



« LA PHARMACOVIGILANCE ET LES RÉCLAMATIONS QUALITÉ PRODUIT »

Accueil + définition

Importance

Surveillance
Nouveau
médicament

Pré AMM
Évaluation Sécurité
(Nb de patients limité)



Post AMM
Meilleure connaissance rapport
bénéfice/risque
(Nb de patients plus élevé)

Définition

Surveillance des médicaments
+
Prévention du risque d'effet
indésirable

Pharmacovigilance **pré** marketing
(essais cliniques)



Pharmacovigilance **post** marketing

Objectifs : surveillance, évaluation, prévention, gestion du risque d'effets indésirables

Organisation de la pharmacovigilance

En France

ANSM : Autorité compétente en France pour la Pharmacovigilance

- **Veille** à la **sécurité** et **contribue** au bon usage des médicaments ;
- **Assure** mise en œuvre du système national de pharmacovigilance ;
- **Participe** aux activités de l'Union Européenne en matière de pharmacovigilance

Patients et associations de patients :

- Patient ou représentant mandaté **peut déclarer directement les effets indésirables qu'il ou son entourage, suspecte** d'être lié à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement, sans passer par un professionnel de santé

Professionnels de santé :

- **Médecins, chirurgiens-dentistes, sage-femmes et pharmaciens** : **obligation** de déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance, **au centre régional de pharmacovigilance**
- **Autres** : **encouragés** à déclarer tout **effet indésirable suspecté** d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance, **au centre régional de pharmacovigilance**



Entreprises :

Personne de Référence en matière de Pharmacovigilance (RPV) :

- **Met en place / gère le** système de pharmacovigilance sur le territoire national
- **Assure** la mise en place des **procédures**, le recueil des effets indésirables et l'envoi à l'Eudravigilance
- **Répond** de manière complète/rapide aux demandes de l'ANSM, CRPV, ou centre de pharmacodépendance
- **Fournit** au DG de l'ANSM **toute autre information** présentant un **intérêt** pour l'évaluation du **Bénéfice/Risque**, surtout les résultats des études cliniques (**positives** ou **négatives**), utilisation hors AMM et volume des ventes et prescriptions
- **Assure** la transmission des **rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)** et la mise en œuvre du système de **gestion des risques**
- **Met en place** les mesures nécessaires à la **détection et à la validation des signaux**

Organisation de la pharmacovigilance

Délégué médical*

- **Présente** et remet l'ensemble des documents de réduction des risques prévus par les plans de gestion de risques ou les plans de réduction des risques
- **Rapporte** à l'entreprise **toutes les informations relatives à l'utilisation des médicaments dont elle assure la publicité**, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables et les utilisations hors AMM qui sont portés à sa connaissance.
- **Informe** concernant **l'usage du médicament** ; et notamment **les effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications**, de sorte que soit mise en évidence leur relation avec l'indication et le bénéfice avancé.
- L'information par démarchage ou prospection visant à la promotion d'un médicament faisant l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque à la suite d'un signalement de pharmacovigilance est **interdite** jusqu'à **l'issue** de la procédure.
- Lorsque l'entreprise constate des **prescriptions non conformes** au bon usage d'une spécialité, elle peut demander aux personnes exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion de relayer auprès des professionnels de santé les mesures d'information appropriées et en informe sans délai l'ANSM.

***Activité de promotion** : délivrer une information médicale de qualité sur le médicament présentée dans le strict respect de l'AMM, assurer le bon usage auprès des professionnels de santé; cette information comprend des éléments relatifs à la sécurité et à la surveillance du médicament.

Organisation de la pharmacovigilance

En Europe

EMA (European Medicines Agency)

- La législation européenne en matière de pharmacovigilance, adoptée par le Parlement européen et la Commission européenne en **décembre 2010**, vise à **rationaliser** le processus décisionnel de l'UE sur les questions de sécurité des médicaments.

Système européen permet :

- Une **identification/communication** rapide et efficace sur **les problèmes de pharmacovigilance**
- Une **coopération** dans **l'évaluation des risques** liés à l'utilisation des médicaments
- La mise en place de mesures coordonnées
- Une **information harmonisée**



Missions :

- La coordination entre les agences nationales
- Le contrôle et l'inspection
- Le respect de la réglementation
- L'évaluation scientifique (AMM européenne)

Organisation de la pharmacovigilance

En Europe

	Eudravigilance	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
Définition	Base de données européenne de pharmacovigilance, sous la responsabilité de l'EMA	Le PRAC a été officiellement créé conformément à la législation sur la pharmacovigilance entrée en vigueur en 2012 pour contribuer à renforcer la surveillance de la sécurité des médicaments en Europe
Responsabilité	Facilite l'échange électronique des cas d'effets indésirables entre l'EMA, les autorités nationales, les titulaires d'AMM et les promoteurs d'essais cliniques	Organise et structure le système de pharmacovigilance au niveau communautaire. Prépare des recommandations au CHMP et au CMDh
Missions	Détection précoce des signaux	Tout aspect concernant la sécurité d'emploi des médicaments

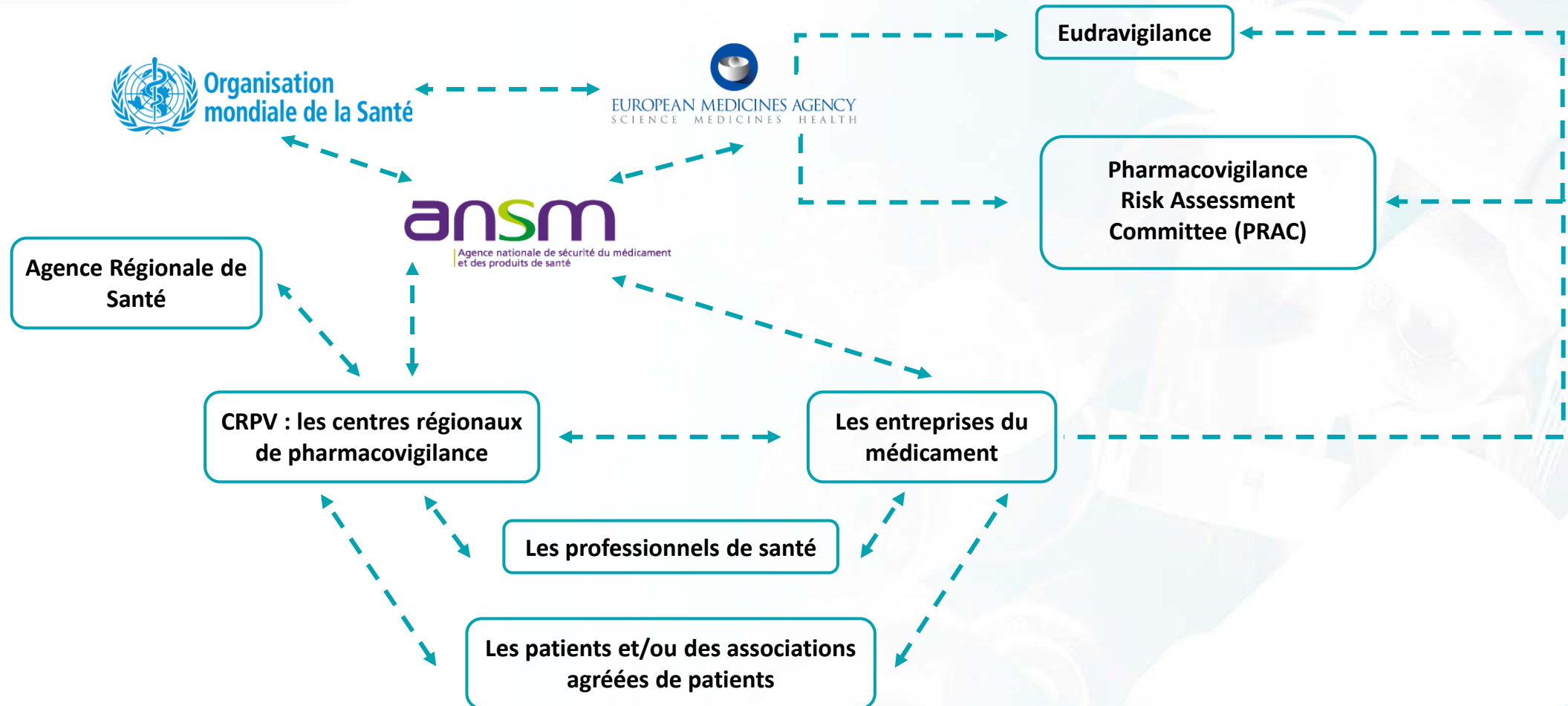
Organisation de la pharmacovigilance

Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

- La nouvelle législation européenne qui a pris effet **en juillet 2012** :
 - harmonise les pratiques de pharmacovigilance des États membres;
 - donne une base légale.
- **Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance** (GVPs) européennes = émises par l'EMA.
 - Elles s'appliquent aux entreprises du médicament, à l'EMA et aux autorités compétentes dans les états membres de l'Union Européenne. Elles couvrent **tous les médicaments**, qu'ils bénéficient d'une AMM européenne centralisée ou d'une AMM nationale.
- Les BPPV France ont été actualisées par les autorités françaises en **mai 2022**.

Organisation de la pharmacovigilance

Récapitulatif en Europe



Missions de la Pharmacovigilance / Notification de cas de Pharmacovigilance

Signalement des effets indésirables

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

Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations

Dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées. Ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles relatives à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments.

La réalisation de toutes les études et de tous les travaux

Concernant la sécurité d'emploi des médicaments

Signalement des effets indésirables

Effet indésirable :

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

Effet indésirable grave :

- Un effet indésirable **létal**, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.
- Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par le professionnel de santé
 - **15 jours calendaires** de déclaration au maximum (cas non graves déclarés aussi dans un délai de 90 jours calendaires)

Effet indésirable inattendu :

- La nature, la sévérité ou l'évolution ne correspond pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

Notification de cas de Pharmacovigilance

Abus/Mésusage/Erreur médicamenteuse/Surdosage

Abus

Utilisation **excessive et volontaire, permanente ou intermittente**, d'une ou plusieurs substances psychoactive, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique.

Mésusage

Usage **non conforme aux termes de l'autorisation (AMM)**, de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié.

Erreur médicamenteuse

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

Surdosage

Administration d'une **quantité de médicament** ou de **produit**, quantité par prise ou cumulée **supérieure à la dose maximale** recommandée par le résumé des caractéristiques du produit.

Abus/Mésusage/Erreur médicamenteuse/Surdosage

Ecouter :

Être attentif aux questions cachant un cas de pharmacovigilance.

Compléter et transmettre les informations selon le format défini dans son entreprise en mentionnant **la date de réception des premières informations**.

Recueillir les 4 éléments :

- Un déclarant identifiable
- Un patient identifiable (initiales, âge/catégorie d'âge, sexe)
- Un ou des médicaments suspectés dont un médicament de son entreprise
- La nature du ou des effets indésirables ou des situations motivant la déclaration (même si le médecin n'est pas certain que cela soit lié au médicament).

Notification de cas de Pharmacovigilance

Place du délégué médical

- **Compléter** et **transmettre** les informations selon le **format défini** dans son entreprise
- **Respecter** la **procédure de transmission** de l'entreprise (délai/format).
- Habituellement **24 h** pour transmettre les informations au service de **pharmacovigilance** (si critère de gravité : transmission immédiate)
- Le délégué médical **doit** transmettre les informations à la pharmacovigilance même si le notificateur lui a précisé qu'il ne complètera aucun formulaire et même s'il manque un des 4 critères précédemment cités

Situations particulières

- Un surdosage (volontaire ou accidentel)
- Un mésusage ou usage détourné
- Un usage ou prescription hors AMM
- Un abus et une dépendance
- Une erreur médicamenteuse (potentielle ou avérée) ou un risque d'erreur
- Une exposition professionnelle
- Une interaction médicamenteuse
- Un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés (selon les procédures du laboratoire)
- Une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme)
- Une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes)
- Une exposition au cours de l'allaitement
- Une suspicion de transmission d'agent infectieux
- Une suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale) en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente
- Un bénéfice thérapeutique inattendu
- Toute autre situation jugée cliniquement pertinente

Le service de pharmacovigilance de l'entreprise :

- Enregistre les cas de pharmacovigilance et les cas de situations particulières dans une base de données de pharmacovigilance
- Cherche à obtenir des informations complémentaires sur le signalement initial
- Évalue la relation causale entre le médicament suspecté et l'effet indésirable notifié
- Transmet les effets indésirables dans les délais impartis aux autorités compétentes
- Conduit la détection et la validation des signaux

Plan de gestion des risques

Gestion des risques

Outil de sécurité et de bon usage

- Ensemble d'activités ayant pour but d'identifier et de décrire le profil de sécurité du médicament et le programme d'action de surveillance spécifique mis en place afin de mieux prévenir ou réduire les risques par l'obtention de données complémentaires.

Actions de réduction des risques

Situations nécessitant un PGR

- Toute demande d'AMM
- Avant et après l'AMM, à n'importe quel moment
- Toute demande d'extension impliquant un changement significatif
- À la demande des autorités compétentes

Activités ou mesures de réduction des risques:

- Actions qui ont pour but de prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'un effet indésirable associé à l'exposition à un médicament ou à en réduire son intensité, par exemple :
 - Matériel d'éducation pour les professionnels de santé ou les patients guide de prescription, checklist avant mise sous traitement, carte patient
 - Programme d'accès contrôlé : enregistrement dans un registre
 - Lettre aux professionnels de Santé

Lettre aux professionnels de Santé :

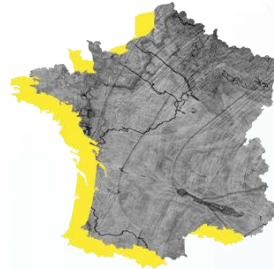
- Information portant sur la sécurité d'emploi d'un ou de plusieurs médicaments qui nécessite d'être communiquée rapidement et directement aux professionnels de santé.
- Elle peut être mise en œuvre sur l'initiative de l'entreprise qui exploite le médicament ou sur celle de l'autorité compétente
- Le contenu et le plan de communication sont rédigés en concertation entre l'autorité compétente et l'entreprise et sont toujours validés préalablement par l'autorité compétente.
- Cette information ne doit contenir aucune mention ayant un caractère publicitaire ou commercial.

Titulaire ou **exploitant**

Responsable et référent en PV



QPPV = Qualified Person responsible for Pharmacovigilance (Europe)



Personne de référence en matière de PV en France (RPV) : Médecin ou pharmacien, la personne de référence en matière de PV sur le territoire national est rattachée à la personne qualifiée au niveau européen et au pharmacien responsable en France.

Rôle de la personne de référence matière de Pharmacovigilance

- **Mettre en place et gérer** le système de pharmacovigilance et le système de gestion des risques
- **Rassembler** et traiter les informations portées à la connaissance de l'entreprise
- **Préparer et soumettre les déclarations** d'effets indésirables et les rapports actualisés de sécurité
- **Assurer** la mise en place de procédures, le recueil des effets indésirables et l'envoi à Eudravigilance
- **Répondre de manière complète** et rapide aux demandes de l'ANSM, CRPV ou centre de pharmacodépendance
- **Transmettre sans délai à l'ANSM** toute donnée nouvelle susceptible de modifier le rapport bénéfice/risque du médicament, ainsi que toute interdiction ou restriction décidée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché
- **Transmettre à l'ANSM toutes les informations** présentant un intérêt pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament
- **Mettre en œuvre** et mettre à jour les mesures décrites dans le plan de gestion des risques européen au niveau national ainsi que les mesures spécifiques sur le territoire national
- **Surveiller** les résultats des mesures de réduction des risques
- **Mettre en œuvre** les conditions imposées par l'AMM, notamment la réalisation et le suivi des études de sécurité post-AMM
- **Mettre en place** les mesures nécessaires à la détection et à la validation des signaux
- **Disposer** des éléments garantissant la maîtrise des systèmes informatisés de pharmacovigilance
- **S'assurer** de la mise à jour régulière de l'information sur les médicaments

Titulaire ou exploitant (France)

Description du système de Pharmacovigilance

- Dossier permanent du système de pharmacovigilance
- Ensemble des informations exposant avec précision le système de pharmacovigilance mis en place par le titulaire d'AMM et/ou l'exploitant et qui contient les informations et les documents clés sur tous les aspects des activités de pharmacovigilance, notamment les informations sur les tâches sous traitées.
- **Document de référence en cas d'inspection**

Obligation du titulaire/exploitant

- **Transmission sans délai** de toute **donnée nouvelle**, en signalant la portée, qui pourrait modifier le rapport bénéfice/risque.
- **Transmission** de toutes **les études** en particulier de **sécurité** et les **résultats d'études** cliniques **favorables** ou **défavorables** quelles que soient les indications enregistrées ou non, et les populations et les données d'utilisation hors AMM.
- **Communication** à l'agence de toute **donnée nouvelle** qui pourrait **entraîner une modification du dossier d'AMM**, ainsi que toute **interdiction** ou **restriction** décidée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché.
- **Vérifier** que les **informations** sont **mises à jour** et a un devoir d'informer **l'ANSM** et **l'EMA** s'il a connaissance de **risques nouveaux**, de **changements** de **risques existants** ou si des **modifications** du **rapport bénéfice/risque** sont constatées.

Titulaire ou **exploitant**

Mise en œuvre du système de Pharmacovigilance



Gestion d'un dossier permanent du système de pharmacovigilance, mis à la disposition du directeur général de l'ANSM sous 7 jours, en cas de demande.

Audit

Plan d'actions comprenant les mesures préventives et correctives

Clôture du plan d'actions par la vérification de la réalisation des mesures correctives et préventives, ainsi que de leur efficacité

Notice

Elle comporte un texte standard invitant expressément les patients à signaler **tout effet indésirable** suspecté à leur médecin, à leur pharmacien ou à tout autre professionnel de santé ou bien directement au Centre régional de pharmacovigilance et précisant les différents modes de notification à leur disposition.

Certains médicaments sont surveillés de manière **plus étroite*** que les autres (moindre recul d'expérience, mise sur le marché récente...)

Insertion d'un triangle noir inversé et d'une phrase explicative devant figurer en début de notice.



*Depuis avril 2013, une liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée est publiée par l'Agence européenne du médicament (EMA).

Les enquêtes de pharmacovigilance

Mise en œuvre du système de Pharmacovigilance

Définition :

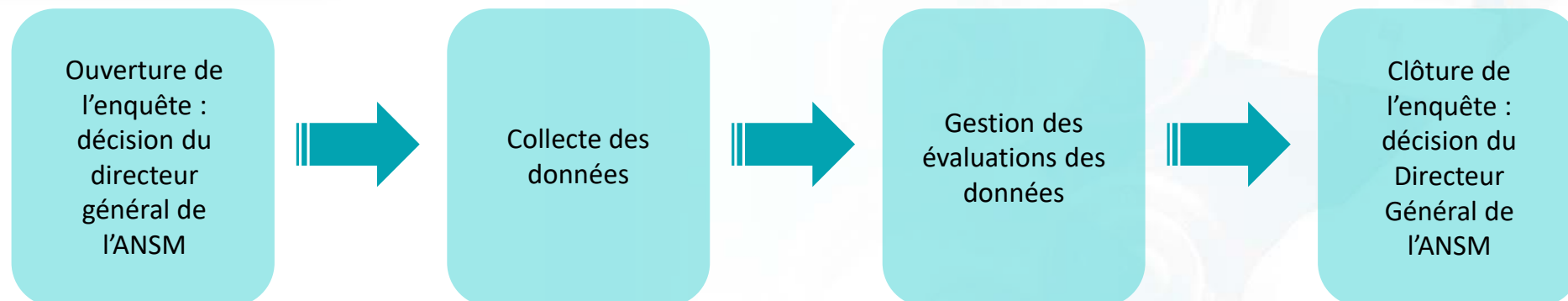
Travail d'évaluation ou de réévaluation, rétrospectif et/ou prospectif, réalisé par un expert d'un CRPV à la demande de l'ANSM, concernant le risque d'effet indésirable d'un médicament et entrepris à la suite de l'identification d'un signal potentiel ou avéré, ou pour une surveillance particulière du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

Objectifs :

Revoir les données disponibles de pharmacovigilance remontées par les CRPV et/ou par le(s) titulaires d'AMM ou exploitants et/ou issues de la bibliographie du ou des médicaments concernés afin de :

- Confirmer un signal potentiel ;
- Caractériser un signal avéré ;
- Surveiller le profil de risque d'un médicament.

Déroulé d'une enquête



Le Pharmacien Responsable

Missions

Organise / surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques

- la fabrication,
- la publicité,
- l'information, la pharmacovigilance,
- le suivi et le retrait des lots,
- la distribution,
- l'importation et l'exportation...

Sanctions

Il est responsable aux plans :

- Ordinal (Blâme, Interdiction temporaire ou définitive d'exercer)
- Civil
- Pénal (sanction personnelle)

**Manquement et
Dissimulation**



**Sanctions pénales
et financières**

Les Réclamations produits

Définition

Jugement extérieur (personne morale ou physique externe à l'entreprise) décrivant un défaut qualité présumé d'un produit commercialisé par l'entreprise (concernant le produit, ses articles de conditionnement ou sa notice).

2 types de réclamations qualité produit :

- Associant une notification de Pharmacovigilance
- N'associant aucune notification de pharmacovigilance

Objectifs

- **Garantir** la remontée au service compétent de toutes réclamations ou informations produits reçues par les délégués médicaux, le siège ou d'autres sites
- **Traiter** tout signalement de défaut qualité émanant de l'ANSM
- **Identifier** la **nécessité éventuelle** d'un rappel de lot
- **Déclarer** tout signalement de défaut qualité à l'ANSM susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique
- **Identifier** la possibilité d'un effet indésirable associé
- **Conduire** les investigations nécessaires auprès des sites concernés
- **Répondre** aux clients dans des délais déterminés

Mise en œuvre pratique

- Modalités de **réception** et transfert des **réclamations**
- Réclamations **internes** et **externes**
- **Conduite à tenir** auprès des services exposés
- **Organisation** en dehors des heures et jours ouvrés
- **Modalités** d'enregistrement
- Définir des niveaux de criticité des réclamations
- Retour de l'échantillon défectueux
- Investigations auprès des sites industriels
- Modalités et délai de transmission à la pharmacovigilance
- Critères de déclenchement de l'alerte

Contacts directs :

- Terrain (DM, DR)
- Siège (Information médicale, patients, standard, pharmacovigilance)

Contacts indirects :

- Fabricants, distributeurs, ANSM



Contacts directs :

- Enregistrement, évaluation, investigation fabricant/libération, rapport et mesures correctives, réponse client, clôture et archivage
- Lien avec la pharmacovigilance, déclenchement procédure d'alerte, rappel de lot

Les Réclamations produits

Comité Qualité

Revue:

- Des réclamations
- Des indicateurs qualité
- Du respect des délais
- Des analyses de tendances

Suivi avec les sites industriels

Les contrefaçons

Définition (ANSM) :

Les contrefaçons sont étiquetées frauduleusement de manière délibérée pour en dissimuler la nature et/ou la source.

Tout médicament comportant une fausse présentation :

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

Les responsabilités :

- **Le Pharmacien Responsable** : signale à l'ANSM un médicament qu'il estime falsifié
- **Nouvelles BPDG** : les grossistes doivent informer immédiatement l'autorité compétente et le titulaire d'AMM

Principaux éléments pris en compte par l'ANSM

- Risque de santé publique
- Détectabilité lors de l'utilisation du produit
- Fréquence incident
- Examen de l'échantillothèque et du stock restant
- Date de 1ere distribution/date de l'incident
- Rupture de stock/substitution
- Voie d'administration
- Mesures correctives