

**Bonnes pratiques de pharmacovigilance : FAQ sur le chapitre "rôle du titulaire et de l'exploitant "**

La nouvelle version des bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) a été publiée sur le site Internet de l'ANSM le 5 février 2018 (décision du DG de l'ANSM du 2 février 2018). Elles sont applicables depuis la publication.

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

**ORGANISATION DU SYSTEME PV**

1. Est-il possible de préciser l'échéance de désignation d'un responsable de pharmacovigilance (RPV) pour un exploitant n'ayant pas encore de produits sur le marché ?
2. Le RPV doit-il avoir un suppléant ?
3. Un EUQPPV (European qualified person for pharmacovigilance) installé en France peut-il être aussi RPV ?
4. L'article 4.10 des BPPV concerne-t-il uniquement la formation du personnel intervenant dans les activités de pharmacovigilance ?
5. Quand dois-je mettre en place le document spécifique décrivant le système de PV mis en œuvre sur le territoire national ?

**L'OBLIGATION D'ENREGISTREMENT ET DE DECLARATION**

6. La méthode officielle d'imputabilité française doit-elle toujours être utilisée par le titulaire d'AMM et/ou l'exploitant ?
7. L'exploitant doit-il surveiller les sites internet et les réseaux sociaux ?

**GESTION DES SIGNAUX**

8. 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 ?
9. Est-il possible de clarifier la responsabilité du titulaire d'AMM/exploitant en cas d'identification d'un nouveau Signal Urgent de Sécurité (Emerging safety Issues) pouvant entraîner une modification du rapport bénéfice/risque, conformément aux dispositions du module IX des GVP ?

**SYSTEME DE GESTION DES RISQUES**

10. Est-il possible de clarifier les missions du RPV sur le territoire national dans une filiale concernant la réalisation des études de sécurité post-AMM et les mesures de réduction des risques ?

**LES AUTRES OBLIGATIONS DE DECLARATION A L'ANSM**

11. Les erreurs médicamenteuses sans effet indésirable sont-elles à déclarer au Guichet Erreurs médicamenteuses de l'ANSM ?
12. Les abus ou pharmacodépendance de médicaments contenant une substance psychoactive sont-ils à déclarer aux centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) ?
13. Quand et comment faut-il déclarer à l'ANSM une prescription non conforme ?
14. 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 ?

15. Pouvez-vous clarifier l'article 4.46 des BPPV concernant la mise en place d'un « processus de pilotage du système de pharmacovigilance et de son système qualité. » ?

## SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE

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

17. Que signifie la notion « d'auditeur indépendant » ?

## L'ARCHIVAGE

18. 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?

19. 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)?

20. 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 ?

---

## ORGANISATION DU SYSTEME PV

**1. Est-il possible de préciser l'échéance de désignation d'un responsable de pharmacovigilance (RPV) pour un exploitant n'ayant pas encore de produits sur le marché ?**

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).

La désignation d'un RPV doit se faire dès qu'une entreprise exploite un médicament, conformément aux dispositions de l'article R. 5121-164 du code de la santé publique (CSP) : « toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 dispose des services d'une personne de référence en matière de pharmacovigilance.... ».

**2. Le RPV doit-il avoir un suppléant ?**

Il n'existe pas en tant que telle d'exigence de disposer d'un suppléant au RPV dans le code de la santé publique ou les BPPV. En revanche, il est nécessaire de prévoir un système de suppléance du RPV en cas d'absence de celui-ci (Good vigilance practices (GVP) Module I, CSP article R.5121-164, BPPV chapitre 4 point 4.6). Le RPV doit s'assurer que son suppléant dispose 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.

Il n'y a pas d'obligation de communiquer à l'ANSM le nom du remplaçant du RPV en cas d'absence.

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

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

- être médecin ou pharmacien ;
- résider et exercer en France ;
- justifier d'une expérience en matière de PV.

#### 4. L'article 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 réglementaires 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. Il s'agit notamment de manière non limitative du personnel en charge des activités d'information médicale, des réclamations qualité, des essais cliniques, du standard téléphonique, du service client, des ventes, du marketing, des affaires juridiques, des affaires réglementaires, des activités commerciales ou « Business development » et des audits.

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 disposer des preuves de formation au niveau national.

#### 5. Quand dois-je mettre en place le document spécifique 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 spécifique décrivant le système de PV en France » 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.

**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 DECLARATION

#### 6. 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.

#### 7. L'exploitant doit-il surveiller les sites internet et les réseaux sociaux ?

L'exploitant doit surveiller les sites internet et les réseaux sociaux qu'il gère ou dont il est responsable, afin de respecter ses obligations d'enregistrement de données de pharmacovigilance et de déclaration d'effets indésirables le cas échéant.

### GESTION DES SIGNAUX

#### 8. 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 revoir 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 de prescriptions et d'utilisations non-conformes aux autorisations de mise sur le marché (AMM), aux recommandations temporaires d'utilisation (RTU), aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU), aux enregistrements ou aux autorisations d'importation parallèle (AIP), afin de contribuer au bon usage de ses spécialités.

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 cas de signal détecté et validé, l'évaluation du signal pourra être gérée par la maison-mère, le cas échéant.

#### **9. Est-il possible de clarifier la responsabilité du titulaire d'AMM/exploitant en cas d'identification d'un nouveau Signal Urgent de Sécurité (Emerging safety Issues) pouvant entraîner une modification du rapport bénéfice/risque, conformément aux dispositions du module IX des GVP ?**

En cas d'identification par le titulaire d'AMM/exploitant d'un signal urgent de sécurité pouvant entraîner une modification du rapport bénéfice/risque d'une spécialité et nécessitant une communication urgente auprès des patients et des professionnels de la santé (GVP module IX.C.2, BPPV, chapitre 7), il doit :

- le notifier à l'ANSM et à l'EMA s'il s'agit d'un médicament autorisé dans plusieurs États ([P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu](mailto:P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu)), dès que possible et au plus tard dans les 3 jours ouvrables après validation du signal, en détaillant le risque identifié, la ou les sources d'information, les actions planifiées ou prises et fournir l'ensemble de la documentation disponible au moment de la transmission (GVP module VI),
- collaborer avec l'ANSM sur les projets de communication auprès des patients et des professionnels de santé.

### **SYSTEME DE GESTION DES RISQUES**

#### **10. Est-il possible de clarifier les missions du RPV sur le territoire national dans une filiale concernant la réalisation des études de sécurité post-AMM et les mesures de réduction des risques ?**

Le responsable de la pharmacovigilance (RPV) veille sur le territoire national au respect des obligations notamment liées aux actions de réduction des risques et à la mise en place des études de sécurité post-AMM.

Après validation du plan de gestion des risques (PGR) par les autorités compétentes, l'exploitant soumet pour validation, 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). Il veille à la traduction des documents soumis, puis à la mise en place des mesures de réduction du risque sur le territoire national, par exemple la mise à disposition effective des documents de réduction des risques. Enfin, il évalue l'efficacité des mesures de réduction des risques mises en place.

Le RPV veille à la transmission à l'ANSM de toute nouvelle information qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités concernées, 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.

### **LES AUTRES OBLIGATIONS DE DECLARATION A L'ANSM**

#### **11. Les erreurs médicamenteuses sans effet indésirable sont-elles à déclarer au Guichet Erreurs médicamenteuses de l'ANSM ?**

Le titulaire d'AMM/exploitant n'a pas d'obligation à déclarer les erreurs médicamenteuses sans effet indésirable au Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM. Cependant l'ensemble des erreurs médicamenteuses avérées ayant entraîné ou non un effet indésirable doivent être évaluées dans le rapport périodique actualisé de sécurité. Il est important que tout signalement d'erreur ou de risque d'erreur soit pris en compte dans le cadre du suivi de la sécurité d'emploi et de l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Une modification des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (article 4.32 e du chapitre 4) sera prochainement publiée par l'agence.

### **12. Les abus ou pharmacodépendance de médicaments contenant une substance psychoactive sont-ils à déclarer aux centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) ?**

Le titulaire d'AMM/exploitant n'a pas d'obligation à déclarer les abus ou pharmacodépendance de médicaments contenant une substance psychoactive aux centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Ces cas sont à déclarer selon les modalités prévues dans les BPPV chapitre 4 point 4.14, 4.15 et 4.16.

Une modification des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (article 4.32 f du chapitre 4) sera prochainement publiée par l'agence.

### **13. 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.

### **14. 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.

## **SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE**

### **15. Pouvez-vous clarifier l'article 4.46 des BPPV concernant la mise en place d'un « processus de pilotage du système de pharmacovigilance et de son système qualité. » ?**

*Rappel : un système de pharmacovigilance est un système utilisé par une organisation (l'exploitant et/ou le titulaire d'AMM) afin de s'acquitter des tâches et des responsabilités leur incombant en matière de pharmacovigilance et qui vise à surveiller la sécurité des médicaments autorisés et à repérer toute modification de leur rapport bénéfice/risque (Article 1 de la directive 2001/83/CE, module I des GVP, article R. 5121-152 du Code de la santé publique)*

L'exploitant et/ou le titulaire d'AMM doit piloter le système de PV, c'est-à-dire suivre sa performance et son efficacité et vérifier qu'il répond aux objectifs définis (voir ci-dessous (\*)).

Pour cela il doit déterminer et décrire son processus de surveillance de la performance et de l'efficacité du système de PV et du système qualité et mettre en œuvre des **indicateurs de performance et d'efficacité** des processus.

Le processus de surveillance de la performance et de l'efficacité du système de pharmacovigilance inclut notamment :

- Les revues du système par le management ;
- Les audits ;
- La surveillance de la conformité du système notamment à la réglementation et aux procédures ;
- Les inspections ;
- L'évaluation de l'efficacité des actions menées pour réduire les risques des médicaments et promouvoir le bon usage.
- 

(\* ) Le système de pharmacovigilance doit répondre à des objectifs qualité qui comprennent, d'une part, ceux propres à l'organisme et, d'autre part, ceux plus généraux, listés ci-après (cf. également le §I.B.4 du module I des GVP) :

- se conformer aux exigences réglementaires et législatives pour les tâches et les responsabilités de pharmacovigilance ;

- *prévenir les préjudices causés par les effets indésirables chez l'homme découlant de l'utilisation de médicaments conformément ou non à l'AMM ou d'une exposition professionnelle ;*
- *promouvoir l'utilisation sûre et efficace des médicaments, en particulier en fournissant des informations en temps opportun sur la sécurité des médicaments pour les patients, les professionnels de santé et le public ;*
- *et contribuer à la protection des patients et à la santé publique.*

#### **16. 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 :

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

Lorsque l'exploitant est la filiale française d'un groupe européen ou international, il doit auditer :

- Les processus internes de PV et en interface avec la PV (l'exploitant peut faire référence à un audit de ses processus réalisé par la maison-mère) ;
- Les prestataires de service avec lesquels elle est sous contrat ;
- Les partenaires de PV avec lesquels l'exploitant aurait signé un contrat au niveau national.

Pour les deux points ci-dessus : si l'audit est réalisé par la maison-mère mais que le contrat 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.

#### **17. Que signifie la notion « d'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.

### **L'ARCHIVAGE**

#### **18. 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 aux documents en lien avec les cas de pharmacovigilance (données sources) mais aussi à tous les documents en lien avec les activités de pharmacovigilance.

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.

#### **19. 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.

## **20. 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. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) LD11 point 4). Ils doivent également faire l'objet de sauvegardes et de restaurations, ces dernières devant être réalisées et testées régulièrement (cf. BPF LD11 point 7). Ces systèmes informatisés critiques doivent être couverts par un plan de continuité et de reprise d'activité après sinistre.

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.

Pour exemple, l'exploitant et/ou le titulaire d'AMM s'assurent de la validation des requêtes qu'ils peuvent être conduits 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.