



HAL
open science

Le système qualité en Pharmacovigilance et sa contribution à la sécurité du patient

Ghada Matar

► **To cite this version:**

Ghada Matar. Le système qualité en Pharmacovigilance et sa contribution à la sécurité du patient. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02099455

HAL Id: dumas-02099455

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02099455>

Submitted on 15 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE
DE MARSEILLE LE 8 Avril 2019

PAR

Mme Ghada MATAR

Née le 10 Mai 1990 à Sfax (Tunisie)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Le système qualité en Pharmacovigilance et sa contribution à la sécurité du patient

JURY :

<u>Président :</u>	Mr Bruno LACARELLE	Professeur de Toxicologie à la faculté de pharmacie de Marseille
<u>Membres :</u>	Mme Véronique ANDRIEU	Maître de Conférences Pharmacie Galénique Industrielle à la faculté de pharmacie de Marseille
	Mme Ketty ATTIE-KODSI	Experte en Formation au Global Pharmacovigilance SANOFI- AVENTIS R&D



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTO GAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

Je présente mes remerciements et mon respect à toutes les personnes qui ont contribué à cette réussite.

En premier lieu j'adresse mes sincères remerciements à Ketty ATTIE-KODSI, ma tutrice d'apprentissage pour son aide précieuse, son soutien et le temps qu'elle m'a consacré pour la rédaction de ma thèse. Ketty, je te remercie d'avoir cru en moi. J'ai beaucoup appris à tes côtés tant sur le plan humain que professionnel. Les mots ne suffisent pas à exprimer la profondeur de ma reconnaissance.

Je tiens à exprimer mes remerciements au corps enseignant de la Faculté de Pharmacie Marseille pour avoir animé toutes ces années d'étude. Et plus particulièrement, Madame Véronique ANDRIEU de m'avoir accompagnée dans l'élaboration de ma thèse, ainsi que Monsieur le Professeur Bruno LACARELLE d'avoir accepté de présider mon jury et de juger mon travail.

J'exprime également ma gratitude à l'égard de l'ensemble du département Pharmacovigilance pour l'expérience enrichissante et pour leur sympathie. En particulier, je souhaite remercier Mourad BOUCHENE et Rodrigo ALVES FERNANDES pour leurs précieux conseils.

Je tiens à remercier sincèrement ma famille, pour le soutien, la patience et l'affection qu'elle me témoigne.

Ma très chère maman, merci d'être toujours à mes côtés et de m'avoir encouragée sans cesse à aller de l'avant. Maman, tu m'as transmis ton amour, ta force, ta combativité et ta joie de vivre qui ont fait de moi la femme que je suis aujourd'hui : merci d'être ma maman.

Je voudrais remercier aussi mes chères amies Marwa, Yasmine et Souad pour leur soutien. Une pensée particulière à ma meilleure amie Emna qui a su partager avec moi tous les moments de joie mais aussi de doute et d'inquiétude.

Enfin, mes dernières pensées à toutes les belles personnes que j'ai pu rencontrer et échanger avec elles durant mes années d'étude.

L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS.

Table des matières

Abréviations	10
Liste des figures.....	11
Introduction	12
I. Le cycle de vie d'un médicament et les sources de données de sécurité.....	14
A. Recherche et découverte.....	14
B. Développement non clinique.....	14
C. Développement clinique.....	15
D. Autorisation de Mise sur le Marché AMM	16
E. Commercialisation et Pharmacovigilance post-AMM	17
II. Système de Pharmacovigilance en Europe.....	19
A. Etymologie et définition.....	19
B. Histoire de la Pharmacovigilance à travers le monde (7).....	20
C. Organisation, rôle et objectifs (9).....	23
D. Champ d'application (1).....	25
E. Les obligations de l'exploitant en matière de Pharmacovigilance (1) (9) (11)	26
1. Le personnel du système de Pharmacovigilance	26
2. L'enregistrement et la déclaration des effets indésirables (13)	27
3. La gestion des signaux	29
4. La gestion des risques.....	30
5. Les études post-AMM.....	30
6. La transmission des rapports périodiques de sécurité	31
7. Le système de management de la qualité	31
III. Système de management de la Qualité (15) (16).....	32
A. Définition et principe.....	32
B. Approches et méthodes.....	33
IV. La qualité appliquée à la Pharmacovigilance (11).....	36
A. Les objectifs et les exigences du système Qualité en PV	36
B. Les aspects Qualité en PV	37
1. Documentation	38
2. Communication	41
3. Ressources matérielles	42
4. Ressources humaines.....	43

5. Contrôle & évaluation des performances	44
6. Amélioration continue	45
V. Focus sur la Formation (11)	46
VI. Focus sur la Compliance (11).....	51
VII. Focus sur l'Audit (20)	57
Conclusion.....	63
Terminologie (1) (21).....	65
Bibliographie	69
Annexes.....	71

Abréviations

- ADR : Adverse Drug Reaction
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- BTD : Business Technical Document
- CAPA : Corrective Action & Preventive Action
- CE : Commission Européenne
- CEE : Communauté Economique Européenne
- CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
- CIMS : Compliance Information Management System
- DSUR : Development Safety Update Report
- EMA : European Medicines Agency
- FDA : Food & Drug Application
- GVP : Good Pharmacovigilance Practices
- ICSR : Individual case Safety Report
- ILT : Instruction Led Training
- ISO : International Standards Organization
- LCMS : Learning Content Management System
- LMS : Learning Management System
- OMS : Organisation Mondiale de Santé
- PAES : Post Authorisation Efficacy Studies
- PASS : Post Authorisation Safety Studies
- PDCA : Plan Do Check Act
- PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
- PSMF : Pharmacovigilance System Master File
- PSUR : Periodic Safety Update Report
- PV : Pharmacovigilance
- QPPV : Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance
- RMP : Risk Management Plan
- SMQ : System Management Quality
- SOP : Standard Operating Procedure
- UE : Union Européenne
- WIN : Work Instructions

Liste des figures

Figure 1 : La place de la Pharmacovigilance dans la vie d'un médicament-----	18
Figure 2 : Le processus décisionnel dans le cas d'AMM centralisée -----	25
Figure 3 : Les principales étapes de traitement des ICSRs -----	29
Figure 4 : Les points clés dans l'identification des processus-----	34
Figure 5 : La structure générale du SMQ présentée par le cycle PDCA-----	35
Figure 6 : Pyramide de système documentaire qualité-----	39
Figure 7 : Le cycle de vie d'un document qualité-----	41
Figure 8 : Interaction de CIMS avec le processus de gestion des ICSR -----	55
Figure 9 : Les principales étapes d'un audit interne -----	58

Introduction

« En médecine, la mode change aussi souvent qu'en haute couture. Le médicament miracle d'aujourd'hui sera le poison mortel de demain. » Groucho Marx (1890 - 1977)

La citation de Groucho Marx reflète le sentiment d'insécurité et d'inquiétude ressentie à cette époque envers le médicament. Ce qu'il dit est-il vrai ? Est-ce qu'on peut considérer que tous les médicaments sont des véritables poisons et ne présentent que des dangers pour l'Homme ? L'industrie a-t-elle évolué depuis pour résoudre cette problématique ?

Le but ultime de la médecine est de guérir. Ceci implique l'efficacité des soins mais aussi leur sécurité : une des règles d'Hippocrate dans de l'ancienne médecine était : « primum non nocere » qui veut dire « d'abord ne pas nuire » ce qui implique la surveillance de la tolérance du produit après prescription.

« Le principe de précaution en santé est d'agir en ayant la conviction que les bénéfices l'emportent sur les risques : toutes les décisions en matière de santé comportent des risques. On agit que quand on a la conviction que le rapport Bénéfice/Risque est favorable. » Pr Didier TABUTEAU

Alors que le médicament apporte un bénéfice réel à l'être humain en épargnant sa santé et réduisant sa souffrance, sa consommation n'est jamais sans risque. Ces risques sont définis par le terme « effets indésirables ».

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament (1). Ce terme est synonyme dans la littérature anglo-saxonne à « Adverse Drug Reaction » (ADR).

Les effets indésirables des médicaments sont une réalité et peuvent présenter un danger pour la santé individuelle ou collective. Selon une étude (2) faite par la commission européenne en 2008, les effets indésirables sont responsables d'environ 5% des hospitalisations et 197 000 décès par an dans l'Union Européenne (UE).

Au fil des temps, ces effets indésirables ont été la cause de plusieurs « crises sanitaires » qui ont marquées les esprits. Ceci a renforcé la conscience des dangers et des risques liés à l'usage des médicaments et a fait apparaître de nouvelles normes et exigences pour mieux évaluer et gérer ces risques.

Dans cette logique, la pharmacovigilance a vu le jour : le médicament est l'un des produits de santé le plus encadré de nos jours, et obéit à une réglementation très stricte qui évolue dans un contexte de plus en plus européen et international.

Par conséquent, la pharmacovigilance et la qualité de ses activités prennent une place capitale et critique dans le bon fonctionnement du système de santé.

La pharmacovigilance a trois obligations majeures qui vont se décliner en activités opérationnelles et opérations qualité : la collecte des données de sécurité, leur analyse, et puis leur transmission que l'on connaît aussi sous le mot de « reporting ».

Il s'agit donc de monter avec ce travail comment la pharmacovigilance se place dans la vie d'un médicament, et comment la qualité s'organise en pharmacovigilance pour répondre à l'obligation de ces trois pôles majeurs, et comment elle contribue à la promotion du bon usage des médicaments et à la sécurité des patients.

Pour cela, j'ai choisi de présenter, en décrivant le cycle de vie du médicament, les missions de pharmacovigilance, puis de décrire le système de pharmacovigilance en Europe et en industrie pharmaceutique et ses principaux composants, de rappeler les grands principes d'un système de management de la qualité et de son application en pharmacovigilance et de finir par détailler trois exemples d'activités qualité en Pharmacovigilance. En effet, ces exemples sont le reflet des activités auxquelles j'ai contribué en 6^{ème} année de mes études de pharmacie, effectuées dans le cadre d'un MASTER II de Vigilance et Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et dont l'alternance s'est déroulée dans le service de Pharmacovigilance de Sanofi, au sein de la Qualité et la Formation Pharmacovigilance.

Par souci de précision ou d'usage commun dans l'industrie pharmaceutique, certains termes utilisés dans cette thèse sont écrits en anglais.

I. Le cycle de vie d'un médicament et les sources de données de sécurité

Le développement d'un médicament nécessite une dizaine d'années de planification et de recherche. Un produit passe par un processus complexe et fait interagir un grand nombre d'acteurs aussi bien dans le domaine médical qu'administratif, avant d'être considéré « Médicament » et obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M).

Seule 1 molécule sur 10 000 criblées parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques pour devenir un médicament. (3)

Il existe cinq grandes phases dans le cycle de vie d'un médicament (4) :

A. Recherche et découverte

La phase de recherche et de découverte dure de trois à six ans. Elle consiste en la recherche et l'obtention de molécules actives qui pourraient avoir une utilité contre une maladie spécifique. Les axes de recherche sont décidés en fonction des avancées de la recherche fondamentale qui permet de placer les bases essentielles des maladies et de déterminer les objectifs à atteindre pour améliorer l'état pathologique.

Ces recherches permettent d'identifier des centaines, voire des milliers de molécules, dont l'utilité pourrait être intéressante. Elles devront ensuite être testées une à une.

B. Développement non clinique

L'étude préclinique permet de comprendre le mode d'action du médicament et d'évaluer l'efficacité et la toxicité des molécules d'intérêt sur l'animal avant son administration à l'Homme :

- **Des études de pharmacologie expérimentale** qui sont nécessaires pour déterminer la structure de la molécule et avoir la première preuve de concept avec des tests *in vitro* sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et cultures, et enfin, des tests *in vivo* sur des modèles animaux ;
- **Des études de toxicologie** qui sont nécessaires pour évaluer les risques d'effets secondaires des futurs médicaments et pour déterminer aussi les doses à administrer chez l'Homme en étude clinique ;

- **Des études de pharmacocinétiques** qui ont pour but d'étudier les propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution, l'élimination et déterminer les métabolites qui en sont issus.

Les essais sur l'Homme ne commencent que si les résultats de ces études effectués sur les animaux sont positifs.

C. Développement clinique

L'étude clinique est l'étape la plus critique dans le développement d'un candidat médicament. Elles sont réalisées en milieu hospitalier ou en cabinet médical, sous la responsabilité de médecins experts selon les bonnes pratiques cliniques (BPC).

Afin d'assurer la protection des personnes volontaires aux essais cliniques, ces études sont strictement encadrées par la loi et se font uniquement après l'autorisation des autorités sanitaires et l'approbation de comités d'éthique.

Les trois principales phases du développement clinique sont :

- **Phase I** : les premiers essais sont conduits chez l'Homme pour évaluer la tolérance et l'innocuité du médicament avec l'administration de la nouvelle molécule à un nombre limité de sujets sains ;
- **Phase II** : c'est l'exploration thérapeutique du médicament et l'évaluation de son efficacité sur un petit nombre de patients. Il s'agit, ici, de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur avec le moins d'effets secondaires ;
- **Phase III** : c'est la confirmation thérapeutique sur un grand groupe de malades et l'évaluation du rapport efficacité/tolérance dans des conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements.

Cette phase s'achève par la construction du dossier de soumission pour examen par les autorités réglementaires.

Le dossier de soumission contiendra bien évidemment les données d'efficacité mais aussi les données de sécurité d'emploi. En effet, la pharmacovigilance commence dès la première administration à l'homme.

Les phases du développement clinique peuvent avoir des spécificités en fonction des axes thérapeutiques. Par exemple, les phases I de produits d'oncologie ne seront pas conduites sur des sujets sains.

D. Autorisation de Mise sur le Marché AMM

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est présenté par la firme pharmaceutique aux agences de régulation des médicaments pour un examen réglementaire qui peut durer jusqu'à cinq ans.

Il y a deux types d'autorisation :

- **Autorisation européenne** : l'AMM est délivrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) ;
- **Autorisation nationale** : l'AMM est délivrée par les autorités compétentes d'un état membre et reconnue par les autres états.

L'AMM est basée sur une évaluation stricte de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament à partir des données des études cliniques et précliniques :

Qualité

La qualité pharmaceutique du produit fini représente une partie importante du dossier d'AMM. Le processus de fabrication d'un médicament doit être conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). En effet, pour qu'un médicament puisse être mis sur le marché, il doit avoir une qualité suffisante en termes de composition, de stabilité, de stérilité et de reproductibilité d'un lot à l'autre.

Efficacité

La partie efficacité du dossier contient les données concernant l'efficacité pharmacologique du médicament, aussi bien au niveau préclinique que clinique.

Sécurité

Cette partie du dossier comporte les données de toxicité et d'analyse des effets indésirables enregistrés en phase préclinique et clinique. Cela aboutit à définir toutes les précautions d'emploi et tout l'énoncé des effets indésirables attendus par un produit.

Après évaluation du rapport bénéfice/risque et approbation par les comités réglementaires, le médicament peut être lancé et mis à disposition des patients.

L'AMM comporte également les conditions de surveillance post-AMM du médicament avec un plan de pharmacovigilance et un plan de gestion des risques pour encadrer l'utilisation du médicament et minimiser les risques auxquels les patients seront exposés lors de la prise du médicament.

E. Commercialisation et Pharmacovigilance post-AMM

Les études précliniques et cliniques ne permettent pas d'établir avec certitude la sécurité d'emploi du nouveau médicament à large échelle et elles sont insuffisantes pour bien connaître son profil de risque et prédire tous les effets indésirables possibles.

Après l'obtention de l'AMM et la commercialisation, le médicament est utilisé dans des environnements de soins normaux chez un grand nombre de patients qui peuvent être différents des populations qui avaient été sélectionnées selon certains critères précis pour les études.

Les limites les plus évidentes des essais cliniques sont :

- Le nombre de sujets inclus est très limité ;
- Les critères d'inclusion et d'exclusion des essais cliniques tendent à n'inclure que des sujets aussi semblables que possible afin d'avoir plus de puissance statistique ;
- L'écartement des sujets à risques : enfants, sujets très âgés, femmes enceintes... ;
- Les conditions d'utilisation du médicament sont très différentes de celles dans la vie réelle : absence d'informations sur les effets d'une prise chronique et les interactions médicamenteuses possibles.

Dans de telles circonstances, une longue phase de surveillance et d'analyse en situation réelle (pharmacovigilance post-AMM) commence afin de détecter d'éventuels effets secondaires et dure jusqu'à ce que la production du médicament soit arrêtée et qu'il soit retiré du marché.

Les données des essais cliniques et de la situation réelle combinées sont nécessaires pour bien comprendre le véritable rapport bénéfice-risque du médicament.

Il est à noter que le médicament naît, vit et meurt : la fin de la vie d'un médicament est l'arrêt de sa commercialisation.

Les grandes étapes de la
vie d'un médicament

Missions de Pharmacovigilance



- Identifier et évaluer les risques afin de garantir la sécurité du médicament



- Apporter les éléments d'évaluation du rapport bénéfice-risque



- Suivre la sécurité de médicament dans la "vraie vie"
- Réévaluation du rapport bénéfice-risque et ajustement des conditions d'utilisation du médicament, si besoin

Figure 1 : La place de la Pharmacovigilance dans la vie d'un médicament

II. Système de Pharmacovigilance en Europe

A. Étymologie et définition

Le mot de pharmacovigilance est un terme inventé en France dans les années 1970 et adopté depuis dans toutes les langues :

Pharmaco	Du grec ancien "phármakon" Qui signifie à la fois remède et poison
Vigilance	Emprunté au latin "vigilantia" C'est l'attention qu'on porte avec diligence, avec activité, sur quelque chose ou sur quelqu'un.

En XXI^e siècle, devant l'augmentation de nombre de médicaments commercialisés et sa forte consommation, définir la pharmacovigilance n'a jamais été aussi crucial.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit la pharmacovigilance comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments. (5)

La pharmacovigilance ne consiste pas simplement en l'identification, la notification et le traitement des effets indésirables associés à des principes actifs déjà commercialisés. Elle est décrite aussi comme le suivi systématique de la qualité et de l'adéquation de l'offre de médicaments, et devrait garantir une communication efficace avec le public, les professionnels de la santé et les patients sur la sécurité optimale et l'utilisation efficace des médicaments.

Dans l'article 102 de la directive 2001/83/CE (6), l'EMA définit le système pharmacovigilance en tant que système utilisé par le titulaire de l'AMM, l'entreprise exploitant le médicament et les autorités compétentes des États membres pour remplir les tâches et responsabilités listées dans les Good Pharmacovigilance Practices (GVP) qui visent à surveiller la sécurité des médicaments commercialisés et détecter tout changement dans leur rapport bénéfice/risque. L'EMA dispose également de son propre système de pharmacovigilance qui est un système global et central chargé d'organiser et orchestrer les activités des autres systèmes nationaux.

B. Histoire de la Pharmacovigilance à travers le monde (7)

La Pharmacovigilance telle qu'on la connaît aujourd'hui, s'est constituée en réaction aux grands drames sanitaires qui auront marqué l'Histoire.

C'est la sécurité sanitaire, une notion très ancienne et très vaste, qui a donné naissance progressivement à la Pharmacovigilance.

L'affaire du Chloroforme

Au Royaume-Uni, une jeune fille de 15 ans décéda en 1849, lors d'une anesthésie au chloroforme. Des médecins rapportèrent, par la suite, des accidents asphyxiques liés au chloroforme. En 1877, une première étude collaborative sur la cause de ces effets indésirables se lança à la suite du meeting annuel de la British Medical Association. **On note ici l'apparition du premier précurseur de système de notification spontanée.**

L'affaire de l'Élixir Sulfanilamide Massengill®

Aux Etats-Unis, un solvant à base de sulfanilamide commercialisé par la Compagnie Massengill causa la mort de plus de 100 personnes, en 1937. Cette crise sanitaire dramatique amena, un an plus tard, au vote de la loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act ». La FDA (Food and Drug Administration) obtient ainsi de véritables pouvoirs de contrôle avec **l'examen et l'approbation d'un rapport pharmacologique et toxicologique précliniques**, publié sous le nom de new-drug application (NDA), et fourni par le laboratoire avant toute commercialisation. **Les mesures pour la phase post-AMM et la remontée d'information sont toujours absentes.**

L'affaire de la poudre Baumol® & l'affaire du Stalino®

En France, après l'interdiction définitive du remède secret et la reconnaissance de la spécialité pharmaceutique en 1926, la législation pharmaceutique évolua pour mieux encadrer le médicament et fut créer le visa administratif par le décret du 24 juin 1942 : **une autorisation de vente subordonnée à une étude complète du produit.** Ce visa s'appliquera aux nouvelles

spécialités, mais aussi aux anciennes, ce qui permettra de faire disparaître, en principe, les produits dangereux du marché et contribuera à garantir l'innocuité, la tolérance et la sécurité des médicaments.

Alors que la procédure de visa a été bien mise en place, deux affaires vinrent mettre son efficacité en question : l'affaire du Stalinon® en 1954 (médicament à base d'étain contre la furonculose causa 102 décès et 117 intoxications avec de lourdes séquelles paralytiques) et l'affaire de la poudre Baumol® en 1972 (un talc « maudit » commercialisé par Morhange provoquera le décès de 73 bébés). Ces deux crises produisirent une réaction législative et réglementaire substantielle et **firent ressentir le besoin d'une expertise indépendante et la création de structures dédiées spécifiquement à ces problèmes.**

D'où l'ordonnance 59-250 du 4 février 1959 qui a contribué à l'amélioration de la sécurité sanitaire du médicament par le renforcement des procédures d'octroi des visas et l'instauration de fonction d'experts agréés pour l'expérimentation qui sont chargés de vérifier les essais du dossier de demande de visa.

A ce stade, on note que **la remontée d'informations que l'on accorde à la pharmacovigilance actuelle est encore absente.**

L'affaire du Thalidomide

Le Thalidomide commercialisé au début en Allemagne, comme tranquillisant et anti-nauséux chez les femmes enceintes, causa plus de 10 000 malformations graves à la naissance, enregistrées principalement en Europe, en Australie et au Canada à partir de 1961.

Une des leçons de cette tragédie est la nécessité de renforcer les tests toxicologiques chez les animaux pendant la grossesse pour le développement du médicament.

Le drame de la thalidomide a accéléré l'organisation de la pharmacovigilance : devant les difficultés de communication internationale concernant les effets indésirables médicamenteux remarqués pendant cette tragédie, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini en 1961, **un programme de pharmacovigilance internationale** afin de centraliser l'enregistrement des notifications dans une base de données et aider les autorités réglementaires nationales à améliorer le profil de sécurité des médicaments.

La première structure expérimentale d'un centre mondial de pharmacovigilance fut installée en 1968 à Washington D.C. puis transféré dans la ville d'Uppsala en Suède où il coordonnera 12 centres nationaux prototypes.

En Europe, l'impact psychologique de cette crise tant auprès de la population que les gouvernements, sera tel qu'une nouvelle législation européenne va naître. Dès 1963 la Communauté Economique Européenne (CEE) s'inspire grandement de la législation française et de l'idée française de visa pour **créer la fameuse Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : il est absolument nécessaire de contrôler la mise sur le marché européen de produits aussi sensibles que les médicaments.

La France n'accueille pas de centre prototype de l'OMS, mais sous ses recommandations, les premiers **Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance (CHP)** virent le jour en 1972 suivi par la création d'un **Centre National de Pharmacovigilance (CNP)** pour centraliser l'enregistrement et le traitement des notifications d'effets indésirables au niveau national. (8)

L'affaire du Distilbène®

L'histoire du Distilbène® e l'histoire d'un des premiers effets indésirables à déclenchement retardé : une véritable épreuve supplémentaire pour la pharmacovigilance. En 1971, le scandale du diéthylstilbestrol (Distilbène®) apporta **un nouveau regard sur la pharmacovigilance** : les effets indésirables médicamenteux peuvent survenir à distance, ou chez la génération suivante (cancers génitaux chez les filles de mères exposées pendant la grossesse).

Mediator®, Dépakine®, Levothyrox®, Valsartan...

À ce jour l'apparition de nouveaux acquis scientifiques ou accidents sanitaires font soulever de nouvelles questions sur les modalités et les finalités de la Pharmacovigilance qui sont régulièrement redéfinies ou précisées par les pouvoirs publics, à l'échelle nationale et internationale.

La sécurité a été le moteur de la réglementation sur le médicament : en 1993 la première directive européenne consacrée à la Pharmacovigilance vit le jour. En janvier 1995 **l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)** fut créée à Londres. Elle créa ainsi **la première version des bonnes pratiques de pharmacovigilance** et organisa à l'échelle européenne un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance et une base de données

européenne d'évènements indésirables (EudraVigilance) : **c'était le début d'un système de Pharmacovigilance organisé et structuré au niveau communautaire.**

Pendant les dernières années, on note un changement de concept en matière de gestion des risques en Pharmacovigilance : on passe d'un système réactif répondant aux risques émergents à un système proactif, planifié et intégré dans tout le cycle de vie de médicament.

Et l'histoire de la pharmacovigilance continue de s'écrire chaque jour...

C. Organisation, rôle et objectifs (9)

En Europe, l'enregistrement d'un médicament peut se faire dans plus d'un état membre selon la procédure centralisée, la procédure décentralisée ou encore la procédure de reconnaissance mutuelle si le médicament n'est pas dans le champ obligatoire de la procédure centralisée (la liste de ces médicaments figure dans l'annexe du règlement 726/2004 du 31 mars 2004 (10)).

En effet, cette libre circulation de médicaments nécessite une coopération étroite entre les états membres et une harmonisation des législations pour mieux évaluer la sécurité des médicaments.

Cependant, les modalités de fabrication du médicament, sa distribution, son utilisation ainsi que le profil des effets indésirables peuvent différer d'un pays à un autre. D'où le besoin de chaque pays de développer, selon les dispositions européennes du GVP, son propre système de pharmacovigilance dont il est responsable.

Les principaux acteurs du système de pharmacovigilance européen sont : les Autorités Nationales Compétentes (ANC), la Commission Européenne (CE), et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) avec sept comités scientifiques dont le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) et le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

La Commission Européenne est chargée de promouvoir l'intérêt général de l'Union Européenne (UE) en mettant en place la législation européenne de pharmacovigilance et en veillant à son application.

L'EMA est l'autorité de santé pour l'ensemble des procédures européennes d'évaluation des médicaments et elle est en charge de :

- Coordonner et évaluer les connaissances scientifiques sur le médicament et les met à disposition pour chaque état membre ;

- Organiser et structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire ;
- Fournir aux institutions et aux états membres les meilleures recommandations possibles concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Selon les bonnes pratiques de Pharmacovigilance, les États membres ont pour rôle de recueillir, enregistrer et évaluer les données de pharmacovigilance ; de transmettre les effets indésirables à l'EMA par l'intermédiaire de la base de données européenne de pharmacovigilance « EudraVigilance », qui centralise ainsi l'ensemble des données de l'Union Européenne dans un outil unique.

En effet, le recueil et la validation des informations de sécurité se fait au niveau de chaque état membre d'une manière décentralisé alors que l'évaluation, les avis et les décisions sont faites d'une manière centralisée au niveau européen par l'intermédiaire du Comité européen des médicaments à usage humain (CHMP) et du Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) décrites dans la section terminologie.

D'où, les principaux objectifs du système Pharmacovigilance sont :

- Détecter le plus précocement les effets indésirables que les médicaments sont susceptibles de provoquer, les valider, quantifier leur importance et essayer de comprendre leurs mécanismes afin d'établir une relation cause-effet : d'un autre terme détecter et évaluer les signaux qui peuvent révéler un nouvel effet iatrogène du médicament, mais aussi des facteurs de risque de survenue ou des interactions médicamenteuses, par exemple ;
- Mettre en œuvre les mesures de sécurité nécessaires après l'évaluation de signaux qui peuvent aller d'une simple modification d'informations destinées aux professionnels de santé jusqu'à une suspension d'AMM.

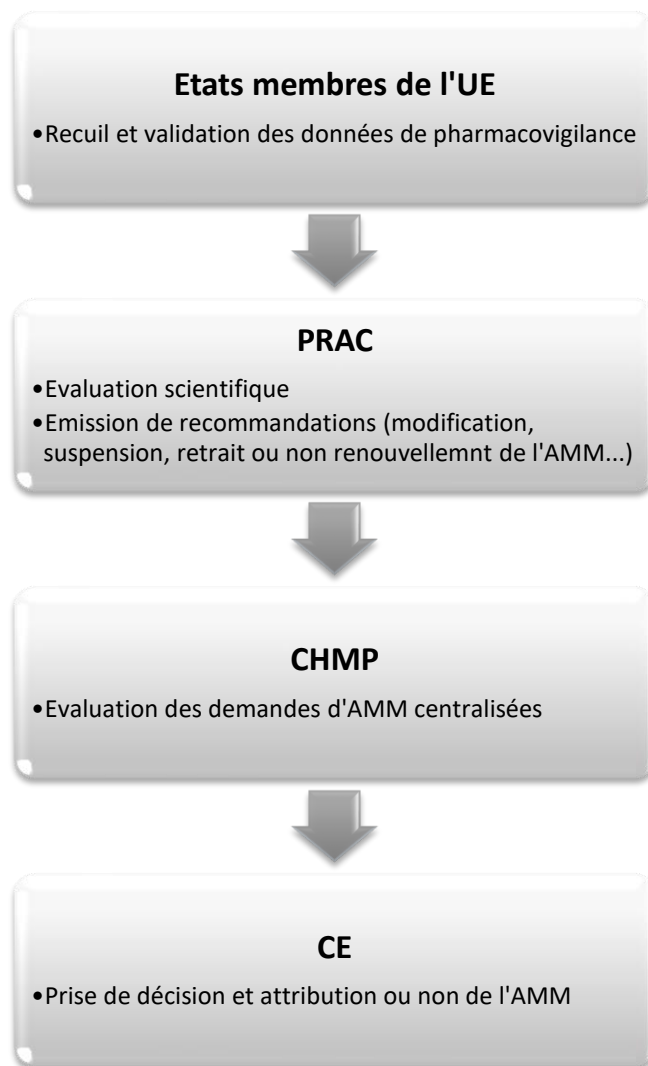


Figure 2 : Le processus décisionnel dans le cas d'AMM centralisée

Il est à noter qu'en matière de pharmacovigilance, on a aussi une collaboration internationale entre les autorités compétentes européennes, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ainsi que d'autres autorités de santé (États-Unis, Japon, ...).

D. Champ d'application (1)

Selon les bonnes pratiques de Pharmacovigilance, les produits sur lesquels s'exerce la pharmacovigilance sont entre autres, les médicaments et produits après la délivrance d'une AMM, les préparations magistrales, hospitalières et officinales, les préparations de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique, les générateurs, trousseaux et précurseurs, les

produits diététiques renfermant des composants chimiques ou biologiques et les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac.

La pharmacovigilance des médicaments utilisés dans le cadre des essais cliniques est soumise à un autre dispositif décrit dans des textes réglementaires nationaux et européens distincts.

E. Les obligations de l'exploitant en matière de Pharmacovigilance (1) (9) (11)

Le laboratoire pharmaceutique exploitant le médicament (titulaire ou non de l'AMM) a l'obligation légale de mettre en place un système de Pharmacovigilance et de le gérer suivant les guidelines des bonnes pratiques de Pharmacovigilance.

Le système de Pharmacovigilance en entreprise vise à transmettre aux autorités compétentes, dans des délais impartis, toutes les informations remettant en question le rapport bénéfice/risque du médicament et présentant un intérêt pour sa réévaluation.

Toutes les données clés et les documents relatifs aux activités du système Pharmacovigilance sont enregistrés dans un dossier permanent du système de Pharmacovigilance (PSMF), imposé par la directive 2010/84/CE (12).

Un résumé descriptif du système de Pharmacovigilance est soumis parallèlement à la demande d'AMM et mentionner le lieu où le PSMF du médicament en question est conservé et disponible pour des vérifications par les autorités compétentes. Les principales exigences de ce système sont présentées par :

1. Le personnel du système de Pharmacovigilance

Pour bien maintenir la performance du système, l'exploitant doit veiller à ce que le personnel de Pharmacovigilance soit qualifié et formé. Les besoins de formations tant initiale que continue doivent alors être définis.

La Personne Qualifiée Responsable de Pharmacovigilance (QPPV) figure en haut de la liste du personnel PV : personne justifiant de qualifications appropriées en pharmacovigilance (Il est recommandé qu'elle ait des compétences en médecine, en pharmacie, en épidémiologie et en biostatistiques) responsable des activités de pharmacovigilance et désignée par le titulaire d'AMM ou l'exploitant. Elle doit résider et exercer dans un État membre de l'UE ou un état

partie à l'accord sur l'Espace économique européen, et ses coordonnées mais aussi ses permanences doivent être communiquées aux autorités de santé.

2. L'enregistrement et la déclaration des effets indésirables (13)

Les bonnes pratiques de Pharmacovigilance définissent l'effet indésirable comme une 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 en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou médicament falsifié et d'une exposition pendant la grossesse ou l'allaitement. L'effet indésirable peut être désigné aussi comme grave ou inattendu. Les définitions de certaines de ces situations se trouvent dans la section terminologie.

L'ensemble des effets indésirables sont enregistrés et traités informatiquement de manière à constituer et maintenir une base de données exploitable interne à l'entreprise. Pour les cas survenus dans l'espace économique européen (EEE) ou dans d'autres pays pour tous les médicaments utilisés dans l'EEE, les effets indésirables doivent être transmis et déclarés par voie électronique à EudraVigilance sous un format particulier de rapport (annexe 1) ainsi que de tout élément nouveau recueilli dans le cadre du suivi de ces effets indésirables, selon les délais réglementaires pour chaque type de produit et selon la gravité de l'évènement : par exemple 15 jours pour les évènements indésirables graves et 90 jours pour les évènements indésirables non graves. (14)

L'ICSR « Individual Case Safety Report » ou observation individuelle d'effets indésirables est un rapport fournissant les informations les plus complètes pour décrire les données de sécurité associées à l'administration d'un médicament chez un patient particulier à un moment donné.

Selon le type d'ICSR, on trouve trois formes différentes de rapport : les rapports d'ICSR pour les cas non sollicités collectés par les notifications spontanées, les rapports d'ICSR pour les cas sollicités collectés pendant les études cliniques et les rapports d'ICSR pour les cas sollicités collectés pendant les études post-AMM comme les Patient Support Programs (PSPs) et les Market Research (MR).

Les 3 grandes étapes du processus de gestion d'ICSR sont :

1. La phase de collecte des données

Cette phase commence de J0 « Clock Start Date », la date à laquelle un représentant de l'entreprise exploitant le médicament reçoit l'information de sécurité, au niveau local, jusqu'au moment de son validation et son enregistrement dans la base de données PV interne.

Un ICSR doit être considéré comme valide et potentiellement à signaler aux autorités de réglementation lorsque les quatre éléments sont disponibles : un déclarant identifiable, un patient identifiable (ses initiales, son sexe, son âge et son groupe d'âge), un produit suspect de l'entreprise et un effet indésirable, un événement ou d'autres données de sécurité.

2. La phase de traitement des données

Elle commence de l'enregistrement de cas dans la base de données interne jusqu'à la clôture du rapport. Les principales actions durant cette phase sont :

- La saisie de données : présente la description narrative, prise concomitante de médicaments, antécédents médicaux et les informations de dosage ;
- L'évaluation médicale et réglementaire : c'est essentiellement, l'évaluation de la gravité de l'évènement et de son lien causalité avec le médicament suspect et la demande des informations de suivi supplémentaires, si besoin ;
- Le contrôle qualité : pour assurer l'exactitude des étapes précédentes.

A noter : le traitement des ICSRs, dans la base de données, se fait par ordre de priorité selon les dates d'échéances de soumission.

3. La phase de soumission

Elle commence au moment de la génération des rapports jusqu'à leurs soumissions. Le rapport d'ICSR est soumis aux autorités compétentes : l'EMA pour l'Europe. En dehors de l'Europe, les rapports individuels sont soumis aux Autorités Règlementaires locales en fonction de plusieurs critères comme les requis locaux et la présence du produit sur le territoire que celui-ci soit en développement ou déjà commercialisé dans le pays.

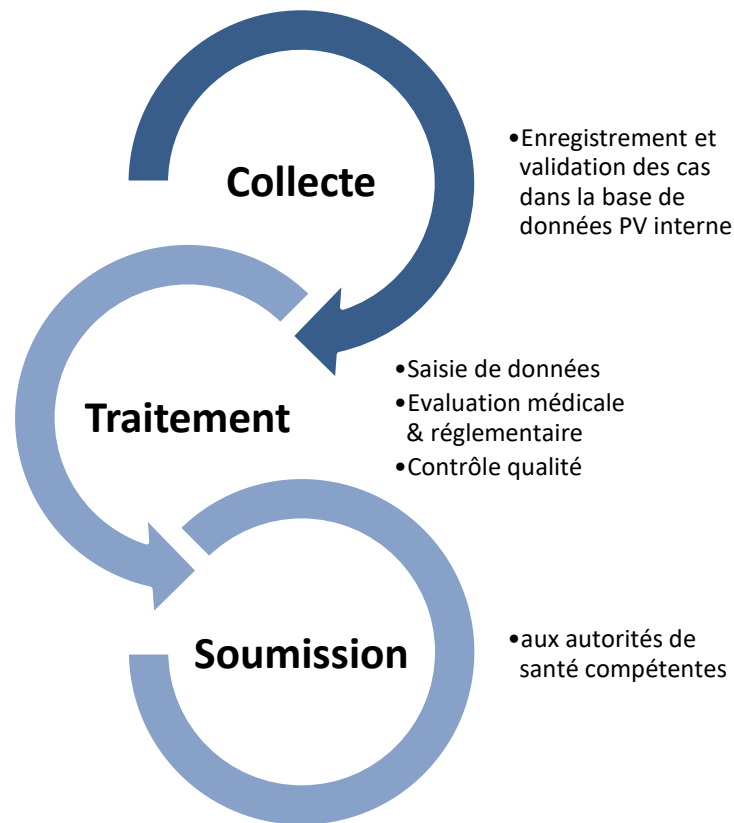


Figure 3 : Les principales étapes de traitement des ICSRs

3. La gestion des signaux

Un signal est un ensemble d'informations sur un effet indésirable nouveau ou connu, pouvant être provoqué par un médicament et nécessitant un complément d'investigation.

Le management des signaux en Pharmacovigilance est obligatoire et se présente par sa détection, sa validation, son analyse et son évaluation, les recommandations d'actions et enfin l'échange d'informations.

Les signaux sont détectés à partir de l'exploitation des rapports d'ICSR par le titulaire de l'AMM et par les autorités de santé afin de mettre en évidence toute association potentielle entre un médicament et les effets indésirables qu'il est susceptible de provoquer. Le signal peut révéler un nouvel effet iatrogène du médicament, mais aussi des facteurs de risque de survenue ou des interactions médicamenteuses, par exemple.

4. La gestion des risques

La gestion des risques est un processus continu en pharmacovigilance, qui vise à identifier les risques qui peuvent avoir un impact critique sur la sécurité des patients, les caractériser et les réduire. Elle se déroule en trois étapes :

- 1) La caractérisation du profil de sécurité du médicament ;
- 2) La planification des activités de pharmacovigilance pour continuer à mieux caractériser les risques et identifier de nouveaux risques rares, et ainsi d'augmenter les connaissances sur le profil de sécurité du médicament ;
- 3) La planification et la mise en œuvre des activités de gestion des risques par des mesures de routine ou des mesures additionnelles, et pour ces dernières l'évaluation de leur efficacité.

Toutes ces données scientifiques sont intégrées et présentées dans un document appelé « Risk Management Plan (RMP) » ou plan de gestion de risques (PGR). Ce dernier est un rapport concis d'une centaine de pages, requis par les autorités de santé et qui devra être mis à jour tout au long du cycle de vie du produit depuis sa commercialisation.

5. Les études post-AMM

Toute nouvelle information de sécurité reçue en pharmacovigilance peut impacter potentiellement l'évaluation globale du médicament et modifier ainsi son rapport bénéfice/risque.

Des études d'efficacité post-AMM (PAES) et des études de sécurité post-AMM (PASS), peuvent être exigées pour évaluer l'efficacité ou la sécurité des médicaments à usage humain dans la pratique médicale quotidienne :

- Étude de sécurité post-autorisation (PASS) : étude de sécurité après autorisation de mise sur le marché visant à identifier, caractériser ou quantifier un risque afin de confirmer son profil de sécurité d'emploi ou de mesurer l'efficacité des mesures de gestion de risques prises. Cette étude peut être une étude non interventionnelle (observationnelle) ou interventionnelle.
- Études d'efficacité post-AMM (PAES) : études d'efficacité après autorisation de mise sur le marché quand les cas où des études d'efficacité à long terme sont nécessaires, ou après

l'apparition de nouvelles connaissances sur la maladie ou la méthodologie clinique pouvant impacter l'efficacité du médicament commercialisé.

En fonction des résultats de ces études, l'AMM peut être maintenue, modifiée ou supprimée.

6. La transmission des rapports périodiques de sécurité

L'ensemble de ces activités va générer des données de sécurité qui peuvent être incluses dans les rapports périodiques de sécurité. Ces rapports sont transmis sous un format spécifié (annexe2), par voie électronique et à des fréquences prédéfinies à l'EMA et aux autres autorités de santé dans le monde :

- Pour les médicaments ayant une AMM : le rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) est un document fournissant une analyse complète, concise et critique du rapport bénéfice/risque et incluant tous les résultats des études réalisées sur le médicament en question ;
- Pour les médicaments en développement : le rapport actualisé de pharmacovigilance pour les médicaments en développement (DSUR) est un rapport annuel qui présente une revue et une évaluation complètes des données de sécurité recueillies pendant toute la période de recherche préclinique et clinique.

7. Le système de management de la qualité

Cette activité est développée dans les sections III et IV.

III. Système de management de la Qualité (15) (16)

A. Définition et principe

La norme ISO 9000, définit la qualité comme l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences, connues par le terme « satisfaction des clients ».

L'environnement de l'industrie est de plus en plus dynamique et complexe, pour répondre donc aux exigences du marché et aux attentes du client, chaque entreprise doit mettre en place une démarche qualité qui regroupe et organise l'ensemble des aspects de son fonctionnement.

La qualité est donc la capacité à atteindre les objectifs opérationnels en respect de la réglementation applicable et des standards de l'entreprise. On distingue le contrôle qualité de l'assurance qualité. Le premier s'applique à chaque étape d'un processus, la deuxième se base sur la vérification d'une sélection d'échantillons des étapes ou des livrables au sein du processus.

La qualité se décline aussi dans la pratique, sous deux formes :

- La qualité externe : c'est la satisfaction des clients après la consommation de produits ou services conformes à leurs attentes. Les bénéficiaires de la qualité externe sont les clients d'une entreprise et ses partenaires extérieurs.
- La qualité interne : c'est l'amélioration du fonctionnement interne de l'entreprise et la manière dont sont élaborés les produits ou services pour le client. Les bénéficiaires de la qualité interne sont la direction et les personnels de l'entreprise.

La démarche qualité s'appuie sur un système de management de la qualité (SMQ) : il n'y a pas un modèle unique et prêt à l'emploi pour ce système. Cependant, on peut se référer à une trame générale décrite dans la norme ISO 9001:2015 donnant les principales lignes à suivre et les points clés respecter.

Pour bâtir un SMQ, il est essentiel de comprendre les 7 principes de management de la qualité suivants :

- **Orientation client** : écouter les clients et comprendre leurs besoins ;
- **Leadership** : engager la direction ; selon F. Kolb, le leadership désigne la fonction qui consiste à fixer des buts à un groupe de personnes et à mobiliser celles-ci dans une action commune ;

- **Implication du personnel** : mobiliser l'ensemble du personnel autour des objectifs qualité ;
- **Approche processus** : comprendre la contribution de chaque secteur à la réalisation du produit ou à la prestation de service et étudier l'organisation des interfaces entre les différents professionnels et les différents secteurs qui y ont contribué ;
- **Amélioration** : repérer les problèmes et les dysfonctionnements, les analyser et les traiter avec un retour sur investissement important et rapide ;
- **Prise de décision fondée sur les preuves** : analyser et évaluer les données et les informations avant de prendre une décision ou faire un changement ;
- **Management des relations avec les parties intéressées** : identifier les parties intéressées et assurer une bonne communication entre elles pour que les contraintes des unes et des autres soient connues de tous, partagées et prises en compte.

B. Approches et méthodes

Ainsi, le système management de la qualité se repose sur deux approches qui sont l'approche processus et l'approche par les risques :

- **L'approche par les risques** : permet à un organisme de déterminer les facteurs susceptibles de provoquer un écart de ses processus et de son système de management de la qualité par rapport aux résultats attendus, de mettre en place une maîtrise préventive afin de limiter les effets négatifs et d'exploiter au mieux les opportunités lorsqu'elles se présentent.
- **L'approche processus** : permet à un organisme en intégrant le cycle PDCA (défini dans la suite de ce chapitre), de planifier ses processus et de maîtriser leurs interactions de telle sorte que ses performances globales puissent être améliorées.

Les principales phases du management de la qualité se résument en :

- L'identification des processus de l'organisme, leurs caractéristiques et leurs interactions ;
- La définition des critères, méthodes et ressources qui assurent le bon fonctionnement et la maîtrise de ces processus ;
- La détermination des responsabilités et le pilotage des processus conformément aux exigences ;
- L'évaluation et l'amélioration en continu des processus ;

- La documentation et la conservation des informations nécessaires au fonctionnement du processus.

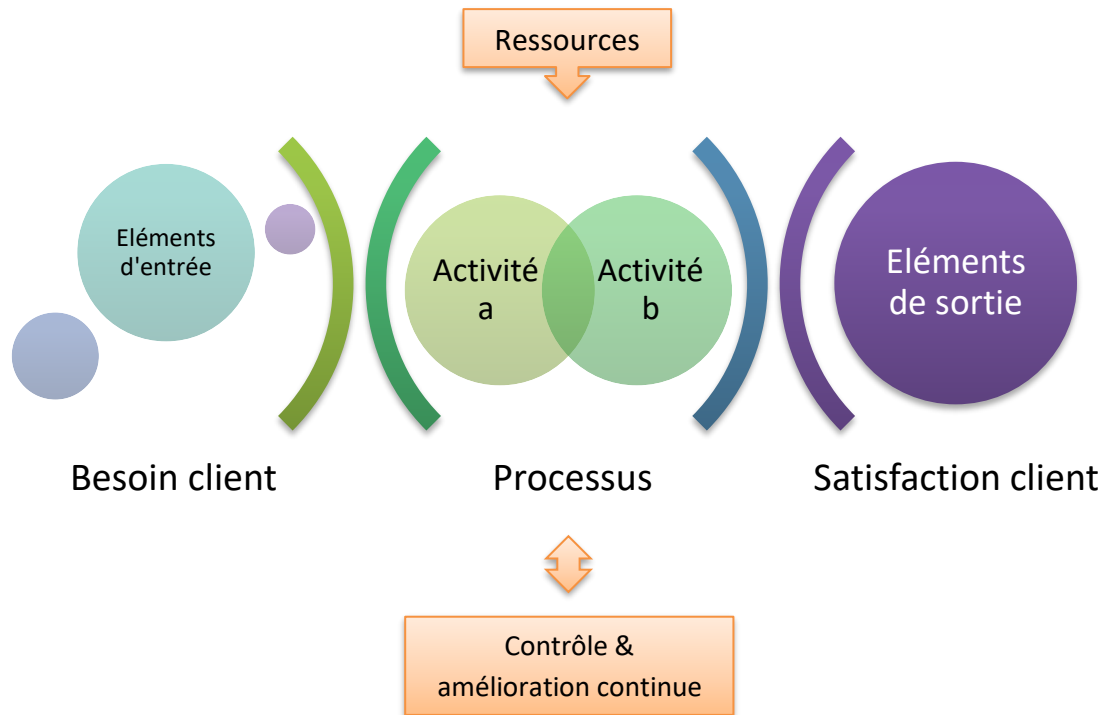


Figure 4 : Les points clés dans l'identification des processus

L'amélioration continue peut se présenter par le cycle PDCA (Plan, Do, Check, Act) ou Roue de DEMING qui est défini par la norme comme suit :

- **Plan = Planifier, préparer** : établir les objectifs du système, ses processus ainsi que les ressources nécessaires pour fournir des résultats correspondant aux exigences des clients et aux politiques de l'organisme, et identifier et traiter les risques et opportunités ;
- **Do = Réaliser, développer** : exécuter les tâches du projet en suivant le planning défini ;

- **Check = Evaluer, vérifier** : surveiller et évaluer les processus et les produits et services obtenus par rapport aux politiques, objectifs, exigences et activités planifiées, et rendre compte des résultats ;
- **Act = Agir, ajuster** : apporter des ajustements, en fonction des résultats obtenus, pour améliorer les performances.

En effet, pour mettre en place un SMQ et tous les processus qu'il intègre, on peut appliquer le cycle PDCA avec une approche s'appuyant sur les risques visant à limiter et prévenir les écarts.



Figure 5 : La structure générale du SMQ présentée par le cycle PDCA

IV. La qualité appliquée à la Pharmacovigilance (11)

Bien que les normes ISO ne soient pas entièrement applicables à la pharmacovigilance, son système management de la qualité s'inspire des principes généraux décrits dans ces normes qui sont souvent reprises dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Dans cette optique, le module I des GVP définit le système qualité en Pharmacovigilance comme l'ensemble des caractéristiques du système censées produire, en fonction de la probabilité estimée, des effets correspondant aux objectifs de la pharmacovigilance.

Il décrit ainsi les différentes mesures qualités, inspirées des principes du management de la qualité, qui visent à assurer un bon fonctionnement du système global de pharmacovigilance.

En effet, pour satisfaire aux exigences de la législation, les entreprises pharmaceutiques sont tenues de mettre en place et piloter, sous la responsabilité de la personne qualifiée en charge de la pharmacovigilance (QPPV), un système qualité pour chaque processus et structure spécifique en Pharmacovigilance.

A. Les objectifs et les exigences du système Qualité en PV

Selon les guidelines les principaux objectifs de qualité d'un système de pharmacovigilance sont les suivants :

- La conformation aux exigences légales en matière de tâches et de responsabilités ;
- La prévention des effets nocifs chez l'homme résultant de l'utilisation de médicaments, y compris utilisation hors AMM ;
- La contribution à la protection de la santé des patients et de la santé publique en fournissant les informations de sécurité nécessaires pour une utilisation sûre et efficace des médicaments aux patients, aux professionnels de la santé et aux publique.

On peut noter que ces objectifs qualité s'alignent parfaitement avec les objectifs opérationnels de la Pharmacovigilance et font bien sortir son but ultime qui est la promotion de la santé individuelle et collective.

Pour atteindre ces objectifs, les guidelines donnent une liste de responsabilités pour l'organisation qualité en Pharmacovigilance :

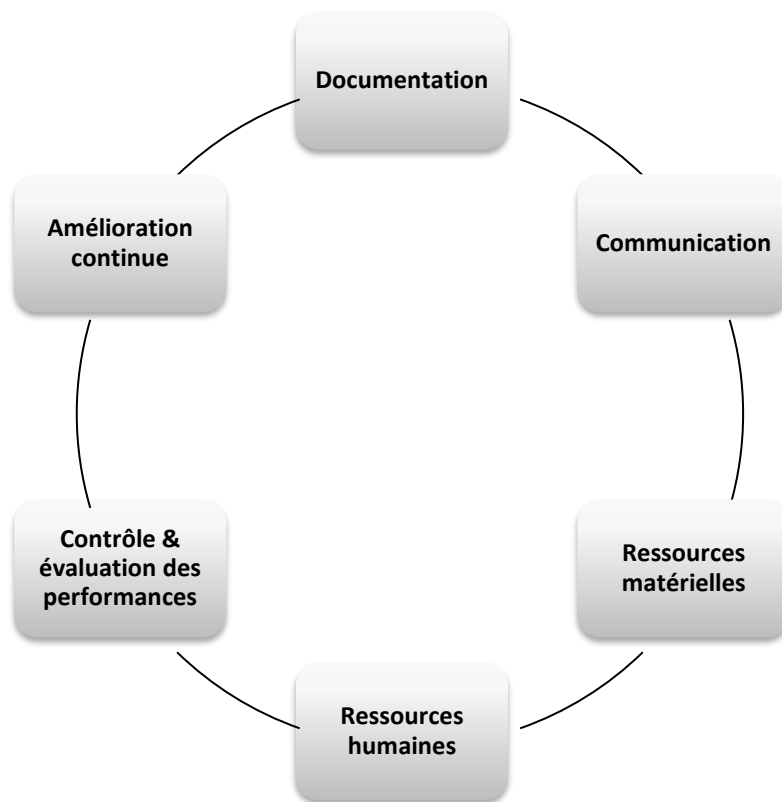
- Assurer la documentation du système qualité et veiller à son contrôle en termes de création, révision, approbation et mise en œuvre ;
- Assurer une gestion adéquate des archives ;
- S'assurer de la disponibilité des ressources humaines et des matériels et des formations nécessaires ;
- Assurer une gestion adéquate des déviations en identifiant les problèmes et mettant en place les actions correctives et préventives nécessaires ;
- Contrôler et évaluer régulièrement l'efficacité du système de pharmacovigilance, y compris son système qualité et assurer leur amélioration ;
- Assurer des moyens de communication rapide et efficace.

Tout le personnel de ce système qualité est responsable légalement de sa mise en œuvre, son maintien et son bon fonctionnement.

B. Les aspects Qualité en PV

Le système qualité fait partie intégrante du système de pharmacovigilance et couvre l'ensemble de ses structures et processus. Il s'organise autour de la mise en place des structures organisationnelles, l'exécution des tâches et responsabilités, l'efficacité des processus et la gestion des ressources du système de pharmacovigilance ainsi que la gestion des documents et la gestion des déviations.

En effet, le système qualité en Pharmacovigilance s'articule autour de 6 grands pôles présentés par le schéma ci-dessous :



1. Documentation

La documentation ordonnée de tous les éléments du système qualité est une exigence fondamentale pour le bon déroulement des activités de Pharmacovigilance.

Le système documentaire doit être en adéquation avec les objectifs qualité généraux de l'organisme et ceux spécifique à la Pharmacovigilance fixés dans le plan qualité. Il doit contenir aussi la description de l'organisation de système Pharmacovigilance et de ses activités.

Un document qualité est un référentiel qui décrit les règles d'activité d'une manière plus au moins précise. Il peut se présenter sous format de papier ou numérique en fonction de la taille de l'organisme et de sa complexité.

Le système documentaire en qualité s'organise autour de 4 niveaux différents sous forme de pyramide : manuels qualité, procédures, instructions de travail ou mode opératoire et des enregistrements qualité.

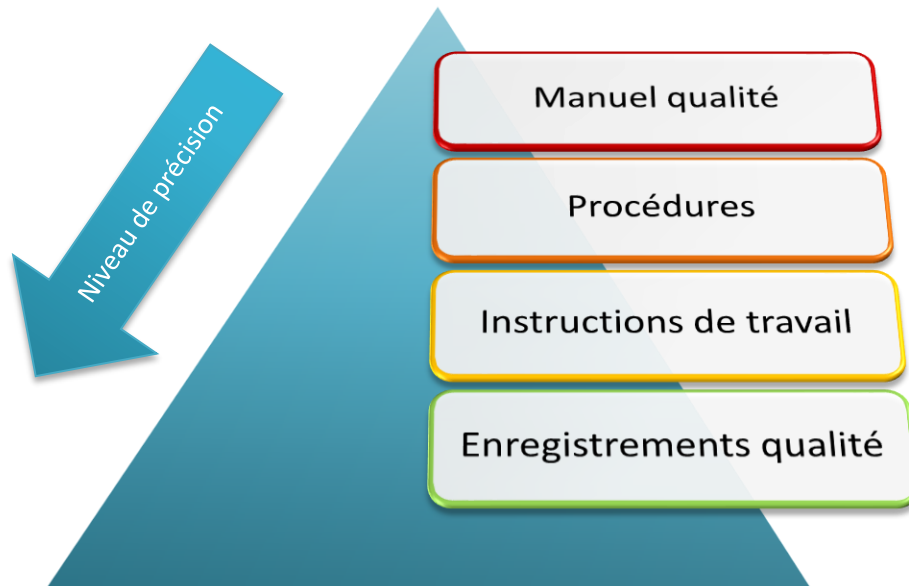


Figure 6 : Pyramide de système documentaire qualité

- **Manuel qualité** : c'est le document maître synthétisant la structure générale du système qualité pour l'entreprise. Il comporte les grands principes de la mise œuvre de la politique qualité. C'est le document de référence du système qualité, il engage l'entreprise dans tous ses domaines d'activité.
Chaque département est responsable de la rédaction et de la mise en œuvre des procédures, des instructions de travail et des documents d'enregistrement propres à ses activités.
- **Procédures** : c'est une description détaillée des actions nécessaires pour l'exécution d'une activité spécifique et l'obtention d'un certain résultat. Il engage le domaine d'activité.
- **Instructions de travail** : c'est une description plus détaillée que les procédures dans laquelle on trouve tous les documents utilisés en pratique et expliquant la série d'actions à réaliser pour effectuer une tâche donnée et correspond au « comment » d'une procédure.

Ils forment avec les procédures, les documents de référence pour la formation des collaborateurs Pharmacovigilance à de nouvelles tâches.

- **Enregistrements qualité** : ce sont les documents de traçabilité qui démontrent la réalisation d'une action dans les activités de Pharmacovigilance et les résultats réellement obtenus.

Pour l'exploitant et selon le module I des GPV, la documentation du système qualité en Pharmacovigilance doit comporter, entre autres :

- ✓ Les structures organisationnelles et la description des postes définissant les tâches du personnel de direction et de supervision avec des organigrammes montrant les relations hiérarchiques ;
- ✓ Les plans et les enregistrements de formation ;
- ✓ Les instructions pour les processus de gestion des déviations ;
- ✓ Les instructions appropriées sur les processus critiques et ceux à utiliser en cas d'urgence, y compris la continuité des opérations ;
- ✓ Des indicateurs de performance là où ils sont utilisés pour surveiller en permanence la bonne performance des activités de pharmacovigilance ;
- ✓ Des rapports sur les audits de qualité et les audits de suivi, y compris leurs dates et leurs résultats.
- ✓ Les méthodes de contrôle du fonctionnement efficace du système de qualité et, en particulier, de sa capacité à atteindre les objectifs qualité ;
- ✓ La politique de gestion des enregistrements pour toutes les activités de pharmacovigilance y compris celles relatives aux outils PV (par exemple la base des données de sécurité).

Tous les documents qualité doivent être rédigés, approuvés, revus, distribués et archivés correctement.

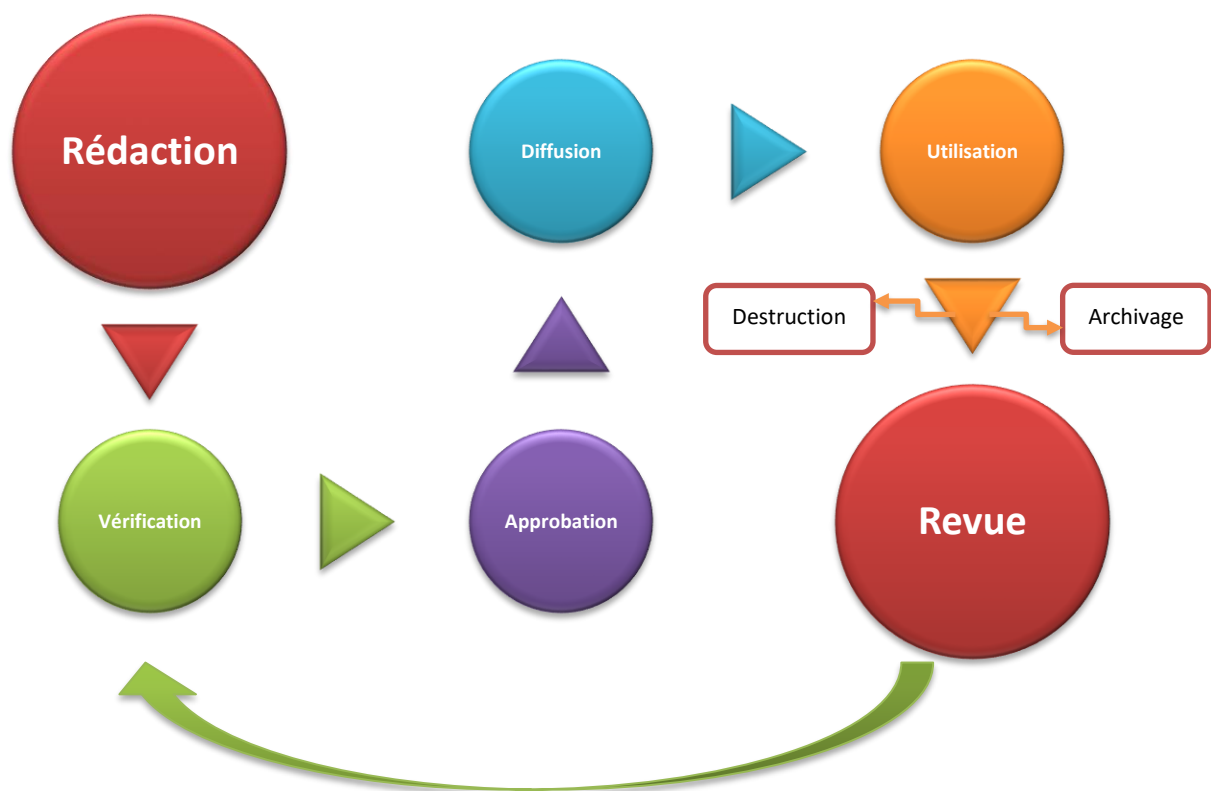


Figure 7 : Le cycle de vie d'un document qualité

2. Communication

La communication, une exigence normative, est indispensable pour l'atteinte des objectifs de l'organisme.

Toute communication pertinente doit répondre clairement aux questions suivantes :

- Quel est le sujet de la communication ?
- Quels sont les moments pour communiquer ?
- Quels sont les destinataires de la communication ?
- Quels sont les moyens pour communiquer ?

Le système qualité doit s'assurer de l'efficacité des mécanismes de communication au sein de la Pharmacovigilance.

Selon les guidelines, la communication avec l'ensemble des parties intéressées en pharmacovigilance suit une stratégie bien établie tant à l'interne qu'à l'externe.

- Communication interne : elle est destinée au personnel de l'entreprise et vise à les motiver et les sensibiliser en échangeant les informations concernant les activités de Pharmacovigilance, y compris son système qualité.
- Communication externe : elle concerne les informations de sécurité susceptibles de modifier le rapport bénéfices/risques d'un médicament ou ses conditions d'utilisation. Elle est destinée aux autorités compétentes, aux professionnels de santé ou au grand public et doit suivre un plan bien déterminé selon les principes décrits dans le module XV des GVP. Notamment, en cas de crise liée à la sécurité d'utilisation d'un médicament, la Pharmacovigilance doit apporter les réponses appropriées et contribuer aux choix stratégiques au sein de l'équipe de gestion de crise.

Les moyens de communication sont multiples et sélectionnés en fonction de l'urgence, de l'objectif et des cibles à atteindre.

3. Ressources matérielles

Pour atteindre la qualité requise en Pharmacovigilance, l'exploitant doit déterminer et fournir les ressources matérielles (équipements & installations) nécessaires à la réalisation et au maintien des activités de Pharmacovigilance et à l'amélioration de leur efficacité.

Selon les guidelines, les installations et les équipements doivent comprendre :

- Des espaces de travail ;
- Des systèmes informatiques ;
- Des espaces de stockage (électroniques).

Une fois définies ces infrastructures sont obligatoirement à contrôler et à entretenir. Les installations et les équipements ayant un impact sur la conduite de la pharmacovigilance font l'objet d'une surveillance régulière et ils sont soumis à des opérations de qualification et de validation appropriées afin de vérifier leur bon fonctionnement et utilisation.

Une attention particulière doit être portée sur l'utilisation des terminologies valides (par exemple les termes médicaux doivent être conformes avec ceux du dictionnaire médical MedDRA) et de leur mise à jour dans les systèmes informatiques.

4. Ressources humaines

La bonne gestion des ressources humaines est un requis fondamental pour la réussite de la démarche qualité en Pharmacovigilance. Le personnel doit être impliqué dans cette démarche tout en ayant conscience de ses objectifs.

L'exploitant doit s'assurer de la disponibilité d'un personnel qualifié, compétent et en nombre suffisant pour l'exécution de toutes les activités de Pharmacovigilance.

La notion de « compétence » en ressources humaines est essentielle. Elle représente l'aptitude d'une personne physique, dans le cadre d'une activité ou d'un poste déterminé, à maîtriser l'état de l'art correspondant et à mettre en œuvre le savoir-être, le savoir-faire et les ressources nécessaires.

L'acquisition et le développement des compétences passent par ces grandes étapes :



La formation du personnel en Pharmacovigilance est adaptée aux besoins de chacun et elles permettent d'avoir les qualifications nécessaires à la réalisation des tâches et responsabilités de manière appropriée.

L'exploitant doit envisager également des formations adéquates pour les personnels hors Pharmacovigilance et qui peuvent avoir des activités ayant un impact sur le système de Pharmacovigilance comme les essais cliniques, affaires réglementaires, vente et marketing...

5. Contrôle & évaluation des performances

Selon la norme ISO 9000, le contrôle se définit comme l'évaluation de la conformité par observation et jugement accompagné si nécessaire de mesures, d'essais ou de calibrage.

Appliqué à la Pharmacovigilance, le contrôle se porte sur la qualité d'un travail ou d'un système à travers des opérations destinées à déterminer leur conformité ou non à des spécifications ou exigences prédéfinis et incluant des décisions d'acceptation, de rejet ou de retouche.

Les principales caractéristiques de ce contrôle sont :

- La fréquence de contrôle : systématique ou ponctuelle ;
- Les caractéristiques de l'activité à contrôler ou à mesurer ;
- Les méthodes et les moyens de contrôle, de mesure et d'évaluation qui assurent des résultats sûres et valides ;
- La personne ou l'entité qui fait le contrôle : personnel de Pharmacovigilance (autocontrôle), personnel spécialisé, personnel d'encadrement, outils informatiques (automatisation du contrôle).

Le contrôle qualité en Pharmacovigilance inclut l'évaluation des performances du système de pharmacovigilance ainsi que l'efficacité de son système qualité. Il peut se présenter par les actions suivantes, entre autres :

- Le contrôle de la qualité des informations de Pharmacovigilance enregistrées dans la base de données interne : vérifier leur exhaustivité, leur exactitude et leur intégrité ; et veiller à ce qu'elles soient manipulées et stockées de manière appropriée ;
- Le contrôle des données de Pharmacovigilance échangées avec les partenaires de l'entreprise ;
- L'évaluation de l'efficacité des mesures prises concernant les médicaments en vue de minimiser les risques et de soutenir l'utilisation sûre et efficace des médicaments chez les patients ;
- La gestion des audits et des inspections ;
- Le contrôle du système qualité et de son documentation ;
- L'évaluation des indicateurs de performance.

Les résultats et les informations issus du contrôle doivent être documentés, analysés et interprétés afin de prendre les mesures correctrices et préventives nécessaires face aux écarts trouvés.

6. Amélioration continue

Le contrôle de l'efficacité du système de pharmacovigilance et de son système qualité, fait apparaître des opportunités d'amélioration pour mieux satisfaire aux exigences requises.

Ces améliorations peuvent être ponctuelles en réponse à une anomalie bien déterminée. Néanmoins, il est indispensable dans une démarche qualité de mettre en place aussi des mesures permanentes et structurées pour améliorer d'une manière continue l'efficacité et l'efficacités des processus de Pharmacovigilance. En conséquence, l'amélioration est à la fois curative et préventive.

Les principales étapes du cycle de l'amélioration continue sont :

- Gérer la non-conformité : faire les corrections ponctuelles nécessaires et prendre en charge ses conséquences ;
- Etudier la ou les causes de la non-conformité : rechercher et analyser ces cause et vérifier s'il y a d'autres cas similaires et la possibilité qu'elles se reproduisent ;
- Mettre en œuvre des actions correctrices permanentes et globales : ces actions doivent être adéquates aux conséquences des non-conformités trouvées ;
- Examiner l'efficacité des actions correctrices mises en place.

Le cycle PDCA, déjà décrit auparavant, est l'outil principal de l'amélioration continue.

La nature de la non-conformité, les actions correctrices menées et leur conséquence doivent être documentées et conservées comme preuves.

En effet, le système qualité en Pharmacovigilance doit avoir des processus spécifiques pour gérer les non-conformités et mettre en place des actions correctrice et préventive qui sera le sujet de la section VI.

V. Focus sur la Formation (11)

Comme déjà expliqué précédemment, atteindre la qualité souhaitée en Pharmacovigilance est intrinsèquement lié au fait d'avoir des personnels compétents et capables de bien conduire les actions propres à leurs métiers.

Par conséquent et conformément aux dispositions du module I des GVP, tous les collaborateurs impliqués dans les activités de pharmacovigilance au sein de l'entreprise doivent recevoir des formations adaptées aux exigences que leur fonction et leurs responsabilités imposent et aux conduites à tenir dès lors qu'ils ont connaissance d'un problème de sécurité lié à un produit de santé de l'entreprise.

LAROUSSE définit la formation comme l'action de donner à quelqu'un, à un groupe, les connaissances nécessaires à l'exercice d'une activité.

Le Cedefop, centre européen pour le développement de la formation professionnelle, contribue à l'élaboration et la mise en œuvre des politiques de formation en Europe.

On peut ainsi distinguer deux types de formation permettant à un individu d'acquérir le savoir-faire pour exercer un métier : la formation initiale et la formation continue.

- **La formation initiale** : elle englobe principalement l'enseignement professionnel, l'enseignement supérieur et l'apprentissage. Elle est fournie dans le cadre éducatif pour l'obtention d'un diplôme et sa durée varie d'un type de cursus à un autre.
- **La formation continue** : contrairement à la formation initiale, elle s'adresse dans un cadre professionnel, aux personnes déjà diplômées en poste ou à la recherche d'emploi. C'est un processus d'apprentissage complétant la formation initiale terminée ou bien différent de celle-ci. Elle permet d'acquérir de nouvelles compétences et l'accès aux différents niveaux de la qualification professionnelle. Pour les salariés, la formation peut se décider sur leur propre initiative ou sur celle de l'employeur. C'est ce type de formation donc qui est concerné par la démarche qualité en entreprise.

En France, la norme ISO 29990 et le décret Qualité n° 2015-790 du 30 juin 2015 encadrent la formation continue et vérifient la capacité d'un organisme à fournir des formations de qualité.
(17) (18)

Pour répondre aux exigences qualité, une formation doit avoir les 6 critères suivants :

- L'identification précise des objectifs de la formation et son adaptation au public formé ;
- L'adaptation des dispositifs d'accueil, de suivi pédagogique et d'évaluation aux publics de stagiaires ;
- L'adéquation des moyens pédagogiques, techniques et d'encadrement à l'offre de formation ;
- La qualification professionnelle et la formation continue des personnels chargés des formations ;
- Les conditions d'information du public sur l'offre de formation, ses délais d'accès et les résultats obtenus ;
- La prise en compte des appréciations rendues par les stagiaires.

On peut retenir que pour réussir une formation il faut répondre à la fois aux objectifs stratégiques de l'entreprise et aux besoins du collaborateur. En effet, les principaux enjeux de la formation sont :

Pour le collaborateur

- Acquérir les bonnes connaissances et les compétences nécessaires pour être compétent et efficace : un employé bien formé conduit ses activités de manière conforme et optimise son temps et celui des autres.
- Avoir la preuve des formations suivies (Documentation de formation).

Pour le formateur

- Analyser et évaluer le besoin de la formation et sa faisabilité (« la formation est-elle une solution ? »)
- Bien comprendre et identifier le flux des actions, le processus, les outils et les collaborateurs impliqués afin d'accompagner les experts des sujets dans la conception et l'implémentation de la formation et l'évaluation des résultats.

Mettre en place, donc, une politique de formation pour les employés est un enjeu stratégique pour l'entreprise.

Dans l'industrie pharmaceutique, la formation continue en Pharmacovigilance s'articule autour de 2 compétences (personnelles & métiers) et un domaine réglementaire :

➤ **Les compétences personnelles & les compétences métiers**

Les besoins de développement des compétences (personnelles et métiers) sont discutés entre le collaborateur et son manager et présentés dans le plan individuel de formation établi en tenant compte, en priorité, des objectifs identifiés pour chaque année.

Les objectifs globaux de formation au sein du département de Pharmacovigilance sont développés et mis en œuvre en fonction des besoins en termes de métiers et de l'évolution de l'environnement réglementaire. Exemples d'objectifs globaux en PV :

- L'amélioration des compétences des personnels médicaux dans la détection des signaux ;
- Le Développement des compétences du personnel en analyse de Bénéfice – Risque ;
- L'adaptation des collaborateurs scientifiques et techniques au monde digital et aux nouvelles techniques numériques.

➤ **Un domaine réglementaire (en relation avec les documents qualités, outils et processus)**

Les formations élaborées au sein du département Pharmacovigilance sont essentiellement, des formations réglementaires et liées aux métiers. Elles répondent à des besoins bien déterminés et ponctuels. Elles permettent de plus, de faciliter l'intégration des nouveaux employés dans leur cadre de travail et d'atteindre la qualité requise dans la conduite de leurs activités en pharmacovigilance.

La méthodologie générale de ce type de formation est la suivante :

- Recueillir les demandes de formation et étudier leur faisabilité ;
- Echanger avec les experts du sujet pour définir les objectifs de la formation et comprendre l'activité concernée ;
- Lire et analyser les documents sources du processus concerné ;

- Concevoir ou mettre à jour le support de formation ;
- Faire valider le contenu de la formation par les experts du sujet ;
- Mettre la formation à disposition des collaborateurs concernés ;
- S'assurer que les collaborateurs suivent la formation.

Ces différents types de formation permettent aux collaborateurs de Pharmacovigilance d'être en phase avec le poste qu'ils occupent et de pouvoir envisager leur évolution au sein de la société.

En vue de mettre en œuvre, développer et maintenir une culture d'apprentissage solide au sein du personnel de Pharmacovigilance, la formation a de nombreuses missions, comme par exemple :

- ✓ Développer, déployer et coordonner des programmes de formation et des campagnes de sensibilisation PV.
- ✓ Contribuer à la construction du programme d'apprentissage pour le développement professionnel au sein du département.
- ✓ S'assurer que tous les collaborateurs acquièrent et renforcent des compétences personnelles, techniques et scientifiques qui sont requises pour leur travail afin de répondre aux bonnes pratiques et standards de l'entreprise.
- ✓ Présenter aux nouveaux arrivants les principales activités, leurs donner une vue d'ensemble de la structure organisationnelle du département et définir le plan de formation pour la prise en main de leur poste.
- ✓ Apporter l'expertise et la méthodologie de formation aux Experts des Sujets PV et les accompagner dans leurs nouveaux projets de formation au sein de leurs équipes ; Exemple : un nouvel outil est en cours de déploiement qui nécessite une nouvelle solution de formation cela peut inclure des sessions en présentiel « Instructor Led Training (ILT) » ou des modules en lignes de type eLearning.

Les formations fournies aux personnels de la PV peuvent être donc, en présentiel « Instruction Led Training (ILT) » ou à distance « e-Learning ».

La construction des modules de formation à distance se base souvent sur le modèle ADDIE qui décrit les 5 phases suivantes :



- ◆ **L'analyse** : la lecture, la compréhension et l'analyse des documents qualifiés concernés par la formation : les BTD (guide d'utilisation des outils), les SOP (décrivent les processus interne) et les WIN (décrivent les instructions à suivre pour une activité) ;
- ◆ **Le design** : l'identification des points clés dans le processus et le fonctionnement de l'outil et comment les présenter dans le module ;
- ◆ **Le développement** : la construction du module grâce aux logiciels spécifiques (Articulate par exemple) ;
- ◆ **L'implémentation** : la validation du module par les experts et sa mise à disposition aux apprenants sur une plateforme de formation en ligne interne LMS (Learning Management System) ou LCMS (Learning Content Management System) ;
- ◆ **L'évaluation** : A la fin de chaque formation se trouve une évaluation de l'acquisition des connaissances qui se présente sous forme de Quiz de quelques questions.

La construction des questions du Quiz doit répondre aux critères suivants :

- Simples ;
- Claires ;
- Sans ambiguïté ;
- Sans pièges ;
- Utiles, qui répondent à un objectif bien déterminé ;
- Conformés aux termes utilisés dans les documents qualifiés et dans le module.

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

VI. Focus sur la Compliance (11)

Les acteurs de chaque étape des processus de Pharmacovigilance ont reçu des formations adaptées à leurs activités pour bien réaliser leurs missions. Malgré leurs compétences, des non-conformités peuvent toujours se produire.

D'où le besoin d'une des principales activités qualité en Pharmacovigilance qui est le « Monitoring » de la Compliance. J'ai choisi de nommer cette activité compliance dans les parties qui suivent.

La compliance (la conformité) est un terme d'origine anglaise, dérivé de comply, se conformer.

Les « fonctions de compliance » désignent dans ce contexte les démarches proactives qui assurent la conformité de l'ensemble des activités de Pharmacovigilance aux normes professionnelles et déontologiques, aux requis réglementaires ainsi qu'aux procédures interne de l'entreprise.

La gestion des non-conformités vise à éliminer les écarts entre les actes, décisions, opérations, processus, et l'ensemble des exigences encadrant le système de Pharmacovigilance.

En effet, face à une déviation l'équipe de compliance met en place des actions curatives, correctives et préventives.

- **Les actions curatives** : c'est les actions immédiates qui visent à corriger l'anomalie et empêcher la propagation des effets du problème.
- **Les actions correctives** : c'est les actions qui visent les causes profondes d'apparition de déviation en établissant un diagnostic de la situation rencontrée et en posant la question « Pourquoi ? » jusqu'à trouver la cause racine, (Root Cause « RC »). La méthode la plus utilisée ici est la méthode des 5 Pourquoi qui permet d'agir sur ces causes profondes et de trouver alors des solutions plus pérennes. Contrairement à ce que laisse penser le nom de la méthode, on peut poser la question « Pourquoi ? » en cascade moins de 5 fois ou plus de 5 fois selon le problème.
- **Les actions préventives** : c'est les actions qui visent les causes probables ou les risques de déviation pour éviter son apparition.


L'objectif de la compliance est de diminuer le nombre d'actions curatives et correctives au profit des actions préventives.


Les actions correctives et les actions préventives sont souvent connues sous le nom de CAPA (Corrective Action & Preventive Action).

Exemples d'activités de Pharmacovigilance qui demandent une action de compliance pour détecter et enregistrer les déviations et mettre en place les actions correctives et préventives qui en résultent :

- Le contrôle des données de pharmacovigilance en vérifiant la conformité de la description narrative enregistrée dans la base interne par rapport à la réalité ;
- Les mesures de gestion et de minimisation des risques en vérifiant par exemple, la conformité des informations de sécurité communiquées aux professionnels de la santé et aux patients sur l'utilisation des médicaments avec celles mentionnées dans le plan de gestion de risque (PGR) ;
- L'évaluation médicale de tous les effets indésirables résultant de l'utilisation du médicament dans le cadre ou en dehors de l'autorisation de mise sur le marché ou associée à une exposition professionnelle et la mise à jour des informations de sécurité sur le médicament à la lumière des nouvelles connaissances médicales ;
- La soumission des rapports de cas individuel (ICSR) et des rapports périodiques de sécurité aux autorités compétentes dans les délais légaux (détaillée à la fin de ce chapitre) ;
- La communication des informations aux autorités compétentes concernant par exemple, la gestion des signaux et la gestion des risques.


La gestion des déviations s'inspire de la méthode DMAIC, une approche de résolution des problèmes, qui se présente par les cinq étapes ci-dessous :


Define Définir :
identifier le problème à traiter


Measure Mesurer :
mettre en place un système de mesure des écarts basé sur les paramètres critiques du processus considéré


Analyze Analyser :
Identifier les causes du problème (RC)


Improve Améliorer :
mettre en place les actions d'amélioration (CAPA)


Control Contrôler :
piloter les variables clés pour conserver l'avantage à l'aide du tableau de bord

En appliquant cette méthode, les déviations sont gérées de la manière suivante :

- Identification de l'anomalie
- Correction immédiate de l'anomalie
- Evaluation des écarts causés par l'anomalie
- Identification des causes potentielles de l'anomalie
- Identification de la cause racine de l'anomalie
- Définition de la CAPA la plus adaptée
- Mise en place de la CAPA identifiée
- Mesure de l'efficacité de la CAPA

Exemple : gestion des déviations au processus de soumission des rapports de sécurité de cas individuel (ICSR) aux autorités de santé (19)

Comme vu précédemment, la surveillance de la soumission des ICSRs aux autorités de santé selon la réglementation en vigueur et dans les délais légaux, est une des activités qui doit être gérée par l'équipe de compliance.

Pour surveiller à la fois les performances du flux de travail dans le traitement des ICSRs au sein de l'entreprise et les métriques de suivi des soumissions d'ICSR aux autorités de santé, un système informatisé de gestion de l'information sur la conformité « Compliance Information Management System » (CIMS) est mise en place par l'équipe compliance.

Les objectifs de l'outil :

- Faciliter la saisie des causes standardisées de retard de soumission des ICSRs et des plans d'action corrective et préventive (CAPA) associés
- Centraliser les documents attestant la mise en œuvre des CAPAs
- Permettre aux utilisateurs d'exécuter divers rapports de métrique décrivant la catégorisation des causes de retard et des CAPA associées

CIMS utilise les données issues de la base de données de pharmacovigilance interne pour calculer des métriques qualité pour les différentes étapes de traitement d'ICSR dans l'entreprise, de la réception du cas jusqu'à sa soumission, durant lesquelles une non-conformité de temps peut avoir lieu.

Pour chaque métrique associée à une étape dans le processus, on trouve une date de début et une date de fin bien déterminées. La valeur de conformité est calculée en mesurant l'écart entre la durée réelle de l'activité et la durée théorique de celle-ci qui est prédéfinie en interne.

Pour faire le calcul des métriques, CIMS fait l'extraction des informations concernant les rapports d'ICSR complets, à une fréquence quotidienne, de la base de données interne afin de faire le calcul des métriques des différentes étapes.

La détection du retard de soumission se fait par la mesure d'une seule métrique globale qui regroupe toutes les précédentes étapes du processus (de J0 jusqu'à la soumission) mais la localisation précise du retard se fait par l'analyse des métriques sous-jacents de chaque étape et sous étape.

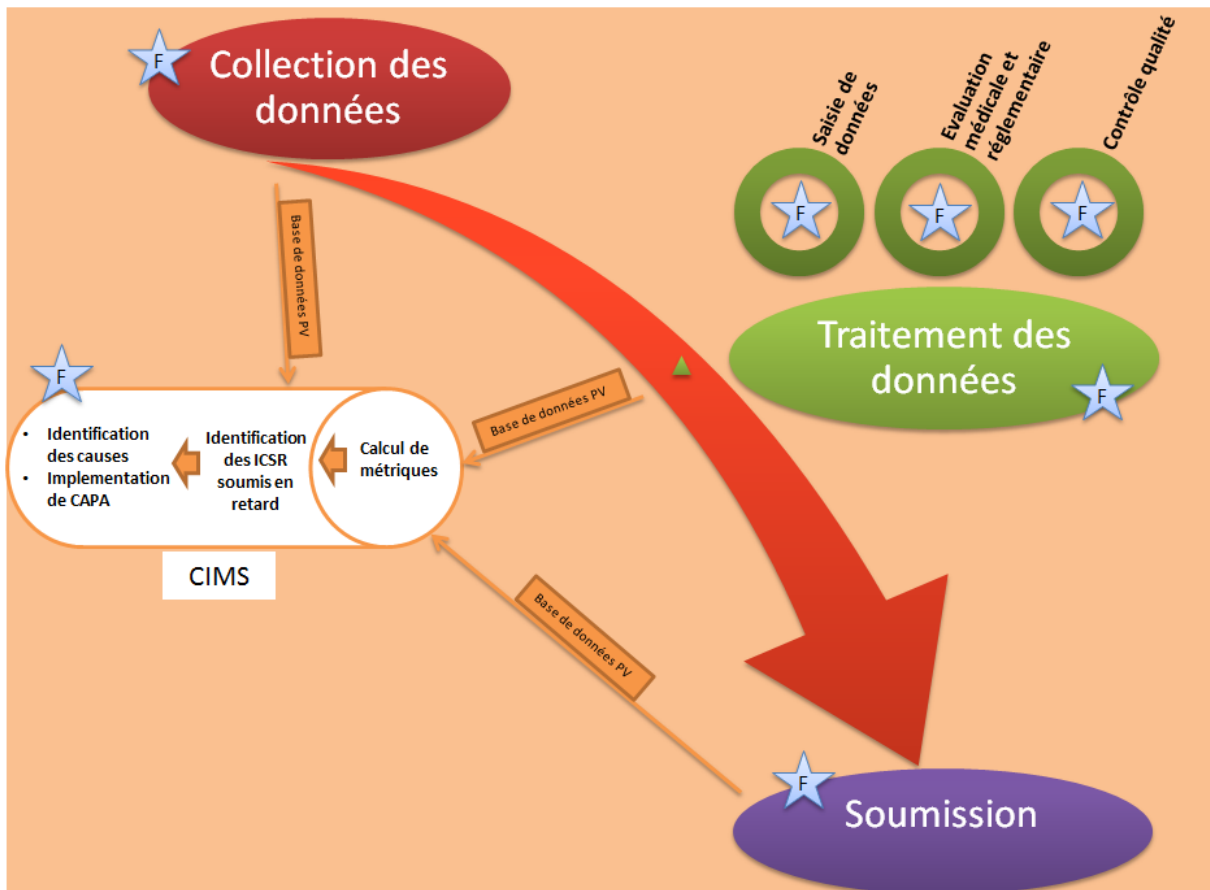


Figure 8 : Interaction de CIMS avec le processus de gestion des ICSR

★ Les formations fournies pour la prise en main du poste

Pour chaque retard détecté par le CIMS, un échange se fait entre les experts de compliance et la ou les personnes concernée(s) pour identifier les causes de retard et mettre en place des actions correctives et préventives (CAPA) nécessaires.

L'implémentation de chaque CAPA doit être tracée dans le CIMS puis contrôlée et validée par l'équipe compliance.

Cependant, les données fournies par le CIMS sur les retards de soumission d'ICSR, permettent en plus de simple identification des erreurs, de :

- Mettre en place des CAPAs génériques pour les erreurs les plus fréquentes ;
- Faire des analyses plus approfondies avec des calculs de tendance pour générer des rapports trimestriels sur la compliance ;

- Avoir un réel récapitulatif visuel de l'amélioration du processus avec des chiffres et des pourcentages.

Enfin, le CIMS est un outil indispensable dans le contrôle qualité, en termes de délais, du processus de gestion des ICSR et leur soumission aux autorités de santé. Grâce aux rapports trimestriels, CIMS permet, entre autres, d'identifier les maillons faibles de la chaîne et de mettre en place des actions d'amélioration continue pour assurer la conformité avec les requis réglementaires qui sont en constant changement.

VII. Focus sur l'Audit (20)

Les activités d'audit de pharmacovigilance sont des activités distinctes de celles de contrôle qualité de routine. Autant le contrôle qualité se réalise sur toutes les étapes et toutes les activités d'un processus autant l'assurance qualité, qui est l'aptitude de l'entreprise à satisfaire le niveau de qualité désiré, se réalise seulement sur un échantillon de l'activité. L'assurance qualité peut être réalisée à travers les audits.

L'étymologie du mot « audit » vient du latin *auditus* « entendu » qui résume l'action de questions-réponses entre l'auditeur (celui qui pose les questions) et l'audité (celui qui répond).

L'audit est un processus méthodique, indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves objectives de la conformité des activités avec les requis réglementaires et les standards d'une entreprise. L'audit permet également de mettre en évidence des failles, des manquements et des déviations, de les catégoriser selon leur importance, afin que les audités mettent en place les actions nécessaires dans les temps nécessaires pour corriger et éviter la récurrence de ces déviations.

Il faut différencier ici les audits des inspections qui quant à elles sont réalisées par les autorités réglementaires, les autorités sanitaires dans notre contexte, et elles visent à contrôler le respect des règles afin de garantir la santé publique. Certains manquements graves décelés par l'inspection peuvent entraîner des sanctions prévues par la loi, par exemple une amende.

L'industrie pharmaceutique est inspectée par les autorités de santé de manière régulière pour l'ensemble des activités relatives au produit. Quelques exemples sont : les sites de fabrication seront inspectés selon les bonnes pratiques de fabrication, les sites d'investigation clinique selon les bonnes pratiques cliniques en particulier lors d'une soumission de dossier d'AMM et la Pharmacovigilance selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Il existe globalement deux sortes d'audits :

- **Les audits externes** : sont réalisés par des parties ayant un intérêt à l'égard de l'entreprise, comme les partenaires. Un exemple peut être une autre industrie pharmaceutique liée à l'entreprise par un accord de co-développement ou de distribution. Ces audits peuvent aussi être des audits réalisés par l'entreprise envers ses fournisseurs et ses prestataires.

- **Les audits internes** : sont réalisés par, ou pour le compte de l'entreprise elle-même. Ils sont donc faits à partir d'une volonté interne d'auditer sa propre organisation pour s'améliorer. Ce type d'audits est le sujet de ce chapitre.

En effet, l'audit interne est un dispositif de contrôle qui permet de surveiller les performances et l'efficacité du système de Pharmacovigilance et même de son système qualité tout en examinant et en évaluant des éléments de preuve objectifs.

Selon le module IV des GVP, les domaines qui peuvent être audités en pharmacovigilance sont les processus et les tâches de pharmacovigilance, le système qualité de pharmacovigilance, les interactions et les interfaces avec les autres départements de l'industrie, et les activités de pharmacovigilance menées par les filiales ou activités déléguées aux sous-traitants.

Pour réaliser un audit, il faut suivre les étapes suivantes :



Figure 9 : Les principales étapes d'un audit interne

L'audit en Pharmacovigilance doit être basé sur une approche de risque qui vise à déterminer les zones à haut risque, où le risque est défini comme la probabilité qu'un événement se produise ayant un impact sur la réalisation des objectifs, en tenant compte de la gravité de ses résultats et de la probabilité de non-détection par d'autres méthodes. Dans le contexte de la pharmacovigilance, le risque pour la santé publique est d'une importance primordiale.

En effet, le programme d'audit en Pharmacovigilance est axé sur le système qualité de pharmacovigilance, les processus critiques de pharmacovigilance, les systèmes de contrôle clés utilisés pour les activités de pharmacovigilance et les zones identifiées à haut risque, après la mise en place de contrôles ou de mesures d'atténuation.

Exemples de cas et d'activités en pharmacovigilance ayant des risques élevés et qui peuvent être prises en compte dans le programme d'audit :

- Modifications de la législation et des directives qui peuvent entraîner des modifications des processus de Pharmacovigilance pour répondre aux nouvelles exigences ;
- Fusions, réorganisations majeures ou autres restructurations du système de pharmacovigilance qui peuvent entraîner par exemple une augmentation de nombre de produits traités par le système et des lacunes dans les processus de formation du personnel) ;
- Modifications importantes apportées au système depuis le moment d'un audit précédent, par exemple : introduction d'une nouvelle base de données pour les activités de pharmacovigilance ou d'une mise à niveau importante de la base de données existante ;
- Médicament commercialisé avec des mesures de minimisation des risques spécifiques ou d'autres conditions de sécurité spécifiques ;
- Criticité de certains processus, par exemple :
 - Collecte, traitement, et transmission électronique des rapports de sécurité des cas individuels (ICSR) provenant de toute source ;
 - Gestion des signaux ;
 - Planification, préparation et soumission des rapports périodiques de sécurité ;
 - Communication sur les problèmes de sécurité entre les titulaires d'autorisations d'AMM et les autorités compétentes, notamment en ce qui concerne les modifications du rapport bénéfice / risque des médicaments ;

- Communiquer aux patients et aux professionnels de santé des nouvelles recommandations pour un usage plus sûr et plus efficace du médicament à la suite d'une modification de son rapport bénéfice / risque.
- Changements organisationnels pouvant avoir un impact sur les processus de Pharmacovigilance, par exemple une modification majeure apportée à une fonction de support (telle que le support informatique) pourrait avoir un impact négatif sur les activités de pharmacovigilance.

Ce programme doit également prendre en compte les domaines dans lesquels la couverture des audits antérieurs était insuffisante, ainsi que les domaines à haut risque identifiés à la demande spécifique de la direction ou des personnes responsables des activités de pharmacovigilance.

Les audits sont menés par des personnes ne présentant aucun conflit d'intérêts réel ou potentiel et qui ne sont pas impliquées de manière opérationnelle dans les activités de pharmacovigilance à auditer. Les auditeurs doivent éviter toute interférence dans la détermination de l'étendue de l'audit, la réalisation d'audits de pharmacovigilance et la communication des résultats d'audit. L'exploitant doit assurer cette indépendance et cette objectivité de manière structurée et la documenter.

Les auditeurs peuvent consulter des experts techniques, le personnel impliqué dans les processus de pharmacovigilance et le responsable de la pharmacovigilance. Cependant, les auditeurs doivent conserver une attitude impartiale et objective et ne pas subordonner leur jugement sur des questions d'audit à celui d'autres.

La planification de l'audit s'organise autour de 3 niveaux :

Planification de l'audit au niveau stratégique donnant lieu à **une stratégie d'audit** (approche à long terme), approuvé par la haute direction : l'exploitant du médicament doit mettre en place une stratégie d'audit pour décrire la manière dont les activités d'audit seront menées sur une longue période de temps, généralement, de 3 à 5 ans. La stratégie d'audit comprend une liste de toutes les vérifications possibles et une évaluation des risques, des ressources et des besoins en formation.

La stratégie d'audit définit les thèmes de l'audit ainsi que les méthodes et les hypothèses sur lesquelles est basé le programme d'audit.

Planification de l'audit au niveau tactique aboutissant à **un programme d'audit**, fixant les objectifs de l'audit et l'étendue et les limites : un programme d'audit est un ensemble d'un ou plusieurs audits planifiés pour une période donnée, normalement pour un an. Néanmoins, il y a aussi des audits ponctuels en cas de soupçon du non-respect d'un des exigences du système de pharmacovigilance.

Le programme d'audit doit tenir compte de l'importance des processus concernés, des modifications ayant une incidence sur l'organisme et des résultats des audits précédents.

Planification de l'audit au niveau opérationnel donnant lieu à **un plan d'audit** pour chaque mission d'audit en hiérarchisant les tâches d'audit et suivant l'approche de risque.

Pour réaliser un audit il faut donc commencer par le planifier puis définir ses critères et son périmètre, sélectionner les auditeurs et réaliser l'audit, communiquer les résultats d'audit aux managers concernés, entreprendre sans délai indu la correction et les actions correctives appropriées et enfin conserver les informations documentées comme preuves de la mise en œuvre du programme.

Les critères d'audit sont les normes de performance et de contrôle qui reflètent les exigences du système de pharmacovigilance et de son système qualité.

Le document du programme d'audit doit inclure une brève description du plan de chaque audit à réaliser, y compris sa portée et ses objectifs. Les constatations et les recommandations des auditeurs sont consignées dans un rapport d'audit et communiquées à la direction et à l'audité dans les meilleurs délais.

Les conclusions et les recommandations fournies dans le rapport d'audit doivent être classées afin d'indiquer leur degré de criticité relatif aux risques pesant sur le système de pharmacovigilance :

- **Critique** est une faiblesse fondamentale d'un ou de plusieurs processus ou pratiques de pharmacovigilance qui affecte négativement l'ensemble du système de pharmacovigilance, la sécurité des patients et qui présente un risque potentiel grave pour la santé publique ; une action immédiate est nécessaire ;
- **Majeur** est une faiblesse importante d'un ou plusieurs processus ou pratiques de pharmacovigilance, ou une faiblesse fondamentale d'une partie d'un ou plusieurs

processus ou pratiques de pharmacovigilance préjudiciable à l'ensemble du processus pouvant potentiellement porter atteinte à la sécurité des patients et pourrait potentiellement poser un risque pour la santé publique ; une action rapide est requise.

- **Mineur** est une faiblesse dans la partie d'un ou plusieurs processus ou pratiques de pharmacovigilance qui ne devrait pas affecter négativement l'ensemble du système ou du processus de pharmacovigilance et la sécurité des patients ; une action dans un délai raisonnable est requise.

Les problèmes graves qui doivent être traités d'urgence doivent être communiqués rapidement aux managers de l'audit et à la direction.

Conclusion

Aujourd'hui, la Pharmacovigilance n'est plus un simple système de collecte d'effets indésirables mais elle assure en continu la détection, la gestion et la prévention des risques liés à l'utilisation des médicaments, de leur développement clinique jusqu'à l'arrêt de leur commercialisation.

Pour que le système de pharmacovigilance fonctionne bien au sein de l'entreprise, plusieurs mesures qualité peuvent être mises en place. Les mesures, décrites précédemment et accompagnant pas à pas toutes les activités de pharmacovigilance, permettent entre autres de s'assurer de la qualité des ressources matérielles nécessaires pour la réalisation des activités de pharmacovigilance, d'améliorer en continu la compétence de toute personne exécutant une tâche dans ce système, de vérifier la collecte et le traitement des données de sécurité dans la base de données interne, d'identifier, gérer et prévenir toute déviation aux exigences requises assurant ainsi une transmission complète, claire et dans les temps des rapports de sécurité de cas individuel et des rapports périodiques de sécurité aux autorités de santé. Cela permet de détecter le plus précocement tout signal présentant un risque pour les patients et pouvant impacter le rapport bénéfice/risque du médicament.

Cependant, la Pharmacovigilance a toujours besoin d'évoluer et de s'améliorer. Autre que la qualité, la participation des patients est un élément clé sur lequel s'appuie la Pharmacovigilance et qui peut présenter un axe d'amélioration important.

Le patient est le premier acteur du système de Pharmacovigilance à avoir tout intérêt à ce qu'il soit optimal. Son rôle est majeur et fondamental pour collecter les bonnes informations et les preuves concrètes sur l'utilisation du médicament et son impact sur la qualité de vie.

En effet, le retour du patient sur son expérience avec le médicament est un facteur clé des sources de données de sécurité. Ce retour est la communication vers l'entreprise des situations vécues dans la vraie vie. Elle peut se faire par le patient lui-même, les professionnels de santé, les aidants et les associations de patients. Ainsi, l'entreprise pharmaceutique met à la disposition des consommateurs et de la collectivité le moyen de la contacter pour transmettre toute information relative à leur traitement.

Les moyens technologiques actuels et en développement comme les outils de santé connectés (eHealth) ou les appareils mobiles (mHealth) permettent de suivre le patient au plus près, de lui

donner des conseils, de recueillir en temps réel ses données de santé : pensons en particulier aux dosages de la glycémie en continu pour une meilleure adhérence au traitement, ou encore à la nourriture qui lui correspond. Certains patients sont équipés de dispositifs permettant de transmettre à un logiciel tous les détails de leur hygiène de vie : activité physique, constantes physiologiques, alimentation, mode de vie, habitudes socio-professionnelles, et nombre de ces données sont partagées largement dans le but officiel de mieux suivre le patient.

Si cette surveillance n'était que médicale et si ces données n'étaient destinées qu'à une communauté réduite soumise au secret médical et à la confidentialité, il s'agirait ici de moyens d'observation et de prise en charge quasi parfaites. Malheureusement, ces moyens remettent parfois en question le respect de la vie privée, et on pourrait imaginer si cela n'est pas déjà en cours, une compagnie d'assurance augmentant les cotisations au patient dont les données connectées montreraient un « mauvais » suivi de son traitement, etc.

De ce fait, une question se pose : l'interventionnisme au nom de la qualité et de la sécurité sera-t-il en accord avec les codes de déontologie des professions de santé ?

Sinon, le « médicament miracle » d'aujourd'hui risque d'être le poison mortel de l'Éthique de demain.

Terminologie (1) (21)

- **Abus de médicament** : usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.
- **Articulate** : c'est un logiciel utilisé pour construire des modules de formation en ligne. Il intègre Microsoft Power Point et permet de faire des interactions et des quiz à l'intérieur d'une présentation PPT. Le logiciel offre la possibilité de choisir entre plusieurs types d'interaction ou Quiz. Le choix de chaque type se fait après une réflexion sur la meilleure façon de présenter l'information et la convertir en une animation simple, attractive et compréhensive.
- **CHMP** : c'est le Comité des médicaments à usage humain. Il est composé principalement d'un président, d'un représentant des états membres et des membres cooptée. Le comité évalue les demandes relatives aux médicaments dans le cadre des procédure centralisées d'autorisation communautaire de mise sur le marché.
- **Effet indésirable** : réaction nocive et non voulue à un médicament ou d'un produit de santé.
- **Effet indésirable grave** : effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.
- **Effet indésirable inattendu** : effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.
- **Erreur médicamenteuse** : utilisation non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration.
- **Exposition professionnelle** : exposition à un médicament ou à un produit dans le cadre de l'activité professionnelle.

- **Evènement indésirable** : toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s).
- **ISO** : l'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.
- **ISO 9001 :2015** : définit les critères pour un système de management. Il s'agit de la seule norme de cette famille à pouvoir être utilisée pour la certification (mais ce n'est pas une obligation). Toute organisation, grande ou petite, quel que soit son domaine d'activité, peut l'utiliser. De fait, plus d'un million d'entreprises et organismes dans plus de 170 pays appliquent ISO 9001 :2015. Cette norme repose sur un certain nombre de principes de management de la qualité, notamment une forte orientation client, la motivation et l'engagement de la direction, l'approche processus et l'amélioration continue. ISO 9001 :2015 aide à s'assurer que les clients obtiennent des produits et services uniformes et de bonne qualité, avec, en retour, de belles retombées commerciales.
- **ISO 29990** : a été publiée le 30 août 2010 en tant que norme ISO. Son intitulé en français est : Services de formation dans le cadre de l'éducation et de la formation non formelles -- Exigences de base pour les prestataires de services.
L'objectif de cette norme est de permettre de faire comprendre ce que doit être un organisme de formation professionnel en précisant trois axes. Le premier axe est un ensemble de six concepts essentiels : l'éducation et la formation non formelle, les services d'apprentissage, le facilitateur, les parties prenantes, le curriculum et le transfert de l'apprentissage. Le deuxième axe décrit les processus opérationnels et le troisième le système de management de la qualité.
- **ISO 19011 :2018** : ce sont des lignes directrices sur l'audit de systèmes de management, comprenant les principes de l'audit, le management d'un programme d'audit et la réalisation d'audits de systèmes de management. Elle donne également

des lignes directrices sur l'évaluation de la compétence des personnes impliquées dans le processus d'audit. Ces activités concernent le(s) responsable(s) du management du programme d'audit, les auditeurs et les équipes d'audit. Il est applicable à tous les organismes qui doivent planifier et réaliser des audits internes ou externes de systèmes de management ou manager un programme d'audit. Le présent document peut, en principe, s'appliquer à d'autres types d'audits, à condition toutefois d'accorder une attention toute particulière aux compétences spécifiques requises.

- **LMS** (learning management system) ou **LCMS** (learning content management system) : c'est une plateforme pédagogique basée sur un système logiciel Web. Elle permet le pilotage des formations à distance : elle permet de gérer un parcours de formation, suivre les résultats des apprenants, diffuser des ressources et contenus d'apprentissage.
- **Médicament** : on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.
- **Mésusage** : utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit non conforme aux termes de l'AMM ou à l'enregistrement ou d'une recommandation ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.
- **PRAC** : c'est le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Il est composé principalement d'un président, des experts proposés par la Commission européenne et des représentants des Etats membres, des associations de professionnels de santé et des organisations de patients. En outre, il est chargé de l'évaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments commercialisés et de l'émission des recommandations sur la communication en matière de risque au CHMP.
- **Qualité** : ensemble des propriétés d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire, ni plus, ni moins, des besoins exprimés et implicites des clients.

- **Surdosage** : administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP. En pratique, il s'agit d'une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées. Il peut s'agir d'une prise excessive (intentionnelle ou accidentelle) d'un médicament.
- **Scandale sanitaire** : de manière générale, un scandale est une affaire fâcheuse ou malhonnête, ayant un grand retentissement dans le public et, souvent, des conséquences judiciaires. Un scandale sanitaire est donc plus spécifiquement une crise relative à la santé ou à l'hygiène, qui défraie la chronique parce qu'elle aurait pu être évitée. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de dossiers douloureux ayant entraîné la maladie, le cancer ou la mort. Ainsi, les scandales sanitaires peuvent être en lien direct avec la santé, mais également avec l'environnement.

Bibliographie

1. La Bonne Pratique de Pharmacovigilance (BPPV)-Février 2018. ANSM. [En ligne] 2018. file:///C:/Users/ghada/OneDrive/STAGE/STAGE/These/BPPV-fevrier_2018.pdf.
2. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. [En ligne] 10 December November 2008. http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-08-782_en.htm?locale=en.
3. ECONOMIE, INNOVATION & SANTÉ : Recherche et développement. [En ligne] Le leem : l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France, 03 Juillet 2018. <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>.
4. Cycle de vie des produits de santé. [En ligne] ANSM : l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/Avant-la-mise-sur-le-marche/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/Avant-la-mise-sur-le-marche/(offset)/0).
5. Pharmacovigilance à l'OMS. [En ligne] 2010. http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/TBS_F_2010_Pharmacovigilance_Pal.ppt.
6. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL. [En ligne] 28 Novembre 2001. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>.
7. GUERRIAUD, Mathieu. Thèse : La formation des professionnels de santé pour une efficience de la pharmacovigilance. Bourgogne : s.n., 2014.
8. La pharmacovigilance dans le monde. [En ligne] Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV), Nord Pas de Calais, 01 Juillet 2014. <http://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/>.
9. Humen regulatory, Pharmacovigilance Overview. [En ligne] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>.
10. RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL. [En ligne] 05 Juin 2013. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/.../reg_2004_726_fr.pdf.
11. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) ; Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems. [En ligne] <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good->

pharmacovigilance-practices-module-i-pharmacovigilance-systems-their-quality-systems_en.pdf.

12. DIRECTIVE 2010/84/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL. [En ligne] 31 Décembre 2010. https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_fr.pdf.

13. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) ; Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). [En ligne] 28 Juillet 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf.

14. EU Individual Case Safety Report (ICSR) Implementation Guide. [En ligne] 06 Juillet 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-union-individual-case-safety-report-icsr-implementation-guide_en.pdf.

15. Principes de management de la qualité. [En ligne] 2015. <https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/archive/pdf/fr/pub100080.pdf>.

16. ISO 9001 : Systèmes de management de la qualité — Exigences. [En ligne] 2015.

17. Legifrance. Décret n° 2015-790 du 30 juin 2015 relatif à la qualité des actions de la formation professionnelle continue . [En ligne] 01 Juillet 2015. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000030820633>.

18. Décret Qualité et ISO 29990. [En ligne] <http://www.lrqqa.fr/normes-referentiels/Decret-qualite-ISO-29990/>.

19. Management of the Compliance Monitoring of Individual Case Safety Reports (ICSRs). *Document qualité interne*. s.l. : SANOFI, 2018.

20. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) ; Module IV – Pharmacovigilance audits (Rev 1). [En ligne] 03 Août 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-iv-pharmacovigilance-audits-rev-1_en.pdf.

21. CSP : Code de Santé Publique. [En ligne] https://www.legifrance.gouv.fr/telecharger_pdf.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665.

Annexes

Annexe 1 : Template du format CIOMS pour la soumission des ICSRs

Linking the CIOMS I form to the ICH E2B format

The intention of this document is to link fields in **CIOMS I reporting form** with data elements in the **international transfer format ICH E2B (R2 and R3)**.

For most of the fields in **CIOMS I** there are corresponding data elements in ICH E2B. However, ICH E2B is a flexible electronic format with several data elements (both as structured information and in free text) intended for data transfer between different databases. **CIOMS I** is a pure reporting form with limited amount of fields (less structured and mostly in free text).

This implies some challenges in the mapping of data between **CIOMS I** and ICH E2B and therefore the table with suggestions in this document should only work as an overview and a guideline.

For example, the free text field '*DESCRIBE REACTION(S)*' in **CIOMS I** can be linked to several structured and free text data elements in ICH E2B. See page 4-5 in table below.

For more detailed descriptions, please click on the links for **ICH E2B (R2 and R3) guidelines**;

ICH E2B (R2) Individual Case Safety Report (ICSR) Specification and Related Files

<http://estri.ich.org/e2br22/index.htm>

ICH E2B (R3) Individual Case Safety Report (ICSR) Specification and Related Files

<http://estri.ich.org/e2br3/index.htm>



SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT	

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year	Years		Day	Month	Year	
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		
	24b. MFR CONTROL NO.	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP	



wondershare

CIOMS form	ICH-E2B field (R2)	ICH-E2B field (R3)
I. REACTION INFORMATION		
1. Patient initials (first, last)	B.1.1 Patient (name or initials)	D.1 Patient (name or initials)
1.a Country	A.1.2 Identification of the country where the reaction/event occurred	E.i.9 Identification of the Country Where the Reaction / Event Occurred
2. Date of birth (day/month/year)	B.1.2.1 Date of birth	D.2.1 Date of Birth
2.a Age (years)	B.1.2.2 Age at time of onset of reaction/event	D.2.2 Age at Time of Onset of Reaction / Event
2. Sex	B.1.5 Sex	D.5 Sex
4-6. Reaction onset (day/month/year)	B.2.i.4 Date of start of reaction/event	E.i.4 Date of Start of Reaction / Event
7. Describe reaction(s)	B.2.i.0 Reaction/event as reported by the primary source	E.i.1 Reaction / Event as Reported by the Primary Source
	B.2.i.8 Outcome of reaction/event at the time of last observation	E.i.7 Outcome of Reaction / Event at the Time of Last Observation
	B.4.k.16 Action(s) taken with drug	G.k.8 Action(s) Taken With Drug

3

wondershare

CIOMS form	ICH-E2B field (R2)	ICH-E2B field (R3)
	B.5.1 Case narrative including clinical course, therapeutic measures, outcome and additional relevant information	H.1 Case Narrative Including Clinical Course, Therapeutic Measures, Outcome and Additional Relevant Information
13. (including relevant test lab data)	B.3.2 Results of tests and procedures relevant to the investigation	F.r.3.4 Result Unstructured Data (free text)
8-12. Check all appropriate to adverse reaction	A.1.5.1 Serious - <i>at case level</i>	-
Patient died	A.1.5.2 Seriousness criteria - <i>at case level</i>	E.i.3.2 Seriousness Criteria at Event Level
Involved or prolonged inpatient hospitalization		
Involved persistence or significant disability or incapacity		
Life threatening		
II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION	B.4.k.1 Characterization of drug role	G.k.1 Characterisation of Drug Role
14. Suspect drug(s) (include generic name)	B.4.k.2 Drug identification	G.k.2 Drug Identification
	B.4.k.3 Batch/lot number	G.k.4.r.7 Batch / Lot Number
15. Daily dose(s)	B.4.k.6 Dosage text	G.k.4.r.8 Dosage Text
16. Route(s) of administration	B.4.k.8 Route of administration	G.k.4.r.10 Route of Administration
17. Indication(s) for use	B.4.k.11 Indication for use in the case	G.k.7 Indication for Use in Case
18. Therapy dates	B.4.k.12 Date of start of drug	G.k.4.r.4 Date and Time of Start of Drug

4

wondershare

CIOMS form	ICH-E2B field (R2)	ICH-E2B field (R3)
(from/to)	B.4.k.14 Date of last administration	G.k.4.r.5 Date and Time of Last Administration
19. Therapy duration	B.4.k.15 Duration of drug administration	G.k.4.r.6 Duration of Drug Administration
20. Did reaction abate after stopping drug? Yes/No/Na	B.4.k.16 Action(s) taken with drug	G.k.8 Action(s) Taken with Drug
21. Did reaction reappear after reintroduction? Yes/No/Na	B.4.k.17.1 Did reaction recur on readministration?	G.k.9.i.4 Did Reaction Recur on Re-administration?
III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY	B.4.k.1 Characterization of drug role	G.k.1 Characterisation of Drug Role
22. Concomitant drug(s) and dates of administration (exclude those used to treat reaction)	B.4.k.2 Drug identification	G.k.2 Drug Identification
	B.4.k.12 Date of start of drug	G.k.4.r.4 Date and Time of Start of Drug
	B.4.k.14 Date of last administration	G.k.4.r.5 Date and Time of Last Administration
23. Other relevant history (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)	B.1.7 Relevant medical history and concurrent conditions (not including reaction/event)	D.7.2 Text for Relevant Medical History and Concurrent Conditions (not including reaction / event)
IV. MANUFACTURER INFORMATION		
24.a Name and address of manufacturer	A.1.11.1 Source(s) of the case identifier (e.g. name of the company, name of regulatory agency)	C.1.9.1.r.1 Source(s) of the Case Identifier

5



CIOMS form	ICH-E2B field (R2)	ICH-E2B field (R3)
24.b MFR control no.	A.1.11 Other case identifiers in previous transmissions	C.1.9 Other Case Identifiers
24.c Date received by manufacturer	A.1.7b Date of receipt of the most recent information for this report	C.1.5 Date of Most Recent Information for This Report
24.d Report source Study Literature Health professional	A.1.4 Type of report	C.1.3 Type of Report
	A.2.2 Literature reference(s)	C.4.r.1 Literature Reference(s)
	A.2.1.4 Qualification	C.2.r.4 Qualification
25.a Report type Initial Follow-up	<i>Transferring of correct dates (from 24.c) is based on the CIOMS Report type, i.e. if the report is initial or a follow-up.</i>	
Date of this report	-	-

6



Annexe 2 : Une partie du template du format eCTD pour la soumission des rapports périodiques de sécurité

Appendix 4: File Organization for the eCTD

Each item in the file organization table that is listed in this appendix includes the information outlined below:

Sequential number		Each item in the table has a unique sequentially assigned reference number. These reference numbers can change with each version of this appendix.
	Number	CTD section number
	Title	CTD title
	Element	Element name in the Backbone
	File/Directory	Relative path of the File/Directory. The file extension corresponds to the file type; i.e., the "pdf" extension is only illustrative. Refer to Table 6.1, Appendix 6, for details for the head of the path name
	Comment	Comments

The file organization table covers files that constitute the backbone itself plus any additional files to make the submission complete, readable and processable. The file and folder names shown within modules 2-5 are not mandatory, but recommended, and can be further reduced or omitted to avoid path length issues. Refer to the M4 Organisation Document: Granularity Annex in the ICH guidance on 'Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use' for information on where multiple documents/files are appropriate in each section or subsection of the eCTD. This describes what is considered to be the appropriate granularity for each section of the CTD and hence the eCTD. Where there is no definition provided in the organisation document, applicants are free to construct the dossier as they see fit with respect to document granularity.

Where file and folder names are presented in italics applicants would substitute these with appropriate file names in accordance with their own naming conventions.

Page 4-1



Table 4-1

1	Number	
	Title	
	Element	
	File	index.xml
	Comment	This is the Backbone
2	Number	
	Title	
	Element	
	File	index-md5.txt
	Comment	The MD5 of the Backbone

Page 4-2



19	Number	2.5
	Title	Clinical Overview
	Element	m2-5-clinical-overview
	Directory	m2/25-clin-over
	Comment	
20	Number	2.5
	Title	Clinical Overview
	Element	m2-5-clinical-overview
	File	m2/25-clin-over/clinical-overview.pdf
	Comment	Typically, this document should consist of a single file. The CTD defines further heading levels and navigation should be provided within the document to these sub-headings.
21	Number	2.6
	Title	Nonclinical Written and Tabulated Summaries
	Element	m2-6-nonclinical-written-and-tabulated-summaries
	Directory	m2/26-nonclin-sum
	Comment	
22	Number	2.6.1
	Title	Introduction
	Element	m2-6-1-introduction
	File	m2/26-nonclin-sum/introduction.pdf
	Comment	
23	Number	2.6.2
	Title	Pharmacology Written Summary
	Element	m2-6-2-pharmacology-written-summary
	File	m2/26-nonclin-sum/pharmacol-written-summary.pdf
	Comment	Typically, this document should consist of a single file. The CTD defines further heading levels and navigation should be provided within the document to these sub-headings.
24	Number	2.6.3
	Title	Pharmacology Tabulated Summary
	Element	m2-6-3-pharmacology-tabulated-summary
	File	m2/26-nonclin-sum/pharmacol-tabulated-summary.pdf
	Comment	Should have further navigation via bookmarks
25	Number	2.6.4

Page 4-6



26	Title	Pharmacokinetics Written Summary
	Element	m2-6-4-pharmacokinetics-written-summary
	File	m2/26-nonclin-sum/pharmkin-written-summary.pdf
	Comment	Typically, this document should consist of a single file. The CTD defines further heading levels and navigation should be provided within the document to these sub-headings.
	Number	2.6.5
27	Title	Pharmacokinetics Tabulated Summary
	Element	m2-6-5-pharmacokinetics-tabulated-summary
	File	m2/26-nonclin-sum/pharmkin-tabulated-summary.pdf
	Comment	Should have further navigation via bookmarks
	Number	2.6.6
28	Title	Toxicology Written Summary
	Element	m2-6-6-toxicology-written-summary
	File	m2/26-nonclin-sum/toxicology-written-summary.pdf
	Comment	Typically, this document should consist of a single file. The CTD defines further heading levels and navigation should be provided within the document to these sub-headings.
	Number	2.6.7
29	Title	Toxicology Tabulated Summary
	Element	m2-6-7-toxicology-tabulated-summary
	File	m2/26-nonclin-sum/toxicology-tabulated-summary.pdf
	Comment	Should have further navigation via bookmarks
	Number	2.7
30	Title	Clinical Summary
	Element	m2-7-clinical-summary
	Directory	m2/27-clin-sum
	Comment	
	Number	2.7.1
31	Title	Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods
	Element	m2-7-1-summary-of-biopharmaceutic-studies-and-associated-analytical-methods
	File	m2/27-clin-sum/summary-biopharm.pdf
	Comment	Typically, this document should consist of a single file. The CTD defines further heading levels and navigation should be provided within the document to these sub-headings.
	Number	2.7.2
	Title	Summary of Clinical Pharmacology Studies

Page 4-7



	Element	m2-7-2-summary-of-clinical-pharmacology-studies
	File	m2/27-clin-sum/summary-clin-pharm.pdf
	Comment	Typically, this document should consist of a single file. The CTD defines further heading levels and navigation should be provided within the document to these sub-headings.
	Number	2.7.3
	Title	Summary of Clinical Efficacy – <i>Indication</i>
	Element	m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy
	File	m2/27-clin-sum/summary-clin-efficacy- <i>indication.pdf</i>
32	Comment	The file name should always include the indication being claimed (abbreviated if appropriate) e.g., 'summary-clin-efficacy-asthma.pdf'. Where there is more than one indication (e.g., asthma & migraine) then the first indication has a file name 'summary-clin-efficacy-asthma.pdf' and the second 'summary-clin-efficacy-migraine.pdf'. Typically, this document should consist of a single file. The CTD defines further heading levels and navigation should be provided within the document to these sub-headings. The 'indication' attribute in the backbone should be consistent with that used in the filename but can be different. For example, an 'indication' attribute value of 'Non-Small Cell Lung Cancer' could be expressed as 'NSCLC' in the filename for that document (i.e., sumclineff-nsclc.pdf). There is currently no standard terminology list for 'indication' and applicants should choose these attributes carefully as they can not be easily changed during the life cycle of the application. The only way this can be accomplished currently is to delete all the leaf elements with the incorrect attribute value and provide new leaf elements for those files with the modified attribute value. Applicants should consult with the regional authority before attempting to modify these attributes to discuss the appropriateness of, and approach to be taken for, this type of change.
	Number	2.7.4
	Title	Summary of Clinical Safety
	Element	m2-7-4-summary-of-clinical-safety
	File	m2/27-clin-sum/summary-clin-safety.pdf
33	Comment	Typically, this document should consist of a single file. The CTD defines further heading levels and navigation should be provided within the document to these sub-headings.
	Number	2.7.5
	Title	Literature References
	Element	m2-7-5-literature-references
	File	m2/27-clin-sum/literature-references.pdf
34	Comment	
	Number	2.7.6
	Title	Synopses of Individual Studies
	Element	m2-7-6-synopses-of-individual-studies

Page 4-8



	File	m2/27-clin-sum/synopses-indiv-studies.pdf
	Comment	These synopses should already be located in the Clinical Study Reports in Module 5 and should not, therefore, be repeated in Module 2. It is considered sufficient to provide hyperlinks from the listing of the studies, located here, to the locations of the synopses in Module 5.

Page 4-9



	Comment	
	Number	3.2.S.7
	Title	Stability (name, manufacturer)
73	Element	m3-2-s-7-stability
	Directory	m3/32-body-data/32s-drug-sub/substance-1-manufacturer-1/32s7-stab
	Comment	
	Number	3.2.S.7.1
	Title	Stability Summary and Conclusions (name, manufacturer)
74	Element	m3-2-s-7-1-stability-summary-and-conclusions
	File	m3/32-body-data/32s-drug-sub/substance-1-manufacturer-1/32s7-stab/stability-summary.pdf
	Comment	
	Number	3.2.S.7.2
	Title	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment (name, manufacturer)
75	Element	m3-2-s-7-2-post-approval-stability-protocol-and-stability-commitment
	File	m3/32-body-data/32s-drug-sub/substance-1-manufacturer-1/32s7-stab/postapproval-stability.pdf
	Comment	
	Number	3.2.S.7.3
	Title	Stability Data (name, manufacturer)
76	Element	m3-2-s-7-3-stability-data
	File	m3/32-body-data/32s-drug-sub/substance-1-manufacturer-1/32s7-stab/stability-data.pdf
	Comment	
	Number	3.2.P
	Title	Drug Product (name, dosage form)
77	Element	m3-2-p-drug-product
	Directory	m3/32-body-data/32p-drug-prod
	Comment	
78	Number	3.2.P
	Title	Drug Product (name, dosage form) – Name
	Element	m3-2-p-drug-product
	Directory	m3/32-body-data/32p-drug-prod/product-1



	Comment	In this section, it can be helpful if the folder name includes the name of the drug product. This applies particularly where there is more than one drug product (e.g., powder for reconstitution and diluent); the first drug product would have a folder 'powder-for-reconstitution' and the second, 'diluent'. Refer to regional guidance for definition of what constitutes a drug product and the acceptability of more than one drug product in an application. The 'product-name' attribute value in the backbone should be consistent with that used in the folder name but can be different. For example, a 'product-name' attribute value of 'Lyophilized Powder for Reconstitution' could be expressed as 'powder' in the folder name. There is currently no standard terminology list for these attributes and applicants should choose these attributes carefully as they can not be easily changed during the life cycle of the application. The only way this can be accomplished currently is to delete all the leaf elements with the incorrect attribute value and provide new leaf elements for those files with the modified attribute value. Applicants should consult with the regional authority before attempting to modify these attributes to discuss the appropriateness of, and approach to be taken for, this type of change.
	Number	3.2.P.1
	Title	Description and Composition of the Drug Product (name, dosage form)
79	Element	m3-2-p-1-description-and-composition-of-the-drug-product
	Directory	m3/32-body-data/32p-drug-prod/product-1/32p1-desc-comp
	Comment	
	Number	3.2.P.1
	Title	Description and Composition of the Drug Product (name, dosage form)
80	Element	m3-2-p-1-description-and-composition-of-the-drug-product
	File	m3/32-body-data/32p-drug-prod/product-1/32p1-desc-comp/description-and-composition.pdf
	Comment	
	Number	3.2.P.2
	Title	Pharmaceutical Development (name, dosage form)
81	Element	m3-2-p-2-pharmaceutical-development
	Directory	m3/32-body-data/32p-drug-prod/product-1/32p2-pharm-dev
	Comment	Refer to the M4 Organisation Document: Granularity Annex for guidance on the flexibility of multiple documents for the Pharmaceutical Development section.
82	Number	3.2.P.2
	Title	Pharmaceutical Development (name, dosage form)
	Element	m3-2-p-2-pharmaceutical-development
	File	m3/32-body-data/32p-drug-prod/product-1/32p2-pharm-dev/pharmaceutical-development.pdf



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.