités et les mesures de pharmacovigilance qui y sont décrites et mettre en œuvre au niveau national les mesures décrites dans le PGR ou s’assurer de leur mise en œuvre.

Par ailleurs, le RPV doit mettre en œuvre sur le territoire national les mesures additionnelles de réduction de risque (MARR), **qu'elles soient décidées au niveau national (ANSM, HAS…) ou européen (EMA)**, ou s’assurer de leur mise en œuvre. Il doit évaluer l’efficacité de ces mesures **au niveau national**, ou disposer des conclusions de cette évaluation **à l’échelle nationale** si elle est réalisée par la maison mère ou le titulaire d’AMM.

Quelle doit être la visibilité du RPV sur la mise à jour de l’information sur les médicaments ou produits exploités ?

Le RPV doit s’assurer de la mise à jour du RCP, de la notice et de l'étiquetage suite à une modification d’une information de sécurité et doit s’assurer, en lien avec le Pharmacien Responsable, de la mise à disposition des patients de l'information de sécurité modifiée dans un délai maitrisé.

Par ailleurs, le PR s’assure de la qualité de la traduction française des informations de sécurité en y associant le RPV.

Quelle doit être la visibilité du RPV sur le PSMF européen ?

Si le PSMF local fait référence au PSMF européen, le RPV doit avoir accès à ce dernier.

Néanmoins, même en l’absence de référence au PSMF européen il est recommandé que le RPV ait accès au PSMF européen ou puisse l’obtenir sur demande afin d’avoir connaissance du système de PV global dans lequel s’inscrit le système de PV mis en place au niveau national.

Par ailleurs, conformément au §4.11 des BPPV, l’exploitant doit tenir une copie du PSMF européen à la disposition des autorités compétentes.

Quelle doit être la visibilité du RPV sur les systèmes informatisés utilisés dans le cadre de l’exécution des activités de PV ?

Cf réponse à la question concernant la maitrise des systèmes informatisés :

« Le RPV doit avoir connaissance de la validation (preuves de validation) et du maintien à l’état validé des systèmes

informatisés critiques utilisés pour les activités de pharmacovigilance. Cela peut passer par exemple par l'envoi au RPV d'un courriel d'information post validation de la base de données (BD) (et/ou maintien à l'état validé et/ou migration de données) ou l'accès/envoi du résumé du rapport de validation de la BD, ou l'accès au PSMF si suffisamment détaillé et mis à jour régulièrement. »

Quelle doit être la visibilité du RPV sur les essais cliniques, les études non interventionnelles, les études de marché, les programmes patients… sponsorisés par la maison mère ou le partenaire commercial titulaire d'AMM, pour des produits exploités en France ?

Le RPV doit être informé des essais cliniques réalisés sur un produit disposant d'une AMM, des études ou des programmes conduits en France sur les produits exploités en France. Cela signifie, avoir connaissance a minima de la date d'inclusion du 1er patient en France et la date de fin de l'essai ou de l'étude ainsi que des cas de PV rapportés en France.

Pour permettre au RPV d'avoir une bonne connaissance du profil de sécurité du produit il peut être intéressant qu'il ait accès à l'ASR. Par ailleurs, le RPV doit être informé de tout nouveau signal potentiel de sécurité (SPS) pouvant impacter la sécurité des patients inclus dans un essai clinique concerné par le produit.

Quand dois-je mettre en place le document décrivant le système de PV mis en œuvre sur le territoire national ?

Le dossier permanent du système de PV (pharmacovigilance system master file : PSMF) regroupe l'ensemble des informations décrivant avec précision le système de pharmacovigilance mis en place par le titulaire d'AMM. Il contient par ailleurs des informations sur différents aspects des activités de pharmacovigilance, notamment les activités sous-traitées, les partenariats de distribution, la commercialisation des spécialités en Europe et à l'international, les audits du système PV (y compris les audits des partenaires et des prestataires) réalisés et programmés. Il vise à permettre aux autorités nationales compétentes de connaître et vérifier la conformité du système sous tous ses aspects.

Néanmoins, le PSMF décrit un système de pharmacovigilance global et ne détaille pas l'organisation des services de PV locaux qui lui sont rattachés. Aussi, le « document décrivant de façon détaillée le système de PV mis en place sur le territoire national » encore appelé « PSMF local » a pour objectif de fournir une vue d'ensemble du système de pharmacovigilance mis en place en France lorsque celui-ci n'est pas décrit dans le cadre du PSMF. Son contenu est détaillé au §4.12 des BPPV. Il s'agit de décrire l'organisation locale et de ne pas faire uniquement référence à la procédure locale associée.

Si l'ensemble des informations concernant le système de pharmacovigilance au niveau national figure dans le PSMF (exemple : le titulaire d'AMM et/ou exploitant est la maison mère située en France, et les activités de pharmacovigilance nationales sont toutes prises en charge par la structure maison mère), il n'est pas nécessaire de mettre en place ce document.

L'obligation d'enregistrement et de déclaration

La méthode officielle d'imputabilité française doit-elle toujours être utilisée par le titulaire d'AMM et/ou l'exploitant ?

Aucune méthode n'est imposée au titulaire d'AMM/exploitant pour évaluer l'imputabilité des effets indésirables survenant sur le territoire national, la méthode est laissée au choix du titulaire d'AMM et/ou de l'exploitant **mais elle doit être décrite précisément**. Il est recommandé que cette méthode comporte à minima des critères d'analyse chronologique et sémiologique.

L'exploitant doit-il surveiller les sites internet et les médias sociaux ?

L'exploitant doit surveiller les sites internet et les médias sociaux qu'il modère, afin de respecter ses obligations d'enregistrement de données de pharmacovigilance et de déclaration d'effets indésirables le cas échéant.

Quel est le J0 des cas de PV identifiés dans les journaux locaux reçus dans le cadre de la veille de la littérature française non indexée dans les bases de données ?

Le Q&A de l'EMA élaboré par le groupe de travail des inspecteurs de PV en Europe (Pharmacovigilance Inspection Working Group (PhV IWG)) précise qu'un journal local reçu en dehors de la recherche dans les bases de données indexées doit être revu **sans délai** afin d'identifier un cas de PV.**Le J0 est le jour de l'identification du cas de PV**. L'identification doit être réalisée **dans les 7 jours calendaires à partir du jour de réception du journal local**.

Clarification concernant la liste des situations particulières citées au §4.13 des BPPV

Les informations de sécurité (avec ou sans effet indésirable) recueillies par l'exploitant survenues dans les situations particulières citées au §4.13 sont à enregistrer afin que l'exploitant et le titulaire d'AMM puisse répondre à leurs obligations. En effet, ces informations sont à analyser dans le cadre de la rédaction du PSUR, la détection de signal locale et globale, l'analyse du bon usage et usage non conforme à l'AMM, etc. Elles sont ensuite traitées selon les modalités décrites dans le Module VI des GVP.

La liste des situations particulières citées au §4.13 a) des BPPV réunit volontairement en un même endroit les situations décrites dans différents paragraphes des GVP, notamment le module VI des GVP §VI.B.6, §VI.C.2.2.4, §VI.C.2.2.5, §VI.C.6.2.2.2, §VI.C.6.2.3 ; le module VII des GVP : analyse du bénéfice dans le PSUR (notamment §VII.B.5.17) et le module IX §IX.A.1.1

- Situations spéciales décrites au §VI.B.6 du module VI des GVP :
  - 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) ;
  - Exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ;
  - Exposition au cours de l'allaitement ;
  - Surdosage ;
  - Abus ;
  - Mésusage ;
  - Erreur médicamenteuse ;
  - Exposition professionnelle ;
  - Suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale).
- Situations décrites dans d'autres § des GVP :
  - Défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés ;
  - Suspicion de transmission d'agents infectieux ;
  - Interaction médicamenteuse ;
  - Bénéfice inattendu.

Les situations de défaut de qualité ou de médicament falsifié, identifiées sans qu'il y ait eu administration du produit et effet indésirable ne sont pas à enregistrer dans la base de données de PV.

Précision concernant le « mésusage » et « l'usage détourné » :

La définition du « mésusage » dans les BPPV le limite à un « but médical » et est donc moins large que la définition des GVP :

- Mésusage *(misuse)* (BPPV) : Usage non conforme (aux termes de l'autorisation (AMM, AAP, AAC, AIP), de l'enregistrement ou du cadre de prescription compassionnelle (CPC) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel, dans un but médical et inapproprié.
- *Misuse of a medicinal product* (GVP): *Situations where a medicinal product is intentionally and inappropriately used not in accordance with the terms of the marketing authorisation.*
  See also Misuse of a medicinal product for illegal purposes.
- Le codage MedDRA associé est « *misuse* ».

Aussi, l'usage détourné ne relevant pas d'un usage dans un but médical, **les deux situations ont été séparées dans les BPPV**.

- Usage détourné (*misuse for illegal purpose*) (BPPV) : Consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou toute autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives.
- *Misuse of a medicinal product for illegal purposes: Misuse for illegal purposes is misuse with the additional connotation of an intention of misusing the medicinal product to cause an effect in another person. This includes, amongst others: the sale, to other people, of medicines for recreational purposes and use of a medicinal product to facilitate assault.*
  See also Misuse of a medicinal product.
- Le codage MedDRA associé est « *Drug diversio*n ».

L'exploitant doit citer les deux situations particulières (mésusage et usage détourné) dans les définitions proposées dans les procédures, supports de formation et contrats de partenariat nationaux.

Qu'est-il attendu concernant la qualité des cas de PV ?

Conformément au §4.13 des BPPV, notamment les points c) à f), l'exploitant :

- S'assure que les données enregistrées dans la base de données de PV sont conformes aux données sources, notamment : les effets ou situations particulières rapportées, leur gravité, le codage MedDRA choisi et le narratif. Cela implique un contrôle qualité entre les données sources et les données saisies dans la BD, ou transmises pour saisie (ie. transmises à un prestataire, à un partenaire ou à la maison-mère). Ce contrôle doit être réalisé sur chaque cas de PV ou sur un échantillon dont la taille doit être justifiée ;
- Documente l'évolution de l'effet indésirable ou de la situation particulière 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 ;
- À cette fin, l'exploitant recontacte le déclarant, dans la langue locale, par tous moyens et dans des délais appropriés, de manière à recueillir ou compléter la déclaration. Dans le cas particulier des informations transmises directement par un patient ou un usager, l'exploitant cherchera à documenter médicalement la déclaration, si possible auprès du professionnel de santé qui a été consulté par le patient après avoir obtenu l'accord de celui-ci, ou directement auprès du patient lui-même, s'il ne souhaite pas que son professionnel de santé soit contacté.

Il est attendu que l'exploitant adapte sa méthodologie de documentation des cas de pharmacovigilance afin d'optimiser la collecte des données manquantes.

Enfin, il est recommandé de chercher à obtenir les informations les plus détaillées possibles dès la notification initiale, notamment concernant :

- La nature du ou des effets indésirables, ou des situations motivant la déclaration ainsi que la date de survenue et l'évolution de l'effet indésirable ;
- Le(s) médicament(s) suspecté(s), ainsi que la posologie prescrite et prise ;
- Le patient identifiable et notamment la date de naissance ou son âge ou groupe d'âge (nouveau-né, nourrisson, enfant, adolescent, adulte ou sujet âgé), le sexe et les initiales le cas échéant ;
- Le déclarant identifiable si différent du patient.

Le recours à un prestataire pour la gestion des cas de PV n'exonère pas l'exploitant de ses responsabilités. Des contrôles de la qualité des cas de PV et évaluations de la capacité du prestataire à effectuer les tâches demandées dans le cadre de la prestation doivent être mis en place.

Pouvez-vous clarifier la notion de « validé » dans la définition du « document source » (cf. glossaire) ?

Dans le glossaire, à la définition de « Document source », la mention « rapport de conversation [...] validé par les parties concernées » prête à confusion. Le rapport doit retranscrire le plus fidèlement possible les informations transmises par le notificateur, en validant avec lui oralement le cas échéant la bonne compréhension de l'information.

La définition du glossaire est modifiée ainsi :

Document source (source document)

Tout document original en rapport avec un dossier de pharmacovigilance, notamment :

- Rapport de conversation téléphonique ou vidéophonique, courrier initial du notificateur, note interne en provenance du visiteur médical ;
- Fiche de pharmacovigilance (remplie par le notificateur ou une personne chargée de la pharmacovigilance), copies d'examens complémentaires ou de comptes rendus d'hospitalisation ;
- Courriers (initial, relance[s], conclusion) ;
- Fiche de transmission, traductions de la fiche ;
- Impressions des saisies informatiques (notices, résumés, tableaux) concernant le dossier.

Les cas de PV provenant de produits sous autorisation d'accès précoce ou compassionnel (AAP/AAC) disposant d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) doivent-ils être considérés comme des cas sollicités et être déclarés à l'ANSM comme tels ?

La déclaration des cas de PV provenant des AAP et AAC doit suivre les recommandations de la FAQ disponible sur le site internet de l'ANSM et celles du module VI des GVP §VI.C.6.2.3.7. *Reports of suspected adverse reactions originating from organised data collection systems and other systems*.

Gestion des signaux

Lorsque l'exploitant est la filiale française d'un groupe international, doit-elle effectuer une détection de signal au niveau local, dans le cas où une maison-mère met en place les mesures nécessaires à la détection et la validation des signaux et à l'évaluation d'un signal confirmé, conformément aux dispositions du module IX des GVP ?

Conformément aux dispositions de l'article R. 5121-163 du code de la santé publique, l'exploitant en France doit tenir à jour le système de gestion des risques et surveiller les données de pharmacovigilance afin de repérer les risques nouveaux, des changements de risques existant ou une modification du rapport entre les bénéfices et les risques liés aux médicaments ou produits. Pour cela, il doit 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 dispositions du module IX des GVP. En outre, l'exploitant doit effectuer une détection de signal **au niveau national**, et notamment analyser de manière régulière :

- Les cas de pharmacovigilance reçus sur le territoire national, toutes sources confondues ;
- Les données issues de la littérature locale non indexées dans les bases de données internationales de littérature médicale et scientifique ;
- Les données France issues de la veille de la littérature internationale ;
- Les situations particulières sans effet indésirable survenues sur le territoire national ;
- Les cas non valides (c'est-à-dire ne comportant pas les 4 éléments : déclarant identifiable, patient, identifiable, médicament suspecté, nature du ou des effets indésirables ou des situations motivant la déclaration).

Selon le nombre de cas reçus par l'exploitant par spécialité/substance active celui-ci devra évaluer la méthodologie à mettre en place pour une détection de signal périodique sur les cas de PV reçus au niveau national sur une période donnée et de manière cumulative, en accord avec les recommandations des GVP module IX.

En cas de participation de la maison-mère ou du titulaire d'AMM à cette détection de signal local, le RPV devra avoir la visibilité sur la méthode utilisée, le détail des données sources prises en compte et le résultat de la détection de signal et devra faire part de son analyse et avis, notamment en cas de désaccord.

Par ailleurs, le RPV en lien avec le PR doit revoir à une fréquence définie les éléments suivants (hors cas de PV), afin

d’identifier tout risque nouveau :

- Les données relatives à la qualité des produits ;
- Les données de prescriptions et d’utilisations non-conformes aux autorisations de mise sur le marché (AMM), aux autorisations d’accès précoce (AAP) ou compassionnel (AAC), aux enregistrements ou aux autorisations d’importation parallèle (AIP), afin de contribuer au bon usage de ses spécialités.
- Toute autre donnée qui peut permettre d’anticiper un risque de sécurité (exemple : analyse des questions d’information médicale).

En cas de signal détecté et validé, l’évaluation du signal pourra être gérée par l’exploitant ou par la maison-mère/titulaire d’AMM, le cas échéant.

Les modalités de qualification et de transmission des signaux doivent se faire selon les GVP module IX.

Les autres obligations de déclaration à l'ANSM

Clarification concernant la rédaction du §4.34 des BPPV

Il faut lire au §4.34 (modification de forme : la dernière phrase est à dissocier du point c) :

4.34. 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 du CSP), 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 ;
- b) toute utilisation non conforme à l’autorisation, non conforme au bon usage (cf. articles L. 5121-14-3 et R. 5121-151 du CSP), selon les modalités décrites dans le guide de signalement par les entreprises d’une prescription ou utilisation non conforme de médicament, disponible sur le site internet de l’Agence ;
- 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.

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

Quelles sont les attentes de l’ANSM concernant le §4.34 et la transmission de « toute information de nature à modifier l’évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques du médicament (cf. article R. 5121-37-1 du CSP) » ?

L’exploitant doit définir et décrire son processus d’évaluation en continue de la balance bénéfice/risque des produits au niveau national en prenant en compte notamment les données d’usage conforme/non conforme, la détection de signal local, les données du PSUR, …

Il n’y a pas de contenu ou format particulier concernant la transmission d’une information de nature à modifier le rapport bénéfice/risque, le §4.34 ayant pour objectif de permettre la transmission de toute information de nature à modifier l’évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques du médicament.

Quand et comment faut-il déclarer à l’ANSM une prescription non conforme ?

Se référer au guide "Signalement par les entreprises d’une prescription ou utilisation non conforme de médicament" publié sur le site internet de l’ANSM.

Activités concédées en sous-traitance et activités réalisées pour le compte d’autre(s) titulaires d’AMM et/ou exploitants

L’exploitant non titulaire d’AMM doit-il réaliser l’ensemble des activités de PV décrites au chapitre 4

des BPPV lorsqu'il exploite des produits pour le compte de partenaires commerciaux titulaires d'AMM ?

L'exploitant non titulaire d'AMM doit disposer également d'un système de PV et être en capacité de répondre à ses obligations.

Ainsi, l'exploitant et le partenaire titulaire d'AMM doivent préciser la Partie responsable pour chacune des activités de PV ou d'intérêt pour la PV (recueil des cas de PV, documentation des cas, rédaction des PSUR, détection de signal local, ...).

Exemple concernant la documentation des cas de PV : si l'accord de Pharmacovigilance indique que celle-ci est réalisée par l'exploitant uniquement, à la demande du titulaire d'AMM, l'exploitant doit avoir une organisation en place afin de documenter **systématiquement** tous les cas de PV, conformément aux BPPV.

Cependant l'exploitant peut accepter que certaines activités de PV soient réalisées par le(s) titulaire(s) d'AMM et doit alors s'assurer que les responsabilités de chacun sont décrites dans l'accord de Pharmacovigilance (PV *Agreement* (PVA), *Safety Data Exchange Agreement* (SDEA) ou autre document décrivant cet accord) signé entre les 2 parties

Est-ce que la "maison mère" peut être considérée comme un sous-traitant lorsqu'elle réalise des activités pour le compte de l'exploitant (article 4.39) ? +

D'un point de vue juridique la "maison mère" n'est pas considérée comme un sous-traitant de la filiale France.

Cependant un document (contrat, convention, *Safety Data Exchange Agreement*, procédure détaillée signée entre les parties) doit définir la répartition des activités de PV et d'intérêt pour la PV ainsi que les modalités des échanges de données. Si une activité entrant dans les responsabilités de l'exploitant, du PR ou du RPV, telles que définies dans le code de la santé publique et dans les présentes BPPV est réalisée par la maison-mère, l'exploitant doit être informé de la manière dont elle est réalisée. Il peut disposer de cette information par la transmission de rapports d'audits ou conclusions d'audits des activités gérées par la maison mère ou la transmission du PSMF, le cas échéant.

Système de management de la qualité

L'article 4.49 porte sur les audits réalisés par l'exploitant : quel doit être le périmètre de ces audits ? +

Lorsque l'exploitant est également maison mère titulaire d'AMM le programme d'audit doit couvrir :

- Le système PV : audits des processus de PV et des processus en interface avec la PV ;
- Les audits des filiales, le cas échéant ;
- Les audits des prestataires de service des activités de PV ou d'intérêt pour la PV, le cas échéant ;
- Les audits des partenaires de distribution, promotion, etc.

Lorsque l'exploitant est la filiale française d'un groupe européen ou international ou un établissement pharmaceutique indépendant, le programme d'audit doit couvrir :

- Les processus internes de PV et ceux en interface avec la PV (l'exploitant peut faire référence à un audit de ces processus réalisé par la maison mère) ;
- Les prestataires de service des activités de PV ou d'intérêt pour la PV avec lesquels il est sous contrat (contrat signé directement entre l'exploitant et le prestataire de service) * ;
- Les partenaires de PV avec lesquels l'exploitant aurait signé un contrat au niveau national.

Si l'audit est réalisé par la maison mère mais que le contrat de sous-traitance ou de partenariat est signé avec l'exploitant au niveau national, le PR et le RPV doivent disposer du rapport d'audit ainsi que des éléments garantissant l'implémentation d'actions correctives et préventives.

Lorsque l'exploitant est un établissement pharmaceutique indépendant, il doit auditer :

- Les processus internes de PV et ceux en interface avec la PV ;
- Les prestataires de service avec lesquels il est sous contrat ;
- Les partenaires de PV avec lesquels il a signé un contrat si ces partenaires réalisent des activités de la responsabilité

de l’exploitant.

Il est acceptable que l'exploitant n'audite pas le titulaire d'AMM (qui peut être vu comme un donneur d'ordre) mais l’accord qui le lie au titulaire d’AMM (PVA/SDEA/autre document) doit être complet et le RPV doit avoir les éléments lui permettant d'avoir la visibilité nécessaire pour répondre à ses obligations.

Ainsi, si le titulaire d'AMM réalise des activités pour l'exploitant (veille de la littérature locale, gestion des cas de PV, enregistrement dans la BD globale de PV et soumission à Eudravigilance, détection de signal locale…), l'exploitant doit s'assurer de la conformité de la réalisation des activités par le biais de procédures et de livrables (liste des journaux locaux, rapport de détection de signal local (dont méthodologie)…).

Pouvez-vous clarifier la définition de « auditeur indépendant » ?

L’auditeur doit être indépendant de la structure auditée, c’est-à-dire ne pas avoir de lien hiérarchique ou fonctionnel avec le service audité ou le prestataire de service, et disposer d’une expérience en matière de pharmacovigilance ou d’une formation à la pharmacovigilance et aux référentiels applicables.

Le module IV des GVP se réfère à la norme ISO 19011 qui indique :*« Indépendance: le fondement de l’impartialité de l’audit et de l’objectivité des conclusions d’audit. Il convient que les auditeurs soient indépendants de l’activité auditée et n’aient ni parti pris ni conflit d’intérêt dans toute la mesure du possible. Pour les audits internes, il convient que les auditeurs soient indépendants des responsables opérationnels de la fonction auditée. Il convient que les auditeurs conservent un état d’esprit objectif tout au long du processus d’audit pour s’assurer que les constatations et conclusions sont uniquement fondées sur les preuves d’audit. Pour les petits organismes, il peut se révéler impossible pour les auditeurs internes d’être totalement indépendants de l’activité auditée, mais il convient de s’efforcer d’établir des relations sans parti pris et de créer un climat d’objectivité. »*

Ainsi, le PR et le RPV peuvent participer en tant qu’observateur ou expert à l’audit d’un prestataire de PV avec lequel l’exploitant a contractualisé mais ne doivent pas conduire l‘audit ni intervenir dans la rédaction et signature du rapport d’audit.

L’archivage

L’article 4.51 indique que « 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 à l’article 12 du règlement d’exécution (UE) n°520/2012 ». Est-ce que ce délai s'applique à tous les documents en lien avec les activités de pharmacovigilance ou seulement sur les documents en lien avec les cas d'effet indésirables ?

L'article 4.51 des bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) impose une durée de conservation « pendant toute la durée de l'AMM et au moins 10 ans après l'expiration de l'AMM ».

Cela s’applique à tous les documents en lien avec les cas de pharmacovigilance (données sources) mais aussi à tous les documents pertinents en lien avec les activités de pharmacovigilance associées à ces produits.

Un délai d’archivage plus important peut être défini en interne le cas échéant.

Par ailleurs l’article 4.52 des BPPV fait référence à la protection des données notamment face aux risques d’incendie et d’inondation pour les données « papier » mais aussi face à la perte de données informatiques (piratage, virus, …) pour les données électroniques.

Il convient donc que l’exploitant et le titulaire d’AMM définissent**des règles d’archivage** papier et/ou électronique, permettant de recevoir/collecter, classer, conserver, se servir des documents et assurer la pérennité de l’information et sa restitution à l’identique, en garantissant l’intégrité, la traçabilité et l’authenticité du document jusqu’à sa potentielle destruction.

Concernant les cas de pharmacovigilance, leur gestion doit être conforme au référentiel de la CNIL. Notamment, des durées de conservation des données à caractère personnel en base active, doivent être définies et être strictement limitées à ce qui est nécessaire pour répondre aux obligations de l’exploitant (cf référentiel de la CNIL relatif aux

traitements de données à caractère personnel mis en œuvre à des fins de gestion des vigilances sanitaires ainsi que celui relatif aux durées de conservation)

Plan de continuité des activités

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 (4.54 BPPV), cela concerne-t-il uniquement la maison-mère ?

L'exploitant, qu'il soit filiale ou maison mère, doit disposer d'un plan de continuité des activités qu'il réalise.

Lorsque l'exploitant n'est pas en charge directement de la mise en place de certaines dispositions mentionnées au point 4.54 (ex. système informatisé au niveau de la maison-mère, l'exploitant étant une filiale), il est cependant nécessaire qu'il dispose des garanties suffisantes sur l'existence et le bon fonctionnement d'un système de continuité des activités critiques.

Concernant les filiales, si certaines activités sont réalisées par la maison mère ou par un sous-traitant, il peut être fait référence au plan de continuité d'activités de la maison mère ou du sous-traitant.

Maitrise des systèmes informatisés

Comment l'exploitant et/ou le titulaire d'AMM s'assure-t-il de la mise en place des dispositions permettant de garantir la maîtrise des systèmes informatisés ?

La base de données (BDD) de pharmacovigilance et tout autre système informatisé critique pour la conduite des activités de PV doivent être validés aux différentes étapes de leur installation jusqu'à leur mise en production et l'état validé doit être maintenu tout au long du cycle de vie de chaque système (cf. GVP module I). Certaines BDD utilisées également pour la réalisation d'activités d'intérêt pour la PV et entrant dans le champ d'autres bonnes pratiques (exemple : gestion documentaire, réclamation qualité, information médicale) peuvent être validées conformément à ces bonnes pratiques (exemple : Annexe 11 « systèmes informatisés » des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)). Ces systèmes informatisés critiques doivent être couverts par un plan de continuité et de reprise d'activité après sinistre et doivent faire l'objet de sauvegardes et de restaurations, ces dernières devant être réalisées et testées régulièrement.

Le RPV doit avoir connaissance de la validation (preuves de validation) et du maintien à l'état validé des systèmes informatisés critiques utilisés pour les activités de pharmacovigilance. Cela peut passer par exemple par l'envoi au RPV d'un courriel d'information post validation de la BD (et/ou maintien à l'état validé et/ou migration de données) et l'accès au résumé du rapport de validation de la BD, ou l'accès au PSMF si suffisamment détaillé et mis à jour régulièrement.

De plus, l'exploitant et/ou le titulaire d'AMM s'assurent de la validation des requêtes qu'ils peuvent être amenés à créer et utiliser, et de la validation des montées de version du dictionnaire MedDRA implémenté dans la BDD de Pharmacovigilance. Ceci comprend une analyse de l'impact de chaque montée de version sur les termes MedDRA déjà codés dans la BDD et les prises d'actions subséquentes.

Enfin, si les données sources sont archivées via la base de données de PV, cette fonctionnalité doit être validée informatiquement (ie : impossibilité de modifier ou supprimer ces données sources).