HAL open science

Amélioration du système qualité de la pharmacovigilance, maitrise de la sécurité du patient

Marine Papin

To cite this version:

Marine Papin. Amélioration du système qualité de la pharmacovigilance, maitrise de la sécurité du patient. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03213822

HAL Id: dumas-03213822

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213822v1

Submitted on 30 Apr 2021

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.

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020 N°

THÈSE

pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 2020

par *PAPIN Marine*

Née le 19/07/1995 à Lille

Amélioration du Système Qualité de la Pharmacovigilance, maîtrise de la sécurité du patient

Président du jury :
VÉRITÉ Philippe, Professeur des Universités – Chimie Analytique

Membres du jury :

SKIBA Malika, Enseignant-Chercheur – Pharmacie Galénique

VINCENTI Béatrice, Pharmacien Responsable

WITTMANN Anne-Claire, Responsable Qualité et DMOS

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs »

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020 – 2021
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoit VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I – MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique – Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie – Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie – Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD**	HCN	Réanimation médicale – Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(détachement)*	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie – Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HCN	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie – Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mr Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
Mr Sébastien **MIRANDA**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	HCN	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mr Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGRÉGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER**	UFR	Biologie

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Chervin **HASSEL**	Virologie
Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie

M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIÉS UNIVERSITAIRES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie officinale

PAU-PH

Mr Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIÉ

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDE**	Pharmacie

ATTACHÉS TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**	Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE**	Toxicologie

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramia **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MÉDECINE GENERALE

PROFESSEUR MÉDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAÎTRE DE CONFÉRENCE MÉDECINE GÉNÉRALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS A MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTE

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

MAÎTRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ A MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Mr Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO**	Physiologie (unité Inserm 1076)
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mr Jean-Sébastien **VALET**

HCN – Hôpital Charles Nicolle

CB – Centre Henri Becquerel

CRMPR – Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB – Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS – Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ – Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES 15
LISTE DES TABLEAUX AVEC NUMEROTATION 17
LISTE DES FIGURES AVEC NUMEROTATION 18
GLOSSAIRE DES TERMES UTILISÉS DANS LE MANUSCRIT 19
INTRODUCTION 22
I. Système de Pharmacovigilance en Europe – Médicaments sous contrôle 23
I.1 La Pharmacovigilance : Un enjeu majeur de la sécurité patient 23
I.1.1 Naissance et développement de la Pharmacovigilance 23
I.1.2 Environnement de la Pharmacovigilance en France 27
I.1.3 La Pharmacovigilance française : son envergure institutionnelle européenne et nationale 31
I.2 L'Industrie pharmaceutique : acteur central aux obligations plurielles 35
I.2.1 Cadre réglementaire de la Pharmacovigilance industrielle française 35
I.2.2 Obligations et responsabilités relatives à la Pharmacovigilance 36
I.3 Gestion du risque en Pharmacovigilance, protection de la santé publique 40
I.3.1 Gestion des effets indésirables et des situations particulières 41
I.3.2 Gestion des signaux en Pharmacovigilance 45
I.3.3 Rapports périodiques de sécurité 47
I.3.4 Plan de gestion des risques 48
II. Système de Management Qualité en Pharmacovigilance (SMQ) 51
II.1 Définition, Concept et Culture d'un Système de Management Qualité 51
II.1.1 Orientation client 52
II.1.2 Leadership 52
II.1.3 Implication du personnel 53
II.1.4 Approche processus 54
II.1.5 Amélioration continue 56
II.1.6 Prise de décision fondée sur les preuves 59
II.1.7 Management des relations avec les parties intéressées 60
II.2 Système de Management de la Qualité en Pharmacovigilance 61
II.2.1 Champs d'application et Objectifs du Système Qualité en Pharmacovigilance. 61

II.2.2 Mise en œuvre du Système de Management de la Qualité 62
III. Amélioration du Système Qualité de la Pharmacovigilance – Applications 69
III.1 Expression et formalisation du besoin d'amélioration 69
III.2 Cartographie du Système Qualité de la Pharmacovigilance 70
III.3 Amélioration du Pilotage – Pharmacovigilance System Master File 73
III.3.1 Analyse de la conformité du système – Méthode du Gap Analysis 73
III.3.2 Mise à jour du document descriptif de l'organisation du système de vigilance. 77
III.4 Amélioration de la contractualisation – Maîtrise des prestataires et partenaires 81
III.4.1 SDEA – DMAIC 81
III.4.2 Risk Ranking and Filtering – Réconciliations de données de Pharmacovigilance. 83
III.4.3 Impact sur les SDEA et la maîtrise des données de sécurité 87
III.5 Apports du déploiement d'outils qualité au service du système de Pharmacovigilance 88
CONCLUSION 90
BIBLIOGRAPHIE 91

LISTE DES TABLEAUX AVEC NUMEROTATION

Tableau 1. Responsabilités du Responsable de Pharmacovigilance 38
Tableau 2. Caractéristiques du risque en Pharmacovigilance 40
Tableau 3. Nature des effets indésirables et des situations particulières..... 41
Tableau 4. Sources de détection d'un signal de sécurité 45
Tableau 5. Correspondance entre modules du PGR et CTD 49
Tableau 6. Caractéristiques des étapes par démarche PDCA 57
Tableau 7. Exemples d'outils de mesure d'un système de management de la qualité 60
Tableau 8. Structure d'un PSMF selon le module II des GVP..... 75
Tableau 9. Etat actuel de la documentation – PSMF et Document spécifique local..... 75
Tableau 10. Tableau récapitulatif des écarts relevés lors du gap analysis 77
Tableau 11. Points de mise à jour du document spécifique local..... 78
Tableau 12. Matrice décisionnelle – Réconciliation périodique 87

LISTE DES FIGURES AVEC NUMEROTATION

Figure 1. Genèse de la Pharmacovigilance 26
Figure 2. Processus de développement d'un médicament 27
Figure 3. Triangle CTD 29
Figure 4. Interaction des systèmes de Pharmacovigilance européens et nationaux 34
Figure 5. Exemple d'interactions d'un service de Pharmacovigilance français d'un laboratoire pharmaceutique européen 39
Figure 6. Processus de gestion des effets indésirables et des situations particulières par un laboratoire pharmaceutique 42
Figure 7. Hiérarchie MedDRA 43
Figure 8. Exemple de Pyramide documentaire 53
Figure 9. Modèle de cartographie simplifiée de processus 56
Figure 10. Cartographie simplifiée du processus CAPA 58
Figure 11. PDCA intégrant les principales notions d'un Système qualité en Pharmacovigilance 62
Figure 12. Exemple d'un système documentaire de la Pharmacovigilance 67
Figure 13. Grille d'aide à l'identification des caractéristiques processus 71
Figure 14. Cartographie détaillée des processus de Pharmacovigilance, leurs pilotages et leurs interfaces 72
Figure 15. Démarche de Gap Analysis 74
Figure 16. Méthode du DMAIC 81
Figure 17. Matrice décisionnelle d'établissement d'accords de données de sécurité 82
Figure 18. Processus général de la méthode RRF 83
Figure 19. Grille de cotation et pondération des facteurs de risque – Réconciliation contractuelle des données de sécurité 85

GLOSSAIRE DES TERMES UTILISÉS DANS LE MANUSCRIT

Abréviation	Anglais	Français
AMM	*Marketing Authorization*	Autorisation de Mise sur le Marché
AMDEC	-	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
ANSM	*French Health Authority*	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPPV	*Good Pharmacovigilance Practices*	Bonnes Pratiques de PharmacoVigilance
CAPA	Corrective Actions Preventive Actions	*Actions Correctives Actions Préventives*
CE	*European Commission*	Commission Européenne
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use	*Comité des médicaments à usage humain*
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	-
CMDh	Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Human	*Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain*
CNIL	-	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRPV	-	Centre Régionaux de PharmacoVigilance
CSP	-	Code de la Santé Publique
CTD	Common Technical Document	-
DLP	Data Lock Point	-
DMAIC	Define, Measure, Analyze, Improve and Control	-
EI	*Adverse Effect*	Effet Indésirable
EMA	European Medicines Agency	*Agence Européenne du Médicament*
EMIR	-	Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque
FDA	Food and Drug Administration	*Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux*

Abréviation	Anglais	Français
GMP	Good Manufacturing Practices	*Bonnes Pratiques de Fabrication*
GVP	Good pharmacoVigilance Practices	*Bonnes Pratiques de PharmacoVigilance*
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	-
ICSR	Individual Case Safety Report	*Observation Individuelle d'Effet Indésirable*
ISO	International Organization for Standardization	*Organisation internationale de normalisation*
KPI	Key Performance Indicator	*Indicateur de performance clé*
MAH	Marketing Authorization Holder	*Titulaire de l'AMM*
MAQ	*Quality Manual*	Manuel Qualité
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	*Dictionnaire Médical des Affaires Réglementaires*
NCA	National Competent Authority	*Autorités Nationales Compétentes*
OMS	*World Health Organization*	Organisation Mondiale de la Santé
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	-
PDCA	Plan – Do – Check – Act	*Planifier- Réaliser- Vérifier – Améliorer*
PE	*European Parliament*	Parlement Européen
PGR	*Risk Management Plan*	Plan de Gestion des Risques
PR	-	Pharmacien Responsable
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	*Comité pour l'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance*
PSMF	Pharmacovigilance System Master File	*Dossier Permanent du Système de Pharmacovigilance*
PSUR	Periodic Safety Update Report	*Rapport Périodique de Sécurité*
PV	PharmacoVigilance	PharmacoVigilance

Abréviation	Anglais	Français
QPPV	Qualified Person for PharmacoVigilance	*Responsable de Pharmacovigilance en Europe*
RCP	*Summary of Product Characteristics*	Résumés des Caractéristiques du Produit
RGPD	*General Data Protection Regulation*	Règlement Général sur la Protection des Données
RPV	-	Responsable national de PharmacoVigilance
RRF	Risk Ranking and Filtering	*Classement et filtration des risques*
SDEA	Safety Data Exchange Agreement	*Accord d'échange de données de sécurité*
SIPOC	Supplier Input Process Output Customer	-
SMQ	*Quality Management System*	Système de Management de la Qualité
SOC	System Organ Class	*Classes de disciplines médicales*
SOP	Standard Operating Procedure	*Procédure Opérationnelle permanente*
UE	*European Union*	Union Européenne

INTRODUCTION

De tout temps, rétablir, préserver ou promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux est la priorité des médecins. Dans cette démarche et dans un souci d'engagement professionnel et moral, ils ont parfois administré des substances d'efficacité ignorée ou limitée qui s'illustraient au contraire par une toxicité redoutable. Cela n'avait pas échappé à Molière qui faisait dire à un de ses personnages, dans le *Malade Imaginaire,* « Presque tous les hommes meurent de leurs remèdes et non pas de leurs maladies » (Molière, 1673). Afin de ne pas caricaturer ce propos, il est fondamental de préciser que la problématique d'éviter l'iatrogénie était présente dans la philosophie médicale depuis longtemps, notamment au travers d'une des règles chère à Hippocrate développée dès l'Antiquité dans *Épidémies,* « Primum non nocere » traduit par « d'abord ne pas nuire », comprenons la surveillance de la tolérance du produit post-prescription.

Aujourd'hui, les médicaments modernes, fruits du développement des connaissances scientifiques et de disciplines technologiques, moléculaires et génétiques ont profondément transformé la manière de prendre en charge et de combattre la maladie repoussant constamment les limites biologiques, physiques et cognitives. Toutefois, malgré leurs bienfaits, les réactions indésirables qu'ils entraînent continuent à être une cause de maladies, d'incapacités ou même de décès.

Effets secondaires, les scandales français (1), « Santé, les médicaments sont néfastes pour notre hygiène bucco-dentaire » (Brisard J-C, Béguin A. 2016), ou encore « Dangers du médicament anti-calvitie : gare à la pilule miracle » *(2)*, ces titres fleurissent dans la sphère médiatique et illustrent l'intérêt croissant de l'opinion publique pour les risques associés aux médicaments. En effet, l'attention portée non seulement au bénéfice attendu d'une prise en charge médicamenteuse mais aussi aux risques associés à celle-ci est plus que jamais d'actualité.

C'est au carrefour de ces portées médicales, scientifiques et médiatiques que se positionne le rôle grandissant de la Pharmacovigilance ainsi que le suivi du renforcement de la qualité de ses activités pour une sécurité patient diésée.

I. Système de Pharmacovigilance en Europe – Médicaments sous contrôle

I.1 La Pharmacovigilance : Un enjeu majeur de la sécurité patient

I.1.1 Naissance et développement de la Pharmacovigilance

La Pharmacovigilance est principalement née dans les années 1960 du désir de maîtrise des conséquences indésirables de l'utilisation des médicaments. En effet, la reconnaissance internationale d'un besoin de collaboration mondiale et de centralisation des données jusque-là éparses en matière de surveillance de l'innocuité des médicaments découle en grande partie de la tragédie de la thalidomide, au cours de laquelle des milliers de nourrissons ayant été exposés au médicament in utero ont développé des malformations congénitales. Néanmoins, sa formation telle qu'on la connaît aujourd'hui, s'est constituée pas à pas en réaction à différents drames sanitaires qui ont marqué l'Histoire et assis sa nécessité. *(3)*

- Le Chloroforme *(3),(4),(5)*

L'Histoire de la Pharmacovigilance commence il y a 172 ans, en 1848, quand une jeune anglaise, Hannah Greener, décède dans le cadre d'une chirurgie plantaire suite à l'administration d'un anesthésique au chloroforme. Les causes précises de sa mort n'ont pu être identifiées mais cet évènement a permis de soulever pour la première fois, dans la sphère médicale et publique, la question de la sécurité des anesthésiques et ainsi faire germer la notion d'innocuité.

- L'Elixir de sulfanilamide

Il suivit, en 1937 aux Etats-Unis, la mort de 107 patients provoquée par la prise d'un anti-infectieux, l'élixir de sulfanilamide prescrit dans le cadre de diverses affections tel que la gonorrhée ou les maux de gorge. *(6)* À cette époque, la Food and Drug Administration (FDA), organisme fédéral de réglementation constitué en 1906 *(7)* sous le nom de Bureau de la Chimie, contrôlait simplement les allégations faites au sujet des ingrédients, des aliments et des médicaments. Aucune approbation officielle du gouvernement n'était nécessaire pour commercialiser de nouveaux médicaments. Or, dans ce cas précis, la cause des décès incomba à l'antigel diéthylène glycol, solvant de néphrotoxine présent dans l'antibiotique n'ayant pas fait l'objet d'essais mais dont la toxicité était connue. Cette catastrophe mena à l'établissement de la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act (8)* en 1938 rénovant le système de santé publique états-unien et introduisant par ailleurs pour la première fois dans le monde l'obligation pour les

fabricants de médicaments de soumettre à la FDA un rapport pharmacologique et toxicologique préclinique démontrant l'innocuité de leurs produits avant octroiement de l'autorisation de commercialisation. *(3),(4),(6)* En France, un visa de commercialisation pour les médicaments industriels, à simple portée administrative est institué en 1941. *(9)* A noter une évolution à deux vitesses ente les Etats-Unis et l'Europe, causée par le scepticisme de cette dernière face aux évolutions sécuritaires américaines suspectées de protectionnisme commercial et d'impérialisme réglementaire. *(10)*

- La Thalidomide

Ces prises de conscience quant aux effets paradoxaux des médicaments et la mise en place de mesures permettant de les maîtriser et les connaître en amont de toute délivrance n'ont cependant pas pu éviter l'affaire de la Thalidomide. Ce médicament, sans prescription médicale obligatoire, fût utilisé dans les années 1950 et 1960 en tant que sédatif et anti-nauséeux notamment chez les femmes enceintes. Et bien qu'ayant fait l'objet d'études expérimentales précliniques in vivo chez le rat lors de son développement, il engendra des milliers de phocomélies infantiles, car, point capital à relever, le modèle animal choisi s'est avéré insensible aux effets tératogènes du produit. *(3), (4), (11), (12)*

Ce drame mit en lumière l'utilité des études de tératogénicité précliniques et par ailleurs l'intérêt de compléter efficacement la connaissance des médicaments après leur commercialisation. Le concept de Pharmacovigilance est né. L'avènement est acté lors de l'Assemblée Mondiale de la Santé (*World Health Assembly* – WHA*)* en 1963, par l'adoption de la résolution *WHA 16.36 Clinical and Pharmacological Evaluation of Drugs (13)* par les états membres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) réaffirmant la nécessité d'une action rapide dans la communication internationale des effets indésirables. Cette résolution mena donc à la création par l'OMS en 1968, d'un projet pilote ayant pour but de mettre au point un système de surveillance mondial des médicaments et de leurs effets indésirables au travers 12 centres nationaux de Pharmacovigilance *(14)*. En Europe, la Communauté Economique Européenne, par l'adoption de la Directive 65/65/CEE *(15)* instaure des procédures nationales harmonisées pour l'enregistrement des médicaments et crée l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) afin de contrôler la mise à disposition des médicaments sur le marché européen.

- Le Diéthylstilbestrol

Quelques années plus tard, un nouveau regard fût apporté à la Pharmacovigilance avec le scandale du diéthylstilbestrol. Commercialisé à partir de 1948 sous le nom de Distilbène®, cet œstrogène de synthèse, fût prescrit à de nombreuses femmes enceintes dans le but de prévenir d'éventuels avortements spontanés bien que le bénéfice dans cette indication ne fût pas démontré *(16)*. Ce n'est qu'au début des années 1970 que la communauté scientifique prit conscience des dangers de ce médicament suite à l'apparition de cas de malformations génitales, d'accidents de reproduction et de cancers génitaux de forme rare appelés adénocarcinomes à cellules claires chez les femmes exposées in utéro *(17)*. Cet évènement témoigna d'une latence d'apparition variable et d'un caractère intergénérationnel des effets indésirables médicamenteux et suscita un besoin de surveillance systématique et à long terme des médicaments.

- Des prémisses de la Pharmacovigilance et sa reconnaissance scientifique

Durant ces 50 dernières années, la Pharmacovigilance a évolué et continue d'évoluer en réponse aux découvertes scientifiques et aux problématiques sanitaires. Elle s'est développée conjointement en tant qu'initiative nationale, européenne et internationale. Fait marquant, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), implantée à Londres, fut créée en 1995. Elle permit d'organiser et de structurer un système de Pharmacovigilance au niveau européen par la publication des premières *Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance* (BPPV) traduit de l'anglais *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP), par l'établissement d'un Comité pour l'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) et par le déploiement d'une base de données d'évènements indésirables, EudraVigilance *(18)*. Aussi, la Pharmacovigilance se distingua parallèlement en tant que pratique scientifique d'intérêt professionnel dans les années 1980 et 1990, avec la création de la Société Internationale de Pharmaco-épidémiologie (*International Society for PharmacoEpidemiology* - ISPE) en 1984 *(19)* et de la Société Internationale de Pharmacovigilance (*International Society of Pharmacovigilance* - ISoP) en 1993 *(20)* actant l'introduction officielle de la Pharmacovigilance dans le monde de la recherche et de la communauté universitaire, accroissant son intégration à la pratique clinique. A l'heure actuelle, son rôle et sa structure proactifs font partie intégrante du cycle de vie du médicament, au carrefour du développement médical, des affaires réglementaires et de la commercialisation.

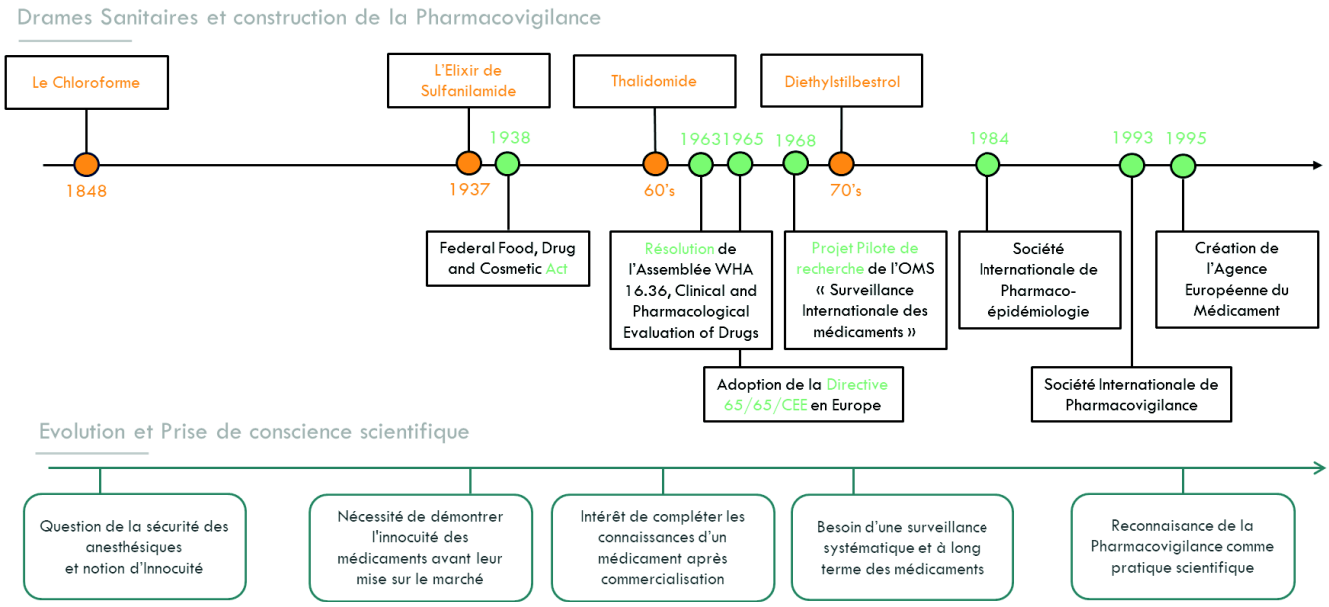


Figure 1. Genèse de la Pharmacovigilance

I.1.2 Environnement de la Pharmacovigilance en France

Le terme de Pharmacovigilance, néologisme inventé en France au début des années 1970 puis internationalisé, tient ses racines étymologiques du grec, « φάρμακον, pharmakon », au double sens de remède et de poison mais aussi du latin « vigilare » traduit par surveiller *(3)*.

L'OMS définit la Pharmacovigilance comme « la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème liés aux médicaments » *(21)* définies par le *Code de la Santé Publique* (CSP) comme étant « une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'Art. R. 5121-150 » *(22)*. Elle représente la phase IV post AMM des essais-cliniques.

En effet, le développement d'un médicament découle d'une succession de phases dont la Pharmacovigilance est partie intégrante. La première phase est consacrée à la recherche fondamentale ayant pour but la découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique. Par la suite interviennent deux étapes clés que sont les études précliniques, permettant une première évaluation de l'efficacité et de la toxicité de la molécule sur des cellules en culture (*in vitro*) et chez l'animal (*in vivo*) puis les études cliniques dont les trois premières phases sont destinées à l'évaluation de la sûreté, de l'efficacité et de la tolérance du médicament développé *(23)*.

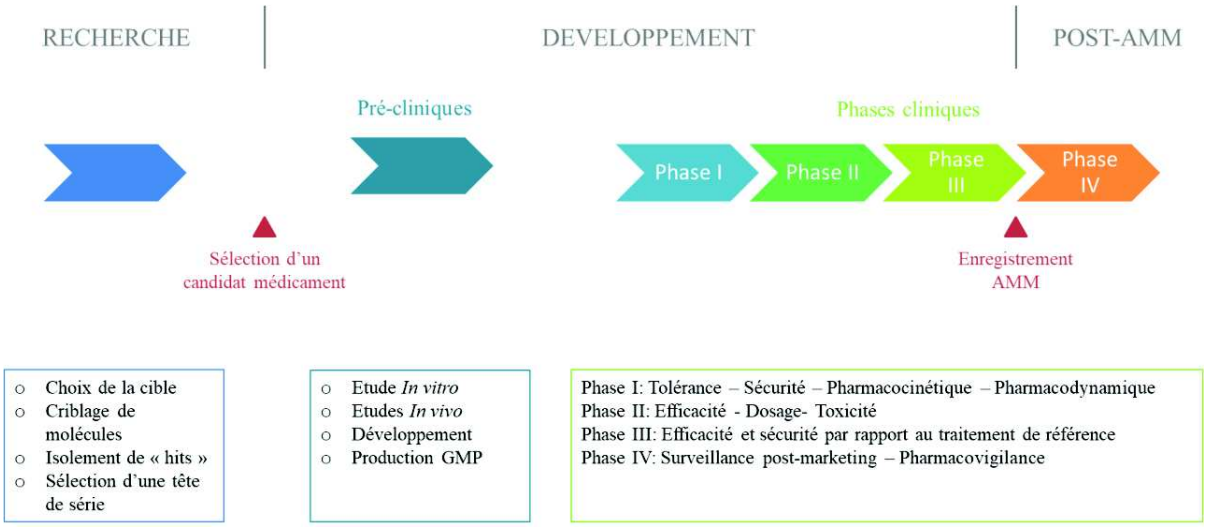


Figure 2. Processus de développement d'un médicament

Ces deux dernières étapes de développement sont cruciales dans l'établissement de la valeur thérapeutique d'un candidat médicament issus des phases de recherche expérimentale, l'élimination des substances les plus dangereuses et la détection des effets indésirables fréquents. De ce fait, elles permettent la constitution d'un rapport bénéfice-risque propre à une spécialité tenant compte de la gravité et du pronostic de la pathologie ciblée, du positionnement de la molécule dans la stratégie thérapeutique ainsi que de la toxicité intrinsèque de celle-ci. Le rapport doit être d'autant plus élevé que la maladie est bénigne.

Mais, bien que longues, rigoureuses et très réglementées, ces études demeurent insuffisantes pour définir le profil de l'ensemble des effets indésirables d'une substance active et ont leurs limites au regard des conditions strictes et standardisées dans lesquelles celles-ci sont réalisées.

En effet, en préclinique, les tests sont réalisés sur un nombre d'animaux et une durée d'observation limités. L'expérimentation animale est rationnalisée suivant les bonnes pratiques de laboratoire et la règle des « 3R », fondement de la démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale en Europe et en Amérique du Nord. Cette dernière repose sur les trois principes de Réduction du nombre d'animaux en expérimentation, de Raffinement de la méthodologie utilisée et du Remplacement des modèles animaux *(24)*. Elle limite donc la puissance des tests. Aussi l'extrapolation à l'Homme n'est pas toujours immuable.
Quant aux essais cliniques, ils ne portent pas sur un nombre conséquent de patients et la durée d'étude n'est pas suffisamment longue pour permettre de détecter tous les effets indésirables du produit étudié. Aussi les sujets à risque sont écartés et le médicament testé isolément dans un environnement hospitalier maîtrisé *(25)*. L'AMM d'un médicament est donc octroyée sur la base d'un rapport bénéfice-risque jugé favorable à la suite d'une évaluation qualitative et implicite menée selon le module 2 du CTD *(26)*, résumé des résultats présentés dans les modules 3,4 et 5 pour une ou plusieurs indications spécifiées dans un contexte précis de respect des précautions d'emploi, des contre-indications et des interactions médicamenteuses.

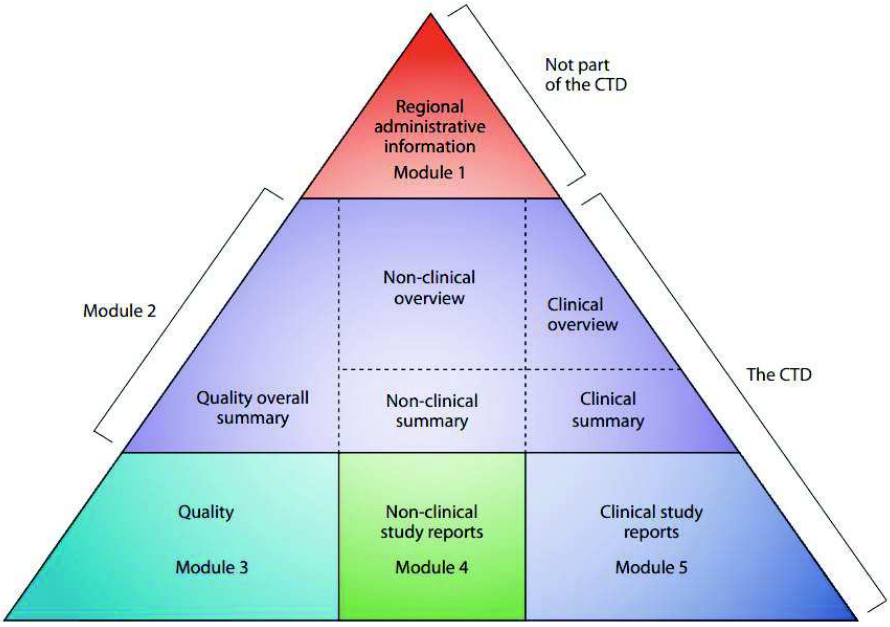


Figure 3. Triangle CTD *(26)*

Or, lors de la mise sur le marché d'un médicament, celui-ci peut être utilisé par une population beaucoup plus hétérogène, dans des conditions différentes de celles des études cliniques, parfois par des millions de patients et pendant des années. Ainsi, certains effets indésirables rares ou d'apparition tardive ne sont souvent détectés qu'à ce moment-là. Après Autorisation de Mise sur le Marché, la Pharmacovigilance prend alors le relais pour évaluer en continu la balance bénéfice-risque du médicament en conditions réelles d'emploi définies par l'AMM afin de s'assurer que les bénéfices demeurent toujours supérieurs aux risques.

Aussi, pour bien comprendre l'activité de Pharmacovigilance, il est fondamental de comprendre la notion d'effet indésirable qui lui est étroitement liée.

En effet, il existe différents types d'effets indésirables définis dans le CSP Art. R. 5121-152 *(27)* :

- « Un <u>effet indésirable inattendu</u> est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mentionné à l'Art. R. 5121-21. » *(27)*

- Un effet indésirable attendu, est par opposition un effet indésirable connu, plus ou moins fréquent, mentionné dans le RCP ou la notice patient.
- « Un effet indésirable grave est un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. » *(27)*
- Un effet indésirable non grave est un effet indésirable non listé dans les critères de gravité ci-dessus.

En France, selon l'étude prospective multicentrique EMIR *(28) (29)* conduite par le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance entre 2006 et 2007, sur un échantillon représentatif de services de spécialités médicales court séjour de 63 services hospitaliers français, « on estime le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments en France à 143 915, ce qui représente un taux d'incidence de 3,60%». *(28)* Mais, au-delà du constat de ces phénomènes iatrogènes potentiellement intrinsèques à la prise d'un médicament, cette étude a permis de réaffirmer qu'ils pouvaient résulter d'interactions médicamenteuses, de mésusages, d'abus, de surdosages, d'erreurs médicamenteuses ou encore d'utilisations hors-indications. De ce fait, la Pharmacovigilance, souvent envisagée en termes de surveillance post-commercialisation par la déclaration des effets-indésirables et par les essais cliniques de phase IV, a une portée beaucoup plus large englobant tous les aspects du cycle de vie d'un produit relatif à sa sécurité, sa qualité et indubitablement son rapport bénéfice-risque. Aussi, son impact significatif tant au niveau individuel que sociétal est essentiel au bon fonctionnement de tout système de santé.

L'ensemble de ses objectifs globaux sont énoncés dans le Module I des GVP *(30)* :

- Respecter les exigences légales relatives aux tâches et responsabilités en matière de Pharmacovigilance,
- Prévenir les effets indésirables chez l'homme résultant de l'utilisation de médicaments autorisés dans le cadre ou en dehors des termes de l'AMM ou de l'exposition professionnelle,

- Promouvoir l'utilisation sûre et efficace des médicaments, notamment en fournissant en temps utile des informations sur la sécurité des médicaments aux patients, aux professionnels de la santé et du public,
- Contribuer à la protection de la santé des patients et de la santé publique.

En conséquence, un système de Pharmacovigilance efficace nécessite donc la participation active d'un ensemble d'acteurs responsables que sont les autorités réglementaires, les firmes pharmaceutiques, les établissements et les professionnels de santé, ainsi que les patients comme le définit la Directive 2001/83/CE *(31)*.

I.1.3 La Pharmacovigilance française : son envergure institutionnelle européenne et nationale

D'un point de vue organisationnel et règlementaire, il est fondamental de comprendre que le système institutionnel français de Pharmacovigilance s'intègre dans une organisation européenne.

En effet, la libre circulation de médicaments sur le sol européen demande une coopération étroite entre les états membres pour une harmonisation règlementaire des pratiques. Ainsi, afin de garantir la protection de la santé publique et assurer la disponibilité de médicament de haute qualité, sûrs et efficaces pour l'ensemble des citoyens européens, tout médicament doit faire l'objet d'une autorisation préalable de mise sur le marché au niveau national ou européen. Il existe actuellement quatre procédures d'enregistrement communautaires ou nationales définies par le Ministère des Solidarités et de la Santé *(32)* :

- « La Procédure Nationale, est une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament qui ne concerne qu'un seul Etat. »
- « La Procédure Centralisée, est une procédure européenne d'octroi d'une seule et même AMM, à un titulaire, pour un médicament, qui peut alors commercialiser dans l'ensemble des états de l'Union Européenne (UE). C'est la Commission Européenne (CE) qui délivre cette autorisation » L'utilisation de la procédure centralisée est obligatoire pour certains médicaments relevant du champ d'application du Règlement (CE) n° 726/2004. *(33)*

- « La Procédure de Reconnaissance Mutuelle, est une procédure d'autorisation permettant la reconnaissance par des états de l'UE de l'AMM d'un médicament déjà octroyée par un autre Etat de cette même communauté. »
- « La Procédure Décentralisée, est une procédure d'octroi d'AMM d'un médicament qui conduit à une autorisation simultanée et commune délivrée par plusieurs Etats membres de l'UE. »

En France, pour ces trois dernières procédures, l'autorisation est délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Post-AMM, en raison de la structure à double échelle de l'UE, le système de Pharmacovigilance européen est la résultante de la collaboration de systèmes nationaux liés par de multiples relations interinstitutionnelles européennes ayant pour but de standardiser, optimiser et notamment perfectionner la pratique. *(34)*

Structurellement, ce système, association d'Autorités Nationales Compétentes et de l'EMA, est inclus dans un cadre législatif et exécutif représenté par la CE, le Conseil de l'Union et le Parlement Européen (PE) qui définit le cadre politique européen et adoptent les réglementations.

La Commission Européenne est l'organe exécutif politiquement indépendante de l'UE. Dans le cadre des grandes orientations fixées par le Conseil de l'Union, elle élabore et met en œuvre les politiques et actes législatifs adoptés par le PE et le Conseil. La Commission est organisée en services appelés Directions Générales, qui sont responsables de différents domaines d'action. La Direction Générale de la Santé et de la Sécurité alimentaire, DG SANTE, s'occupe des questions relatives à la réglementation des médicaments et notamment la mise en œuvre de la Directive 2001/83/CE. Elle est soutenue par un groupe d'experts, le Comité pharmaceutique, composé de représentants des États membres et de l'EMA. *(35) (36)*

L'Agence Européenne des Médicaments est l'autorité de santé chargée de l'évaluation scientifique, de l'autorisation et de la surveillance post-AMM des médicaments à usage humain et vétérinaire présents sur le marché européen. Aussi elle coordonne la communication de lignes directrices, de recommandations et de connaissances scientifiques les concernant dans chaque état membre dans un but de santé publique harmonisée. L'Agence est dirigée par son conseil

d'administration composé de représentants des États membres, du PE et de la CE avec lesquels elle travaille en étroite collaboration lui conférant un rôle fondamental dans la coordination des activités de ce réseau. L'EMA compte 7 comités scientifiques dont le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) sur lequel repose le système de Pharmacovigilance de l'UE. *(37)*

Le PRAC ou Comité d'évaluation des risques en Pharmacovigilance en français est un comité de l'EMA créé en 2010 dans le but d'étayer le système de Pharmacovigilance européen. Celui-ci a un champ d'action très vaste et traite tous les aspects de la Pharmacovigilance. Il est responsable de l'évaluation des risques spécifiques aux médicaments commercialisés par la détection et l'analyse de signaux d'effets indésirables. De même, le PRAC est missionné de l'évaluation en continu de leur balance bénéfice-risque post-AMM. Aussi, il émet des recommandations au réseau règlementaire européen, dont le CHMP et le CMDh, en matière de planification de la gestion des risques des médicaments. Ce comité contribue également au développement de la transparence et l'implication accrue des professionnels de santé et des patients dans les processus décisionnels. *(38)*

Les Autorités Nationales Compétentes, désignées par chacun des états membres, forment un réseau à travers lequel l'EMA exerce son autorité. En effet, elles participent activement à la mise en œuvre et à l'exécution au niveau national des politiques et dispositions législatives, règlementaires et administratives européennes. Par ailleurs, leur obligation majeure est de surveiller la sécurité des produits de santé autorisés dans leur pays quelle que soit la procédure d'autorisation de mise sur le marché. *(39)(40)* A noter que pour chaque substance active autorisée dans l'Union Européenne selon une procédure d'enregistrement nationale, de reconnaissance mutuelle ou par une procédure décentralisée, un État Membre référent dans la gestion des signaux de Pharmacovigilance est désigné tous les quatre ans. *(41)* Aussi, leur positionnement à l'échelle nationale leur confère un statut privilégié dans la communication active établie avec les patients, associations de patients, professionnels de santé et titulaires d'AMM afin de collaborer à la sécurité d'emploi des médicaments. Dans ce sens, sa responsabilité s'étend à l'inspection des systèmes de Pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques et ainsi à la prise de mesures appropriées. En France, le système national de Pharmacovigilance est piloté par l'ANSM sous la tutelle du Ministère chargé de la santé. Elle

est notamment formée d'une commission d'évaluation initiale, d'une commission de suivi du rapport Bénéfice-Risque et de 15 comités scientifiques permanents. Elle est assistée par un réseau décentralisé de 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). *(42)(43)*

Une collaboration internationale est parallèlement établie avec l'OMS ainsi que les autres autorités de santé internationales. La Pharmacovigilance se présente donc comme un projet collaboratif à plusieurs échelles dans un but de transparence pharmaceutique, requis préalable à son efficacité.

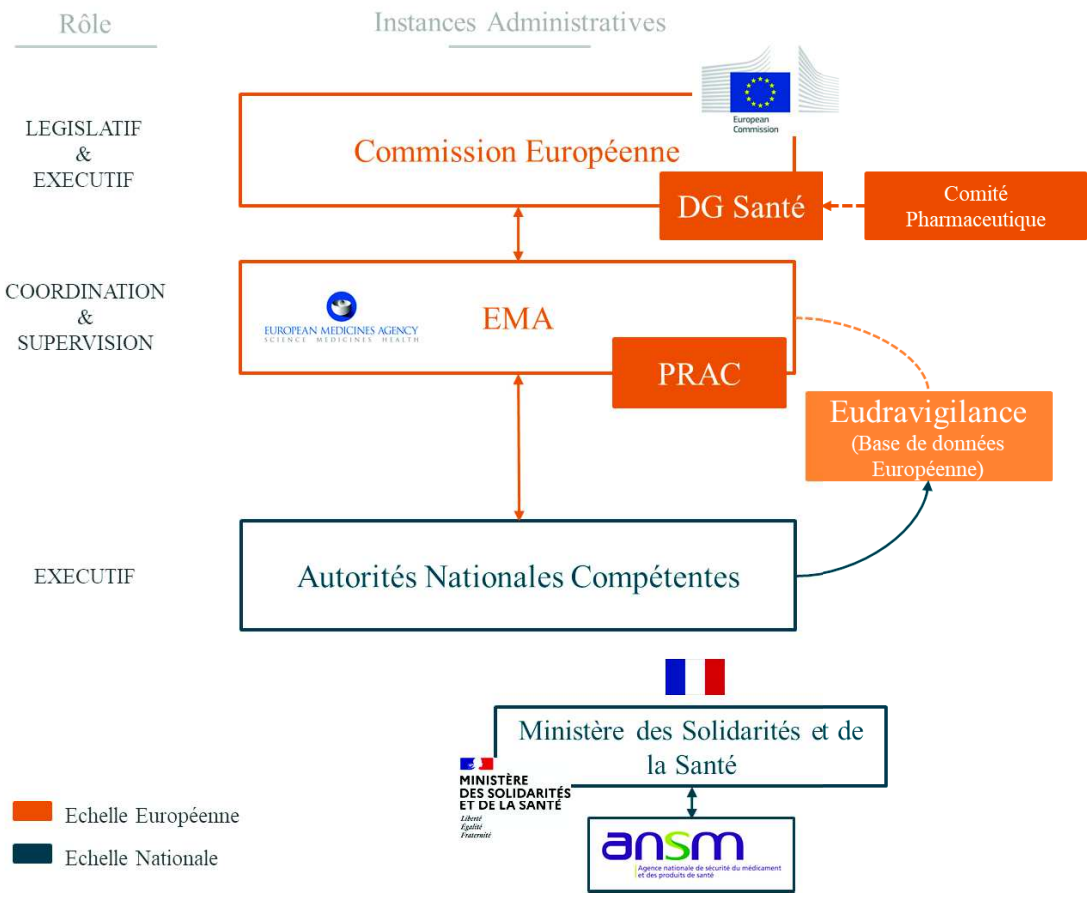


Figure 4. Interaction des systèmes de Pharmacovigilance européens et nationaux

I.2 L'Industrie pharmaceutique : acteur central aux obligations plurielles

Bien que les perspectives de l'industrie pharmaceutique, acteur clé du système de Pharmacovigilance, et des autorités de santé soient différentes, elles travaillent en étroite collaboration, dans une démarche rigoureuse et transparente, s'inscrivant dans une volonté déontologique commune d'accroître la qualité technique et éthique de la prise en charge médicamenteuse. La Pharmacovigilance est un enjeu essentiel pour l'industrie du médicament au regard de sa responsabilité réglementaire et morale de la mise sur le marché d'un médicament pour lequel la commercialisation représente d'important investissements économiques.

I.2.1 Cadre réglementaire de la Pharmacovigilance industrielle française

L'articulation de la dimension nationale et européenne de la Pharmacovigilance est observable dans la structure du cadre réglementaire qui légifère la pratique des laboratoires pharmaceutiques en France.

TEXTES EUROPEENS

Les exigences légales en matière de Pharmacovigilance européenne s'appliquent à tous les médicaments autorisés dans l'UE, qu'ils soient autorisés au niveau central ou national.

- *Règlements et directives européennes*

Le cadre juridique de la Pharmacovigilance dans l'UE est défini dans le *Règlement (CE) n°726/2004* modifié par le *Règlement (UE) n° 1235/2010,* dans la *Directive 2001/83/CE* amendée par les *Directives 2010/84/UE et 2012/26/UE* instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et dans le *Règlement d'exécution (UE) n° 520/2012*.

- *Good Pharmacovigilance Practices (GVP)*

Afin de faciliter et harmoniser l'exécution des activités de Pharmacovigilance, l'EMA, en collaboration avec les autorités compétentes des Etats membres, a élaboré des lignes directrices en matière de Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, appelées *Good Pharmacovigilance Practices* destinées aux principaux acteurs. A l'heure actuelle, elles s'organisent en deux types de chapitres, à savoir 12 modules généraux décrivant les processus globaux de la Pharmacovigilance européenne et 3 modules spécifiques détaillant les considérations spécifiques à une population ou à un produit.

TEXTES NATIONAUX

- *Code de la Santé Publique (44)*

Créé une 1953, il détermine le champ du droit de la santé publique en France. Il se compose de six parties, elles-mêmes divisées en livres, titres, chapitres et articles. Les obligations des laboratoires pharmaceutiques en termes de Pharmacovigilance est détaillé à travers plusieurs articles présents dans la cinquième partie consacrée aux produits de santé.

- *Lois, décrets, arrêtés et circulaires (45),(46)*

La *Loi n° 2011-2012* du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, ainsi que le Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à AMM et à la Pharmacovigilance, sont les deux textes piliers de la législation française en terme de Pharmacovigilance.

- *Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) (47)*

En France, elles ont pour objectif de guider l'ensemble des acteurs du système de Pharmacovigilance en détaillant les obligations de chacun. Leur dernière mise à jour date du 2 février 2018. Le chapitre IV détaille le rôle du titulaire et de l'exploitant pharmaceutique. L'application des mesures françaises se réalisent au regard des dispositions prévues par les GVP.

I.2.2 Obligations et responsabilités relatives à la Pharmacovigilance

Toute entreprise du médicament, incluant les titulaires d'AMM et les entreprises ou organismes exploitant un médicament ou produit à usage humain, a l'obligation de mettre en place un système de Pharmacovigilance afin d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables potentiellement dus à leurs médicaments, dans un but de prévention et de réduction des risques avec déploiement de mesures appropriées au besoin. Les BPPV précisent que toutes les activités relatives à la Pharmacovigilance doivent être réalisées sur le territoire national par l'exploitant d'AMM identifié par le CSP Art. R.5124-2 comme « le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché […], de l'autorisation temporaire d'utilisation […] soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une

ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit ». *(48)*

En France, l'articulation de la dimension nationale et européenne est observable dans la hiérarchie interne des entreprises pharmaceutiques. En effet, l'Art.48 du Règlement (CE) n° 726/2004 *(33)* et la Directive 2010/84/UE *(49)* transposés dans le CSP Art. R.5121-164 imposent au titulaire d'AMM la nomination d'une Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV), justifiant d'une expérience dans le domaine, résidant et exerçant dans un pays membre de l'UE ou de l'Espace Economique Européen afin d'assurer ses obligations et responsabilités liés à la Pharmacovigilance. Conjointement, le respect des exigences liées à la Pharmacovigilance en France est sous la responsabilité du Pharmacien Responsable (PR) comme défini dans le CSP Art. R. 5124-36 *(50)*. Nommé par l'exploitant, il organise et surveille toutes les opérations pharmaceutiques de l'entreprise couvrant des responsabilités plus larges que celles des Qualified Persons fixées dans la réglementation pharmaceutique européenne. Aussi, afin de garantir la bonne application de l'ensemble des requis en matière de Pharmacovigilance, un Responsable de Pharmacovigilance (RPV) au niveau national, médecin ou pharmacien justifiant de qualifications appropriées, résidant et exerçant ses activités en France, est désigné de concert par l'exploitant et le Pharmacien Responsable avec lequel un lien fonctionnel est établi. Parallèlement le RPV est rattaché hiérarchiquement à la QPPV. A noter que le RPV peut se distinguer ou non de la QPPV et/ou du PR si les exigences sont respectées. Ses missions, miroir des exigences incombant aux entreprises en matière de Pharmacovigilance sont multiples comme détaillées dans le CSP Art. R.5121-164 *(51)* et le chapitre 4.8 des BPPV.

Tableau 1. Responsabilités du Responsable de Pharmacovigilance

REGLEMENTATIONS	
CSP Art. R.5121-164 *(51)*	- Piloter le système de Pharmacovigilance déployé au sein de l'entreprise sur le territoire nationale - Coordonner les relations avec les autorités de santé et les professionnels de santé - Suivre le profil de sécurité des produits de santé afin de promouvoir le bon usage et assurer la sécurité du patient
Chapitre 4.8 BPPV *(47)*	
FICHE METIER LEEM *(52)*	
RESPONSABILITES	**MISSIONS/ ACTIVITES**
Piloter le système de Pharmacovigilance déployé au sein de l'entreprise au regard de la règlementation	- Planification et réalisation d'une veille règlementaire - Déploiement d'un Système de Management de la Qualité en matière de Pharmacovigilance - Gestion et maîtrise des données de sécurité selon les délais règlementaires - Maîtrise des systèmes informatiques exploités dans l'exécution des activités de Pharmacovigilance
Coordonner les relations avec les autorités de santé et les professionnels de santé	- Répondre aux demandes des auditeurs internes et des inspecteurs - Développer une communication permettant l'échange rapide de toute information relative à la sécurité du produit de santé
Suivre le profil de sécurité des produits de santé afin de promouvoir le bon usage et assurer la sécurité du patient	- Evaluer en continu le rapport bénéfice/risque des médicaments exploités - Réaliser la veille bibliographique des publications médicales et/ou scientifiques afin de détecter toute information de sécurité - Préparation et soumission des Rapports Périodiques Actualisés de sécurité (*Periodic Safety Update Report* ou PSUR) aux autorités compétentes - Identification des risques par le développement et la mise en œuvre les Plans de Gestion des Risques (PGR) ainsi que les mesures de réduction des risques en découlant - Mise en place d'une détection et d'une validation des signaux et coopération à l'évaluation d'un signal confirmé par les autorités de santé
Garantir la maîtrise des contrats conclus avec les partenaires externes et les sous-traitants	- Implication dans la sélection et l'agrément des prestataires - Gestion des contrats de Pharmacovigilance ou *PV Agreements* avec les partenaires et les prestataires

Afin de répondre à l'ensemble de ces exigences et optimiser la sécurité patient, un système de Pharmacovigilance doit donc être robuste et fiable d'autant plus au regard de sa complexité organisationnelle. Appliquant, d'une part les exigences françaises et européennes et déployant, d'autre part, la politique et les objectifs de l'entreprise implémentés de ses spécificités locales, le cas échéant. Il est donc essentiel à son bon fonctionnement que les entreprises comprennent précisément son organisation et ses rouages, et apprécient exhaustivement l'ensemble des activités le composant.

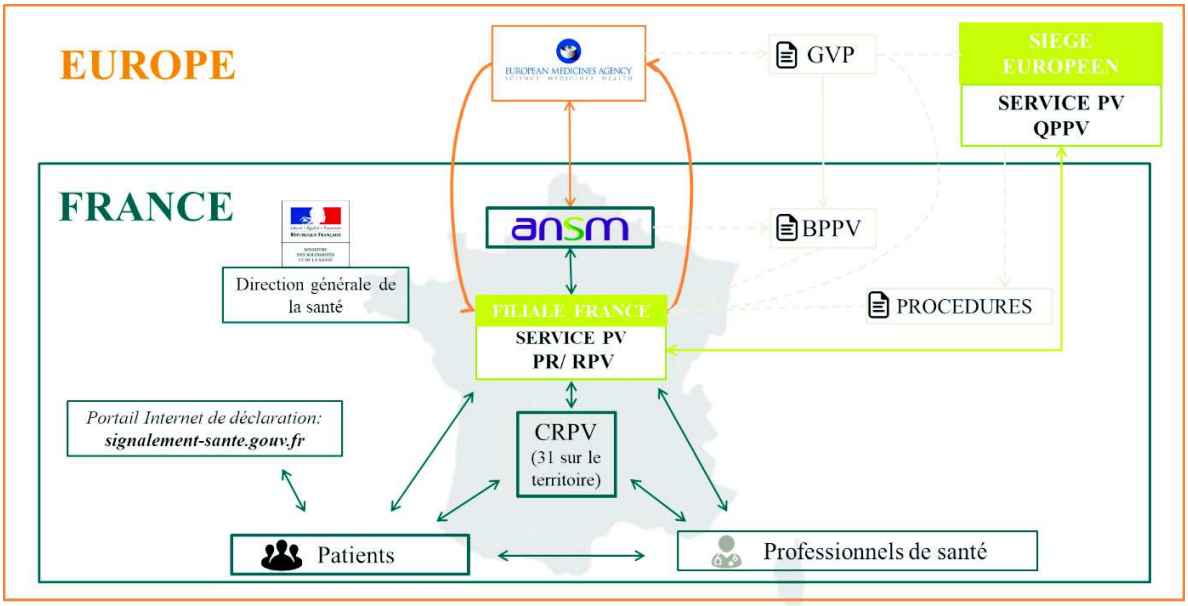


Figure 5. Exemple d'interactions d'un service de Pharmacovigilance français d'un laboratoire pharmaceutique européen

I.3 Gestion du risque en Pharmacovigilance, protection de la santé publique

Le risque est une notion subjective définie dans l'ICH Q9 *(53)* comme étant la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de la gravité de ce dommage. Ainsi sa gestion a vocation de le diminuer et le maintenir sous contrôle.

En Pharmacovigilance, le risque lié à l'utilisation d'un médicament est défini par la Directive 2004/27/CE Art. 1(28) comme « tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité d'un médicament ; tout risque d'effets indésirables sur l'environnement » *(54)*, aussi il associe les caractéristiques d'occurrence et de gravité à la dimension de balance bénéfice-risque tenant compte de l'évolution des connaissances et de l'environnement thérapeutique.

Tableau 2. Caractéristiques du risque en Pharmacovigilance *(55)*

RISQUE = PROBABILITE X GRAVITE	
PROBABILITE	**GRAVITE**
Risque identifié : Evénement indésirable pour lequel il existe un niveau de preuves suffisant pour établir une association avec le médicament d'intérêt. *Ex : Imputabilité démontrée par des résultats d'études pharmaco-épidémiologiques.* 🔔 Les effets indésirables listés dans la section 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont considérés comme des risques identifiés. **Risque potentiel** : Evénement indésirable pour lequel il existe des raisons de soupçonner une association avec le médicament d'intérêt, mais où cette association n'a pas été confirmée. *Ex : Résultats toxicologiques non cliniques n'ayant pas été observés ou résolus dans les études cliniques*	**Risque important** : Risque identifié ou potentiel pouvant avoir un impact sur le rapport bénéfice-risque et/ou sur la santé publique.

La démarche de gestion des risques a donc pour but d'assurer la sécurité de l'ensemble des patients notamment par l'identification, la caractérisation et la diminution de la probabilité de survenue d'évènements indésirables ainsi que la gravité de leurs conséquences. *(47) (56)* Cette démarche est menée au travers de différents outils et méthodes complémentaires.

I.3.1 Gestion des effets indésirables et des situations particulières

Selon les BPPV 4.13, tout exploitant a la responsabilité de collecter et de traiter « tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, et toute information ou demande de renseignements, survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du ou des médicaments. » *(47)*

Tableau 3. Nature des effets indésirables et des situations particulières

Evènement/Effet indésirable (EI) grave, non grave, attendu ou inattendu	
Situations spéciales avec ou sans évènement indésirable	
Mésusage/utilisation hors AMM	Surdosage
Abus	Erreur Médicamenteuse
Suspicion d'inefficacité thérapeutique	Interaction médicamenteuse
Suspicion de transmission d'agents infectieux	Exposition professionnelle
Exposition au médicament en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme)	Exposition paternelle au médicament (altération potentielle des spermatozoïdes)
Expositions au médicament au cours de l'allaitement	/
Défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés avec évènement indésirable	
Effet bénéfique inattendu	

La déclaration des effets indésirables et des situations particulières, aussi appelés données de sécurité, par un professionnel de santé ou non à une structure de Pharmacovigilance publique ou privée constitue la notification spontanée. Son traitement par un personnel qualifié et formé, est un processus essentiel à l'amélioration des connaissances d'un produit, à l'initiation d'un potentiel signal de sécurité et est une exigence absolue à la conformité règlementaires d'une entreprise pharmaceutique. Ce processus se déroule en plusieurs grandes étapes :

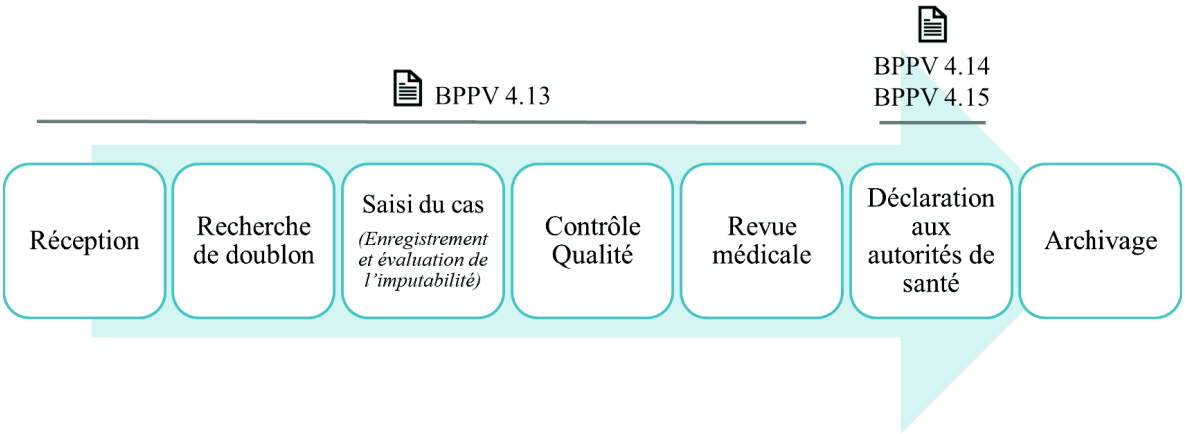


Figure 6. Processus de gestion des effets indésirables et des situations particulières par un laboratoire pharmaceutique

Réception, recherche de doublon et saisi du cas : Les notifications spontanées sont réceptionnées quelle que soit la source d'information et le mode de réception. Elles doivent être documentées de manière méticuleuse afin d'évaluer précisément la gravité et l'imputabilité du médicament dans les effets indésirables ou situations spéciales suspectés et donc de permettre la gestion optimale d'un potentiel risque. Quatre éléments sont nécessaires à la création d'un cas de Pharmacovigilance valide alors nommé *Individual Case Safety Report* (ICSR) *(57)* **:**

- Patient identifiable (initiales, âge, sexe ou groupe de patient) ;
- Notificateur identifiable (nom et adresse) ;
- Nom du ou des médicaments suspects (délivrés ou non, administrés ou non) ;
- Evènement indésirable, effet indésirable et ou situations spéciales ;

Une notification est invalide si un ou plusieurs de ces quatre éléments est manquant. Elle sera saisie dans la base de données de l'entreprise mais elle ne sera pas déclarée aux autorités règlementaires.

Toute personne travaillant pour une entreprise pharmaceutique (employé au sein d'une entreprise pharmaceutique, collaborateur sous-traitant, etc.) est formée à la Pharmacovigilance et se doit de transmettre au service de Pharmacovigilance les quatre éléments nécessaires à la création d'un ICSR valide dans un délai défini par l'entreprise et permettant le respect des délais de soumissions réglementaires (exemple : 24h, un jour ouvré ou trois jours calendaires selon le délai le plus court, etc.). *(47)* Le jour zéro ou D0 correspond à la date de première prise de

connaissance d'une notification spontanée par toute personne travaillant au sein de l'entreprise. A noter que le D0 déclenche les délais de soumission du cas aux autorités compétentes.

L'ensemble des données sources d'un ICSR est enregistré sans interprétation dans les champs dédiés de la base de données de l'entreprise après recherche d'un potentiel doublon sur la base de champs spécifiques. Dans l'Union Européenne, la langue utilisée pour la saisie des ICSR dans une base de données de Pharmacovigilance est l'anglais. Aussi, l'architecture de ces bases de données de Pharmacovigilance suit un format électronique harmonisé dicté par la règlementation européenne *(57) (58)*. L'objectif est de standardiser les données contenues dans les champs d'une base afin de simplifier les échanges entre l'EMA, les Autorités Nationales Compétences et les industries pharmaceutiques.

Les termes médicaux sont codés en utilisant le Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) créé par l'ICH afin d'harmoniser les terminologies médicales à l'échelle internationale. Le dictionnaire MedDRA contient une série de termes catégorisant systématiquement les données médicales selon une hiérarchie à cinq niveaux de degré de détail. Il est mis à jour deux fois par an par La Maintenance and Support Services Organisation (MSSO). *(59)*

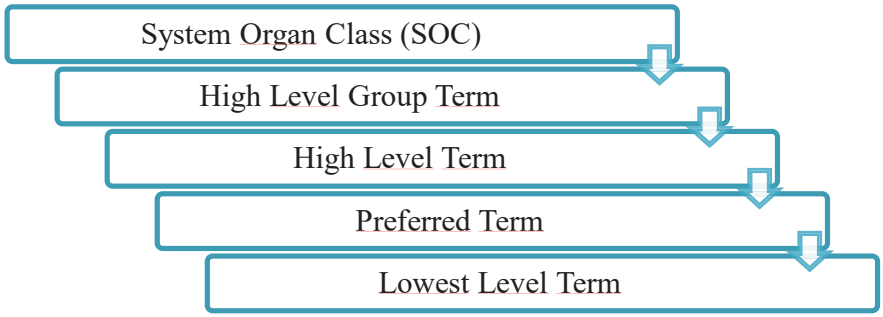


Figure 7. Hiérarchie MedDRA

Les produits sont codés en utilisant le WHO Drug Dictionary, classification internationale des médicaments créé par le Programme de la surveillance internationale des médicaments de l'OMS et tenu à jour par l'Observatoire d'Uppsala. *(60)*

Dans un contexte règlementaire de protection des données personnelles *(57) (47)* garantissant la confidentialité des données à caractère personnel et par l'application du RGPD, seules les

personnes formées intervenant dans l'exécution des activités de Pharmacovigilance en lien avec leur fonction et leurs responsabilités doivent être autorisées à accéder à la base de données.

Contrôle Qualité et Revue médicale : Les informations saisies dans la base de données sont systématiquement soumises à un contrôle qualité avant revue médicale. Cette dernière est effectuée par une personne qualifiée ayant de solides connaissances médicales. Elle évalue notamment le caractère attendu ou inattendu de l'ICSR au regard du RCP ainsi que son imputabilité selon une méthode propre à l'entreprise s'appuyant principalement sur des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques.

Déclaration aux autorités de santé et Archivage : En Europe, la déclaration aux autorités règlementaires se fait au format électronique via la base de données européenne de Pharmacovigilance, EudraVigilance, centralisant l'ensemble des données de l'UE dans un outil unique, selon les délais suivants :

- 15 jours calendaires suivant le J0 pour un ICSR grave survenant dans ou en dehors de l'UE ;
- 90 jours calendaires suivant le J0 pour un ICSR non grave survenant dans l'UE ;

Les cas de situations spéciales sans effet indésirable ne nécessitent pas de soumission sauf exceptions particulières mentionnées dans le module VI des GVP (exemple : manque d'efficacité dans le traitement d'une infection mettant en jeu le pronostic vital).

L'exploitant et le MAH sont tenus de conserver, chacun pour ce qui le concerne, toutes les données de Pharmacovigilance pendant toute la durée de validité de l'AMM et pendant au moins 10 ans après l'expiration de celle-ci conformément aux exigences de l'article 12 du Règlement d'exécution UE n°520/2012. *(47)*

La rapidité, la fiabilité et l'exhaustivité de la collecte des notifications spontanées ainsi que leur gestion précise assurant leur complétude, intégrité et précision dans le respect des délais sont des facteurs clés permettant de garantir une haute qualité de détection de signal, optimisant le contrôle continu du profil de sécurité d'un produit.

I.3.2 Gestion des signaux en Pharmacovigilance

Un signal est défini dans le module IX des GVP et le Règlement N°520/2012 comme « une information issue d'une ou plusieurs sources, incluant les observations et les expérimentations qui suggèrent une nouvelle et potentielle association causale, ou un nouvel aspect d'une association connue entre une intervention et un événement ou un ensemble d'événements, négatif ou positif, dont la relation est jugée de probabilité suffisante pour justifier une action de vérification. » (61) (62).

Il concerne généralement une substance active indépendamment de son indication, de son dosage ou de sa voie d'administration et s'applique à toutes spécialités ou génériques contenant cette substance active, y compris les associations. Toutefois, dans certains cas, un signal n'est pertinent que pour une indication, un dosage ou une voie d'administration en particulier comme il peut également s'appliquer à toutes les substances actives d'une classe thérapeutique. (63) Un signal de sécurité peut être détecté à partir d'un large éventail de sources.

Tableau 4. Sources de détection d'un signal de sécurité

Base de données de Pharmacovigilance	Résultats d'études cliniques et épidémiologiques et des rapports annuels de sécurité des études cliniques,
Données rapportées dans la littérature scientifique	Autres : - Rapports de sécurité rédigés par le laboratoire pharmaceutique (PSUR, PGR, etc.) - Rapports d'évaluation des PSUR par les autorités de santé ; - Données des sites institutionnels : EMA (PRAC, CMDh, CHMP), ANSM et autres autorités compétentes - Etc.

La gestion de ces signaux est une activité de Pharmacovigilance visant à déterminer s'il y a de nouvelles informations sur la sécurité ou le risque d'une substance active ou d'un médicament et le cas échant déterminer si une action est nécessaire pour réévaluer le profil de sécurité du médicament. (64) Les MAH sont responsables de la gestion des signaux issu de leur propre base

de données et d'autres sources d'études (**Tableau 4.**) suivant plusieurs étapes que sont la détection, la validation, la priorisation, l'évaluation et les recommandations d'actions. (61) A noter que l'EMA, les Autorités Nationales Compétentes et les MAH coopèrent à la surveillance des données d'EudraVigilance. A ce jour, la surveillance des données d'EudraVigilance suit une période pilote où seuls les MAH ayant des substances actives ou des combinaisons de substances actives figurant dans la liste des substances actives participant au projet pilote sur la détection des signaux dans EudraVigilance doivent les surveiller dans EudraVigilance. Tous les autres titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont également accès aux données d'EudraVigilance et peuvent intégrer ces données dans leurs propres processus de gestion des signaux n'ayant toutefois aucune obligation de surveiller en permanence les données d'EudraVigilance pendant la période pilote. (63)

La gestion des signaux est une activité de routine et périodique planifiée par les MAH selon une fréquence dépendante du profil de tolérance connu et des données de vente du médicament (nombre d'unités vendues, posologie moyenne quotidienne, durée d'administration moyenne, etc.). L'évaluation d'un signal peut être également réalisée sur demande d'une Autorité Nationale Compétente ou du PRAC. Cette gestion au niveau industriel permet de s'assurer que l'on dispose des informations les plus récentes sur les bénéfices et les risques d'un médicament et informer le cas échéant les autorités compétentes de toute nouvelle information susceptible d'avoir un impact sur la santé publique et/ou sur l'autorisation de mise sur le marché.

La détection des signaux potentiels par les MAH s'appuie sur une méthode qualitative ou quantitative s'appuyant sur un outil statistique prenant en compte un ensemble de critères, notamment la significativité médicale (plausibilité biologique de la causalité de l'association entre l'EI et le médicament), l'augmentation de la fréquence de notification spontanée, l'impact sur la sécurité sanitaire ou sur la balance bénéfice-risque des patients traités ou des populations spéciales (pédiatrique, gériatrique ou femmes enceintes), etc. (65) (61) L'utilisation d'une méthode quantitative statistique n'est valable que pour les bases de données contenant un nombre de cas suffisamment important. Dans le cas contraire, il est davantage pertinent d'employer une méthode qualitative.

Après évaluation, les signaux sont annulés, spécifiés potentiels à suivre ou validés avec évaluation de leurs impacts et leurs risques. Le cas échéant un projet de plan d'actions est élaboré sur la base d'évaluations et d'analyses d'impact réalisées :

- Impact/Risque majeur : fin prématuré d'essai, communication urgente aux autorités, lettre d'information aux professionnels de santé, mesures urgentes de sécurité tel que suspension ou retrait d'AMM, mise en place d'un plan de gestion de risque, etc.
- Impact/Risque mineur : amendement d'un protocole d'essai, modifications du RCP, monitoring renforcé du signal, etc.

Un signal d'impact majeur validé caractérise la notion d'alerte par sa gravité potentielle ou avérée nécessitant la mise en œuvre, en urgence, d'actions correctives ou préventives tel que l'élaboration d'un suivi ou d'une enquête de Pharmacovigilance. *(47)*

En Pharmacovigilance, le terme d'alerte a un sens plus fort que celui de signal dans la mesure où le signal indique l'existence d'un risque dont l'importance (quantitative et qualitative) reste à explorer.

La gestion des signaux est un processus critique et complexe, composé d'une suite d'étapes nécessitant la collaboration active d'acteurs industriels et administratifs. (66) Il est donc essentiel qu'un système de management de la qualité lui soit appliqué afin de garantir son bon fonctionnement essentiel à l'identification d'un potentiel risque post-AMM.

I.3.3 Rapports périodiques de sécurité

Les Rapports Périodiques Actualisés de Sécurité (RPAS) ou PSUR sont des « documents d'évaluation de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité d'un médicament recueillies au niveau européen et international par le titulaire de l'AMM sur une période donnée et rédigé par celui-ci. » *(47)* Ces données d'efficacité et de sécurité collectées par le MAH sur une période segmentée par des dates de clôture des données (DLP ou Data Lock Point) sont périodiques et cumulatives.

Chaque MAH est responsable de la soumission des PSUR relatifs à ses produits. Dans l'UE, les PSUR sont soumis selon une fréquence établie dans l'AMM du produit au regard de la date de référence européenne attribuée à chaque substance active soit la date de délivrance de la première AMM d'un produit contenant cette substance. (67) (68) *(41)* Par ailleurs, l'EMA édite une liste nommée *European Union Reference Dates List* (EURD List) afin d'harmoniser les soumissions pour une même substance active en vue d'une évaluation européenne unique par un même état membre rapporteur. Leur soumission se fait électroniquement via le portail internet de soumission de l'EMA ou PSUR Repository, selon les délais suivants :

- 70 jours après la DLP du PSUR couvrant une période inférieure ou égale à 1 an ;
- 90 jours après la DLP du PSUR couvrant une période supérieure à 1 an.

Les PSUR relatifs à des produits pour lesquels la fréquence et les dates de soumission ne sont pas fixées dans l'AMM ou déterminées dans l'EURD List doivent être soumis conformément au calendrier de soumission standard défini dans le module VII des GVP. (69)

Dans l'UE, les PSUR sont rédigés selon le modèle PBRER décrit dans l'ICH-E2C (R2) et le module VII des GVP dans une démarche d'harmonisation. *(55)* (70) Aussi, ce format permet la centralisation exhaustive d'un ensemble de données listé dans l'Article R.5121-168 du Code de la Santé Publique – Décret n°2012-1244 du 8 Novembre 2012 *(46)* :

- *«* Toutes les informations relatives aux bénéfices et aux risques liés à ce médicament ou ce produit, y compris les résultats des études qui sont susceptibles d'avoir une incidence sur l'autorisation de mise sur le marché ;
- Une évaluation scientifique du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament ou au produit effectuée sur la base de toutes les informations disponibles, y compris celles résultant de recherches biomédicales pour des indications et des populations non autorisées par l'autorisation de mise sur le marché ;
- Toutes les informations concernant la vente, la prescription, la population exposée au médicament ou au produit. »

Par l'évaluation scientifique du rapport bénéfice-risque, le PSUR inclut les résultats des revues de détections de signaux réalisées périodiquement par le MAH.

Aussi, par soucis de proactivité, un besoin de prévision et de maîtrise de ces risques avant commercialisation a émergé au cours du temps et le concept de Plan de Gestion des Risques a été légiféré.

I.3.4 Plan de gestion des risques

L'apparition répétitive d'incidents de sécurité des médicaments a mis en évidence les faiblesses du système européen de Pharmacovigilance reposant principalement sur la déclaration spontanée des effets indésirables des médicaments. *(71)* L'élaboration d'un PGR par les MAH a été rendu obligatoire en 2005 par l'application du Règlement 726/2004 et de la Directive

2004/27/CE transposés dans les BPPV 4.28 - 4.30 afin de soutenir une approche proactive d'acquisition de connaissances dans l'évaluation des profils de sécurité des médicaments grâce à une planification précoce et une prise d'engagements détaillés des activités de Pharmacovigilance et de minimisation des risques.*(72)*

Un PGR est un document scientifique dynamique précisant le profil de sécurité d'un médicament avec identification des risques associés comme défini dans le **Tableau 2.** Il s'agit de plans d'études et autres méthodes permettant de clarifier davantage le profil de sécurité du médicament ainsi que de définir et mesurer l'efficacité des outils conçus pour prévenir et minimiser le risque. *(73) (74) (71)* En fonction de la nécessité de caractériser davantage les risques identifiés ou de résoudre des incertitudes existantes, des activités supplémentaires comme la mise en place d'études post-autorisation peuvent être proposées en dehors de la Pharmacovigilance de routine. A noter que les données développées et la réflexion pro-active menée dans un PGR sont soutenus par les informations contenues dans le dossier d'AMM (CTD) comme précisé dans le module V des GVP.

Tableau 5. Correspondance entre modules du PGR et CTD

PGR *(73)*	**CTD**
Part I Active substance information	Module 2.3 Quality overall summary Module 3 Quality
Module SI Epidemiology of the target population	Module 2.5 Clinical overview
Module SII Non-clinical part of safety specification	Module 2.4 Non-clinical overview Module 2.6 Non-clinical written and tabulated summaries Module 4 Non-clinical study Reports
Module SIII Clinical trial exposure	Module 2.7 Clinical summary – briefly Module 5 Clinical Study reports
Module SIV Populations not studied in clinical trials	Module 2.5 Clinical overview
Module SV Post authorization experience	Module 2.5 Clinical overview – briefly
Module SVII Identified and potential risks	Module 2.5 Clinical overview (including benefit risk conclusion) Module 2.7 Clinical summary (SPC)
Module SVIII Summary of the safety concerns	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary
Part III Pharmacovigilance activities	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary

PGR *(73)*	**CTD**
Part IV Plans for post authorization efficacy studies (including presentation of efficacy data)	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary
Part V Risk minimization measures	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary

Dans l'UE, les MAH doivent soumettre un PGR aux autorités compétentes au moment de la demande d'AMM. Pour les médicaments ayant été autorisés avant 2005, un PGR peut être demandé suite à une modification significative de l'AMM (Exemple : nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration nouveau procédé de fabrication.). Par ailleurs, toute Autorité Nationale Compétente est en mesure de demander un PGR dès lors qu'un risque affectant le profil de sécurité d'un médicament est jugé préoccupant. *(73) (74)*

Après approbation initiale, un PGR est régulièrement mis à jour tout au long du cycle de vie du médicament. À mesure que les connaissances sur le profil de sécurité s'élargissent, les préoccupations en matière de sécurité peuvent changer. Par exemple, des risques potentiels importants deviennent des risques identifiés importants ou bien peuvent retirés du PGR lorsque la sécurité est démontrée. D'autre part, de nouvelles préoccupations en matière de sécurité peuvent être ajoutées. *(73) (74)*

Cette gestion du risque pré et post-AMM dans une démarche pro-active et d'amélioration continue de la maîtrise du profil de sécurité des médicaments illustre parfaitement la relation étroite établie entre la Pharmacovigilance et la notion de qualité. Elle affirme la nécessité de déployer un système qualité non seulement en support de chacune des obligations de Pharmacovigilance mais plus globalement comme outil de pilotage de l'ensemble du système afin de garantir sa maîtrise et optimiser sa performance dans le but de garantir la sécurité patient.

II. Système de Management Qualité en Pharmacovigilance (SMQ)

II.1 Définition, Concept et Culture d'un Système de Management Qualité

L'environnement évolutif et complexe du secteur pharmaceutique à l'heure de la mondialisation oblige les entreprises à mettre en place une démarche qualité qui centralise et orchestre l'ensemble des aspects de son fonctionnement afin de répondre aux exigences du marché et aux attentes explicites ou implicites du client afin d'assurer sa pérennité.

La qualité est une notion très large aux nombreuses définitions règlementaires. Dans une démarche d'adaptation aux enjeux et à la stratégie globale à long terme des entreprises, la norme internationale ISO 9001 v 2015, introduit l'idée de lien complémentaire entre les processus internes aux entreprises et leur système qualité. En effet, elle redéfinit la qualité en changeant d'orientation, passant du simple respect des spécifications et des exigences produit à la satisfaction des attentes et des besoins des clients. Cette évolution dans la gestion de la qualité achemine une approche centrée sur le produit ou le service vers une démarche centrée sur le client. La Qualité se définit donc comme l'aptitude d'un ensemble des caractéristiques intrinsèques d'un produit, d'un système, d'un processus à satisfaire les exigences des clients et autres parties intéressées, usuellement connues sous le terme de « satisfaction des clients ». *(75)* Autrement dit, elle est la capacité d'une entreprise à atteindre des objectifs opérationnels dans le respect de la règlementation applicable et des standards de l'entreprise au travers l'identification des objectifs, des processus et leurs interactions ainsi que des ressources nécessaires optimisées.

7 grands principes définissent un SMQ selon la norme ISO 9001 v 2015, précisés et adaptés au secteur pharmaceutique dans l'ICH Q10. *(76)* Non spécifiques aux activités pharmaceutiques, les fondements de la norme ont néanmoins appuyé l'élaboration de l'ICH Q10 « *Pharmaceutical Quality System* », guide qualité adopté en 2008 précisant les principes d'un système qualité pharmaceutique efficace, outil clé à l'amélioration de la qualité et de la disponibilité des médicaments dans un intérêt de santé publique. Aussi, ce texte met en avant le management du risque qualité tel que défini dans l'ICH Q9, préoccupation majeure des entreprises pharmaceutiques. L'implémentation de ces textes tout au long du cycle de vie du

produit n'est pas obligatoire mais facilité la démarche d'innovation et d'amélioration continue par une optimisation des interfaces majeures d'une entreprise.

II.1.1 Orientation client

L'industrie pharmaceutique est animée par deux types d'exigences, les exigences réglementaires pharmaceutiques et les exigences clients. En effet elle interagit avec de nombreux clients internes et externes à l'entreprise tels que les patients, les professionnels de santé, les autorités de santé, les grossistes-répartiteurs ou les établissements hospitaliers aux attentes et satisfactions variées auxquelles elle fournit une réponse sous la forme d'un produit ou d'un service. De par son environnement économique régi par des marchés nécessitant de la souplesse et de la rapidité, et sa portée sanitaire demandant un haut niveau de qualité et de sécurité des produits de santé, il est fondamental de mettre en place une communication active et adaptée afin d'identifier et analyser proactivement les besoins, attentes et satisfactions de chacun.

II.1.2 Leadership

Dans tout système de management de la qualité pharmaceutique établi afin de répondre au mieux à la satisfaction des patients, clients ou partenaires de santé ainsi qu'aux exigences règlementaires, l'engagement de la direction est indispensable. Cette dernière formalise explicitement ses orientations stratégiques, ses exigences, ses objectifs qualité réalisables et les ressources pour y parvenir à travers une Politique Qualité communiquée, comprise et applicable à l'ensemble des collaborateurs. L'atteinte des objectifs définis dans la Politique Qualité implique les différents secteurs de l'entreprise. Elle est évaluée annuellement par le suivi d'indicateurs mesurables, au cours de la revue de direction. Aussi, la direction crée et maintient un environnement interne de confiance dans lequel les collaborateurs peuvent pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs.

Afin de formaliser et de communiquer activement sur l'organisation de l'entreprise et ainsi mettre en œuvre avec succès son système de management, la direction s'appuie sur un système documentaire maîtrisé. En effet, une base documentaire maîtrisée et fiable constitue un élément essentiel du Système de Management de la Qualité (SMQ) assurant la conformité aux exigences règlementaires et aux objectifs internes ainsi que la traçabilité des opérations et activités ayant

une influence directe ou indirecte sur tous les aspects de la qualité des médicaments. La maîtrise de ce système donne confiance en l'organisation et son système qualité. Elle est également un outil de communication, d'harmonisation, de rationalisation et d'optimisation de l'ensemble des processus d'une entreprise permettant de formaliser le savoir-faire et maîtriser le risque qualité. Un système documentaire est structuré comme une pyramide chapeautée par un Manuel Qualité, document de référence décrivant l'organisation, les rôles et responsabilités globaux imputables au SMQ de l'entreprise.

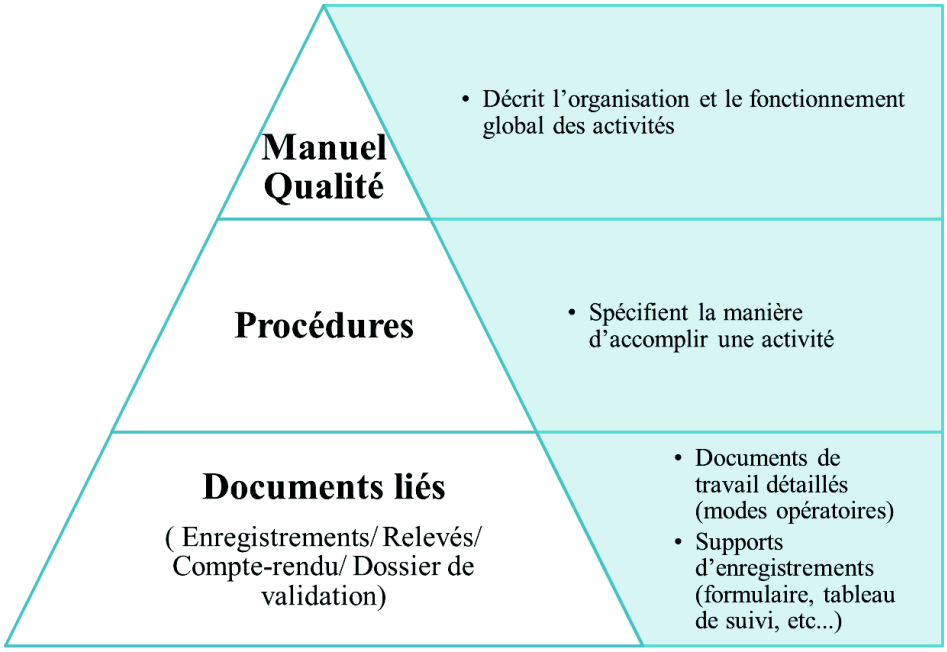


Figure 8. Exemple de Pyramide documentaire

II.1.3 Implication du personnel

La mesure dans laquelle une entreprise atteint efficacement ses objectifs et se développe, repose sur la manière dont elle est capable d'organiser et d'impliquer son personnel de manière à mobiliser ses aptitudes et sa créativité. Herzberg a développé un concept selon lequel l'engagement et la motivation d'un collaborateur dépend de deux types de facteurs, les facteurs d'hygiène ou besoins fondamentaux tel que le salaire ou les conditions de travail, et les facteurs de motivation tel que la reconnaissance, le statut professionnel ou encore les possibilités d'évolution. *(77)* En effet, au-delà de la compréhension de son rôle et du périmètre de ses fonctions, un collaborateur doit avoir conscience de l'importance de sa contribution dans l'atteinte des objectifs qualité du laboratoire pharmaceutique ainsi que l'influence de chacune

de ses actions sur la sécurité et la qualité des médicaments. Il s'agit alors pour toute direction de responsabiliser et stimuler ses collaborateurs afin de le positionner en tant qu'acteur majeur de la qualité des produits de santé et de l'amélioration continue afin d'optimiser la réalisation de ses processus, garantie de la sécurité patient.

II.1.4 Approche processus

La norme ISO 9001 v 2015 assimile un processus à un « ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie » identifiables et mesurables contribuant à l'atteinte des objectifs fixés. Il se définit notamment par le biais des 5M : matières premières, matériel, main d'œuvre, méthode, milieu.

Une entreprise est structurée autour d'un ensemble de processus. A partir des fonctions, missions et activités déployées au sein d'une entreprise, 3 types de processus sont caractérisés :

- Processus de pilotage ou de management impliquant la planification et l'établissement des lignes directrices de l'entreprise, l'orchestration des activités et des ressources ainsi que le suivi, la mesure, l'analyse, la correction des écarts entre la réalisation et la planification pour l'amélioration du système. Cette catégorie de processus est couramment associée à l'approche PDCA (Plan, Do, Check, Act) visant à tendre vers un fonctionnement optimum.
- Processus de réalisation ou opérationnels constitués d'un ensemble de tâches ou activités permettant la réalisation du produit ou du service, cœur de métier de l'entreprise, depuis la détection du besoin du client et l'élaboration d'une offre à sa satisfaction. Tout processus de réalisation est lié à des processus de pilotage et de support.
- Processus support ou de soutien, de nature transversale, contribuant à l'apport des ressources nécessaires à la réalisation d'autres processus clés de l'entreprise.

L'approche processus et plus largement l'approche système, au centre de la démarche d'amélioration continue, consiste à une identification méthodique des processus d'une entreprise, une compréhension de leurs interactions et une caractérisation des outils permettant leurs pilotage. *(78)* Aussi en raison de la diversité des services qui composent un laboratoire pharmaceutique, il s'agit de comprendre la contribution, les rôles et responsabilités de chaque secteur de l'entreprise dans la réalisation des objectifs, identifier les processus clés dans la

création de valeur ou la garantie de conformité reglementaire et intégrer l'ensemble de ces processus de façon à établir un système structuré et maîtrisé aux interfaces optimisées. Une approche processus structure une démarche de management centrée sur le client. L'efficacité et l'efficience d'une entreprise s'en trouvent alors améliorées et l'atteinte des besoins client anticipés, pérennisés et perfectionnés affirmant alors la maîtrise de la qualité et de la sécurité des médicaments pour les laboratoires pharmaceutiques.

L'approche processus peut être initiée sous l'angle de la cartographie, méthode non exigée par les textes règlementaires mais pertinente pour sa lisibilité globale du fonctionnement d'une entreprise.

La cartographie des processus est un outil de modélisation graphique des processus d'une entreprise permettant d'acquérir une vue d'ensemble des liens et enchainement des tâches qui les forment ainsi que leurs interactions critiques en termes d'enjeux et de qualité-sécurité. La cartographie des processus est initiée par une approche systémique des macro-processus et se spécifie par une analyse successive des processus élémentaires à la description opérationnelle détaillée permettant une connaissance et maîtrise suffisante de l'ensemble. Les cartographies s'ajustent donc à la taille de l'entreprise et à l'échelle des processus qu'elles schématisent. Aussi, dans la mise en place d'un système de management de la qualité et d'amélioration continue, elle intègre et schématise les 3 catégories de processus interdépendants. Il existe plusieurs modèles de représentations graphiques néanmoins les processus de réalisation sont couramment représentés sous la forme d'un diagramme SIPOC *(79)* et les processus de pilotage associés à l'approche PDCA (Plan, Do, Check, Act), méthode de gestion de la qualité visant à tendre vers un fonctionnement optimum.

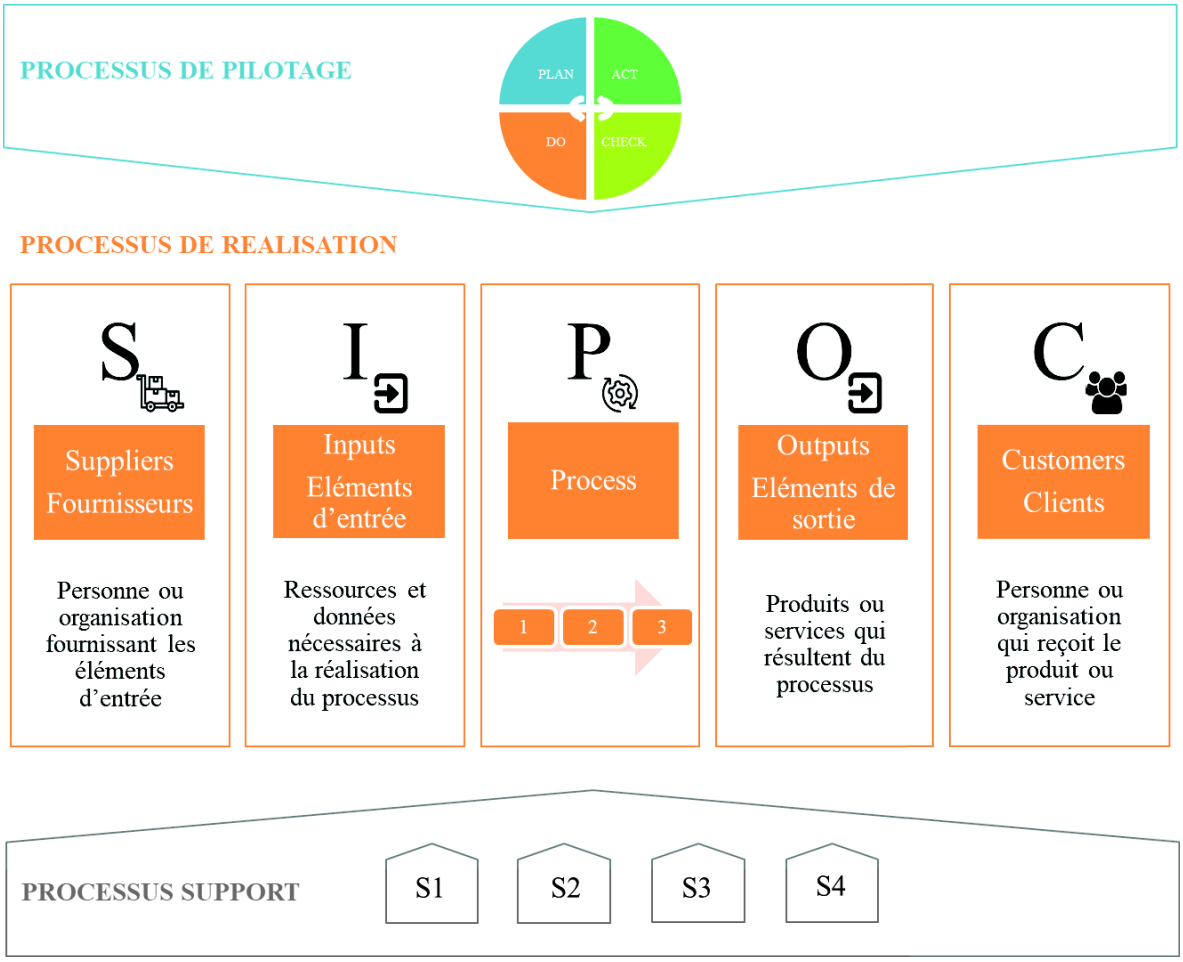


Figure 9. Modèle de cartographie simplifiée de processus

II.1.5 Amélioration continue

La dynamique d'amélioration continue est issue du terme japonais Kaizen, fusion de deux mots traduits respectivement par Kai, « introduction du changement » et Zen « pour le meilleur ». Le Kaizen est une démarche de progrès continu fondée sur des améliorations concrètes au quotidien. En effet, l'amélioration continue est « une activité récurrente menée pour améliorer les performances internes d'une entreprise et satisfaire aux exigences du client » par un suivi continu de la performance des activités et de la qualité des produits incluant :

- L'amélioration des produits et services proposés par l'entreprise afin de répondre et anticiper au mieux les besoins et attentes clients qu'ils soient présents ou futurs,
- La correction, la prévention et la réduction des écarts et des points d'amélioration,
- L'amélioration de la performance et de l'efficacité du système de management de la qualité.

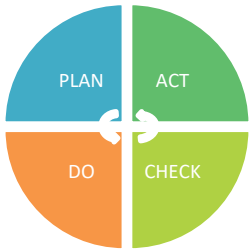
Les méthodes appliquées à la démarche d'amélioration continue peuvent se distinguer en deux catégories :

LES METHODES DE RESOLUTION DE PROBLEME – Exemples

- *Cybernétique PDCA (80)*

La démarche d'amélioration continue est souvent représentée par la Roue de Deming et la cybernétique « PDCA » créé par Walter Shewhart et présenté par Deming en 1950 au Comité Directeur Keidanren au Japon. Cette méthode s'articule en 4 étapes standards et cycliques d'amélioration continue. Son utilisation est déclinée au niveau de chaque processus pour une analyse complète du système et de la structure de l'entreprise.

Tableau 6. Caractéristiques des étapes par démarche PDCA



PLAN	Définir et planifier les objectifs, les processus et les moyens nécessaires à l'obtention de résultats attendus ou « Outputs » de manière précise et exhaustive.
DO	Mettre en œuvre et déployer les tâches planifiées. Recueillir l'ensemble des données nécessaire à l'établissement de graphiques et à l'analyse réalisés lors de l'étape suivante.
CHECK	Contrôler, mesurer et comprendre les résultats obtenus au regard des objectifs fixés.
ACT	Décider des mesures nécessaire à la correction des écarts potentiels et à la réalisation des pistes l'amélioration.

- *Corrective Action Preventive Action ou processus CAPA* (81)

Concept fondamental d'investigation qui permet de déterminer la cause d'un problème et d'identifier les actions capables d'éliminer et d'empêcher la récurrence du phénomène. Une action corrective vise à éliminer la cause d'un écart identifié et en empêcher son renouvellement. Une action préventive vise à éliminer la cause d'un écart potentiel afin d'en empêcher l'apparition.

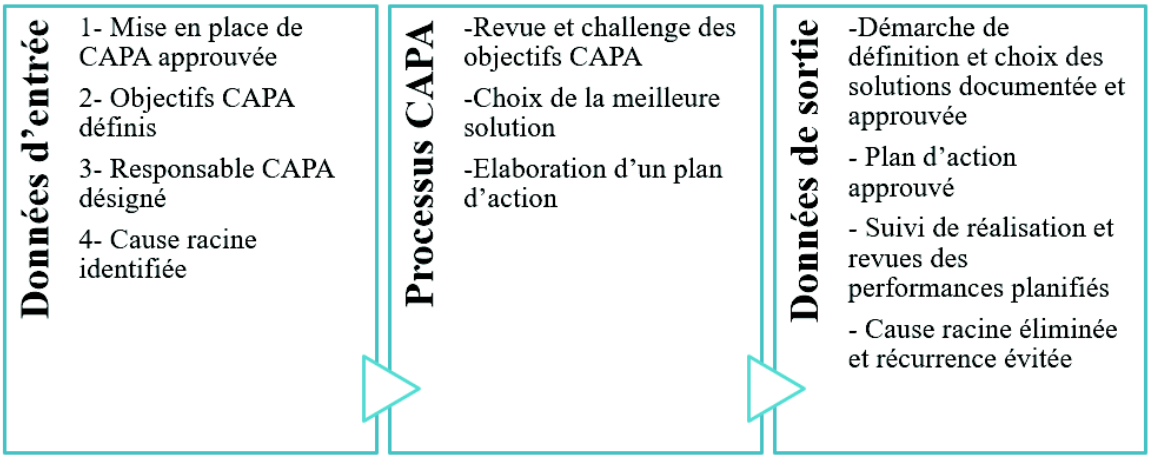


Figure 10. Cartographie simplifiée du processus CAPA

- *Six Sigma et DMAIC* (82)

Le Six Sigma est une méthode d'amélioration continue déployée par l'entreprise Motorola en 1986. Σ est une lettre grecque, unité de mesure de la variabilité ou écart type mesurant la dispersion de données autour de la moyenne. En effet, cette stratégie, s'appuyant notamment sur la maîtrise statistique des processus, vise à réduire les variations et tendre vers le zéro défaut par leur élimination pour chacun des processus de l'entreprise dans une recherche d'excellence des produits et services réalisés. En analyse statistique, 6σ sont l'équivalent de 6 écarts-types de part et d'autre de la moyenne μ soit un taux de défauts de 3.4 par million d'opportunités permettant une maîtrise optimale des processus et de leur qualité. Le Six Sigma s'articule avec la démarche DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve, Control) qui en découle, outil puissant de connaissance et de résolution de problèmes, source importante de données pour tout projet Six Sigma.

LES METHODES PREVENTIVES – Exemples

- *LEAN Management* (83)

Développée dans les années 60 par l'entreprise Toyota, le Lean Management est une approche à long terme visant à minimiser les pertes d'un processus en le rendant plus fluide et plus flexible par de petits changements progressifs permettant alors de maximiser sa performance et accroitre la valeur d'un produit ou d'un service par l'amélioration de leur efficacité et leur qualité.

- *Méthodologie AMDEC* (84)

Acronyme d'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et leur Criticité, cette méthode d'analyse préventive apparue dans les années 60 dans le domaine de l'aéronautique met en évidence, quantifie et hiérarchise les risques potentiels en déterminant leur criticité et entraîne la mise en place des actions préventives pour les risques dépassant le seuil de criticité toléré.

N'étant pas conditionnée à une utilisation individuelle, les méthodes peuvent se combiner et créer une synergie en apportant chacune ses spécificités permettant la maitrise et l'amélioration des processus d'une entreprise.

II.1.6 Prise de décision fondée sur les preuves

Cette approche s'appuie sur l'analyse et l'évaluation tracées de données et de preuves fiables, factuelles et enregistrées telles que des indicateurs, des tableaux de bords ou de rapports d'audits, dans le but d'établir des actions ou décisions en toute connaissance de cause basée sur une niveau d'objectivité et de confiance augmentés. Elle permet à terme d'améliorer l'efficience opérationnelle, l'évaluation de la performance et de la qualité ainsi que le processus de prise de décision. Des outils comme le diagramme d'Hishikawa ou des 5M se révèlent très pertinents, d'une part, dans la résolution de problèmes mais également comme supports à la documentation exhaustive d'une situation donnée. Les méthodes du QQOQCCP (Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi ?) et des 5 pourquoi permettent également de réaliser une analyse approfondie des situations et soutiennent la prise de décision.

Tableau 7. Exemples d'outils de mesure d'un système de management de la qualité

OUTILS DE MESURE	DEFINITION
Indicateurs qualité et Tableaux de bord	Indicateur qualité : instrument servant à fournir des indications quantitatives sur un phénomène ou un processus destinées à en observer périodiquement les résultats au regard des objectifs fixés. Tableau de bord : ensemble d'indicateurs.
Revue de Direction	Revue du système de management de la qualité mise en place par l'entreprise, afin de s'assurer qu'il est toujours approprié, adapté, efficace et en accord avec l'orientation stratégique définie par la direction. L'analyse et les conclusions établies s'appuient sur différentes données : - Tendances - Niveau de réalisation des objectifs - Efficacité des processus opérationnels - Efficacité des activités d'amélioration - Satisfaction des clients
Gap analysis ou analyse d'écart	Processus de comparaison d'une situation existante à une situation projetée selon les meilleures pratiques ou exigences présentes ou futures d'une norme ou d'un référentiel, puis d'identifier les actions à mener afin de supprimer les potentiels écarts relevés.
Audit	Processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'évaluer la conformité d'un produit, processus ou système aux objectifs établis et d'identifier les potentiels écarts à un ou des référentiels donné(s).

II.1.7 Management des relations avec les parties intéressées

Selon la norme ISO 9001 v 2015, les parties intéressées représentent « une personne ou organisme qui peut soit influer sur une décision ou une activité, soit être influencée ou s'estimer influencée par une décision ou une activité ». Usuellement, elles correspondent aux divers acteurs avec lesquels l'entreprise est amenée à collaborer au quotidien. Il s'agit alors pour une entreprise d'identifier les parties intéressées et assurer une collaboration active afin d'optimiser leur impact sur l'atteinte des objectifs de l'entreprise et obtenir des performances durables.

II.2 Système de Management de la Qualité en Pharmacovigilance

II.2.1 Champs d'application et Objectifs du Système Qualité en Pharmacovigilance

En Europe, le Système de Management de la Qualité de la Pharmacovigilance est opposable. Les entreprises pharmaceutiques sont tenues de le mettre en place et le piloter, sous la responsabilité du QPPV, de manière adéquate, efficace et adaptée à la structure interne de l'entreprise. Bien que la norme ISO 9001 v 2015 et l'ICHQ10 ne soient pas entièrement applicables aux activités de surveillance post-AMM, les recommandations relatives à la mise en place et au suivi du SMQ précisées dans la nouvelle version des BPPV et corroborée dans les GVP européennes, s'inspirent des principes généraux qu'ils développent.

En février 2018, en vue de renforcer le système de surveillance post-AMM et adapter la pratique européenne aux spécificités nationales, l'ANSM a actualisé les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. *(47)* La notion de système qualité opposable est abordée aux points 4.43 à 4.48, faisant référence au module I des GVP définissant le système comme l'ensemble des caractéristiques censées produire, selon des probabilités estimées, des résultats pertinents dans l'atteinte des objectifs de la Pharmacovigilance. Les spécificités qualité intrinsèques à chacun des processus majeurs et inhérentes au système qualité sont également précisées dans chacun des 11 autres modules des GVP leur étant associés.

Le module I des GVP répond à des exigences très spécifiques de l'UE soulignant l'indépendance obligatoire de tout système de Pharmacovigilance et de son système qualité afin que chaque décision soit adoptée dans le seul intérêt des patients et de la santé publique. Aussi, il précise une liste de responsabilités imputables au système qualité couvrant notamment son organisation, ses responsabilités, ses ressources, son système documentaire et la gestion de sa conformité. La notion de pilotage y est appuyée par la précision du rôle du QPPV et/ou du RPV.

Les objectifs pré définis et mesurés du système qualité sont communs à ceux de la Pharmacovigilance**.** De ce fait, ils concourent à assurer que la structure instaurée fonctionne dans le respect des obligations réglementaires locales et internationales ainsi que celui des exigences de l'entreprise relatives à la Pharmacovigilance. Ils ont, d'une part, une portée organisationnelle et sont, d'autre part, spécifiques à chaque processus. Le système s'emploie à faciliter la standardisation des informations et de la communication, à normaliser la complexité

de l'activité, à satisfaire les exigences attendues et ainsi garantir la sécurité patient. Il s'articule autour de 4 grands pôles structurant le module I des GVP et pouvant être intégré, par approche processus dans une boucle de PDCA comme décrit précédemment.

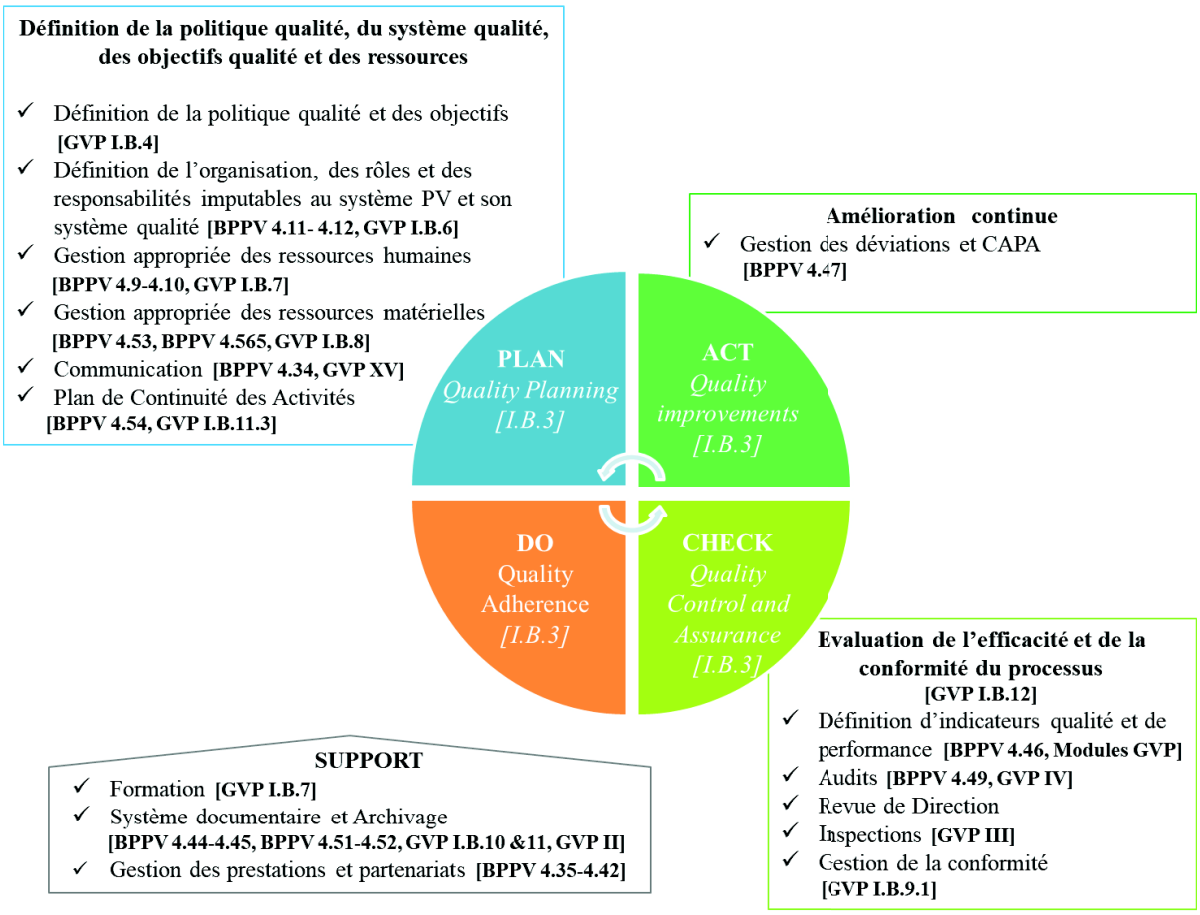


Figure 11. PDCA intégrant les principales notions d'un Système qualité en Pharmacovigilance

II.2.2 Mise en œuvre du Système de Management de la Qualité

QUALITY PLANNING AND ADHERENCE (PLAN)

- *Définition de l'organisation, des rôles et des responsabilités*

La Politique Qualité, les objectifs, l'organisation et les responsabilités imputables à un système qualité sont couramment formalisés dans un document appelé Manuel Qualité chapeautant le système documentaire. En Pharmacovigilance, ces notions sont précisées dans la section 7 du Pharmacovigilance System Master File. La rédaction de ce document est « une obligation légale

[...] pour tout médicament autorisé dans l'UE. Il décrit le système de Pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et documente sa conformité avec les exigences. Le contenu du PSMF doit refléter la disponibilité globale des informations de sécurité d'un médicament donné dans l'UE, en présentant des informations sur le système de Pharmacovigilance appliqué aux niveaux mondial, régional et local. [...] Il donne un aperçu du système de Pharmacovigilance, qui peut être demandé et évalué par toute autorité nationale compétente ou par l'EMA, lors de la ou des demandes d'autorisation de mise sur le marché ou après l'autorisation ». *(85)* Il s'agit d'un document stratégique en grande partie intégré dans le Module 1.8.1 du dossier d'AMM. Il est inspectable à tout moment, mis à jour régulièrement, établi et conservé par la QPPV. En France, les BPPV 4.11 précisent que « l'exploitant tient à disposition des autorités compétentes outre la copie du dossier permanent du système de Pharmacovigilance européen, un document écrit actualisé décrivant de façon détaillée le système de pharmacovigilance mis en place sur le territoire national lorsque celui-ci n'est pas décrit dans le cadre du PSMF ». *(47)* Le document local peut renvoyer, le cas échéant, au PSMF européen si ses informations ont le niveau de détail adéquat.

- *Gestion appropriée des ressources humaines et formation*

Tout entreprise exploitante s'assure de la mise à disposition de ressources humaines adéquates à la réalisation des activités de Pharmacovigilance afin de satisfaire aux exigences règlementaires et aux objectifs de la Politique Qualité. Elle s'assure également de la formation appropriée du personnel conformément aux dispositions légales et aux besoins internes comme précisé dans les BPPV 4.10. L'ensemble du personnel doit être impliqué dans la démarche de Pharmacovigilance, pour cela tout collaborateur de l'entreprise et prestataire d'intérêt pour la Pharmacovigilance doivent être sensibilisés et discerner de manière distincte l'environnement de mise en œuvre, les dispositions réglementaires générales, les responsabilités et l'organisation du service de Pharmacovigilance ainsi que le rôle et les potentielles interactions clés de leur poste avec ce dernier. La formation délivrée est adaptée à chaque collaborateur au regard ses fonctions et de son implication dans les différents processus.

Outre la formation initiale diplômante obtenue par chacun des collaborateurs en amont de leur prise de poste, deux niveaux de formations en Pharmacovigilance se distinguent dans le cadre professionnel :

- Formation d'intégration : tout collaborateur interne à l'entreprise exploitante et prestataire d'intérêt de Pharmacovigilance intégrant un poste au sein du laboratoire pharmaceutique doit être formé à cette dernière dans un délai et un degré de précision déterminés selon la criticité de son poste au regard des activités de Pharmacovigilance.
- Formation continue : tout membre du personnel du site exploitant, incluant les prestataires d'intérêt de Pharmacovigilance, doit suivre une formation continue à la Pharmacovigilance annuellement afin de maintenir et d'actualiser son niveau de connaissances. Les besoins en formation sont évalués et identifiés chaque année puis formalisés dans un plan de formation.

Ces formations impliquent la formalisation et l'archivage de plans de formations et de dossiers de formation contenant les résultats aux évaluations des connaissances, tenus à disposition en cas d'audit ou d'inspection.

- *Gestion appropriée des ressources matérielles et sauvegarde des données*

Les installations, les équipements et les systèmes informatisés critiques pour la conduite de la Pharmacovigilance doivent faire l'objet de contrôles, d'activités de qualification et/ou de validation appropriés pour prouver leur adéquation à l'usage prévu. Ces activités de qualification doivent être documentées.

A l'ère du numérique, les bases de données en Pharmacovigilance sont majoritairement informatisées. Leur maîtrise, rendue obligatoire dans les BPPV 4.55, doit être prouvée. Elles doivent donc être validées conformément à l'annexe 11 des BPF afin de garantir la complétude, l'intégrité et la précision des données de Pharmacovigilance enregistrées. Elles sont définies comme des entités structurées d'informations organisées de manière à être facilement accessibles, consultables et mises à jour. Elles sont utilisées par les entreprises comme méthode de collecte, de gestion, de stockage et de récupération d'informations. Toutes données de Pharmacovigilance doivent être conservées pour « toute la durée de validité de l'AMM et par l'exploitant et le titulaire d'AMM toute la durée de validité de l'AMM et pendant au moins 10

ans après l'expiration de celle-ci conformément à l'article 12 du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 » comme précisé dans les BPPV 4.52. *(47)*

Aussi le module I des GVP et le BPPV 4.53 soulignent le devoir de protection des données à caractère personnel relayé par le Référentiel relatif aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre à des fins de gestion des vigilances sanitaires adopté par la CNIL le 9 mai 2019. D'intérêt public, la collecte de données de santé dans le cadre de la Pharmacovigilance, doit cependant se limiter aux seules données pertinentes à la réalisation de ses activités encadrée par un haut niveau de protection du caractère personnel et de sécurité d'archivage.

- *Communication*

« La communication est un outil de gestion des risques essentiel pour atteindre les objectifs de la Pharmacovigilance en termes de promotion du bon usage des médicaments et de prévention des risques ». BPPV 4.34 *(47)* D'après la norme ISO 9001, la communication peut être interne ou externe. Propre à la Pharmacovigilance, la communication interne permet de sensibiliser et d'impliquer le personnel de l'entreprise à cette activité. La communication externe, davantage détaillée dans le module XV des GVP, est destinée aux professionnels de santé, aux patients et aux usagers du système de santé en général afin de communiquer des informations de sécurité susceptibles de modifier le rapport bénéfices-risques d'un médicament et/ou ses conditions d'utilisation par exemple.

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

- *Plan de continuité des activités de Pharmacovigilance*

Le Plan de Continuité des Activités, abordé dans les BPPV 4.54, est un document stratégique prenant racine dans une démarche amont de management du risque. Il est régulièrement mis à jour et définit l'ensemble des rôles, interfaces et mesures à mettre en place afin de maîtriser les incertitudes et assurer le maintien des activités critiques en anticipant de potentielles situations imprévues touchant les ressources humaines et matérielles.

En Pharmacovigilance, les activités critiques soumises au Plan de Continuité des Activités sont listées dans le module I.B.11.3 des GVP.

QUALITY CONTROL AND ASSURANCE (CHECK)

L'évaluation des performances du système de Pharmacovigilance fait partie intégrante d'un pilotage performant de son système global ainsi que de son système qualité. Cette évaluation porte sur la qualité d'une activité ou d'un système au regard de spécifications ou exigences prédéfinis et incluant des paramètres d'acceptation, de rejet ou de correction. Elle permet également d'évaluer l'efficacité des actions entreprises dans le but de minimiser les risques et de soutenir leur utilisation sûre et efficace des médicaments chez les patients.

Les activités de Pharmacovigilance sont des processus complexes et évolutifs nécessitant la mise en place d'outils de surveillance appropriés tel que :

- Les indicateurs Qualité ou KPI précisés dans les BPPV 4.46 et dans chacun des modules des GVP en fonction des processus qu'ils décrivent à l'instar du temps de soumission et la qualité du contenu des PSUR ou des rapports de sécurité,
- La revue régulière des différentes activités de Pharmacovigilance et de leur système qualité notamment par le biais de la revue de direction,
- Les audits internes et contrôles qualité des processus internes à l'entreprise et audits externes des fournisseurs de services selon les modalités prévues dans les BPPV 4.49 et suivant des programmes d'audit établis d'après une analyse de risque le cas échéant,
- Les inspections ainsi que toutes requêtes des autorités de santé.

Ces contrôles et analyses au-delà de leur évaluation de la conformité, sont des vecteurs de données d'entrée pour la démarche d'amélioration continue du système.

QUALITY IMPROVEMENTS (ACT)

L'évaluation de l'efficacité et de la conformité du système de Pharmacovigilance et de son système Qualité permet de déterminer et sélectionner les besoins ou les opportunités d'amélioration continue pour mieux satisfaire aux exigences requises qu'elles soient règlementaires ou client. Cette amélioration peut découler d'une analyse des causes effectuée dans le cadre d'un problème ou d'une non-conformité existante nécessitant la mise en place

d'actions correctives de nature ponctuelle. Néanmoins, il est aussi indispensable dans une démarche qualité de mettre en place des mesures d'identification, d'évaluation et de gestion des opportunités de réduction et de prévention des risques de manière continue et structurée afin de garantir l'efficience et l'efficacité des processus de Pharmacovigilance sur le long terme. De par son indépendance, le système Qualité en Pharmacovigilance doit disposer de ses propres processus de gestion des non-conformités et de mise en place d'actions correctives et préventives adéquates comme défini dans les BPPV 4.46-4.47.

SUPPORT

- *Gestion documentaire*

Le système documentaire de la Pharmacovigilance, opposable selon les BPPV 4.44 - 4.45, est une déclinaison du système documentaire global. Il s'attèle à la description de l'organisation du système et de ses activités et concorder les objectifs qualité spécifiques à la Pharmacovigilance définis en amont. Efficient, il est un pilier de l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité patient.

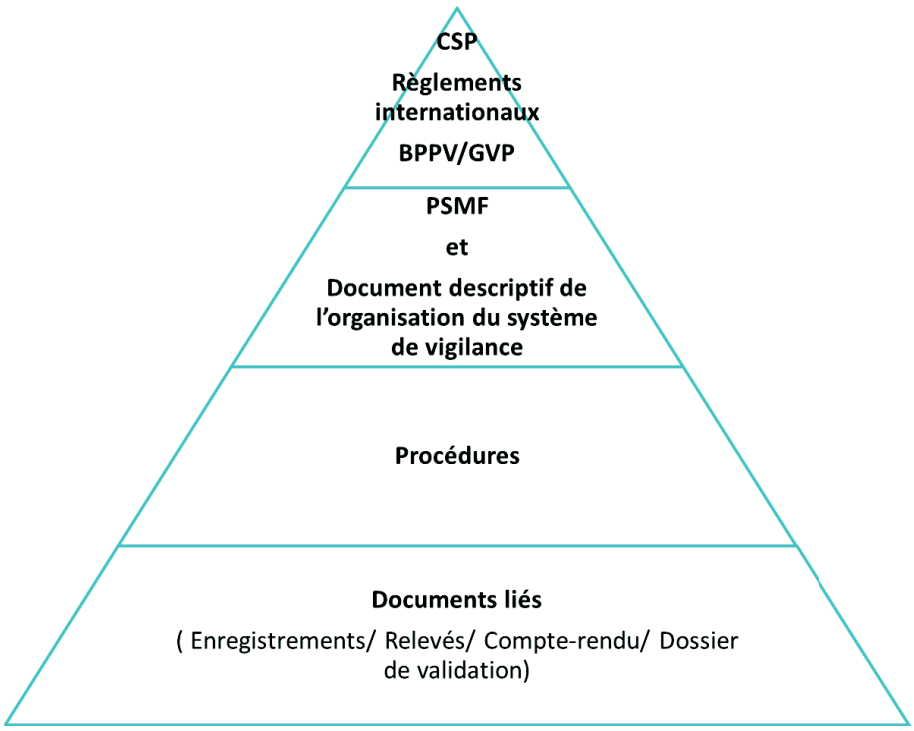


Figure 12. Exemple d'un système documentaire de la Pharmacovigilance

- *Gestion de la sous-traitance*

Le service de Pharmacovigilance d'une entreprise pharmaceutique a pour responsabilité d'assurer une collecte de données de sécurité exhaustive relative aux médicaments exploités afin de garantir leur profil de sécurité. A l'heure actuelle, la commercialisation des médicaments s'effectue de plus en plus par le biais d'accords contractuels établis entre des partenaires, affiliés et prestataires de services. C'est pourquoi il est essentiel d'élaborer des accords d'échange de données de sécurité (SDEA) définissant les référentiels, les responsabilités et les modalités d'échanges d'informations de sécurité entre les parties afin d'améliorer leur qualité, valider leur gestion et réduire les risques pour le patient comme défini dans les BPPV 4.38 et le module VI des GVP. *(47) (57)* L'ensembles des SDEA établis sont listés dans le PSMF. *(85)*

III. Amélioration du Système Qualité de la Pharmacovigilance – Applications

La connaissance et la compréhension de l'environnement règlementaire spécifique au système qualité de la Pharmacovigilance comme détaillé dans les chapitres précédents est la première démarche à réaliser en amont de tout projet d'amélioration afin de l'appréhender au mieux. En effet, la maîtrise des exigences règlementaires en termes de système qualité en Pharmacovigilance supporte son déploiement, apporte une meilleure perception de son intrication avec le système qualité global d'un site exploitant et aboutit à une optimisation de son rôle et de ses interfaces avec les activités de Pharmacovigilance. Ainsi, les potentiels axes d'amélioration sont identifiés de manière pertinente. *(86)* La démarche d'amélioration présentée ci-dessous a été réalisée au sein d'un laboratoire exploitant, filiale française d'un groupe européen.

III.1 Expression et formalisation du besoin d'amélioration

Bien que le système qualité de la Pharmacovigilance de l'entreprise ait été déployé et établi, des limites ont été mises en exergue par divers évènements l'ayant challengé et amené à se corriger et se perfectionner.

D'un point de vue législatif, la nouvelle version des BPPV publiée en Février 2018 a suscité le besoin d'évaluer la conformité du système suivant la démarche définie dans la norme ISO/CEI 17000 afin de démontrer la réponse adéquate du système mis en place au regard des nouvelles exigences du référentiel.

Aussi, un audit interne des activités de Pharmacovigilance réalisé en Janvier 2018 et une inspection ANSM de ces mêmes activités menée en Mars 2018 ont généré des recommandations notamment en termes de description et de formalisation du système et de ses interactions mais aussi en matière de gestion des contrats, suscitant alors un besoin d'amélioration. Ce besoin a initialement été formalisé par l'ouverture de CAPA en réponse aux recommandations, puis a été communiqué et objectivé lors de la revue de direction.

De ce fait, dans un contexte règlementaire révisé et de conclusions d'audit – inspection ayant mis en lumière des pistes d'amélioration, éléments clés à son orientation, un projet

d'amélioration a vu le jour. En répondant au besoin d'assurer l'efficacité de son système de suivi post-AMM, l'entreprise répond à son objectif de sécurité patient et plus largement instaure un degré de confiance positionnant alors l'entreprise comme un acteur majeur et fiable de santé publique.

III.2 Cartographie du Système Qualité de la Pharmacovigilance

Le système qualité de la Pharmacovigilance étant une vaste structure soumise à de nombreuses exigences, il a été indispensable de déterminer les axes d'amélioration prioritaires. A cet égard, une cartographie en diagramme SIPOC des macro-processus PV intégrée à une boucle de PDCA a été réalisée comme support à la réflexion et à la définition de la direction du projet. En effet, conçu de manière à visualiser le fonctionnement global du système de Pharmacovigilance mis en place dans l'entreprise et à mieux comprendre les activités opérées, leurs finalités, leur pilotage et leurs interactions, elle facilite l'identification et la priorisation des points d'amélioration.

L'élaboration de cette cartographie a été réalisé en plusieurs étapes.

Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur les processus de réalisation. Comme détaillé précédemment, l'ensemble des activités de Pharmacovigilance incombant à l'entreprise doivent être formalisées dans des procédures. Ainsi, pour lister de manière exhaustive les activités effectuées par le service de Pharmacovigilance de l'entreprise, nous nous sommes basés sur son système documentaire. Aussi à la prise de connaissance de chacune des procédures, nous avons identifié clairement l'ensemble des acteurs prenant part aux activités, les fournisseurs de données d'entrée et les clients des données de sorties clés de façon à établir des couples services/clients donnant lieu à la construction un diagramme SIPOC. La conception d'une cartographie est un travail d'équipe. Pour ce faire, des interviews métiers ont été réalisées pour préciser les missions du service et le diagramme SIPOC a été soumis pour confirmation de son exactitude aux collaborateurs opérationnels et managériaux du service de Pharmacovigilance de façon à obtenir une évaluation de sa pertinence à double échelle.

Ref.	Intitulé du processus	Finalité	Client à satisfaire	Données de sortie	Données d'entrée	Fournisseurs	Acteurs	Pilote

Figure 13. Grille d'aide à l'identification des caractéristiques processus

Dans un second temps, nous nous sommes appliqués à l'identification des processus support et de pilotage. A l'instar des processus de réalisation, nous avons maintenu un niveau d'analyse à l'échelle des macroprocessus de l'entreprise et déterminé la documentation leur étant associée.

En ce qui concerne les processus support, il s'est agi d'identifier les processus extérieurs aux activités de Pharmacovigilance, pilotés par d'autres départements de l'entreprise ou externalisés, fournissant des ressources humaines, matérielles et financières complémentaires et essentielles au bon fonctionnement du système de Pharmacovigilance. Les processus support sont indépendants, ils ne s'intègrent pas dans un enchainement de tâches. C'est pourquoi ils sont présentés en parallèle, sans interaction entre eux.

De manière à caractériser les processus de pilotage autour d'une boucle de PDCA, nous avons défini le positionnement fonctionnel et hiérarchique de la maison-mère à l'égard de la filiale en termes de politique, directives et responsabilités, spécifié le statut de la Direction et identifié leurs interactions avec les acteurs de Pharmacovigilance dans l'orchestration des activités.

Afin que la modélisation soit un outil de communication accessible et compréhensible de tous lecteurs, outre le langage graphique permettant d'obtenir des représentations visuelles logiques, le lexique employé doit être commun. A la fin de sa réalisation, la cartographie a donc été validée par les acteurs impliqués dans le processus.

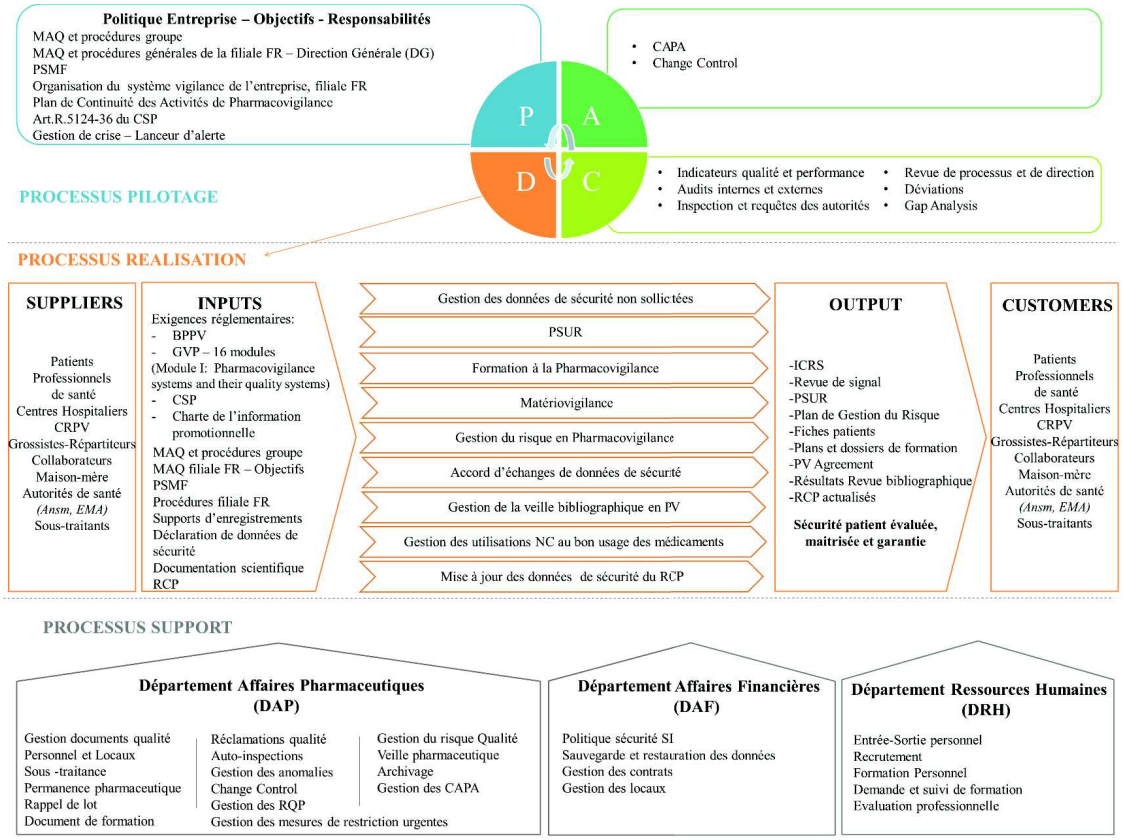


Figure 14. Cartographie détaillée des processus de Pharmacovigilance, leurs pilotages et leurs interfaces

III.3 Amélioration du Pilotage – Pharmacovigilance System Master File

III.3.1 Analyse de la conformité du système – Méthode du Gap Analysis

En considérant le périmètre du besoin exprimé, la première étape du projet d'amélioration a donc été d'évaluer la conformité du système qualité de la Pharmacovigilance et vérifier s'il répond aux exigences règlementaires applicables à son organisation que sont le module I des GVP et les BPPV.

Le processus d'évaluation de la conformité est réalisé selon 3 modèles :

- Évaluation par une **première partie** réalisée par l'entreprise elle-même.
- Évaluation par une **seconde partie** réalisée par un client de l'entreprise.
- Évaluation par **tierce partie** réalisée par un organisme indépendant de l'entreprise et de ses clients.

Au cours de ce projet, l'évaluation de la conformité a été réalisée par l'entreprise elle-même par la conduite d'un gap analysis. (87)

Le concept de gap analysis n'est attribué à aucun auteur ou organisation spécifique. La méthode repose sur l'évaluation du degré de satisfaction d'un système existant, sur la base de sa structure, sa performance ou encore ses résultats, en comparaison de ce qui est attendu ou souhaité selon les meilleurs pratiques ou exigences présentes ou futures.

Les principaux objectifs du gap analysis sont de :

- Générer un état des lieux du système par rapport à des exigences règlementaires ou des objectifs internes à l'entreprise,
- Mesurer le niveau de déploiement des exigences et objectifs afin d'identifier les axes d'amélioration,
- Être alerté sur les potentiels risques de non-conformités majeures.

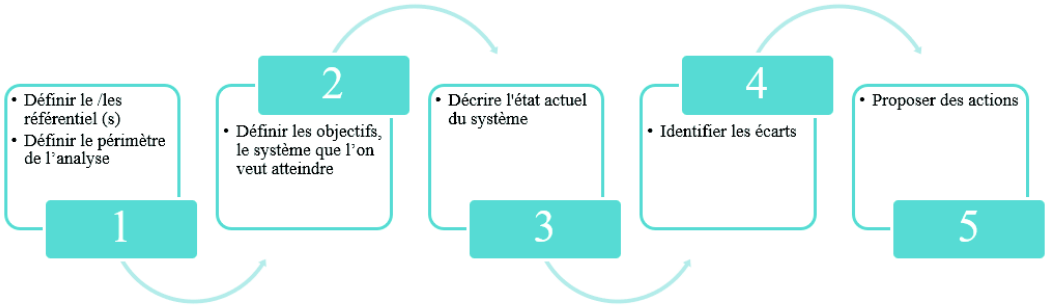


Figure 15. Démarche de Gap Analysis

- *Etape I : définition du référentiel et du périmètre de l'analyse*

Comme défini précédemment, les BPPV, le module I GVP « Pharmacovigilance systems and their quality systems » et leurs mentions aux autres modules ont été les référentiels de ce projet.

Aussi, nous avons décidé d'analyser le système graduellement suivant la boucle de PDCA et nous sommes focalisés sur le pilotage des activités. Le choix du périmètre de l'analyse a été orienté par les recommandations émises en audit et inspection concernant la description et la formalisation du système de Pharmacovigilance de l'entreprise notamment ses interactions avec la maison-mère. Comme expliqué précédemment, ces notions figurent dans le PSMF de la maison-mère tel que décrit dans le module II des GVP et peut être précisé au besoin par un document spécifique décrivant le système de Pharmacovigilance mis en œuvre sur le territoire national. *(47)*

La démarche de gap analysis a donc été menée sur ces documents en s'appuyant sur le module II des GVP.

- *Etape II : définition des objectifs et du système que l'on veut atteindre*

L'entreprise étant une filiale intégrée dans un groupe d'envergure européenne, un PSMF doit donc être élaboré à l'échelle globale et le cas échéant complété localement par un document spécifique à la filiale française. La structure du PSMF élaboré par la maison-mère doit suivre celle précisée dans le module II des GVP et contenir exhaustivement l'ensemble des informations opposables. *(85)*

Tableau 8. Structure d'un PSMF selon le module II des GVP

SECTION	THEME
Section 1	QPPV information
Section 2	Organizational structure
Section 3	Sources of safety data
Section 4	Computerized systems and databases
Section 5	Pharmacovigilance processes
Section 6	Pharmacovigilance system performance
Section 7	Quality System

Le document spécifique local rédigé par le service de Pharmacovigilance de la filiale française est tenu d'adopter cette même structure dans un souci d'homogénéité facilitant son élaboration et garantissant sa complétude. Dans la mesure du possible, le document fait référence au PSMF afin d'éviter les doublons et les incohérences tout en précisant les spécificités nationales.

- *Etape III : description de l'état actuel du système*

Tableau 9. Etat actuel de la documentation – PSMF et Document spécifique local

DOCUMENTS	DISPOSITIONS
PSMF	✓ Procédure groupe mise à disposition de la filiale pour la création et la mise à jour du PSMF ✓ PSMF structuré en 7 sections et annexes selon les GVP ✓ Révisé par la QPPV et diffusé tous les 3 mois aux RPV des filiales et au Pharmacien Responsable de la filiale française

DOCUMENTS	DISPOSITIONS
Document spécifique local	✓ Pas de procédure locale spécifique à sa rédaction ✓ Document sous forme de procédure locale décrivant l'organisation du système de vigilance de la filiale selon les chapitres suivants : Responsabilités Organigramme local du Comité de Direction Produits concernés Organisation de la Pharmacovigilance et de la Matériovigilance en termes de répartition des tâches et des responsabilités Suppléance du Responsable de la Pharmacovigilance Audits Organigramme de la Direction Médical et Market Access ✓ Révisé au besoin par la filiale et a minima tous les 3 ans

- *Etape IV : identification les écarts*

La documentation et les modalités d'élaboration de ces documents mises en place sont conformes et n'appellent pas de commentaire. Le contenu du PSMF est également conforme aux exigences règlementaires. Le contenu du document spécifique local a présenté des écarts. Les écarts relevés ne sont pas critiques et non identifiés comme des déviations. Ils représentent davantage des observations et des recommandations afin de consolider la documentation du système de Pharmacovigilance de l'entreprise. L'analyse du contenu du document s'est appuyée sur la structure en 7 sections du PSMF adaptée aux spécificités locales afin de garantir l'identification exhaustive de potentiels écarts.

Tableau 10. Tableau récapitulatif des écarts relevés lors du gap analysis

SECTION	ECARTS
Section 1 – QPPV information	☒ Absence de référence au QPPV ☒ Absence d'informations concernant le RPV en poste
Section 2 – Organizational structure	☒ Absence de présentation du groupe ☒ Absence de présentation des liens fonctionnels ou hiérarchiques, des interactions et de l'articulation de l'activité avec la maison-mère
Section 3 – Sources of safety data	**Point non abordé** ☒ Pas de précision des spécificités
Section 4 – Computerized systems and databases	**Point non abordé** ☒ Pas de précision des spécificités
Section 5 – Pharmacovigilance processes	☒ Absence d'approche globale du système ☒ Interactions et pilotage du système non abordés
Section 6 – Pharmacovigilance system performance	**Point non abordé** ☒ Pas de précision des spécificités
Section 7 – Quality System	**Point non abordé** ☒ Pas de précision des spécificités

- *Etape V : Proposition d'actions*

Le projet est de transformer et refonder la procédure actuelle en document spécifique local reprenant la trame du PSMF de la maison-mère en 7 sections comme définies dans le module II des GVP afin de former une unité complémentaire et garantir la conformité de son contenu. Les spécificités de la filiale France seront précisées, les interactions avec la maison mère seront mises en lumières et des renvois appropriés au PSMF effectués lorsque le niveau d'information y est suffisant. Ainsi, il pourra être utilisé comme support de communication et de preuves organisationnelles fiables.

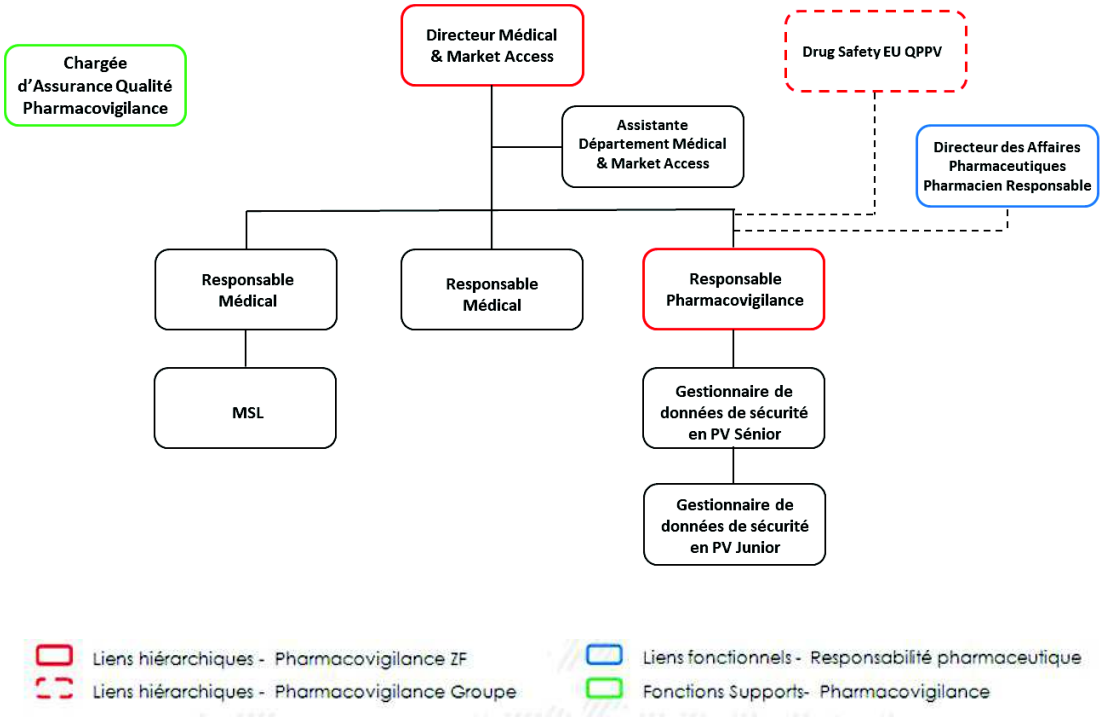
III.3.2 Mise à jour du document descriptif de l'organisation du système de vigilance

Pour cette mise à jour, nous avons suivi le processus général d'élaboration des documents qualité de l'entreprise. Une nouvelle référence a été attribuée au document puis enregistrée dans

un tableau de suivi complété par les informations relatives à son élaboration pour traçabilité. La trame interne à la filiale a été utilisée pour la rédaction du document. Aussi, le contenu du document se décline suivant les 7 sections définies dans le module II des GVP.

Tableau 11. Points de mise à jour du document spécifique local

Responsabilités (cf. Section 1)
Dans cette partie, les responsabilités, fonctions et délégations des différents acteurs dans les activités de Pharmacovigilance en France sont définies intégrant la place du Pharmacien Responsable. Les coordonnées du Responsable de Pharmacovigilance sont communiquées. En parallèle la définition de la suppléance du responsable de Pharmacovigilance est renvoyée à la procédure en vigueur.
Présentation et organisation de la structure (cf. Section 2)
Des organigrammes ont été réalisés afin de visualiser les liens hiérarchiques, fonctionnels et de support entre les différents acteurs de Pharmacovigilance du groupe et de la filiale française. Aussi, les modalités de collaboration entre le QPPV et le RPV sont définies.



Sources de données de sécurité (cf. Section 3)
Le terme « données de sécurité des médicaments » est défini et une liste des sources de données est établie. Cette partie fait référence à la liste établie des contrats de sous-traitance et de partenariat (partenaires de licences ou accords locaux de distribution-commercialisation) en cours incluant un SDEA figurant dans le PSMF. 🔔 Une piste d'amélioration, en lien avec les recommandations émises en audit et inspection, a été formulée lors de la rédaction de cette partie.
Systèmes et bases de données informatisés (cf. Section 4)
Une liste des systèmes et bases de données informatisés utilisés localement dans les activités de Pharmacovigilance ou interagissant avec est établie. Les systèmes informatisés et bases de données utilisés uniquement par la filiale sont décrits. L'emplacement, la fonctionnalité et la responsabilité opérationnelle des systèmes informatisés et des bases de données du groupe utilisés localement pour recevoir, collecter, enregistrer et communiquer les informations relatives à la sécurité, ainsi qu'une évaluation de leur adéquation à l'usage prévu, sont décrits dans le PSMF. Lorsque plusieurs systèmes ou bases de données informatisés sont utilisés, leur applicabilité aux activités de Pharmacovigilance est décrite de manière à avoir une vue d'ensemble claire du degré d'informatisation du système de Pharmacovigilance. Une description succincte et l'état de validation des systèmes informatiques est décrit dans le PSMF n'appelant donc pas à être développé dans cette partie. Seule une référence au PSMF est faite.
Processus de la Pharmacovigilance (cf. Section 5)
L'approche processus effectuée précédemment complète cette partie.
Performance du système de Pharmacovigilance (cf. Section 6)
Les indicateurs et la méthodologie de leur suivi étant décrits précisément dans le PSMF, nous avons fait le choix de s'y rapporter directement. 🔔 Une concertation avec l'équipe de Pharmacovigilance est à l'heure actuelle en projet afin de préciser le suivi de cette performance localement, affirmer la pertinence des indicateurs et développer leur pilotage au niveau de la filiale par la mise à place d'une revue annuelle.

Système de Management de la Qualité (cf. Section 7)
La description du SMQ de la Pharmacovigilance s'appuie sur les notions abordées dans module I des GVP : o Gestion appropriée des ressources humaines – Formation o Gestion appropriée des ressources matérielles o Communication o Evaluation de l'efficacité et de l'efficience du processus o Démarche d'Amélioration continue o Documentation et Archivage Deux niveaux de complexité sont présents dans cette partie. Le premier concernant l'articulation du Système Qualité de la filiale et de la maison-mère. L'exercice est d'éviter d'ajouter de la complexité tout en répondant aux exigences et spécificités des deux systèmes. Le second concernant l'interaction du système Qualité de la Pharmacovigilance avec le système Qualité de l'entreprise. En effet, beaucoup de thèmes concordent avec ceux du Manuel Qualité de l'entreprise où ils y sont décrits de manière détaillée. Il s'agit donc d'aborder chaque thème en précisant leur spécificité dans le système de Pharmacovigilance et de se référer au Manuel Qualité lorsque le niveau de détail attendu est présent, afin de ne pas faire de redondance.

La mise à jour de ce document, vitrine de l'organisation et du fonctionnement de la Pharmacovigilance et de son système qualité au sein de l'entreprise, a été l'occasion de consolider sa compréhension mais aussi ses interactions et son articulation avec le système de la maison-mère. Support de communication et de preuve de conformité, ce document est destiné tant aux collaborateurs du laboratoire qu'à toute personne ou organisme extérieur à l'entreprise en faisant la demande. Ainsi, par application des principes généraux de la qualité, le personnel de l'entreprise s'en trouve davantage impliqué et les échanges avec les parties tierces à l'entreprise fluidifiés. Ce projet a également été l'opportunité de mettre en lumière d'autres pistes d'amélioration notamment dans le suivi du système via la révision d'indicateurs et la réalisation d'une revue annuelle mais aussi dans la gestion de la contractualisation.

III.4 Amélioration de la contractualisation – Maîtrise des prestataires et partenaires

Suite aux recommandations émises en audit et inspection en matière de gestion des contrats, une mise à jour des coordonnées laboratoires précisées dans les Accord d'Echange de Données de Sécurité (SDEA) annexés au contrat principal, a été initiée par le service de Pharmacovigilance de la filiale. Parallèlement, des modifications apportées à la procédure groupe couvrant leur élaboration a introduit une nouvelle trame de rédaction entrainent leur révision complète. Au cours de ce projet, des axes d'amélioration ont alors été mis en lumière.

III.4.1 SDEA – DMAIC

Le projet a été mené suivant les étapes de la démarche DMAIC (*Define*, *Measure, Analyze, Improve and Control*), outil d'amélioration continue Six Sigma. (88) (89)

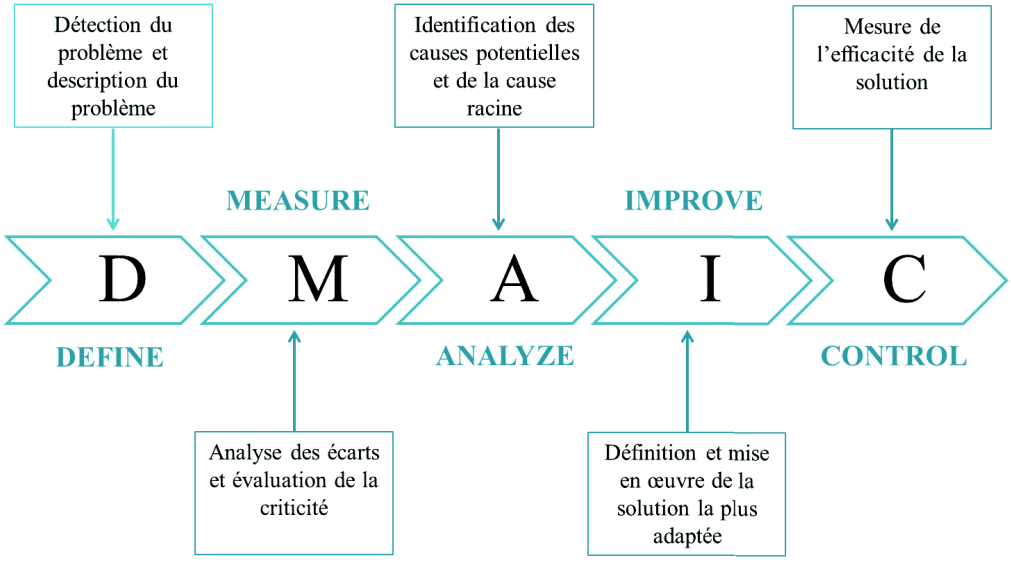


Figure 16. Méthode du DMAIC

- *Define*

Dans le cadre de la mise à jour des SDEA, le service de Pharmacovigilance a relevé une absence de réponse aux clauses de réconciliations précisées et signées dans les termes du SDEA établi avec certains prestataires et/ou partenaires intéressés.

- *Measure*

Par analyse macroscopique, cet écart contractuel impacte le degré d'assurance en l'exhaustivité de la transmission de données de sécurité supports de l'évaluation de la balance bénéfice-risque d'un médicament. Il est susceptible d'engendrer une défaillance du système de Pharmacovigilance garant de la sécurité produit et patient en compromettant l'atteinte des objectifs requis dans les bonnes pratiques.

En étayant l'analyse de l'historique des échanges réalisés les cinq dernières années de contractualisation avec chacun des tiers, nous avons relevé que les prestataires et/ou partenaires ne répondant pas à la clause n'avaient pas été amenés à transmettre de données de sécurité au service de Pharmacovigilance de l'entreprise. A savoir que la définition de données de sécurité ainsi que la nature des effets indésirables et des situations particulières en Pharmacovigilance sont précisées contractuellement. Par la signature bipartite du SDEA, chacun des prestataires et/ou partenaires affirme sa capacité à identifier ce type de données.

Le potentiel impact de l'écart sur l'exhaustivité des données de sécurité et plus largement sur le système de Pharmacovigilance et le risque patient a donc été évalué comme faible.

- *Analyse*

Lors de l'élaboration d'un contrat quel qu'il soit à l'échelle de l'entreprise, l'identification des prestataires et partenaires nécessitant la rédaction et signature bipartite d'un SDEA s'appuie sur une matrice décisionnelle.

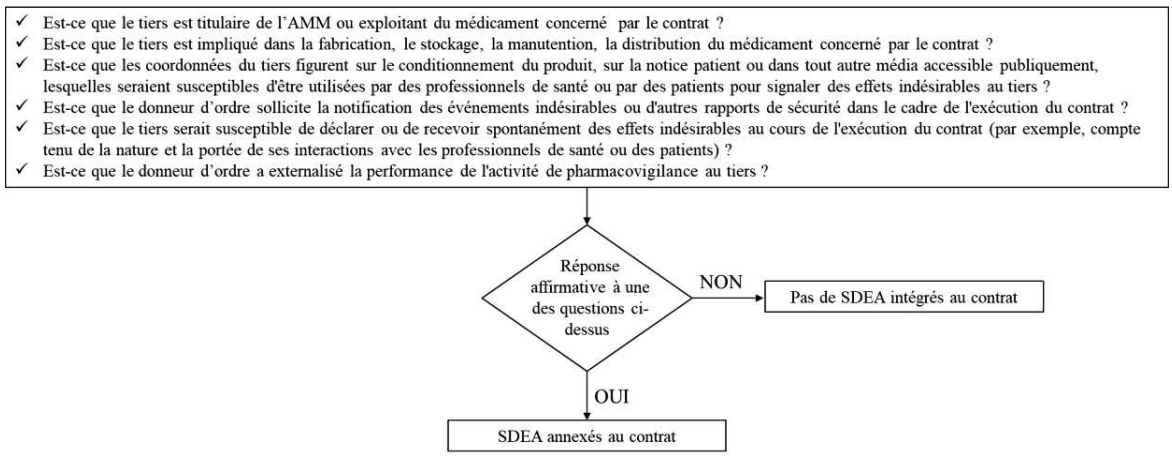


Figure 17. Matrice décisionnelle d'établissement d'accords de données de sécurité

Dans tous les SDEA, la réconciliation des données de sécurité transmises par le prestataire et/ou partenaire, de fréquence variable, est arbitrairement formalisée sans tenir compte de leur nécessité au regard de l'impact de la prestation et/ou partenariat sur les obligations de Pharmacovigilance.

- *Improve -Control*

La solution proposée a été d'évaluer par analyse de risque la criticité d'un tiers pour les activités de Pharmacovigilance de l'entreprise et donc de statuer sur la nécessité de rédiger ou non une clause de réconciliation dans le SDEA annexé au contrat établi entre les parties. Cette approche par le risque permet de mieux connaître et donc de maîtriser les prestataires et partenaires de l'entreprise en évitant les écarts contractuels. Aussi, elle accentue la robustesse du système en confortant et justifiant toutes décisions prises par l'entreprise. Plus globalement, cette démarche est un excellent outil de communication « visant à accroître la sensibilisation et la compréhension du risque » *(90)* auprès de chacun des collaborateurs, de la direction et des autorités compétentes.

III.4.2 Risk Ranking and Filtering – Réconciliations de données de Pharmacovigilance

Pour réaliser cette analyse de risque, nous avons utilisé l'outil ICH Q9 « Classement et Filtrage des Risques », communément appelé RRF pour *Risk Ranking and Filtering. (91)*

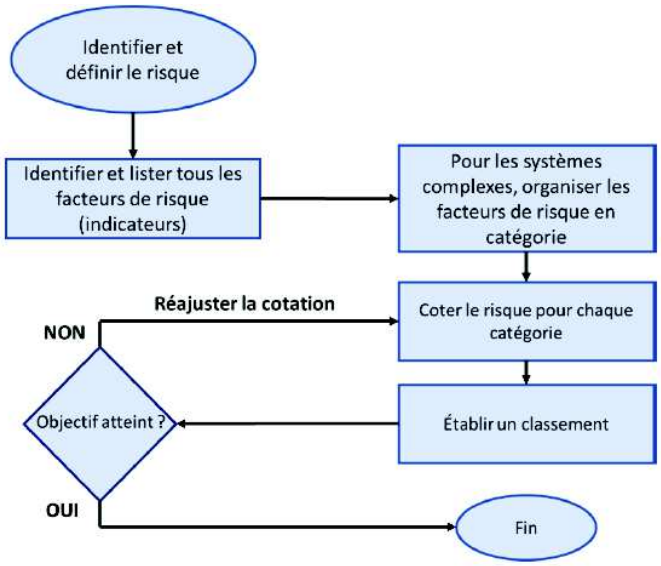


Figure 18. Processus général de la méthode RRF *(91)*

- *Identification du risque et de ses facteurs associés*

Comme défini précédemment, le risque lié à la problématique soulevée est d'altérer l'évaluation de la balance bénéfice-risque d'un médicament par la non-exhaustivité des données de sécurité collectées. Les facteurs de risques clés lui étant associés, alors nommés PV_x ont été déterminés par une approche pluridisciplinaire au regard de la règlementation notamment des modules V, VI et IX des GVP. Aussi, la filiale a tenu compte des exigences, des objectifs et de l'analyse de la maison-mère pour harmoniser sa pratique.

- *Cotation et pondération des facteurs de risques*

De façon à pouvoir hiérarchiser les risques et évaluer l'acceptabilité des risques analysés, il est élémentaire de réaliser une échelle de cotation. Un critère de cotation est qualitatif ou quantitatif et pondéré en fonction de sa criticité au regard de sa gravité, de sa potentielle fréquence d'apparition et son niveau de maîtrise par l'adéquation des moyens de prévention existants. Les critères de cotation ne doivent pas être interprétables. Pour cela, il est donc essentiel de les définir précisément et factuellement en développant des règles de cotation pour réduire au maximum leur seuil de subjectivité, éviter l'introduction de biais interhumain ou intra-individuel lors de la cotation et normaliser la démarche.

Ref. Critère	Critère	Définition du critère	Cotation	Facteur de pondération	SCORE (Cotation x Pondération)
PV_1	Type d'activités contractualisées	Activités contractualisées n'ayant pas un impact de Pharmacovigilance *(ex : Fabricant, Distributeur, etc.)*	1	**50**	**50**
		Activités contractualisées ayant un impact de Pharmacovigilance pouvant entrainer la notification de données de sécurité par le prestataire/partenaire *(ex : Système d'astreinte 24h/24, CRO, Gestion de l'information médicale, etc.)*	20		**1000**
PV_2	Statut du tiers	Entité non titulaire et/ou exploitante d'AMM	1	**40**	**40**
		Entité titulaire et/ou exploitante d'AMM	20		**800**
PV_3	Interactions avec les professionnels de santé et les patients	Faible proximité *(ex : Fabricant, Archive)*	1	**40**	**40**
		Proximité moyenne *(ex : Distribution)*	10		**400**
		Grande proximité *(ex : Visite Médicale, Structure de Pharmacovigilance)*	20		**800**
PV_4	Nombre de produits concernés dans les termes du contrat	1	1	**30**	**30**
		>1	20		**600**
PV_5	Visibilité, accessibilité aux coordonnées du tiers	Pas d'accès direct aux coordonnées	1	**20**	**20**
		Coordonnées présentes dans le RCP	10		**200**
		Coordonnées du tiers figurent sur le conditionnement du produit, sur la notice patient ou dans tout autre média accessible publiquement	20		**400**
PV_6	Nbre de données de sécurité transmis à l'entreprise par produit du contrat et par an *(Moyenne sur 3ans)*	< 1	1	**10**	**10**
		1< Nbre données de sécurité < 4	10		**100**
		4 < Nbre données de sécurité	20		**200**

Score final = ΣPV_X		
190 < ΣPV_X< 3800		
Score final ≤ 1140 (30%)	Risque faible	Pas de réconciliation avec partenaire
1140<Score final ≤2470 (30-65%)	Risque modéré	Réconciliation avec le partenaire
Score final >2470 (65%)	Risque élevé	Réconciliation avec le partenaire

Figure 19. Grille de cotation et pondération des facteurs de risque – Réconciliation contractuelle des données de sécurité

- *Catégorisation des prestataires et des partenaires*

La méthodologie de calcul du risque utilisée dans une analyse de risque RRF est susceptible d'introduire indifféremment des additions et/ou des multiplications comme le précise la *Product Quality Research Institute* (92).
Au cours de ce projet, chaque critère est coté individuellement, en étant multiplié par un facteur de pondération (F), permettant d'obtenir un risque.

$$\textbf{Risque PV_x} = C_{[PV_x]} * F_{[PV_x]}$$

Le risque intrinsèque à chaque prestataire et partenaire est obtenu en faisant la somme de tous les facteurs de risques caractérisés par leur risque :

$$\textbf{Risque}_{\text{Prestataire ou Partenaire}} = \Sigma \textbf{ Risque PV_x}$$

Le risque maximal théorique, pour les prestataires et partenaires est de 3800, le minimal théorique est de 190. Un consensus a été établi pour choisir deux curseurs à 30 et 65% du risque maximal théorique (%) qui délimitent alors trois niveaux de risque associés aux prestataires et partenaires en fonction de leur score obtenu selon le calcul suivant :

$$\textbf{Risque}_{\text{Prestataire ou Partenaire}} (\%) = \frac{\Sigma \text{ Risque PV_x}}{\text{Risque maximal théorique}} X\ 100$$

Au regard de cette catégorisation, nous avons orienté la décision de rédaction d'une clause de réconciliation ou non dans un souci de sécurité patient, de risque médicament associé et de robustesse du système de Pharmacovigilance. C'est pourquoi nous avons choisi de mettre en place une réconciliation périodique avec tous les prestataires ou partenaires à risque modéré ou élevé.

Tableau 12. Matrice décisionnelle – Réconciliation périodique

Risque Prestataire ou Partenaire (%)	**Risque** Prestataire ou Partenaire	**Risque de non-exhaustivité des données de sécurité**	**Décision**
≤ 30%	≤1140	Faible	Pas de réconciliation périodique
30%< % ≤ 65%	1140< x ≤ 2470	Modéré	Mise en place d'une réconciliation périodique
65% <	2470<	Elevé	Mise en place d'une réconciliation périodique

III.4.3 Impact sur les SDEA et la maîtrise des données de sécurité

La matrice décisionnelle réalisée, une première évaluation de son impact sur la révision des clauses de réconciliation précisées dans les SDEA a été menée. Lors de sa réalisation, 24 SDEA étaient en vigueur au sein de l'entreprise comprenant 4 SDEA non pilotés par le laboratoire et 20 SDEA sous la responsabilité du service Pharmacovigilance de l'entreprise.

L'application pilote de la matrice décisionnelle, sur la base des 20 SDEA, a abouti à une réduction potentielle du nombre de clauses de réconciliation au sein des SDEA estimée entre 40% et 50%. La majorité des clauses de réconciliation impliquées concerne les façonniers et les distributeurs.

Les perspectives de ce projet sont sa soumission pour évaluation et validation par une équipe pluridisciplinaire de la filiale française impliquant notamment le Responsable de Pharmacovigilance, le Responsable Qualité et le Pharmacien Responsable, ainsi que sa présentation à la maison-mère pour approbation par la QPPV. Le cas échant, la documentation couvrant les accords d'échanges de données devra donc être mise à jour.

Cette approche par le risque contribue ainsi à une meilleure maîtrise des prestataires et des partenaires par un niveau de connaissance élevé de leur impact sur le système de Pharmacovigilance de l'entreprise. Les relations contractuelles et décisions prises dans ce cadre se basent alors sur des données factuelles. Plus largement, elle contribue à une garantie d'autant plus élevée de la connaissance et de la maîtrise du profil de sécurité des médicaments exploités par le laboratoire dans un objectif de sécurité patient. Par ailleurs, dans la juste exigence assurant un niveau de garantie suffisant, elle génère une optimisation des ressources par un gain de temps et d'efficacité non négligeables pouvant alors être consacrés à d'autres activités du service de Pharmacovigilance.

Les conclusions de cette analyse seront amenées à être revues annuellement afin de s'assurer du maintien du niveau de risque de chacun des tiers soumis à un SDEA au regard des potentiels changements intervenus pendant l'année.

III.5 Apports du déploiement d'outils qualité au service du système de Pharmacovigilance

Dans une démarche qualité et d'amélioration visant à une maîtrise optimale des processus de Pharmacovigilance, l'utilisation de méthodes et d'outils qualité éprouvés et appropriés a facilité l'atteinte des objectifs recherchés.

En effet, dans un premier temps, l'approche processus et notamment l'emploi de l'outil cartographique a apporté davantage de clarté dans la compréhension et la démonstration du fonctionnement global des activités de Pharmacovigilance, de ses interfaces et de sa principale finalité qu'est la sécurité patient. Cet outil est un support de communication responsabilisant, permettant à chaque collaborateur d'identifier sa place, son rôle et missions au sein du système de Pharmacovigilance de l'entreprise et plus largement dans l'enjeu du suivi post-AMM. Aussi, la cartographie est un outil puissant d'amélioration continue permettant d'optimiser l'identification des pistes d'amélioration et de gagner progressivement en performance afin de tendre vers une atteinte optimale des objectifs.

Par la suite, l'application de la méthode de gap analysis a permis d'évaluer la conformité de la documentation du système de Pharmacovigilance et plus précisément le contenu et l'articulation entre le document spécifique local et le PSMF. En identifiant et en quantifiant les écarts, l'outil

a ainsi généré des données orientant la mise à jour du document. Cette mise à jour a légitimé le positionnement du document en tant que support de communication majeur, aux objectifs équivalents à la cartographie.

Par ailleurs, l'application de la méthode DMAIC, approche de résolution de problèmes rigoureuse, a apporté un cadre structuré et défini à la démarche, facilitant le travail en équipe. Axée sur les données, elle a permis d'évaluer objectivement l'impact des écarts de contractualisation identifiés et de mettre en lumière la nécessité de déployer une analyse de risque RRF afin de soutenir la maîtrise des prestataires et des partenaires dans l'objectif d'une collecte exhaustive des données de sécurité et d'une optimisation des ressources sur cette activité.

Ces outils qualité ont donc été des supports clés dans la démarche d'amélioration continue menée ci-dessus et ont contribué au développement d'un niveau de confiance supérieur dans le système de Pharmacovigilance de l'entreprise. Leur utilité prouvée, ils seront amenés à être davantage déployés, notamment par la mise à place d'une revue annuelle par exemple.

CONCLUSION

La Pharmacovigilance s'est construite de manière exponentielle au cours de ces dernières décennies dans un unique souci global de sécurité patient et de santé publique, composante majeure de la qualité des soins de santé. Originellement initiative éparse aux nombreuses failles, elle a su s'harmoniser, s'adapter et améliorer son fonctionnement par la compréhension qu'une utilisation sécuritaire des médicaments imposait la mise en place de systèmes performants convergeant vers une maîtrise totale du risque.

Autre que la réalisation de ses activités, son pilotage synergique par des acteurs impliqués dans la réalisation de ces objectifs est indispensable. Son système qualité associé est l'outil intégratif, support de son pilotage. En effet, son management global par des organismes publics et privés comme démontré précédemment apporte cette rigueur et cette stabilité indispensables à son efficience. Aussi, il place la communication et les échanges pro actifs comme mécanisme clé de sa performance notamment en positionnant le patient comme protagoniste majeur. En améliorant son management, ces différents acteurs renforcent davantage sa portée, précisent ses résultats et la place comme discipline sanitaire mature ayant un impact significatif sur le parcours de soin d'un patient.

Cependant, à l'heure de la mondialisation où la Pharmacovigilance est reconnue comme un discipline médicale essentielle par l'Organisation Mondiale de la Santé, elle demeure un idéal à atteindre pour des pays où l'accent est davantage mis sur la disponibilité des produits de santé que sur leurs modalités d'utilisation. Cette Pharmacovigilance à deux vitesses, nécessite le soutien des pays en difficulté par la multiplication des collaborations et des partenariats supports à sa mise en place harmonisée. L'accès aux soins est un droit fondamental, la Pharmacovigilance est l'affaire de tous.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brisard J-C, Béguin A. Effets secondaires, le scandale français. Paris, First éditions, 2016.

2. Le Parisien. Dangers du médicament anti-calvitie : gare à la pilule miracle. https://www.leparisien.fr/societe/sante/dangers-du-medicament-anti-calvitie-gare-a-la-pilule-miracle-16-12-2019-8218116.php, consulté le 21 mars 2020.

3. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. (2018). An historical overview over Pharmacovigilance. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40(4), 744-7.

4. Routledge P. (1998).150 years of pharmacovigilance. *The Lancet*, 351(9110), 1200-1.

5. Ormsby LH. (1877). The Advantages of Ether as an Anæsthetic: with a Description of a New Inhaler. *British Medical Journal*, 1(850), 451-3.

6. Wax PM. (1995). Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Annals of Internal Medecine -ACP Journals*, 122(6), 456-61.

7. FDA. 80 Years of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. https://www.fda.gov/about-fda/virtual-exhibits-fda-history/80-years-federal-food-drug-and-cosmetic-act, consulté le 6 février 2020.

8. FDA. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act, consulté le 6 février 2020.

9. FranceArchives. Santé ; Direction de la pharmacie et du médicament ; Division enregistrement des médicaments (1942-1985) https://francearchives.fr/fr/findingaid/19b9f10fcac9a5c2c6bef62f92a3c4d0cc737746, consulté le 15 mars 2020

10. Van Norman GA. (2016). Drugs and Devices: Comparison of European and U.S. Approval Processes. *JACC Basic to Translational Science*, 1(5), 399-412.

11. Vargesson N. (2015). Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Research*, 105(2), 140-56.

12. Ward SP. (1962). Thalidomide and Congenital Abnormalities. *British Medical Journal*, 2(5305), 646-7.

13. WHO. Clinical and pharmacological evaluation of drugs. https://apps.who.int/iris/handle/10665/88509, consulté le 15 juin 2020

14. Prakash B, Singh G. (2011). Pharmacovigilance: scope for the dermatologist. *Indian Journal of Dermatology*, 56(5), 490-3.

15. CE. Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. http://data.europa.eu/eli/dir/1965/65/oj/fra, consulté le 30 avril 2020.

16. ANSM. Diéthylstilbestrol et risque de complications génitales et obstétricales. https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Diethylstilbestrol-et-risque-de-complications-genitales-et-obstetricales, consulté le 30 avril 2020.

17. Tournaire M, Epelboin S, Devouche E. (2014). Histoire du diéthylstilbestrol. *Therapies*, 69(1), 101-14.

18. EMA. History of EMA. https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema, consulté le 30 avril 2020.

19. ISPE. History-pharmacoepi.org - International Society for Pharmacoepidemiology. https://www.pharmacoepi.org/about-ispe/history/, consulté le 13 août 2020.

20. ISoP. ESOP/ISoP History. https://isoponline.org/about-isop/esopisop-history/, consulté le 13 août 2020.

21. WHO. Pharmacovigilance. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/, consulté le 27 avril 2020.

22. Légifrance. Article R5121-150 - Code de la santé publique. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596752/2012-11-10 consulté le 18 septembre 2020.

23. Leem. Recherche et développement. https://www.leem.org/recherche-et-developpement, consulté le 12 août 2020.

24. Tannenbaum J, Bennett BT. (2015). Russell and Burch's 3Rs Then and Now: The Need for Clarity in Definition and Purpose. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 54(2), 120-32.

25. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. (2011). Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. *Postgraduate Medical Journal*, 123(5), 194-204.

26. ICH. ICH Official web site: ICH. https://www.ich.org/page/ctd, consulté le 11 août 2020.

27. Légifrance. Article R5121-152 - Code de la santé publique. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982/2013-10-28 consulté le 20 septembre 2020.

28. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jaïs C. (2008). Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. Les matinées de la Presse, le rendez-vous presse de l'Afssaps, 3. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf, consulté le 17 avril 2020.

29. Commission nationale de pharmacovigilance. (2008). Compte rendu de la réunion du mardi 25 mars 2008, 21. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd7be64de27e31df5c8182983443353f.pdf, consulté le 17 avril 2020

30. EMA. (2012). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems, 25.

31. CE. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/eng, consulté le 6 mai 2020.

32. Ministère des Solidarités et de la Santé. Glossaire. https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/, consulté le 20 septembre 2020.

33. CE. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/fra, consulté le 10 août.

34. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. (2017). Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Safety*, 40(10), 855-69.

35. European Commission. About the European Commission. https://ec.europa.eu/info/about-european-commission_en, consulté le 22 avril 2020.

36. European Commission. Strategy. https://ec.europa.eu/info/strategy_en, consulté le 22 avril 2020.

37. EMA. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en, consulté le 22 avril 2020.

38. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac, consulté le 22 avril 2020.

39. EMA. National competent authorities (human). https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/national-competent-authorities-human, consulté le 22 avril 2020.

40. EMA. European medicines regulatory network. https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/european-medicines-regulatory-network, consulté le 22 avril 2020.

41. CE. Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the CouncilText with EEA relevance. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj, consulté le 23 avril.

42. ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale. https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0, consulté le 23 avril 2020.

43. ANSM. Comités scientifiques permanents. https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-permanents/Comites-scientifiques-permanents/(offset)/0, consulté le 10 octobre 2020.

44. Legifrance. Code de la santé publique. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665/2020-06-04/, consulté le 10 janvier 2020.

45. Legifrance. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025053440/, consulté le 11 juillet 2020.

46. Légifrance. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026592596/, consulté le 11 juillet 2020.

47. ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance/(offset)/1, consulté le 11 juillet 2020.

48. Légifrance. Article R5124-2 - Code de la santé publique. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033857013/2017-01-12, consulté le 12 juillet 2020.

49. CE. Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. http://data.europa.eu/eli/dir/2010/84/oj/fra, consulté le 17 juillet 2020.

50. Légifrance. Article R5124-36 - Code de la santé publique. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026903068/2016-05-01, consulté le 17 juillet 2020.

51. Légifrance. Article R5121-164 - Code de la santé publique. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596834/2012-11-10, consulté le 17 juillet 2020.

52. Leem. Responsable de pharmacovigilance. https://www.leem.org/referentiels-metiers/responsable-de-pharmacovigilance, consulté le 17 juillet 2020.

53. ISO. ISO/IEC Guide 51:2014(en), Safety aspects — Guidelines for their inclusion in standards. https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-iec:guide:51:ed-3:v1:en, consulté le 18 juillet 2020.

54. CE. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (Text with EEA relevance). http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj/eng, consulté le 18 juillet 2020.

55. EMA. (2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I - Definitions (Rev 4), 33.

56. Jalali RK. Risk Management in Pharmacovigilance. In: Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128021033000316, consulté le 18 juillet 2020.

57. EMA. (2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2), 144.

58. EMA. (2013). ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide, 137.

59. MedDRA. Support Documentation. https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french, consulté le 18 août 2020.

60. UMC. WHODrug Global. https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio/whodrug-global/, consulté le 18 août 2020.

61. EMA. (2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IX – Signal management (Rev 1), 25.

62. CE. Règlement d'exécution (UE) no 520/2012 de la Commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32012R0520, consulté le 18 août 2020.

63. EMA. (2018). Questions & answers on signal management (Rev 3), 10.

64. CIOMS Working Group IV. (1997). Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals, Report of CIOMS Working Group IV. *Chemistry International*, 21(2), 48-49.

65. Louët AL-L. Détection du signal et fouille de données en pharmacovigilance. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Detection_du_signal_et_fouille_de_deonnées_en_pharmacovigilance.pdf, consulté le 18 août 2020.

66. EMA. Signal management. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management, consulté le 19 août 2020.

67. CE. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal productsText with EEA relevance. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32010R1235, consulté le 18 août 2020.

68. CE. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use Text with EEA relevance. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0084, consulté le 18 août 2020.

69. EMA. (2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1), 68.

70. EMA. (2013). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex II – Templates: Cover page of Periodic Safety Update Report (PSUR) (Rev 1), 2.

71. S F, M FP, Mr L, A C. (2010). Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety? *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66(8), 785-90.

72. Vermeer NS, Duijnhoven RG, Straus SMJM, Mantel-Teeuwisse AK, Arlett PR, Egberts ACG, et al. (2014). Risk management plans as a tool for proactive pharmacovigilance: a cohort study of newly approved drugs in Europe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 96(6), 723-31.

73. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2), 36.

74. EMA. Risk-management plans. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pharmacovigilance/risk-management/risk-management-plans, consulté le 24 août 2020.

75. ISO. ISO 9001:2015. https://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/data/standard/06/20/62085.html, consulté le 24 août 2020.

76. EMA. (2015). ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system, 20.

77. Larouche V, Delorme F. (1972) Satisfaction au travail : reformulation théorique. *Industrial Relations : A Journal of Economy and Society*, (4), 567-602.

78. Brandenburg H, Wojtyna J-P. (2006). L'approche processus, mode d'emploi. Editions Eyrolles, 2006.

79. iSixSigma. SIPOC Diagram. https://www.isixsigma.com/tools-templates/sipoc-copis/sipoc-diagram/, consulté le 24 août 2020.

80. Taylor MJ, McNicholas C, Nicolay C, Darzi A, Bell D, Reed JE. (2014). Systematic review of the application of the plan–do–study–act method to improve quality in healthcare. *BMJ Quality and Safety*, 23(4), 290-8.

81. FDA. Affairs O of R. Corrective and Preventive Actions (CAPA). https://www.fda.gov/corrective-and-preventive-actions-capa, consulté le 24 août 2020.

82. Adams CW, Gupta P, Wilson CE. Six Sigma Deployment. Butterworth-Heinemann, 2003.

83. Jackson TL. Implementing a Lean Management System. CRC Press,1996.

84. Touzet I. Lean management et six sigma ou comment concilier amélioration de la qualité et performance industrielle (application des méthodes SMED et AMDEC au conditionnement pharmaceutique). Th D Pharm, Rouen, 2006.

85. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module II – Pharmacovigilance system master file (Rev 2), 20.

86. Leem. Comment améliorer la sécurité du médicament ? Propositions du Leem. https://docplayer.fr/341341-Comment-ameliorer-la-securite-du-medicament-propositions-du-leem.html, consulté le 26 août 2020.

87. ProjectManagement.com. Gap Analysis. https://www.projectmanagement.com/wikis/233055/Gap-Analysis, consulté le 8 septembre.

88. De Mast J, Lokkerbol J. (2012). An analysis of the Six Sigma DMAIC method from the perspective of problem solving. *International Journal of Production Economics*, 139(2), 604-14.

89. Chosalland F. Démarche d'amélioration continue appliquée à la gestion des CAPA d'un site exploitant. Th D Pharm, Lyon 1, 2016.

90. ISO. ISO 31000 :2018. https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/06/56/65694.html, consulté le 19 septembre 2020.

91. EMA. (2015). ICH guideline Q9 on quality risk management, 20.

92. PQRI. Manufacturing Technology Committee – Risk Management Working Group Risk Management Training Guides Hazard & Operability Analysis (HAZOP). https://www.academia.edu/7666542/Manufacturing_Technology_Committee_Risk_Management_Working_Group_Risk_Management_Training_Guides_Hazard_and_Operability_Analysis_HAZOP, consulté le 19 septembre 2020.

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

PAPIN Marine

Amélioration du Système Qualité de la Pharmacovigilance, maîtrise de la sécurité du patient

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 100 p.

RESUME

L'OMS définit la Pharmacovigilance comme « la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ». Un système de Pharmacovigilance efficace nécessite la participation active d'un ensemble d'acteurs responsables que sont les autorités réglementaires, les firmes pharmaceutiques, les établissements et les professionnels de santé, ainsi que les patients. Bien que les perspectives de l'industrie pharmaceutique et des autorités de santé soient différentes, elles travaillent en étroite collaboration, dans une démarche rigoureuse et transparente, s'inscrivant dans une volonté déontologique commune d'accroître la qualité technique et éthique de la prise en charge médicamenteuse. En février 2018, en vue de renforcer le système de surveillance post-AMM et adapter la pratique européenne aux spécificités nationales, l'ANSM a actualisé les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. La notion de système qualité y est abordée se référant notamment au module I des GVP. Ce dernier définit le système qualité de la Pharmacovigilance comme l'ensemble des caractéristiques censées produire, en fonction de la probabilité estimée, des effets correspondant aux objectifs de la Pharmacovigilance. L'évaluation de l'efficacité et de la conformité de ce système grâce à des outils qualité permet de déterminer et de sélectionner les besoins ou les opportunités de réduction et de prévention des risques de manière continue et structurée afin de garantir l'efficience et l'efficacité des processus de Pharmacovigilance sur le long terme. Deux projets d'amélioration continue ont été développés dans cette thèse. L'un concernant le pilotage des activités de Pharmacovigilance via notamment sa documentation et le Pharmacovigilance System Master File lié au document spécifique locale. L'autre en termes de contractualisation et de SDEA. Les outils qualité ont été des supports clés dans la démarche d'amélioration continue menée et ont contribués au développement d'un niveau de confiance supérieur dans le système de Pharmacovigilance de l'entreprise et plus largement, à une garantie d'autant plus élevée de la sécurité patient.

MOTS CLES : Pharmacovigilance – Système Qualité – Amélioration – Sécurité

JURY

Président du jury :

Mr VÉRITÉ Philippe, Professeur des Universités

Membres du jury :

Mme SKIBA Malika, Enseignant-Chercheur

Mme VINCENTI Béatrice, Pharmacien Responsable

Mme WITTMANN Anne-Claire, Pharmacien Responsable Qualité et DMOS

DATE DE SOUTENANCE : 26 Octobre 2020