

Le Journal Officiel

Lois et Décrets

Ministère des solidarités, de la santé et de la famille

Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance

NOR : SANP0521624A

Le ministre des solidarités de la santé et de la famille,
Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5121-20 (13°) et R. 5121-150 à R. 5121-180 ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Arrête :

Article 1 - Les bonnes pratiques de pharmacovigilance prévues à l'article R. 5121-179 du code de la santé publique, auxquelles sont soumis les intervenants du système national de pharmacovigilance mentionnés à l'article R. 5121-154, sont décrites en annexe au présent arrêté.

Article 2 - Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, le directeur général de la santé et le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 28 avril 2005.

Philippe Douste-Blazy

ANNEXE

INTRODUCTION

La présente annexe est rédigée en application des articles R. 5121-150 à R. 5121-180 du code de la santé publique, tels qu'issus en dernier lieu du décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance (JO du 31 janvier 2004) et du décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code (JO du 8 août 2004). La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable, laquelle comporte en particulier l'identification, l'évaluation et la prévention du risque résultant de l'utilisation des produits à finalité sanitaire à usage humain (voir ci-après le champ d'application de la pharmacovigilance).

Cette activité de veille sanitaire s'exerce notamment sur tous les médicaments bénéficiant d'une

autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) ou d'une autorisation de mise sur le marché communautaire délivrée par la Commission européenne ainsi que sur les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Le système national de pharmacovigilance repose sur :

- un réseau de trente et un centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur l'ensemble du territoire afin de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé ;
- en cas d'enquête, l'analyse conjointe des données recueillies par le réseau des CRPV et les établissements pharmaceutiques concernés ;
- l'emploi d'une méthode d'imputabilité commune imposant de facto un contrôle de qualité des informations recueillies ;
- la centralisation et l'évaluation de l'ensemble des informations sur le risque médicamenteux par le comité technique et la Commission nationale de pharmacovigilance, afin de donner un avis au directeur général de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre, pour informer sur le risque de survenue d'effets indésirables liés au(x) médicament(s), pour prévenir ce risque ou pour en diminuer la gravité.

La pharmacovigilance s'implique fortement dans la gestion de la iatrogénie médicamenteuse, en prenant en compte l'ensemble des risques médicamenteux tant dans le cadre de l'utilisation normale du médicament que dans celui du mésusage ou de l'abus de médicament. Elle contribue au bon usage du médicament.

La pharmacovigilance a désormais une dimension européenne. Le système européen de pharmacovigilance a évolué vers un système permettant l'évaluation et la gestion d'un problème de pharmacovigilance survenant sur le territoire communautaire. Une collaboration internationale est par ailleurs établie avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et d'autres autorités de santé (Etats-Unis, Japon,...).

La présente annexe résulte d'une collaboration entre l'AFSSAPS, les CRPV, les représentants de l'industrie pharmaceutique et les professionnels de santé.

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance définissent la manière dont les professionnels de santé, les autorités sanitaires et le responsable de la mise sur le marché d'un médicament doivent remplir leurs obligations. Elles doivent être prises en compte dans le cas de la mise en place d'un système d'assurance de qualité, le cas échéant en liaison avec les dispositions pertinentes des lignes directrices publiées par la Commission des Communautés européennes dans le volume 9 « Pharmacovigilance des médicaments à usage humain et vétérinaire » de la réglementation des médicaments dans la Communauté européenne.

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 ;

- 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 dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou dans 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 ;
- produit officinal divisé : toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparé à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisé soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur ;
- 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) ;
- produit de thérapie cellulaire lorsqu'il est soumis à autorisation de mise sur le marché : produit biologique à effet thérapeutique issu de préparations de cellules vivantes humaines et animales visé à l'article L. 1261-2, alinéa 2, du code de la santé publique ;
- 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 Etat 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 ;
- 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 ;
- produit stable préparé à partir du sang et de ses composants, qui constitue un médicament dérivé du

sang ;

- insecticide et acaricide destiné à être appliqué sur l'homme ;

- produits contraceptifs.

(Art. L. 1211-1, L. 1261-2, L. 5111-1, alinéa 2, L. 5111-2, L. 5121-1 à L. 5121-3 et L. 5136-1 du code de la santé publique.)

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

Chapitre 1er

Glossaire

Les définitions ci-après s'appliquent aux termes tels qu'utilisés dans la section 13 du chapitre 1er du titre II du livre Ier de la partie V du code de la santé publique et dans la présente annexe. Ces termes peuvent avoir d'autres significations dans d'autres contextes.

Abus

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

L'abus de médicament est une donnée dont le système de pharmacovigilance doit tenir compte dans la mesure où il a une incidence sur l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament.

L'abus de médicaments ne contenant pas de substances psychoactives doit faire l'objet d'une déclaration au système de pharmacovigilance.

Historiquement, l'abus de substances psychoactives a été défini spécifiquement (art. R. 5132-97) et fait l'objet d'une déclaration au système d'évaluation de la pharmacodépendance, également géré à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (R. 5132-99 et R. 5132-100). Aussi pour les médicaments psychoactifs, la déclaration au système d'évaluation de la pharmacodépendance de l'agence alimentera le système de pharmacovigilance de l'agence, grâce aux procédures d'échanges existant entre eux, permettant de s'assurer que les informations communiquées spécifiquement dans l'un seront portées à la connaissance de l'autre.

Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)

Cette agence, dont le siège est situé à Londres et qui fonctionne depuis le 1er janvier 1995, est chargée de coordonner les ressources scientifiques mises à disposition par les autorités compétentes des Etats membres (dispositif d'évaluation externe), en vue de fournir à ces derniers, ainsi qu'à la Commission européenne, les meilleurs avis scientifiques possibles sur toute question d'autorisation (qualité, efficacité et sécurité) et de surveillance des médicaments de la Communauté européenne, qui lui est soumise conformément aux dispositions de la réglementation communautaire.

Ses avis portant sur l'évaluation des médicaments à usage humain sont préparés par le comité des médicaments à usage humain et sont, le cas échéant, transmis à la Commission européenne afin qu'elle adopte une décision contraignante pour les Etats membres.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)

Etablissement public de l'Etat à caractère administratif, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé, qui s'est substitué à l'Agence du médicament en 1999. Son champ de compétence est cependant plus large que celui de l'ancienne Agence du médicament puisqu'il s'étend à l'ensemble des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme, y compris les produits à finalité cosmétique.

Pour ces produits, l'AFSSAPS assure quatre missions principales :

- l'évaluation scientifique ;
- le contrôle (y compris en matière de publicité) ;
- l'inspection ;
- l'information des professionnels de santé et du public.

Elle dispose également d'un pouvoir de police sanitaire (ensemble des moyens juridiques et matériels ayant pour but d'assurer la sécurité sanitaire).

L'agence organise et coordonne la mise en oeuvre des systèmes de vigilance relatifs aux produits de santé, en particulier par le recueil et l'évaluation des informations concernant les effets indésirables ou inattendus liés à l'utilisation de ces produits et assure la fonction d'alerte sanitaire en cas de risque pour la santé publique.

(Art. L. 5311-1 et suivants et R. 5121-1 et suivants du code de la santé publique.)

Alerte

Caractère inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif, des observations d'effets indésirables notifiés à une structure de pharmacovigilance, ou publiés, informant d'un danger possible lié à l'utilisation d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse.

Dans les établissements de santé, ce terme est également utilisé pour identifier les informations, recommandations ou messages en provenance des autorités sanitaires.

Autorisation de mise sur le marché délivrée selon une procédure européenne (procédure centralisée et procédure de reconnaissance mutuelle)

Il existe deux types de procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) : la procédure centralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle.

Procédure centralisée

La demande d'AMM est adressée à l'Agence européenne des médicaments par une personne établie

dans la Communauté européenne. Après évaluation effectuée par le comité des médicaments à usage humain, la Commission européenne octroie au demandeur une AMM unique (mêmes résumé des caractéristiques du produit, notice, étiquetage), valable dans tous les Etats membres de la Communauté européenne où le produit peut dès lors être commercialisé.

L'AMM ainsi délivrée est contraignante dans tous les Etats membres et confère les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités sanitaires nationales de ceux-ci. Cette procédure est obligatoire pour les médicaments de haute technologie, issus de trois procédés biotechnologiques (cités dans la partie A de l'annexe du règlement [CEE] n° 2309/93 du 22 juillet 1993) et facultative pour les médicaments qualifiés d'« innovants » (cités à la partie B).

Procédure de reconnaissance mutuelle

Il s'agit d'une procédure basée sur la reconnaissance, par les autorités nationales des Etats membres de la Communauté européenne désignés par le demandeur, d'une première AMM délivrée par un Etat membre dit « Etat de référence ».

Le recours à cette procédure est obligatoire dès lors que la commercialisation d'une spécialité est envisagée dans au moins deux Etats membres de la Communauté européenne, à l'exception :

- des spécialités devant obligatoirement faire l'objet d'une procédure centralisée ;
- des spécialités pour lesquelles le demandeur a déjà eu recours à titre optionnel à la procédure centralisée ;
- des médicaments homéopathiques.

Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, les AMM sont délivrées par les autorités nationales compétentes (en France, par l'AFSSAPS) et seuls les résumés des caractéristiques du produit sont harmonisés.

Autorisation temporaire d'utilisation

Le régime national de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permet, à titre exceptionnel et dans un souci de santé publique, aux patients d'accéder à de nouveaux traitements avant leur mise sur le marché pour traiter des maladies graves ou rares lorsque :

- l'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées ;
- il n'existe pas d'alternative thérapeutique ;
- l'inclusion dans les essais cliniques n'est pas possible.

On distingue l'ATU dite de cohorte et l'ATU nominative, toutes deux délivrées par le directeur général de l'AFSSAPS.

ATU de cohorte

L'ATU de cohorte concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées, au vu d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché et pour lesquels la demande d'autorisation de mise sur le marché a été ou va être déposée.

Elle est octroyée au titulaire des droits d'exploitation pour une durée d'un an, après avis de la Commission d'autorisation de mise sur le marché. Les médicaments faisant l'objet d'une telle autorisation sont soumis à une ou plusieurs des catégories de prescription restreinte.

(Art. L. 5121-12 [a] du code de la santé publique.)

ATU nominative

L'ATU nominative concerne des médicaments prescrits à des malades nommément désignés, sous la responsabilité d'un médecin hospitalier, dès lors que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et qu'ils sont susceptibles de présenter un réel bénéfice pour la santé des patients.

(Art. L. 5121-12 [b] du code de la santé publique.)

Base européenne de pharmacovigilance

Base de données, située à l'Agence européenne des médicaments, qui regroupe les observations d'effets indésirables concernant les médicaments autorisés au sein de la Communauté européenne transmises de manière électronique par les Etats membres et les établissements pharmaceutiques.

Toutes les observations d'effets indésirables graves de médicaments enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance seront à terme intégrées dans la base européenne de pharmacovigilance.

Base nationale de pharmacovigilance

Base de données située à l'AFSSAPS qui regroupe les observations d'effets indésirables notifiés par les professionnels de santé saisies par les CRPV après évaluation, validation et imputation.

Centre régional de pharmacovigilance (CRPV)

Structure de pharmacovigilance placée au sein d'un service ou d'un département de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique d'un centre hospitalier universitaire. Les CRPV participent à l'organisation officielle et décentralisée de la pharmacovigilance. Ils sont agréés par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cet arrêté détermine le territoire d'intervention du CRPV. Il existe à ce jour 31 CRPV répartis sur l'ensemble du territoire français. Par ailleurs, une convention conclue entre le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et les établissements de santé où sont agréés les CRPV fixe leurs modalités de fonctionnement.

La liste des CRPV (coordonnées et territoire géographique d'intervention) est disponible sur le site internet de l'agence (www.afssaps.sante.fr) et au chapitre 9 de la présente annexe.

(Art. R. 5121-167 à R. 5121-169 du code de la santé publique.)

*Comité des médicaments à usage humain
(Committee for Medicinal Products for Human Use)*

Instance scientifique, constituée de membres nommés par chaque Etat membre de la Communauté européenne, qui relève de l'agence européenne des médicaments. Ce comité est notamment chargé de préparer l'avis scientifique sur les dossiers soumis à l'agence et de faciliter l'adoption par les Etats membres de recommandations communes concernant l'autorisation de mise sur le marché et l'évaluation du risque des médicaments à usage humain.

Comité technique de pharmacovigilance

Constitué des membres de droit de la Commission nationale de pharmacovigilance et d'un représentant de chacun des CRPV et présidé par le président (ou, en son absence, par le vice-président) de la Commission nationale de pharmacovigilance, il est chargé notamment de :

- préparer les travaux de la Commission nationale de pharmacovigilance ;
- coordonner le recueil des données sur les effets indésirables des médicaments ou produits et de les évaluer ;
- proposer, coordonner, recenser et évaluer les enquêtes et travaux.

(Art. R. 5121-164 du code de la santé publique.)

Commission nationale de pharmacovigilance

Instance consultative siégeant auprès de l'AFSSAPS, chargée d'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150 et de donner un avis au directeur général de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre pour faire cesser, prévenir ou réduire les risques liés à l'utilisation d'un médicament ou produit. Elle est composée de six membres de droit et de trente-trois membres nommés par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans. Le rôle de la commission est détaillée au chapitre 4 de la présente annexe.

(Art. R. 5121-159 et suivants du code de la santé publique.)

Confidentialité

Toute donnée à caractère personnel (identité, élément de la vie privée, etc.) ou médical permettant d'identifier la personne pour laquelle un effet indésirable a été notifié à une structure de pharmacovigilance doit être traitée de façon à rester secrète.

Toute personne travaillant dans une structure de pharmacovigilance est tenue au respect du secret médical (identité des personnes, données médicales, etc.), ainsi qu'au respect du secret professionnel pour toute information qu'elle peut être amenée à apprendre dans le cadre de son travail (rapport d'expertise, secret industriel, etc.).

La transmission éventuelle de cas de pharmacovigilance en dehors de la structure ayant reçu la notification originale (autorités de santé, etc.) doit respecter le secret médical (y compris l'identité du

notificateur) par tout moyen approprié.

Demande de renseignement

Question posée à une structure de pharmacovigilance par toute personne intéressée, le plus souvent un professionnel de santé.

La question portant sur un médicament ou produit peut être d'ordre général, mais également concerner une aide à la prescription, un conseil thérapeutique (y compris au cours de la grossesse, de l'allaitement ou pour des interactions médicamenteuses) ou la survenue d'un possible effet indésirable chez une personne. Dans ce dernier cas, s'il y a lieu, un suivi de la demande de renseignement est fait afin de constituer un dossier de pharmacovigilance qui, une fois complété, deviendra une notification.

Document source

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

- rapport de conversation téléphonique, 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.

Effet indésirable

Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

(Art. R. 5121-153 du code de la santé publique.)

Effet indésirable grave

Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

(Art. R. 5121-153 du code de la santé publique.)

Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire.

Toute manifestation clinique grave résultant d'un surdosage accidentel ou volontaire doit faire l'objet

d'une déclaration au titre des effets indésirables graves.

Effet indésirable inattendu

Effet indésirable dont la nature, la sévérité/intensité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21.

En pratique, le terme d'effet nouveau est parfois utilisé comme synonyme d'effet indésirable inattendu.

Enquête de pharmacovigilance

Travail d'évaluation, réalisé à la demande des autorités compétentes par un CRPV, en collaboration avec la personne responsable de la pharmacovigilance de l'entreprise ou organisme exploitant le médicament ou produit concerné, chaque fois qu'il existe des raisons de penser qu'un risque médicamenteux doit être évalué ou réévalué. Il existe deux types d'« enquêtes » :

- le suivi de pharmacovigilance, réalisé dans le but d'effectuer une surveillance particulière du profil de tolérance du médicament ou produit dès sa mise sur le marché, pendant les premières années, voire pendant toute la durée de sa commercialisation ;
- l'enquête de pharmacovigilance, réalisée dans le but de réévaluer le risque d'un médicament ou produit à la suite d'une alerte.

Etude de sécurité après autorisation de mise sur le marché

Etude pharmaco-épidémiologique ou essai clinique effectués conformément aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier ou de quantifier un risque relatif à la sécurité d'emploi d'un médicament autorisé.

Evénement indésirable

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicament(s).

Fiche de pharmacovigilance (formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit)

Fiche destinée aux professionnels de santé permettant de recueillir les données nécessaires à la constitution d'un dossier de pharmacovigilance. Les informations recueillies concernent le patient (sexe, âge, date de naissance, poids, taille, département de résidence, antécédents, etc.), les médicaments pris (dénomination, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication etc.), l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution, etc.) et le notificateur (nom, adresse, profession, etc.). Ce formulaire doit, le cas échéant, être accompagné de copies de comptes rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examen complémentaires.

Le modèle de formulaire homologué sous le numéro [CERFA 10011*01](#) est disponible sur le site

internet : www.afssaps.sante.fr ou auprès des centres régionaux de pharmacovigilance.

Imputabilité

Analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population.

Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche d'imputation, à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elles servent également à améliorer la qualité des données, un cas ne pouvant être imputé que si l'on dispose de suffisamment d'informations.

La méthode officielle française est d'utilisation obligatoire en France (Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n° 84/50, 24 janvier 1985). Elle combine trois critères « chronologiques » et trois critères « sémiologiques » et est accompagnée d'un score bibliographique.

Information de pharmacovigilance aux professionnels de santé

Information portant sur la sécurité d'emploi d'un ou de plusieurs médicaments (voire d'une classe thérapeutique) qui nécessite d'être communiquée rapidement et directement aux professionnels de santé. Elle peut être mise en oeuvre sur l'initiative de l'entreprise qui exploite le médicament ou produit ou à celle de l'AFSSAPS.

Le contenu et le plan de communication de cette information sont rédigés en concertation entre l'AFSSAPS et l'entreprise ou organisme exploitant le médicament ou produit et sont toujours validés préalablement par le directeur général de l'AFSSAPS, notamment quand il est nécessaire de :

- mettre en place des actions de police administrative ;
- proposer des recommandations thérapeutiques pour le traitement des effets indésirables ;
- modifier l'utilisation du médicament ou produit et les pratiques médicales ;
- informer sur une augmentation subite du nombre des effets indésirables alors que les données sont encore insuffisantes à ce stade pour mettre en oeuvre une action ou informer sur une suspicion de risque évalué ;
- communiquer à la suite de la diffusion d'informations par les médias.

Cette information ne doit contenir aucune mention ayant un caractère publicitaire ou commercial.

En pratique, elle peut être adressée aux professionnels de santé sous forme de courrier par l'AFSSAPS ou par l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament ou produit, à condition de faire apparaître qu'elle a été validée par l'AFSSAPS. Elle est consultable sur le site de l'AFSSAPS (www.afssaps.sante.fr) et, le cas échéant, assortie d'un communiqué de presse.

Intensité de l'effet indésirable

Importance et retentissement d'un effet indésirable sur la vie quotidienne d'un patient. L'intensité d'un

effet peut s'apprécier selon trois degrés :

- faible : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient ;
- moyen : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient ;
- fort : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient.

Mésusage

Utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21.

Dans le cadre des bonnes pratiques de pharmacovigilance, le mésusage s'entend plus largement comme :

- l'usage inapproprié par rapport aux données de référence, survenant au cours de la chaîne de soins et exposant un patient donné à un risque avéré ou potentiel, sans bénéfice corrélatif ;
- l'usage dans des conditions normales d'utilisation en dehors des indications autorisées.

Sont notamment considérées comme des données de référence le résumé des caractéristiques du produit (RCP), les recommandations de bonnes pratiques de l'AFSSAPS et de la Haute Autorité de santé, les conférences de consensus, les fiches de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR), les fiches de transparence, les recommandations médicales opposables (RMO) et la littérature.

On entend par la « chaîne de soins » l'ensemble du circuit du médicament, prescription, préparation, dispensation, administration, surveillance, concernant tous les acteurs de santé, le patient et leur environnement.

Notice

Document d'information accompagnant le médicament et destiné à l'utilisateur. La notice est établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit et comporte les indications mentionnées à l'article R. 5121-149 du code de la santé publique.

Notification/déclaration

Transmission de l'effet indésirable présumé d'un médicament ou produit à une structure de pharmacovigilance ou à l'AFSSAPS.

Elle doit comporter au minimum quatre éléments : un notificateur ou déclarant identifiable, un patient identifiable, la dénomination du (des) médicament(s) ou produit(s) suspect(s) et la mention d'un ou des effets suspects. Ces quatre éléments sont complétés par toute donnée utile et pertinente (voir fiche de pharmacovigilance).

Lorsque la notification émane d'un professionnel de santé non prescripteur, des informations complémentaires peuvent être recherchées auprès du prescripteur ou du médecin traitant.

Il est recommandé que la notification soit confirmée par écrit par le notificateur ou établie à partir des éléments originaux du dossier clinique.

Dans le cas particulier où le signalement émane d'un patient, la structure de pharmacovigilance doit inciter le patient à se retourner vers un professionnel de santé, de préférence celui qui l'a pris en charge, car les faits doivent être confirmés par un professionnel de santé.

Pharmacien responsable

Personne qui organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques, dont la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots.
(Art. R. 5124-36 du code de la santé publique.)

Pharmacovigilance

Ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré.

La pharmacovigilance englobe la prévention, l'identification, l'évaluation et la correction du risque médicamenteux potentiel ou avéré (iatrogénie médicamenteuse). Elle s'attache notamment à évaluer les facteurs évitables du risque médicamenteux.

Professionnel de santé

Sont concernés par l'obligation de notification des effets indésirables graves ou inattendus les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens. Mais tout autre professionnel de santé (infirmier[ère], kinésithérapeute, etc.) souhaitant participer au système de pharmacovigilance peut également le notifier au centre régional de pharmacovigilance.

Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (Periodic Safety Update Report ou PSUR)

Rapport rédigé et transmis par l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament ou produit à l'AFSSAPS, ayant pour objectif :

1. D'évaluer le suivi du profil de sécurité d'emploi d'un médicament ou produit, au regard des connaissances acquises et de l'information disponible ;
2. D'envisager, si nécessaire, une modification de l'information sur le médicament ou produit, voire une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Ce document contient une mise à jour des données de pharmacovigilance recueillies dans le monde pendant la période considérée. Il est transmis immédiatement sur demande de l'AFSSAPS et/ou selon une périodicité définie après l'enregistrement du médicament ou produit (voir art. R. 5121-173 et R. 5121-176 du code de la santé publique).

En pratique, il comporte une synthèse de l'ensemble des données de pharmacovigilance dont l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament ou produit a eu connaissance ainsi que toute information utile à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi de ce médicament ou produit. Cette synthèse est accompagnée d'une évaluation scientifique de ces risques et bénéfices.

Responsable de la mise sur le marché/exploitant

Personne physique ou morale responsable de la mise à disposition, à titre onéreux ou à titre gratuit, d'un médicament ou d'un produit. En pratique, il peut s'agir soit du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit d'un exploitant distinct du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas, aux termes de l'article R. 5124-2, une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit.

Responsable de pharmacovigilance

Responsable d'un CRPV ou personne, nommément désignée par l'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou produit, pour prendre en charge et coordonner les activités de pharmacovigilance.

(Art. R. 5121-169 et R. 5121-178 du code de la santé publique.)

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Résumé standard pour tout produit ayant une autorisation de mise sur le marché. Il correspond à l'information destinée aux professionnels de santé.

(Art. R. 5121-23 et R. 5121-24 du code de la santé publique.)

Sévérité

(Voir Intensité.)

Structure de pharmacovigilance

Terme désignant soit un CRPV, soit le service géré par la personne responsable de la pharmacovigilance d'une entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit.

Suivi de grossesse

Recueil des éléments évolutifs concernant le déroulement de la grossesse et son issue, suite à une demande de renseignement sur l'éventuel risque (préconceptionnel, embryonnaire, foetal, néonatal ou à plus long terme pour l'enfant) lié à une exposition à un médicament pris avant ou pendant la grossesse.

Suivi de pharmacovigilance

(Voir Enquête de pharmacovigilance.)

Chapitre 2

Rôle des professionnels de santé

1. Déclarer le plus rapidement possible au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) tout effet indésirable grave ou tout effet indésirable inattendu susceptible d'être dû à un ou plusieurs médicaments ou produits, y compris lorsqu'il est la conséquence d'un abus ou d'un mésusage. Lorsque le médicament contient des substances psychoactives, la déclaration doit être effectuée auprès du système national de pharmacodépendance (voir supra dans Glossaire, à l'entrée Abus).

La déclaration est obligatoire, quel que soit leur mode d'exercice, pour les médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes, ainsi que pour les pharmaciens pour les médicaments ou produits qu'ils ont délivrés. Tout autre professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le CRPV.

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...) ;
- tout effet qu'ils jugent pertinent de déclarer.

Ces déclarations doivent être systématiquement adressées au CRPV, de préférence à celui dont le professionnel de santé dépend géographiquement.

Le professionnel de santé peut également informer la personne chargée de la pharmacovigilance du responsable de la mise sur le marché.

Une déclaration doit comporter au minimum :

- un notificateur et un patient identifiables ;
- la dénomination du ou des médicaments ou produits suspectés ;
- la nature du ou des effets suspectés.

2. Mettre à disposition du CRPV toutes informations utiles à l'évaluation de l'effet indésirable suspecté ou au suivi des grossesses exposées. Il est recommandé de transmettre ces informations par écrit ou au moyen de la fiche de pharmacovigilance.

3. Conserver tous les documents sources relatifs à la notification et informer les patients, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée, des déclarations les concernant et de leur droit d'accès.

4. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes ou d'études particulières (notamment de pharmacovigilance, sur la sécurité après autorisation de mise sur le

marché, de pharmaco-épidémiologie ou d'iatrogénie).

5. Se tenir informés et tenir compte dans la pratique professionnelle des données de sécurité des médicaments qu'ils prescrivent, dispensent ou administrent.

6. Respecter les bonnes pratiques de publication (voir chapitre 8).

7. Tout établissement de santé, notamment les structures de gestion de risques et/ou de coordination des vigilances, doit s'assurer que les effets indésirables graves ou les effets indésirables inattendus dont il a connaissance ont fait l'objet d'une déclaration au CRPV.

Chapitre 3

Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé Préambule

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en vertu des missions qui lui sont dévolues, veille à la sécurité d'emploi des médicaments ou produits et contribue à leur bon usage, dans le cadre de la protection de la santé publique et de l'information des professionnels de la santé.

Elle assure la mise en oeuvre du système national de pharmacovigilance, 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 (voir Champ d'application de la pharmacovigilance).

Elle participe aux décisions et à l'élaboration des textes réglementaires nationaux, communautaires et internationaux concernant la pharmacovigilance.

Ces missions sont assurées, conformément aux réglementations nationales et communautaires en vigueur, par l'AFSSAPS, notamment par l'unité de pharmacovigilance. Cette unité est chargée de coordonner l'activité des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et d'assurer le secrétariat du comité technique et de la Commission nationale de pharmacovigilance. Elle est destinataire des déclarations et des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance transmis par les responsables de la mise sur le marché des médicaments ou produits ainsi que de toutes informations sur le risque médicamenteux émanant des autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'Accord sur l'Espace économique européen, de l'Agence européenne des médicaments ou d'un pays tiers.

Organisation

Il incombe à l'AFSSAPS :

1. De se doter de moyens adaptés pour surveiller la sécurité d'emploi des médicaments en particulier lorsqu'ils sont nouveaux, en mettant en place un suivi avec l'ensemble des partenaires et en informant régulièrement et utilement les professionnels de santé ;

2. D'assurer les moyens nécessaires aux CRPV pour qu'ils puissent remplir l'ensemble de leurs missions ;

3. D'établir des liens avec les autres vigilances et leurs réseaux, en particulier avec les systèmes nationaux de pharmacovigilance vétérinaire, de toxicovigilance et d'évaluation de la pharmacodépendance.

Mission de veille sanitaire et d'alerte

Il incombe à l'AFSSAPS :

4. a) De centraliser toute information sur les effets indésirables présumés des médicaments ou produits, quelle qu'en soit la source, émanant notamment :

- des CRPV ;
- des responsables de la mise sur le marché des médicaments ou produits ;
- de l'Agence européenne des médicaments, des autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'Accord sur l'Espace économique européen (1) ;
- de l'Organisation mondiale de la santé (OMS),

et de s'assurer que toute information sur les effets indésirables présumés des médicaments qui lui est transmise est prise en compte par le système national de pharmacovigilance ;

b) D'évaluer ces informations, en ayant recours notamment à toutes les compétences nécessaires, et promouvoir toute évaluation permettant de progresser dans la connaissance des effets indésirables.

c) D'analyser les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance pour vérifier la cohérence de leurs conclusions ;

5. De veiller à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenue sur le territoire français soit communiquée à l'Agence européenne des médicaments au moyen de la base de données européenne de pharmacovigilance. L'AFSSAPS informe également les responsables de la mise sur le marché concernés des effets indésirables graves susceptibles d'être dus à leurs médicaments, conformément aux dispositions de l'article R. 5121-157 du code de la santé publique ;

6. De promouvoir les études sur la sécurité après autorisation de mise sur le marché ainsi que toute autre étude permettant d'améliorer la connaissance et de prévenir la survenue des effets indésirables. Disposer des résultats d'études de pharmacovigilance réalisées par le responsable de la mise sur le marché ;

7. D'apprécier l'opportunité de toute demande d'ouverture d'enquête émanant du comité technique ou de la Commission nationale de pharmacovigilance, du comité des médicaments à usage humain ou de toute autre autorité compétente, et de prendre toute mesure nécessaire pour la réalisation de cette enquête ; de communiquer, dans les plus brefs délais, toute information utile au CRPV chargé de l'enquête et qu'elle a désigné ;

8. De prendre les mesures qui s'imposent en matière de santé publique au vu des avis émis par les commissions consultatives compétentes, en informer le ministre chargé de la santé et s'assurer de leur application ;

9. De transmettre dans les meilleurs délais toute mesure envisagée en matière de pharmacovigilance :
- aux autres commissions consultatives concernées par le médicament ou produit à usage humain ;

- aux responsables de la mise sur le marché des médicaments ou produits ;
- aux CRPV ;
- aux professionnels de santé, si nécessaire en concertation avec le responsable de la mise sur le marché des médicaments ou produits ;
- aux instances communautaires et internationales ;
- aux patients et/ou associations de patients si nécessaire.

(1) L'Espace économique européen comprend les Etats membres de la Communauté européenne ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège.

Respect des obligations en matière de pharmacovigilance

Il incombe à l'AFSSAPS :

10. De veiller au respect de la mise en conformité avec la réglementation en vigueur des procédures de fonctionnement relative à la pharmacovigilance au sein des CRPV et des responsables de la mise sur le marché et de prendre les mesures qui s'imposent en cas de non-respect ;

De garantir la qualité du système de pharmacovigilance par le respect de procédures opératoires au niveau de chaque acteur concerné ;

11. De vérifier la conformité des actions menées en matière de pharmacovigilance par les entreprises ou organismes exploitant les médicaments ou produits, notamment en ce qui concerne les déclarations, au regard de la réglementation en vigueur, et, le cas échéant, en tenant compte des lignes directrices publiées dans le volume 9 de la réglementation des médicaments dans la Communauté européenne ;

12. De veiller à ce que le recueil des données soit conforme aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Pharmacovigilance européenne

Il revient à l'AFSSAPS :

13. De participer aux groupes de travail européen compétents en matière de pharmacovigilance, notamment au groupe de travail de pharmacovigilance du comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments et d'assurer les liens entre les acteurs de la pharmacovigilance au niveau national et la Communauté européenne ;

14. De participer en tant que rapporteur/corapporteur ou destinataire au sein du comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments à l'évaluation de la sécurité l'emploi des médicaments ou produits faisant l'objet d'une saisine communautaire ou d'une demande d'AMM via une procédure européenne, à la mise en place de programmes de gestion de risques pour identifier et prévenir le risque d'effet indésirable lors de la mise sur le marché ;

15. De transmettre en cas de nécessité toute information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques d'un médicament ou produit à l'Agence européenne des médicaments et

aux autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen.

Formation, information et communication

Il appartient à l'AFSSAPS :

16. De rappeler aux professionnels de santé leur rôle en tant qu'acteurs de santé ;

17. De promouvoir l'information, la formation (universitaire, formation médicale continue) la prévention en pharmacovigilance et de promouvoir la pharmacovigilance auprès des institutions (santé, éducation nationale...) ;

18. De participer à la communication en matière de pharmacovigilance en liaison avec les professionnels de santé, les autres institutions, la presse professionnelle ou grand public ainsi qu'avec des associations agréées de personnes malades et d'usagers du système de santé.

Chapitre 4

Rôle de la Commission nationale de pharmacovigilance

La Commission nationale de pharmacovigilance est une instance consultative siégeant tous les deux mois à l'AFSSAPS. Cependant, en cas de nécessité, elle peut se réunir en session extraordinaire. Son secrétariat est en pratique assuré par l'unité de pharmacovigilance de l'AFSSAPS.

Missions

La commission est chargée d'évaluer les informations relatives aux effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique et de donner un avis au directeur général de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre pour prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation d'un médicament ou produit, ainsi que de lui proposer les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance.

Le ministre chargé de la santé peut saisir la Commission nationale de pharmacovigilance pour recueillir son avis sur toute question ayant trait à son domaine de compétence.

Composition

La composition de la commission a été arrêtée de façon que soient représentées l'ensemble des disciplines susceptibles d'être concernées par la pharmacovigilance.

Elle comprend :

- six membres de droit : les directeurs généraux de la santé, de l'AFSSAPS, de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, le président de la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire et le président de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, ou leurs représentants ;

- trente-trois membres nommés par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans. Il s'agit de cliniciens, de toxicologues, de pharmacologues, de pharmaciens, de personnalités compétentes en pharmaco-épidémiologie, ainsi que de représentants des associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, des associations de consommateurs, de l'industrie pharmaceutique et du comité technique de toxicovigilance.

Trente-trois suppléants sont désignés dans les mêmes conditions que les membres titulaires. Ils remplacent ces derniers en cas d'empêchement et leur succèdent s'il se produit une vacance en cours de mandat, pour la durée du mandat restant à courir.

Le président et le vice-président sont désignés par le ministre chargé de la santé parmi les membres de la commission. Le vice-président supplée le président en cas d'empêchement.

Fonctionnement

Sauf cas d'urgence, la commission se prononce sur les conclusions des dossiers préparés par le comité technique, notamment les enquêtes de pharmacovigilance. Elle a la faculté d'entendre toute personne qualifiée afin de bénéficier d'une expérience et d'une compétence utiles à l'instruction des dossiers qui lui sont soumis pour avis. En pratique, après avoir entendu le rapporteur du dossier et les représentants des entreprises ou organismes concernés, la commission délibère et rend un avis sur les mesures à prendre pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments ou produits (*voir chapitre 7 : Procédure d'enquête et de suivi de pharmacovigilance*).

Règles déontologiques

Les délibérations de la Commission nationale de pharmacovigilance sont confidentielles. Les membres de la commission ainsi que toute personne appelée à assister aux séances sont tenus au secret des délibérations et de tout fait ou document dont ils ont connaissance en cette qualité. De plus, les membres de la commission doivent déclarer au directeur général de l'AFSSAPS leurs liens directs ou indirects avec les entreprises ou organismes dont les produits peuvent être concernés par les travaux de la commission et ne peuvent prendre part ni aux délibérations ni aux votes s'ils ont un intérêt direct ou indirect à l'affaire examinée.

Chapitre 5

Rôle des centres régionaux de pharmacovigilance

Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont pour mission de surveiller, d'évaluer, de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament. Les CRPV recueillent les informations et les transmettent à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), informent et forment les professionnels de santé, et assurent une mission d'expertise.

Ces missions s'effectuent à l'échelon national avec AFSSAPS, à l'échelon régional au niveau du territoire d'intervention et au niveau local au sein de l'établissement de santé dans lequel le CRPV est implanté.

Pour assurer ces missions, le responsable du CRPV ou son suppléant doivent coordonner et contrôler l'ensemble des activités de pharmacovigilance.

Le CRPV assure sur son territoire d'intervention et dans son établissement de santé les missions suivantes :

1. Recueil et évaluation des informations

1.1. Recueillir et enregistrer les informations relatives :

- aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation, notamment les effets indésirables graves ou inattendus et à tout autre effet ayant des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées ;
- à l'abus de médicaments ;
- au mésusage ;
- à la grossesse et l'allaitement.

Ces informations sont communiquées au CRPV par :

- les professionnels de santé ;
- les établissements de santé et en particulier les correspondants locaux des autres vigilances ;
- les centres antipoison ;
- les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ;
- les centres de pharmacovigilance vétérinaire.

1.2. Organiser et stimuler la notification des effets indésirables ainsi que de toute information sur les médicaments ou produits pouvant entraîner un risque potentiel ou avéré chez le patient.

Une vigilance particulière sera exercée pour les effets graves et/ou inattendus, notamment concernant les produits récemment commercialisés et faisant l'objet d'un suivi spécifique (enquête de pharmacovigilance et suivi national de pharmacovigilance, voir chapitre 7).

La circulation de ces informations devra respecter la confidentialité de l'identité du patient concerné ainsi que celle du notificateur.

Mettre en oeuvre tous les moyens pour que les notifications soient documentées et valider les données par rapport aux documents originaux accessibles.

1.3. Evaluer les notifications notamment en matière de gravité, de nouveauté, de fréquence et vérifier que ces nouvelles informations ne modifient pas le rapport bénéfice/risque du médicament.

1.4. Evaluer le lien de causalité entre le médicament ou produit et la survenue des effets indésirables présumés, selon la méthode d'imputabilité officielle.

1.5. Informer le notificateur des suites données à sa déclaration d'effet indésirable.

1.6. Effectuer la saisie informatique des notifications, accompagnées d'un résumé de synthèse dans la base nationale de données de pharmacovigilance :

- immédiatement en cas de problème de santé publique ;
- et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de la notification orale ou écrite pour les effets graves (date à laquelle sont réceptionnés les quatre éléments indispensables : un notificateur identifiable, un patient identifiable, un ou des médicaments ou produits suspects, un ou des effets suspects, permettant de constituer une notification).

1.7. Documenter l'évolution de l'effet indésirable, et plus particulièrement celle concernant les effets graves ou inattendus, notamment lorsque le patient n'est pas rétabli au moment de la déclaration, et actualiser les données informatiques.

1.8. Assurer un suivi de tout signalement d'une prise de médicament ou produit, lors de l'allaitement ou

de la grossesse, afin d'en connaître l'issue. Si nécessaire, effectuer un suivi à distance des enfants exposés in utero.

Conserver 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 paraphée.

1.9. Archiver dans un endroit sécurisé toutes les demandes d'information ou les notifications recueillies sous forme de dossiers informatifs incluant les réponses et en assurer une traçabilité.

1.10. Coopérer avec le responsable de pharmacovigilance de l'entreprise ou organisme exploitant des médicaments ou produits en particulier en cas d'effets indésirables présumés graves et inattendus et dans les cas où tous deux ont reçu la même notification.

Assurer le secret professionnel (voir dans le glossaire : confidentialité) et traiter avec la réserve nécessaire toute information non encore validée. Chaque centre ne peut disposer librement que de ses propres données.

Dans le cas particulier des informations transmises directement par un patient, inciter le patient à consulter le professionnel de santé, de préférence celui qui a pris en charge le patient, et, le cas échéant, documenter auprès du professionnel de santé, avec l'accord du patient, les effets déclarés par ce dernier.

2. Information et formation des professionnels de santé

2.1. Assurer auprès des professionnels de santé une mission d'information sur les effets indésirables (y compris en cas de mésusage et d'abus), les risques lors de la grossesse et l'allaitement, ainsi que sur toute autre donnée sur le médicament ou le produit.

2.2. Transmettre les informations les concernant aux autres structures de vigilance conformément aux dispositions du code de la santé publique.

2.3. Tenir un registre des demandes de renseignements.

2.4. Informer le notificateur des suites données à sa déclaration d'effet indésirable. Adresser, si nécessaire, une réponse écrite au professionnel de santé.

2.5. Former les professionnels de santé en participant à la formation initiale, spécialisée et continue, en matière de pharmacovigilance et de prévention du risque médicamenteux. Impliquer les médecins et les pharmaciens du CRPV dans cette activité de formation, en particulier auprès du personnel de l'établissement de santé dans lequel le centre est implanté.

3. Expertise, conseil et enquête

Remplir une mission d'expertise et de conseil en termes de pharmacovigilance et de prévention du risque médicamenteux.

3.1. Au niveau de l'établissement public de santé :

- participer à la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles ;
- remplir une mission d'expertise et de conseil auprès des instances consultatives de l'établissement ayant en charge la gestion des risques et/ou la coordination des vigilances (comité de gestion des risques, comité de coordination des vigilances...) ;
- collaborer efficacement avec les autres vigilances sanitaires et d'autres instances telles que le comité de lutte contre les infections nosocomiales, le comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance, le centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine...

3.2. Au niveau du territoire d'intervention :

- coopérer et éventuellement participer, si possible, à la demande des établissements publics et privés

de santé et des instances sanitaires locales, régionales (direction départementale des affaires sanitaires et sociales, direction régionale des affaires sanitaires et sociales, agence régionale de l'hospitalisation, union régionale des caisses d'assurance maladies...), aux structures de gestion des risques (comité de gestion des risques iatrogènes, comité de coordination régionale des vigilances...);

- promouvoir les activités de pharmacologie clinique et de pharmaco-épidémiologie au niveau local et régional ainsi que toute autre étude permettant d'améliorer la connaissance, de comprendre et de prévenir les effets indésirables;
- participer à la mise en place d'un réseau de référents locaux de pharmacovigilance dans les établissements de santé.

3.3. Au niveau national :

- conduire, en tant que rapporteur désigné par l'AFSSAPS, des enquêtes et des travaux en matière de pharmacovigilance ou concernant la pharmacovigilance d'un médicament ou produit;
- collaborer à des études de pharmaco-épidémiologie.

4. Contribution au progrès scientifique

Contribuer au progrès scientifique en améliorant les méthodes de pharmacovigilance ainsi que la connaissance et la compréhension de la nature et des mécanismes des effets indésirables des médicaments et produits; valoriser cette contribution le cas échéant par la publication d'articles originaux ou didactiques en pharmacovigilance; exercer une veille de la littérature scientifique. Pour assurer l'ensemble de ces missions, le CRPV doit disposer de procédures opératoires standardisées relatives à la pharmacovigilance constituant les référentiels d'audits réguliers.

Chapitre 6

Rôle du responsable de la mise sur le marché d'un médicament

Afin d'assumer ses obligations et ses responsabilités en matière de pharmacovigilance, le responsable de la mise sur le marché du médicament ou du produit doit avoir à sa disposition au sein de l'entreprise sur le territoire national de façon permanente et continue une personne responsable de la pharmacovigilance (ci-après dénommée responsable de pharmacovigilance). Celle-ci est le correspondant et l'interlocuteur privilégié de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) pour tout problème lié à la sécurité d'emploi des médicaments ou produits (voir Champ d'application de la pharmacovigilance).

Le responsable de la mise sur le marché d'un médicament ou produit doit se conformer aux dispositions décrites dans les différentes rubriques du présent chapitre.

1. Organisation et personnel du responsable de la mise sur le marché

Le responsable de la mise sur le marché doit :

- désigner une personne responsable de la pharmacovigilance, médecin ou pharmacien, possédant les compétences requises et une expérience pratique confirmée en pharmacovigilance lui permettant de remplir les missions qui lui seront confiées;
- mettre à disposition du responsable de pharmacovigilance un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent et s'assurer de la mise en oeuvre des

moyens matériels nécessaires au bon fonctionnement du service ;

- disposer d'un organigramme actualisé de l'entreprise indiquant les relations hiérarchiques du responsable de pharmacovigilance avec le pharmacien responsable et les autres services.

L'identité et la qualité de la personne responsable de la pharmacovigilance sont communiquées dès sa nomination à l'AFSSAPS.

2. Formation incombant au responsable de la mise sur le marché

2.1. Assurer une formation continue appropriée du personnel du service de pharmacovigilance en ce qui concerne les dispositions réglementaires, l'organisation et le fonctionnement de la pharmacovigilance et plus particulièrement sur son rôle dans le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et la déclaration des effets indésirables.

2.2. Former régulièrement les personnes mentionnées à l'article L. 5122-11 du code de la santé publique qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments (visiteurs médicaux), y compris les réseaux prestataires ainsi que toute autre personne de l'entreprise ou de l'organisme dont les activités pourraient concerner la pharmacovigilance sur les dispositions réglementaires, les méthodes et les objectifs de la pharmacovigilance ainsi que sur leur rôle dans la transmission des informations.

3. Missions principales du responsable de pharmacovigilance

3.1. Mettre en place et gérer un service de pharmacovigilance chargé d'enregistrer, centraliser et évaluer les informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament ou produit y compris lors d'un mésusage, d'un surdosage ou d'un abus de médicaments.

3.2. Veiller au respect des obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance.

3.3. Garantir que toute demande en provenance de l'AFSSAPS visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance soit suivie d'une réponse aussi complète que possible dans les délais impartis par l'AFSSAPS.

3.4. Disposer de toute autre information utile à l'exercice de la pharmacovigilance, notamment concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients du médicament ou produit.

3.5. Assurer une évaluation continue des risques et des bénéfices de ses médicaments ou produits ; communiquer à l'AFSSAPS toute nouvelle information qui pourrait influencer l'évaluation des risques et des bénéfices de ses médicaments ou produits et proposer des mesures destinées à en améliorer la sécurité d'emploi.

3.6. Assurer la mise à jour régulière de l'information sur les médicaments ou produits au regard des données de pharmacovigilance recueillies et évaluées.

4. Gestion des données de pharmacovigilance par le responsable de pharmacovigilance

4.1. Enregistrer tout signalement d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit y compris en cas de mésusage, de surdosage ou d'abus de médicaments signalé directement à l'exploitant ou par l'intermédiaire de ses visiteurs médicaux ou d'un prestataire de service. Le traitement informatique des données sur les effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament ou produit est vivement recommandé de manière à constituer et maintenir une base de données.

4.2. Enregistrer toute information relative à une utilisation de médicament ou produit lors de

l'allaitement ou de la grossesse et assurer un suivi afin de connaître l'issue de toute grossesse.

4.3. Valider les données par rapport aux documents originaux accessibles et chercher à obtenir des informations complémentaires utiles à l'évaluation.

4.4. Documenter tous les cas, particulièrement les cas graves ou inattendus ; recontacter si besoin le notificateur de façon à recueillir ou compléter une observation.

4.5. Réaliser une surveillance de la littérature scientifique et des bases de données accessibles au moins une fois par semaine dans le but d'identifier et enregistrer les observations relatives aux effets indésirables associés à l'utilisation du ou des principe(s) actif(s) de ces médicaments ou produits et déclarer ces observations conformément aux dispositions prévues à l'article R. 5121-171 à R. 5121-173 du code de la santé publique et au paragraphe 5 ci-après.

4.6. Evaluer le lien de causalité entre le médicament ou produit et la survenue en France des effets indésirables, issus de la notification spontanée, susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, obligatoirement selon la méthode d'imputabilité officielle.

4.7. Informer le notificateur des suites données à sa déclaration d'effet indésirable.

4.8. Conserver 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, paraphée et archivée dans un endroit sécurisé.

4.9. Estimer l'incidence des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament ou produit (ou à défaut le taux de notification) et rechercher des facteurs de risque ainsi que des mécanismes physiopathologiques.

4.10. Garantir le respect de la confidentialité de l'identité des patients et des notificateurs ; vérifier que la sécurité des moyens de stockage et de transmission des données, en particulier informatiques, est assurée.

4.11. Assurer la traçabilité de la déclaration des effets indésirables et de la transmission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance aux autorités de santé.

5. Obligations de déclaration à l'AFSSAPS par le responsable de pharmacovigilance

Pour le cas particulier des allergènes préparés spécialement pour un seul individu, il convient de se référer aux dispositions de l'article R. 5121-176 du code de la santé publique.

5.1. Effets indésirables survenus dans les conditions normales d'emploi ou lors d'un mésusage.

Déclarer conformément aux dispositions de la présente annexe (voir chapitre 1er, notification/déclaration), au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information :

- les effets indésirables graves survenus en France et susceptibles d'être dus à un médicament ou produit rapportés directement à l'exploitant par un professionnel de santé.

- les autres effets indésirables graves survenus en France et susceptibles d'être dus à un médicament ou produit dont l'exploitant peut prendre connaissance, en particulier ceux rapportés dans des publications ou enregistrés dans des bases de données accessibles ;

- les effets indésirables graves et inattendus survenus en dehors de la Communauté européenne et de l'Espace économique européen et susceptibles d'être dus à un médicament ou produit et dont l'exploitant a connaissance ;

- les effets indésirables graves survenus dans les autres Etats membres susceptibles d'être dus à un médicament ou produit dont l'AMM initialement obtenue en France a fait l'objet d'une procédure de reconnaissance mutuelle dans ces autres Etats membres.

Toute déclaration d'un effet indésirable grave effectuée directement par un patient ou son entourage doit être préalablement confirmée par un professionnel de santé avant d'être transmise à l'AFSSAPS,

au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de cette confirmation.

5.2. Effets indésirables résultant d'un surdosage ou d'un abus :

La déclaration des effets indésirables résultant d'un surdosage ou d'un abus est soumise aux mêmes obligations et modalités que celle concernant les effets indésirables survenus dans les conditions normales d'emploi ou lors d'un mésusage, telles qu'énoncées ci-dessus. Toutefois, lorsque le médicament contient des substances psychoactives, la déclaration doit être effectuée auprès du système national de pharmacodépendance (voir supra dans Glossaire à l'entrée Abus).

5.3. Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) :

Transmettre les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance immédiatement sur demande et dans les délais prévus par la réglementation en vigueur.

5.4. Etude sur la sécurité après autorisation de mise sur le marché :

Transmettre toute information relative à la mise en place d'une étude ayant pour objectif la sécurité d'emploi menée conformément aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché. Le protocole de l'étude doit notamment être transmis au moins un mois avant le début programmé de celle-ci.

Assurer une surveillance régulière des informations de pharmacovigilance pendant toute la durée de l'étude et garantir la qualité des informations obtenues. Les données recueillies dans le cadre de cette étude devront faire l'objet d'une déclaration conformément à la réglementation en vigueur.

Transmettre le(s) rapport(s) d'étude(s) intermédiaire(s) éventuel(s) ainsi que le rapport final dans les meilleurs délais et au plus tard dans les six mois après la fin de l'étude.

Toute étude sur la sécurité d'emploi, menée après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché et répondant à la définition de la recherche biomédicale, doit être réalisée conformément à la réglementation sur les essais cliniques et aux bonnes pratiques cliniques.

5.5. Autre information :

Transmettre toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices du médicament ou produit.

Transmettre un échéancier de soumission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance en vue d'obtenir à titre dérogatoire une modification de la périodicité telle que prévue par la réglementation en vigueur.

6. Autres obligations du responsable de la mise sur le marché

Communiquer immédiatement à l'AFSSAPS toute interdiction ou restriction d'utilisation du médicament imposée par les autorités compétentes d'un autre pays, ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament ou produit concerné.

Informier immédiatement l'AFSSAPS de toute action engagée pour des raisons de pharmacovigilance pour suspendre la commercialisation ou retirer du marché un médicament ou produit ou pour en retirer un lot déterminé, ainsi que des détails (teneur du message, modalités de diffusion) de toute mesure de communication liée à cette action.

7. Coopération avec l'AFSSAPS et les centres régionaux de pharmacovigilance

Coopérer avec l'AFSSAPS et le CRPV désigné comme rapporteur dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance, en mettant en commun les données utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices du médicament ou produit et tout particulièrement les données sur les effets indésirables, les ventes et l'utilisation du médicament ou produit (voir chapitre 7).

Coopérer avec les CRPV, et en particulier répondre à toute demande d'information en rapport avec l'utilisation du médicament ou produit.

8. Information et communication par le responsable de la mise sur le marché

Renseigner les professionnels de santé et le public sur l'utilisation et la sécurité d'emploi des médicaments ou produits exploités.

Promouvoir l'information sur la sécurité d'emploi des médicaments ou produits exploités par une communication auprès des professionnels de santé et du public.

Transmettre à l'AFSSAPS, pour validation avant sa diffusion, tout projet de communication relatif à la pharmacovigilance destiné aux professionnels de santé, pris sur l'initiative de l'entreprise ou imposé par les autorités compétentes (lorsque la communication répond aux critères définis dans le glossaire au terme information de pharmacovigilance).

9. Activités concédées en sous-traitance par le responsable de la mise sur le marché

Toute activité de pharmacovigilance réalisée en sous-traitance doit faire l'objet d'un contrat écrit faisant expressément référence aux articles R. 5121-150 à R. 5121-180 du code de la santé publique, conclu entre le responsable de la mise sur le marché d'un médicament ou produit et le sous-traitant en vue de définir clairement les obligations de chaque partie.

Ce contrat ne saurait avoir pour effet ou pour objet d'exonérer le responsable de la mise sur le marché du médicament ou produit concerné de la responsabilité finale de l'exécution des obligations de pharmacovigilance.

10. Procédures mises en place par le responsable de la mise sur le marché

Disposer de procédures et de techniques de contrôle de qualité, ainsi que de procédures opératoires standardisées relatives à la pharmacovigilance constituant les référentiels d'audits réguliers. Ces procédures doivent décrire de manière précise la structure et l'organisation du service de pharmacovigilance mis en place au sein de l'entreprise, la gestion des informations de pharmacovigilance ainsi que les fonctions et responsabilités de toute personne concernée par les opérations de pharmacovigilance.

Chapitre 7

Procédure d'enquête et de suivi de pharmacovigilance

1. Enquête de pharmacovigilance

Définition : l'enquête de pharmacovigilance est réalisée dans le but d'évaluer ou de réévaluer le risque d'un médicament ou produit à la suite d'une alerte (voir chapitre 1er).

Champ d'application : la procédure d'enquête de pharmacovigilance peut concerner tout médicament ou produit à finalité sanitaire entrant dans le champ d'exercice de la pharmacovigilance, ce qui inclut notamment les spécialités pharmaceutiques enregistrées selon une procédure nationale ou selon une procédure européenne de reconnaissance mutuelle ou centralisée (voir Champ d'application de la pharmacovigilance).

Objectif : réalisée dans la perspective de la mise en oeuvre d'éventuelles mesures techniques et de

police administrative destinées à prévenir, réduire ou supprimer un risque lié à un médicament ou produit, l'enquête de pharmacovigilance a pour but l'évaluation de ce risque.

1.1. Circonstances d'ouverture d'une enquête officielle :

L'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance peut être décidée par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Elle peut également être menée dans le cadre plus large d'une enquête européenne.

Le directeur général de l'AFSSAPS désigne, le plus souvent sur proposition du président de la Commission nationale de pharmacovigilance, un rapporteur responsable de la conduite de l'enquête parmi les responsables des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), éventuellement un ou des rapporteurs associés parmi les responsables des CRPV. Il notifie, par courrier, cette décision au(x) responsable(s) de l'enquête et au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du ou des médicaments ou produits concernés.

Les objectifs de l'enquête de pharmacovigilance sont définis dans le courrier de l'AFSSAPS qui précise :

- les motifs de l'enquête ;
- les effets indésirables concernés ;
- les spécialités ou la classe (pharmacologique, thérapeutique...) concernées ;
- les formes pharmaceutiques concernées si nécessaire ;
- le nom du ou des responsables de l'enquête. Dans le cas où plusieurs rapporteurs associés ont été désignés, les attributions de chacun doivent être précisées.

1.2. Missions du rapporteur, du comité technique et de la Commission nationale de pharmacovigilance :

Le rapporteur rassemble, valide et analyse les données, dans le but d'évaluer le risque lié à l'utilisation du ou des médicaments ou produits concernés. Il recherche et identifie les facteurs de risque et justifie, devant le comité technique, les propositions visant à diminuer ou à supprimer le risque. Il coordonne, le cas échéant, le travail des centres de pharmacovigilance associés.

Le comité technique de pharmacovigilance s'assure de la bonne conduite de l'enquête et en valide les conclusions et propositions avant son examen par la Commission nationale de pharmacovigilance. Il peut également proposer d'éventuels compléments d'enquête.

La Commission nationale de pharmacovigilance prend connaissance des données et des conclusions de l'enquête présentées par le rapporteur et propose si nécessaire au directeur général de l'AFSSAPS des mesures de nature à diminuer ou supprimer le risque du ou des médicaments ou produits, avec saisie éventuelle de la Commission d'autorisation de mise sur le marché en vue de réévaluer le rapport bénéfice/risque de ces médicaments ou produits.

1.3. Déroulement de l'enquête de pharmacovigilance :

1. Ouverture de l'enquête

La date d'ouverture de l'enquête de pharmacovigilance est celle du courrier adressé par le directeur général de l'AFSSAPS au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du médicament ou produit et au rapporteur désigné pour effectuer l'enquête.

Si le médicament ou produit faisant l'objet de l'enquête est autorisé mais non commercialisé, le responsable de la mise sur le marché le signale par courrier au(x) rapporteur(s) et à l'AFSSAPS dans les meilleurs délais.

Après réception du courrier du directeur général de l'AFSSAPS, le(s) CRPV désigné(s) comme rapporteur(s) envoie(nt) dans les 15 jours un courrier accompagné du formulaire de demande

d'informations dûment complété (voir formulaire ci-après) au responsable de la mise sur le marché concerné. Ce dernier doit fournir au(x) rapporteur(s) l'ensemble des données demandées dans un délai de 45 jours à compter de la date de réception du courrier du ou des rapporteurs.

Un calendrier est établi en accord entre le(s) rapporteur(s) et le responsable de la mise sur le marché afin que l'enquête soit présentée au comité technique au plus tard 6 mois après la réception des documents par le(s) rapporteur(s). Ce délai peut être prorogé de 6 mois par l'AFSSAPS. En cas d'urgence, l'AFSSAPS peut imposer un délai plus court.

Le rapporteur de l'enquête fixe avec le responsable de la mise sur le marché, le calendrier et la date des réunions, au cours desquelles est analysé l'ensemble des données disponibles en rapport avec l'enquête. Ce travail de collaboration se déroule en principe dans les locaux du responsable de l'enquête ou à l'AFSSAPS. Un travail commun avec plusieurs responsables de la mise sur le marché du ou des médicaments, le cas échéant, est possible s'ils en donnent leur accord écrit. Un compte rendu des réunions est rédigé et validé par les parties concernées.

Lors de la première réunion, sont définis le champ de l'enquête, la période couverte et le domaine géographique de la collecte des notifications.

Dans un premier temps, la méthodologie à utiliser, en particulier en matière d'analyse est définie de façon à être adaptée au sujet de l'enquête.

En concertation avec le responsable de la mise sur le marché, le responsable de l'enquête peut :

- être amené à définir les observations à retenir ;
- prévoir la façon dont les effets et tout particulièrement ceux qui sont par nature irréversibles seront triés et imputés ;
- décider si nécessaire de la forme d'un document qui permette la saisie informatique d'une observation comportant les données de chronologie et tous les examens nécessaires au diagnostic différentiel permettant d'établir l'imputabilité ;
- préciser au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du(des) médicament(s) les données (en dehors des observations de pharmacovigilance) nécessaires à l'enquête.

2. Collecte des données

Le(s) rapporteur(s) et le(s) responsable(s) de la mise sur le marché du ou des médicaments ou produits rassemblent toutes les données disponibles en rapport avec l'objectif de l'enquête, incluant notamment les notifications collectées (avec le maximum d'information possible) mais également toute information pouvant contribuer à l'évaluation (études pharmaco-épidémiologiques, études animales, données pertinentes des essais cliniques, ...). Ces données sont mises en commun sous la responsabilité du rapporteur. Tout échange d'observations respecte l'anonymat de la personne concernée par les effets et du notificateur.

3. Evaluation et imputation des observations recueillies

D'emblée, doit être recherchée l'existence de doublons : observations recueillies par un ou plusieurs centres et aussi par un ou plusieurs responsables de la mise sur le marché d'un médicament ou produit. Pour le travail d'imputabilité, ou plus généralement d'évaluation des données, le rapporteur et le responsable de la mise sur le marché peuvent chacun s'adjoindre le concours d'un ou de plusieurs experts, spécialistes du ou des domaines concernés dont ils indiquent les coordonnées à l'AFSSAPS ainsi qu'au(x) rapporteur(s) ou au(x) responsable(s) de la mise sur le marché dans les plus brefs délais. Les observations sont imputées en commun et, dans la mesure du possible, un consensus est recherché

sur l'imputabilité de chaque observation, en prenant pour base la méthode française d'imputabilité et les avis des experts choisis.

La synthèse de ce travail figure dans le rapport final du rapporteur.

4. Recherche d'éléments complémentaires

Le responsable de l'enquête peut demander au responsable de la mise sur le marché les éléments complémentaires et pertinents suivants :

- les données précliniques (toxicologie animale, données de cinétique, de pharmacodynamie, données analytiques) ;
- les résultats des essais cliniques pré-AMM ;
- les résultats des essais post-AMM ;
- les notifications venant d'autres pays ;
- les publications utiles à l'enquête ;
- les chiffres de vente annuels, mensuels, par région ou par pays ;
- les données sur l'utilisation, dont le mésusage, du médicament ou produits ou toute autre donnée pouvant aider à apprécier l'importance du risque ;
- les résultats de toute étude pharmaco-épidémiologique dont il aurait connaissance ;
- une revue des cas avec analyse d'expert portant sur les effets concernés par l'enquête.

D'autres éléments peuvent être demandés sur justification écrite du responsable de l'enquête.

5. Définition du profil particulier de l'effet indésirable et recherche de facteurs favorisants

Un profil de l'effet/des effets est dressé, d'une part, à partir des notifications dont l'imputabilité est la plus élevée (vraisemblable et plausible) et, d'autre part, à partir de l'ensemble des notifications.

Sont notamment étudiés :

- les caractéristiques cliniques et biologiques de l'effet indésirable ;
- la posologie ;
- le délai d'apparition ;
- l'évolution ;
- les données sur l'évolution à l'arrêt du médicament ou produit et lors d'une éventuelle réadministration ;
- le délai de régression à l'arrêt ;
- l'intensité des effets ;
- la gravité ;
- les caractéristiques particulières des personnes concernées (sexe, âge, antécédents, terrain génétique, pathologie traitée, etc.), dans la mesure du possible, par rapport à celles de l'ensemble des personnes traitées ;
- les mécanismes possibles ;
- les facteurs favorisants possibles de la survenue de l'effet indésirable.

A l'issue de ce travail, sont dégagés les arguments qui plaident en faveur ou non du rôle causal du médicament.

6. Tentative d'estimation d'une incidence des cas notifiés

A moins de disposer de données épidémiologiques plus précises, le taux de notification est calculé. Il

doit être estimé, de préférence, par rapport au « nombre de traitements vendus exprimés en jours de traitement » ou dans une autre unité adaptée. Si nécessaire, cette estimation est complétée en fonction des différents degrés d'imputabilité et de gravité.

Chaque fois que cela est possible, sont évalués le nombre de personnes traitées et les caractéristiques de l'utilisation des médicaments ou produits (durée de prescription, indication, posologie).

1.4. Recherche de points de comparaison :

Avec l'aide du ou des responsables de la mise sur le marché, le responsable de l'enquête recherche les données permettant de situer le risque observé ou estimé par rapport à d'autres risques de médicaments de la même classe thérapeutique ou pharmacologique, par rapport à d'autres thérapeutiques et à l'absence de thérapeutique.

1.5. Rapport d'enquête :

Un rapport est rédigé par le responsable de l'enquête reprenant les constatations et les réflexions menées sur les différents points précités. Il doit contenir une synthèse résumant les données présentées dans les différentes rubriques du rapport.

Le rapport d'enquête doit être transmis au(x) responsable(s) de la mise sur le marché et à l'AFSSAPS une semaine avant la réunion du comité technique puis avant celle de la Commission nationale de pharmacovigilance. Lorsque plusieurs responsables de la mise sur le marché sont concernés par l'enquête, le rapporteur doit veiller à occulter les données relevant du secret industriel et commercial des spécialités exploitées par le(s) concurrent(s) (notamment le nombre d'unités vendues ou les données permettant d'estimer ces chiffres) lors de la transmission de son rapport aux responsables de la mise sur le marché des différents médicaments ou produits concernés par l'enquête.

Après examen du dossier, le comité technique le transmet, si nécessaire, à la Commission nationale de pharmacovigilance pour avis.

A l'issue de l'enquête et préalablement au passage en Commission nationale de pharmacovigilance, une réunion de concertation avec le ou les responsables de la mise sur le marché peut être organisée à l'AFSSAPS. Elle a pour but de prendre connaissance des propositions communes du rapporteur et du responsable de la mise sur le marché ainsi que de discuter des éventuelles propositions divergentes. Le rapporteur présente le rapport d'enquête à la Commission nationale de pharmacovigilance en présence des représentants du (des) responsable(s) de la mise sur le marché, notamment de la personne responsable de la pharmacovigilance. A cette occasion, le responsable de la mise sur le marché peut présenter ses arguments s'il persiste un désaccord.

1.6. Propositions/avis :

Le rapporteur expose ses conclusions et propositions d'action visant à diminuer ou à supprimer le risque. La Commission nationale de pharmacovigilance rend ensuite un avis au directeur général de l'AFSSAPS.

Le(s) responsable(s) de la mise sur le marché et le(s) rapporteur(s) sont informés par l'AFSSAPS des propositions faites par la Commission nationale de pharmacovigilance par envoi d'un extrait du procès-verbal adopté par la Commission nationale de pharmacovigilance.

Pour les médicaments enregistrés selon une procédure européenne, les conclusions de l'enquête de pharmacovigilance peuvent être transmises, si nécessaire, à l'Agence européenne des médicaments, au rapporteur ou à l'Etat membre de référence.

La décision de clôturer l'enquête est notifiée au(x) rapporteur(s) et au(x) responsable(s) de la mise sur le marché par un courrier du directeur général de l'AFSSAPS.

Lorsqu'une publication des données de l'enquête est envisagée, le document est adressé pour information avant sa parution ou sa présentation aux responsables de la mise sur le marché concernés et à l'AFSSAPS.

2. Suivi de pharmacovigilance

Définition : le suivi de pharmacovigilance est réalisé dans le but d'effectuer une surveillance particulière du profil de tolérance du médicament ou produit dès sa mise sur le marché, pendant les premières années voire pendant toute la durée de sa commercialisation.

Champ d'application : le suivi de pharmacovigilance peut concerner tout médicament ou produit à finalité sanitaire entrant dans le champ d'exercice de la pharmacovigilance, ce qui inclut notamment les spécialités pharmaceutiques enregistrées selon une procédure nationale ou selon une procédure européenne de reconnaissance mutuelle ou centralisée (voir Champ d'application de la pharmacovigilance).

Objectif : réalisée dans la perspective de la mise en oeuvre d'éventuelles mesures techniques et de police administrative destinées à prévenir, réduire ou supprimer un risque lié à un médicament ou produit, le suivi de pharmacovigilance a pour but l'évaluation de ce risque.

2.1. Circonstances d'ouverture d'un suivi de pharmacovigilance :

L'ouverture d'un suivi de pharmacovigilance peut être décidée par le directeur général de l'AFSSAPS, principalement pour les nouveaux médicaments mis sur le marché, lorsqu'il est jugé nécessaire de renforcer la surveillance de leur profil de tolérance. Le suivi de pharmacovigilance peut également être effectué dans le cadre plus large d'une enquête européenne.

Le directeur général de l'AFSSAPS désigne un rapporteur responsable de la conduite du suivi parmi les responsables des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), éventuellement un ou des rapporteurs associés parmi les responsables des CRPV. Il notifie, par courrier, cette décision au(x) responsable(s) du suivi et au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du ou des médicaments concernés.

2.2. Déroulement du suivi de pharmacovigilance :

La date d'ouverture du suivi de pharmacovigilance est celle du courrier adressé par le directeur général de l'AFSSAPS au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du médicament et au rapporteur désigné pour effectuer le suivi.

Une première réunion est organisée, en général à l'AFSSAPS, avec le(s) responsable(s) de la mise sur le marché, le rapporteur et les représentants de l'AFSSAPS. Le but de cette réunion est de déterminer les informations et documents à échanger entre les différents intervenants et de fixer le calendrier des réunions ultérieures. Un compte rendu de cette réunion est rédigé et validé par les parties concernées. Lors de chaque réunion, le rapporteur présente, sous la forme d'un rapport, un bilan actualisé des données. Si nécessaire, ce rapport peut être présenté en comité technique et, le cas échéant, en Commission nationale de pharmacovigilance.

Il conviendra de se référer à la procédure d'enquête de pharmacovigilance décrite ci-dessus pour les points suivants :

- collecte des données ;
- évaluation et imputation des observations recueillies ;

- recherche d'éléments complémentaires ;
- définition du profil particulier de l'effet indésirable et recherche de facteurs favorisants ;
- tentative d'estimation d'une incidence.

2.3. Recherche de points de comparaison :

Avec l'aide du (des) responsable(s) de la mise sur le marché, le responsable du suivi recherche les données permettant de situer le risque observé ou estimé, d'une part, par rapport à d'autres risques liés à un ou plusieurs médicaments de la même classe thérapeutique ou pharmacologique, d'autre part, par rapport à d'autres thérapeutiques et à l'absence de thérapeutique.

2.4. Propositions/avis :

En cas de problème émergent, le suivi peut faire l'objet d'une présentation en comité technique et en Commission nationale de pharmacovigilance selon les modalités prévues pour l'enquête de pharmacovigilance décrites ci-dessus.

Pour les médicaments enregistrés selon une procédure européenne, les conclusions du suivi peuvent être transmises, si nécessaire, à l'Agence européenne des médicaments, au rapporteur ou à l'Etat membre de référence.

Lorsqu'une publication des données du suivi est envisagée, le document est adressé pour information avant sa parution ou sa présentation aux responsables de la mise sur le marché concernés et à l'AFSSAPS.

[Vous pouvez consulter le tableau dans le JO
n° 121 du 26/05/2005 texte numéro 14](#)

Chapitre 8

Bonnes pratiques de publication

Principes généraux : les bonnes pratiques de publication sont destinées aux auteurs des publications d'effets indésirables associés à l'usage, au mésusage ou à l'abus d'un ou plusieurs médicaments ou produits, y compris lors de l'exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement, ainsi qu'aux responsables éditoriaux (rédacteurs, comités de lecture) des revues destinées aux professionnels de santé et aux comités scientifiques des congrès, afin d'assurer, dans un but de santé publique, une qualité optimale de ces publications. Elles s'appliquent aux articles ainsi qu'aux communications orales ou par affiches.

1. Rôle des auteurs de publication

En raison d'une possible utilisation des informations publiées, les auteurs de toute publication doivent prendre en compte la portée médiatique des formulations qu'ils utilisent.

1. S'astreindre à diffuser rapidement les informations pertinentes dont ils disposent sous forme de publications de bonne qualité, qu'ils soient professionnels de santé, responsable de la mise sur le marché ou autorité compétente.

2. Déclarer préalablement aux autorités compétentes ou aux centres régionaux de pharmacovigilance les effets graves ou inattendus et, de façon plus générale, signaler avant parution les publications à leur attention, ainsi qu'à celle du responsable de la mise sur le marché du ou des médicament(s)

concerné(s).

3. Mettre sur demande à la disposition des responsables éditoriaux tous les éléments permettant d'assurer l'authenticité des données.
4. Indiquer, dans le titre de la publication, l'effet indésirable et le ou les médicament(s) ou produit(s) suspect(s).
5. Inclure dans la publication les éléments permettant d'évaluer l'observation de façon optimale :
 - la description des caractéristiques du sujet concerné : âge, sexe, antécédents et maladies en cours ;
 - la description de l'effet indésirable présumé : date de survenue, éléments cliniques et biologiques du diagnostic positif, évolution en précisant la durée du suivi et la gravité appréciée selon les critères internationaux ;
 - la description des médicaments suspectés et associés : dénomination commune internationale, dénomination de spécialité, forme pharmaceutique, indication(s), posologie(s), dates de prise et d'arrêt éventuels ;
 - les données permettant d'évaluer le lien de causalité : délais, effet de l'arrêt et de la réadministration éventuelle du ou des médicament(s) suspecté(s), éléments cliniques ou biologiques évocateurs du rôle possible du ou des médicament(s) impliqué(s) ;
 - les diagnostics non médicamenteux envisagés et les éléments permettant de les éliminer ;
 - les éléments bibliographiques permettant l'évaluation de l'originalité de l'observation.
6. La publication de séries de cas doit permettre la même analyse que les cas individuels. Si leur nombre interdit la publication détaillée de chaque observation, un tableau en présente les données les plus importantes (âge, sexe, délai d'apparition et nature de l'effet indésirable, évolution à l'arrêt), en sachant que l'ensemble des éléments ci-dessus doivent être disponibles sur demande des responsables éditoriaux.

Souligner, en cas de publication de séries de cas, les divers arguments communs aux différentes observations, en faveur d'une relation causale et de l'identification de facteurs de risques ; rapporter, dans la mesure du possible, le nombre de cas à la consommation du médicament suspecté dans la population concernée, en indiquant l'origine de l'information.
7. Justifier le libellé précis du titre - en particulier l'éventuelle relation de causalité - et les conclusions par les faits rapportés et par une discussion rigoureuse. Les termes utilisés dans le titre de la publication pour décrire la relation causale doivent être mesurés.
8. La discussion du ou des cas rapportés doit être pondérée par la notion de bénéfice-risque du médicament concerné en utilisant les données disponibles.
9. La publication du ou des effet(s) indésirable(s) décrit(s) doit être mise en perspective avec l'ensemble des effets indésirables publiés, notamment en ce qui concerne les effets de même nature (caractère de nouveauté).
10. Eviter de conclure par des recommandations générales de santé publique à partir de la description d'un cas isolé.

2. Rôle des responsables éditoriaux

1. Favoriser la publication rapide des effets indésirables graves et a fortiori inattendus.
2. Rappeler aux auteurs leur obligation de notifier les effets graves ou inattendus aux centres régionaux de pharmacovigilance. La date de notification figure sur la publication, au même titre que la date de réception du manuscrit.
3. Soumettre les publications à un comité de lecture disposant d'une personne qualifiée en pharmacovigilance.

4. Rappeler aux auteurs, et s'en assurer, que le projet de publication doit être communiqué au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du(des) médicament(s) concerné(s) et offrir la possibilité de publier les réponses éventuelles à la suite de l'article, à condition que les arguments présentés soient également justifiés de façon rigoureuse.
5. Encourager le comité de lecture à pratiquer les vérifications nécessaires, au titre de l'assurance qualité.

Chapitre 9

Coordonnées des centres régionaux de pharmacovigilance

Vous pouvez consulter le tableau dans le JO
n° 121 du 26/05/2005 texte numéro 14

Les données figurant dans HosmaT sont présentées uniquement pour faciliter l'accès des professionnels à l'information essentielle. Aux fins d'interprétation et d'application, seule fait foi la publication sur papier du *Journal Officiel*.

<http://www.hosmat.fr>