

Comment mettre en place un système de pharmacovigilance pour les produits vétérinaires



Organisation mondiale
de la santé animale
Fondée en tant qu'OIE

Référence exigée : Organisation mondiale de la santé animale (OMSA) (2022). – *Comment mettre en place un système de pharmacovigilance pour les produits vétérinaires*. Paris, 2^e édition, 32 pages. <https://doi.org/10.20506/pharma.3337>. Licence : CC BY-SA 3.0 IGO.

Les désignations employées ainsi que la présentation des éléments de la présente publication ne reflètent aucune prise de position de l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA) quant au statut juridique ou de développement de quelque pays, territoire, ville ou région que ce soit, à ses autorités, aux délimitations de son territoire ou au tracé de ses frontières. La mention d'entreprises spécifiques ou de produits manufacturés, qu'ils aient ou non fait l'objet d'un brevet, n'implique pas qu'ils aient été validés ou recommandés par l'OMSA de préférence à d'autres de nature similaire qui ne sont pas mentionnés.

La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation de ces éléments incombe au lecteur et l'OMSA ne peut, en aucune façon, être tenue responsable des dommages pouvant résulter de cette interprétation ou utilisation. Les opinions exprimées dans ce document d'information sont celles du ou des auteurs et ne reflètent pas nécessairement les avis ni la politique de l'OMSA.

© OMSA, 2022

Certains droits réservés. Ce travail est mis à disposition dans le cadre de la licence Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 IGO (Partage dans les mêmes conditions [CC BY-SA 3.0 IGO]; <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/igo/legalcode>). Aux termes de cette licence, cette œuvre peut être copiée, partagée et adaptée pour autant qu'elle soit correctement citée. Dans les utilisations de cette œuvre, rien ne doit laisser penser que l'OMSA soutient une organisation, un produit ou une prestation donnés. L'utilisation du logo de l'OMSA n'est pas autorisée. Si cette œuvre est adaptée, l'adaptation devra faire l'objet d'une licence similaire ou équivalente à la licence Creative Commons. Si une traduction de cette œuvre est réalisée, l'avertissement suivant devra figurer dans la traduction, avec la référence requise : « La présente traduction n'a pas été réalisée par l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA). L'OMSA n'est pas responsable du contenu ni de l'exactitude de la traduction. Seule l'édition originale en anglais fait foi. »

Les différends venant à se produire dans le cadre de cette licence et qui ne peuvent être réglés à l'amiable devront être résolus par le biais d'une médiation et d'un arbitrage, comme décrit à l'article 8 de cette licence, sauf indication contraire. Les règles de médiation applicables sont celles de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (<https://www.wipo.int/amc/fr/mediation/rules/index.html>) et tout arbitrage se fera conformément aux Règlements d'arbitrage de la Commission des Nations Unies pour le droit commercial international (CNUDCI).

Éléments attribués à une tierce partie. Il appartient aux utilisateurs souhaitant réutiliser les éléments de cette œuvre attribués à une tierce partie, tels que tableaux, figures ou images, de déterminer si une autorisation est nécessaire pour cette réutilisation et d'obtenir l'autorisation requise auprès du détenteur des droits d'auteur. Les risques de plaintes résultant de l'atteinte aux droits d'auteur attachés à tout élément constitutif de cette œuvre appartenant à une tierce partie seront intégralement supportés par l'utilisateur.

Ventes, droits et octrois de licences. Les documents d'information de l'OMSA sont disponibles sur le site web de l'OMSA (www.woah.org) et peuvent être achetés sur <https://www.woah.org/fr/ebookshop/>.

Photo de couverture: © OMSA/Hope Kameta

Table des matières

1. Introduction	4
2. Pharmacovigilance vétérinaire – rôles et responsabilités	6
3. Définir le champ d'application de la pharmacovigilance	7
4. Rédaction d'une législation nationale appropriée et de lignes directrices complémentaires	9
5. Mise en place d'un système de pharmacovigilance	11
6. Comment promouvoir la pharmacovigilance et encourager la notification	14
7. Soumission, réception et traitement des déclarations spontanées	16
8. Comment enregistrer les données	18
9. Comment stocker et archiver les données de pharmacovigilance	19
10. Rapports de synthèse périodiques normalisés (RSP)	20
11. Comment analyser les données cumulées	23
12. Gestion des risques et mesures réglementaires de suivi	25
13. Quels résultats communiquer et comment procéder	26
14. Inspections et garantie de conformité	27
Sigles	28
Définitions	29
Documents de référence	30
Annexe : Formulaire de déclaration d'une suspicion d'effet indésirable de médicament vétérinaire	31

Liens avec les normes internationales de l'OMSA

L'OMSA a également abordé la pharmacovigilance sous l'angle de l'usage responsable et prudent des agents antimicrobiens en médecine vétérinaire (*Code sanitaire pour les animaux terrestres*, article 6.2.5, et *Code sanitaire pour les animaux aquatiques*, article 6.2.3). Les textes correspondants ont été compilés dans une brochure pratique, disponible à l'adresse suivante: <https://www.woah.org/fr/document/book-amr-fra-fnl-lr/>

En ce qui concerne la surveillance du marché des vaccins, la terminologie de la «vaccinovigilance» a été introduite dans le *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres*, chapitre 1.1.8, disponible à l'adresse suivante: https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/1.1.8_VACCINE_PRODUCTION_FR.pdf

1. Introduction

Le but poursuivi par ce manuel est de fournir aux autorités nationales compétentes (ANC)¹ les informations nécessaires à la création et au fonctionnement d'un système national de pharmacovigilance pour les médicaments vétérinaires (MV, inclut les produits pharmaceutiques et les vaccins). Pour commencer, nous répondrons à trois questions fondamentales.

Qu'est-ce-que la pharmacovigilance ?

La pharmacovigilance est l'ensemble des activités liées à la collecte et à l'analyse d'information pour détecter et prévenir les effets secondaires ou indésirables liés à l'usage des médicaments². Le champ d'application de la pharmacovigilance vétérinaire porte principalement sur la sûreté et l'efficacité des médicaments pour l'animal et leur innocuité pour l'homme.

Pourquoi la pharmacovigilance est-elle importante ?

Il est important de veiller en permanence à ce que les médicaments mis à la disposition du public après avoir passé les étapes d'élaboration et d'enregistrement/validation demeurent qualitatifs, sûrs et efficaces. Les informations recueillies grâce aux systèmes de pharmacovigilance permettent une évaluation continue du rapport bénéfice/risque du MV pour l'utilisateur tout au long du cycle de vie du médicament. Cette approche bénéfice/risque est étayée par l'existence de systèmes de pharmacovigilance fiables permettant d'analyser les données relatives à la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit.

Pourquoi l'harmonisation internationale de la terminologie et des formulaires de déclaration est-elle importante ?

- L'un des principaux avantages de travailler selon des normes harmonisées au niveau international est l'alignement des systèmes de déclaration locaux sur le système mondial de pharmacovigilance; cela permet de mettre les données en commun et se traduit par une meilleure détection des risques éventuels.
- Cette harmonisation est particulièrement importante car un même MV peut être commercialisé dans de nombreux pays; par conséquent, il est essentiel de

mettre en commun et partager, à la fois au sein de l'entreprise qui le commercialise et entre les pays où il est commercialisé, les données résultant de la surveillance sanitaire de ce produit.

- S'aligner sur un système international harmonisé est plus rentable et plus rapidement applicable que la création d'un système national autonome et isolé. Un système de surveillance harmonisé permet également aux autorités de coopérer plus facilement et plus rapidement, voire de répartir la charge de travail entre elles si elles le souhaitent.
- L'existence d'un ensemble de normes internationales harmonisées améliore la conformité réglementaire en allégeant la charge administrative, en évitant, par exemple, la duplication des tâches ou la nécessité de reformater les données.
- Une telle harmonisation est importante pour faire bon usage des ressources des autorités compétentes et des entreprises. Cela permet de consacrer les ressources allouées, limitées, à des activités qui contribuent à l'innocuité et à l'efficacité des produits, au bénéfice de la santé animale et de la sécurité des utilisateurs.
- L'harmonisation internationale favorise une plus grande disponibilité de médicaments de bonne qualité à un prix abordable.
- Les normes internationales harmonisées sur la pharmacovigilance vétérinaire sont fournies par le VICH et le VeDDRA (voir Sigles p. 28).

Termes couramment utilisés

Ces définitions se trouvent dans la ligne directrice 24 (GL24) du VICH.

- 1. Médicament vétérinaire (MV).** Un MV est un médicament dont les indications approuvées ont un effet préventif, thérapeutique ou diagnostique, ou qui modifient les fonctions physiologiques s'il est administré ou appliqué à un animal. Le terme s'applique aux produits thérapeutiques, biologiques, diagnostiques et modificateurs de la fonction physiologique.
- 2. Événement indésirable (EI).** Un EI est toute observation chez les animaux, qu'elle soit ou non considérée comme étant liée au produit, qui est défavorable et non intentionnelle et qui survient après l'utilisation d'un MV (utilisations conformes ou non à la notice). Sont inclus les incidents liés à une suspicion de manque d'efficacité par rapport à l'efficacité escomptée d'après l'étiquetage agréé ou à des réactions nocives chez l'humain après une exposition à un ou plusieurs MV(s).

¹ L'Autorité nationale compétente est également connue sous la dénomination d'autorité de régulation ou d'organisme régulateur, selon la structure de l'administration publique.

² Ceci est une version simplifiée de la définition du champ d'application fournie par la ligne directrice GL24 du VICH; des définitions supplémentaires sont fournies à la page 29.

- 3. Événement indésirable grave.** Un EI grave est un EI qui entraîne la mort, qui est susceptible de mettre la vie en danger, ou qui provoque un handicap ou une incapacité persistante ou importante, ou une anomalie congénitale ou un problème à la naissance. Dans le cas des animaux gérés et traités collectivement, seule sera considérée comme «EI grave» l'incidence accrue de ces événements indésirables graves (tels que définis ci-dessus) avec un dépassement des taux normalement prévus dans le groupe en question.
- 4. Événement indésirable non escompté.** Un EI non escompté est un EI dont la nature, la gravité ou l'issue ne correspondent pas à l'étiquetage ou aux documents validés décrivant les EI escomptés.
- 5. Rapport (ou déclaration) d'événement indésirable (REI).** Un REI est un communiqué qui émane directement d'un déclarant initial identifiable et qui comprend au minimum les éléments suivants: identification du déclarant, identification de l'animal/des animaux ou de l'humain/des humains objet(s) du rapport, identification du MV, et un ou plusieurs EI. Il convient de constituer un REI pour chaque animal ou être humain ou groupe médicalement pertinent présentant des signes cliniques similaires.
- 6. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM).** Le TAMM est l'entreprise qui, selon l'Autorité de régulation, est chargée de la pharmacovigilance du MV.
- 7. Autorité de régulation ou Autorité nationale compétente (ANC).** L'Autorité de régulation est l'autorité nationale ou régionale qui est, selon la législation, chargée de la délivrance, de l'ajustement ou du retrait des autorisations de mise sur le marché et des activités de pharmacovigilance.
- 8. Rapport de synthèse (ou de mise à jour) périodique (RSP).** Il s'agit d'un document adressé à l'ANC à intervalles prédéfinis pour concourir à la continuité de la commercialisation du MV et à l'exactitude de l'étiquetage agréé; il comprend une analyse de tous les REI reçus dans l'intervalle.

2. Pharmacovigilance vétérinaire – rôles et responsabilités

La pharmacovigilance vétérinaire implique la collaboration de multiples intervenants: l'Autorité nationale compétente (ANC), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM), les vétérinaires, les propriétaires d'animaux, les laboratoires de diagnostic, les chercheurs, etc. Chacun de ces acteurs participe au fonctionnement d'un système de pharmacovigilance vétérinaire efficace et sensible:

- Efficace, afin de réduire les coûts inutiles pour les ANC et les TAMM, en facilitant notamment le signalement des cas de pharmacovigilance par les vétérinaires, les propriétaires d'animaux et autres.
- Sensible, afin que les risques auparavant inconnus puissent être détectés, évalués et que des mesures appropriées d'atténuation des risques puissent être mises en place (telles que la mise à jour de la notice d'un produit).

Les responsabilités de l'ANC, du TAMM et des vétérinaires doivent être définies par l'ANC. Le rôle de ces intervenants, ainsi que des propriétaires d'animaux, est décrit ci-dessous.

Rôle de l'Autorité nationale compétente (ANC)

- L'ANC a pour responsabilité générale d'élaborer et de mettre en œuvre une législation nationale appropriée, une réglementation pour favoriser son application, et des directives complémentaires afin d'assurer le bon fonctionnement d'un système national de pharmacovigilance (voir précisions au chapitre 4).
- Idéalement, l'ANC devrait également collaborer avec d'autres ANC de la région et avec des organismes mondiaux (par le biais d'activités telles que le VICH) afin de partager les bonnes pratiques et de bénéficier de l'expérience acquise dans d'autres territoires et d'améliorer ainsi son propre système de pharmacovigilance.
- L'ANC devrait également travailler en collaboration avec les universités et autres organismes afin d'assurer l'inclusion de modules de formation en

pharmacovigilance dans l'enseignement de base et la formation continue des vétérinaires et, si possible, d'autres intervenants comme les éleveurs, les pharmaciens et les para-professionnels vétérinaires. Elle devrait également travailler avec l'organisme national d'inscription à l'Ordre vétérinaire afin de s'assurer que les responsabilités des vétérinaires en matière de pharmacovigilance soient prévues dans l'éthique professionnelle.

- L'ANC doit établir des procédures et des protocoles de collaboration au sein de son organisation, voire avec des instituts collaborateurs externes, selon le champ et le cadre d'application du système de pharmacovigilance mis en place.

Rôle du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) ou de son représentant légal

- Le TAMM est tenu de se soumettre aux lois, réglementations et directives locales en matière de pharmacovigilance et de notifier les cas dans un délai approprié (voir précisions au chapitre 4).
- Le TAMM doit disposer d'un processus d'identification et d'enregistrement des cas de pharmacovigilance rapportés conforme à la législation locale et à la législation non locale.

Rôle du vétérinaire

- Le vétérinaire est l'acteur en première ligne en matière de pharmacovigilance. Il a la responsabilité *éthique* de reconnaître les éventuels problèmes de pharmacovigilance et de les signaler au TAMM (qui les signalera à l'ANC) et/ou à l'ANC.

Rôle des propriétaires d'animaux

- Les propriétaires d'animaux ont la responsabilité *éthique* de signaler à leur vétérinaire, au TAMM ou à l'ANC tout événement indésirable lié à l'emploi d'un MV, de faire examiner leurs animaux et d'appliquer les traitements recommandés et de faciliter le suivi permanent des MV autorisés disponibles sur le marché.

3. Définir le champ d'application de la pharmacovigilance

Il est important de définir prioritairement quels objectifs le système de pharmacovigilance vise à atteindre et comment les ressources nécessaires aux systèmes et processus de pharmacovigilance seront pourvues. L'ambition et le champ d'application du système de pharmacovigilance dépendront des ressources disponibles et, inversement, ces ressources devront être pourvues pour correspondre au champ d'application envisagé. Des ressources adéquates sont nécessaires pour gérer les systèmes de pharmacovigilance correspondants au niveau de l'ANC et du TMM. Les ressources peuvent prendre la forme d'outils informatiques, de personnel ou de budget alloué (financement).

La définition des ressources tiendra compte du nombre de déclarations d'événements indésirables attendues. Ce nombre dépendra de plusieurs facteurs, notamment de la quantité, du volume et de l'accessibilité des produits sur le marché, de la culture locale en matière de déclaration en général et des antécédents en matière de déclaration de pharmacovigilance en particulier.

La définition du champ d'application du système de pharmacovigilance tiendra compte des points suivants :

Quels produits sont concernés ?

Le système de pharmacovigilance se concentrera sur les médicaments vétérinaires (tels que définis dans chaque juridiction nationale); le fait d'inclure un autre type de produit peut nécessiter un formulaire de déclaration additionnel adapté à ce type de produit, or ce cas serait peut-être mieux traité en recourant à un système distinct.

Quels événements indésirables sont concernés ?

En plus des effets indésirables apparus chez l'animal traité ou chez l'utilisateur exposé, le champ d'application pourra englober d'autres incidents liés à l'utilisation du produit, tels que le manque d'efficacité au regard de l'efficacité escomptée, le dépassement de la limite maximale de résidus, des problèmes environnementaux ou encore une suspicion de transmission d'agents étrangers (pour les vaccins).

À quel moment déclarer les événements indésirables ?

Examiner l'opportunité d'envoyer (a) une déclaration immédiate d'événement indésirable ou (b) des rapports de synthèse périodiques. Le terme «grave», tel qu'il est défini dans la ligne directrice 24 du VICH (VICH GL24), peut être utilisé pour définir les événements indésirables qui nécessitent une déclaration immédiate. Tous les autres événements

indésirables peuvent être signalés dans un rapport périodique. Les deux types de rapports sont présentés plus loin.

Note: Certaines autorités sont en train d'abandonner la déclaration immédiate et les rapports de synthèse périodiques au profit d'un système où tous les rapports sont envoyés dans les mêmes délais et où il n'y a pas de rapports périodiques. Tous les rapports sont saisis dans une base de données commune (dans un délai de 30 jours, par exemple) et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra analyser périodiquement cette base de données afin d'y détecter les «signaux» et les tendances.

Quel modèle de rapport utiliser ?

Il est fortement souhaitable que les ANC et les entreprises utilisent des formulaires de déclaration harmonisés au niveau mondial et cela comporte de nombreux avantages car les données peuvent être échangées et partagées au niveau régional ou mondial pour améliorer la surveillance de la sécurité sanitaire et la détection de signaux, tout en allégeant une charge administrative sans valeur ajoutée. Un exemple de formulaire de déclaration des événements indésirables figure en annexe.

Faut-il inclure les rapports d'autres pays («non locaux») ?

On évitera, dans un premier temps, d'exiger des REI de la part de «pays non locaux» (c'est-à-dire de n'importe quel pays du reste du monde), et ce jusqu'à ce que le système local de pharmacovigilance soit établi et fonctionne efficacement. En effet :

- Les rapports des pays «non locaux» donnent lieu à la réception de milliers de cas et de mises à jour par an.
- Ces rapports détournent l'attention des dossiers locaux de pharmacovigilance (qui devraient être considérés comme les plus importants), car la base de données locale est susceptible d'être submergée par des données de pharmacovigilance de pays «non locaux» qui peuvent ne pas être pertinentes localement.
- La prise en compte du grand nombre de dossiers provenant des pays «non locaux» nécessite la mise en place d'un système de pharmacovigilance plus sophistiqué (par rapport au système nécessaire initialement pour les dossiers locaux) afin de traiter ces informations utilement. D'importantes ressources humaines et informatiques sont nécessaires, ce qui peut détourner les ressources initialement imputées à la promotion et à la construction d'une culture locale de pharmacovigilance et offrir un faible retour sur investissement dans un premier temps.

Si des rapports de pays «non locaux» sont demandés, ils devront être fournis en anglais, car la multiplication des traductions d'une même information dans des langues différentes

risque de donner lieu à des versions différentes d'un même dossier en raison des différences d'interprétation au cours du processus de traduction. Plutôt que de demander des rapports au cas par cas de la part des pays «non locaux», l'approche consistera à demander à l'entreprise de fournir le résumé déjà rédigé du rapport de synthèse périodique (sans les tableaux répertoriant les cas et où figure un cas par ligne [«*line listings*»]).

Dès que l'ANC dispose d'un système de pharmacovigilance bien établi, elle peut souhaiter mettre en œuvre le signalement des cas des pays «non locaux». Cela lui permet d'avoir une vue d'ensemble des informations de pharmacovigilance du monde entier concernant les produits enregistrés dans son pays et cela peut l'aider à prendre des décisions argumentées concernant l'emploi continuellement non nocif des produits relevant de sa compétence. Cependant, dans la pratique, cela nécessite des bases de données et des systèmes informatiques conformes au VICH car cela implique un (très) grand nombre de cas – plusieurs dizaines de milliers par an.

Quelle doit être la fréquence des rapports de synthèse périodiques (RSP)?

La fréquence recommandée pour les RSP est indiquée dans la ligne directrice 29 du VICH (VICH GL29). Cette fréquence devra être adaptée à chaque type de produit, en fonction du profil de risque du produit. Par exemple, le produit a-t-il un long historique d'innocuité, quel est son profil bénéfique/risque (par ex. profil de toxicité, voie d'administration), à quelle fréquence est-il utilisé (niveau potentiel d'exposition)? Pour les produits bien établis dont le profil d'innocuité est connu, l'exigence de RSP de la part du TAMM peut être

portée à des intervalles plus longs (par exemple, jusqu'à 10 ans). Lorsque des RSP sont requis, la charge administrative pourra être réduite en harmonisant les intervalles au niveau international, par exemple en fonction de la date de naissance internationale du produit (voir chapitre 10 pour plus de précisions).

Ces facteurs déterminent les besoins en ressources informatiques et en personnel. La mise en place d'une feuille de route des activités de pharmacovigilance avec un objectif final clair est bénéfique pour permettre la mobilisation des ressources dans les bons domaines (en particulier ceux identifiés aux chapitres 7 à 11).

Il faudra également tenir compte du TAMM. La plupart des grandes entreprises de santé animale disposent des ressources nécessaires pour répondre aux exigences internationales en matière de pharmacovigilance, mais certaines entreprises locales ne disposent pas des mêmes ressources. Si les exigences en matière de pharmacovigilance ne tiennent pas compte de ce fait, il y aura des disparités dans ce que l'ANC reçoit des TAMM. Une certaine souplesse s'impose, à condition qu'une norme minimale soit respectée (voir page 16 «Contenu standard d'un rapport d'événement indésirable») car les entreprises internationales ne souhaiteront pas reformater leurs rapports de pharmacovigilance pour répondre à une multitude d'exigences locales.

L'objectif est d'assurer une surveillance mondiale et des conditions de concurrence équitables entre les produits lors de l'évaluation du profil bénéfique/risque des différents MV.

4. Rédaction d'une législation nationale appropriée et de lignes directrices complémentaires

Il est important qu'un cadre juridique approprié existe au niveau national pour soutenir les activités de pharmacovigilance vétérinaire. Une base juridique est nécessaire pour garantir que l'autorité de régulation ait la capacité juridique de prendre et d'appliquer des mesures réglementaires, telles que la mise à jour de la notice d'un produit ou la suspension ou le retrait d'une autorisation de mise sur le marché. En outre, la législation devra apporter une clarté juridique sur les responsabilités fondamentales de chaque acteur (autorités de régulation, TAMM, vétérinaires, etc.).

Une décision clé concerne la détermination du niveau de détail à inclure dans la législation principale et du niveau de détail à reporter au niveau des lignes directrices complémentaires. La recommandation est que la législation principale soit maintenue à un niveau élevé et suffisamment souple pour qu'elle n'ait pas besoin d'être modifiée à mesure que la pharmacovigilance vétérinaire se développe dans un pays. Bien que les détails nécessaires soient importants, s'ils figurent dans la législation primaire, ils peuvent s'avérer restrictifs à l'avenir, à mesure que le système de pharmacovigilance vétérinaire devient plus mature. Les détails devront être décrits dans des lignes directrices complémentaires, qui sont plus faciles à mettre à jour, afin que le système puisse s'adapter au fil du temps à l'expérience acquise et aux conditions changeantes.

Législation

La législation devra établir un cadre juridique applicable à un niveau élevé. Par exemple :

- Définir le champ d'application du système de pharmacovigilance (voir chapitre 3) et se référer aux orientations supplémentaires qui pourraient être élaborées pour fournir les détails nécessaires à la mise en œuvre de la législation.
- Définir les responsabilités de l'ANC (voir chapitre 2), notamment, mais sans se limiter à cette liste :
 - mettre en place le système et la base de données de pharmacovigilance et en assurer la maintenance,
 - disposer d'un personnel dûment formé,
 - exigence d'enregistrer les cas dans la base de données,
 - exigence d'identifier les risques et de mettre en place des activités de gestion des risques, y compris des interventions réglementaires appropriées,
 - communiquer avec les TAMM pour promouvoir la pharmacovigilance,
 - mener des inspections des systèmes de pharmacovigilance des TAMM (s'il y a lieu).
- Définir les responsabilités du TAMM, notamment, mais sans se limiter à cette liste :
 - exigence de mettre en place un système de pharmacovigilance et d'en assurer la maintenance,
 - disposer d'un personnel dûment formé,
 - déclaration en temps opportun des événements indésirables à l'ANC, y compris la notification immédiate des problèmes urgents (qui ont un impact sur la balance bénéfice/risque du produit),
 - évaluer périodiquement les données dans leur globalité (par ex. par le biais des RSP ou d'un système de détection et de gestion des signaux), le cas échéant,
 - désigner une personne responsable de la pharmacovigilance,
 - communication avec les vétérinaires et les propriétaires d'animaux.
- Les responsabilités de tous les autres organismes qui sont des éléments clés du système local de pharmacovigilance devront également être définies dans la législation (par exemple, le vétérinaire, qui a une forte responsabilité éthique dans la déclaration des événements indésirables).

Lignes directrices

Les lignes directrices fournissent les détails supplémentaires nécessaires à la mise en œuvre et au fonctionnement du système de pharmacovigilance. Par exemple, les lignes directrices devront :

- Se référer à la législation en matière de pharmacovigilance comme base juridique.
- Donner des orientations sur les activités de l'ANC, par exemple :
 - Gestion des dossiers d'événements indésirables : délais de traitement, procédures de réception et de classement, stockage et archivage, et échange d'informations (par exemple, les dossiers d'événements indésirables transmis directement à l'ANC seront-ils envoyés au TAMM, pour que ce dernier dispose également de l'ensemble des données)? Un retour d'information sera-t-il fourni aux notificateurs?
 - Évaluation des cas : comment les cas seront-ils évalués?
 - Communication avec le TAMM : échéanciers, méthodes, obligations.
 - Enquête sur les problèmes identifiés et mesures consécutives de gestion des risques, telles que l'amélioration du libellé des rubriques «Précautions d'emploi» et «Contre-indications».

- Mener des inspections des systèmes de pharmacovigilance du TMM (s'il y a lieu).
- Fournir des lignes directrices à l'intention des titulaires d'autorisations de mise sur le marché:
 - Précisions concernant les exigences relatives au système de pharmacovigilance du TMM.
 - Précisions concernant les attentes en termes de formation du personnel du TMM et de fréquence de la formation continue.
 - Précisions concernant le mode de notification des événements indésirables, par exemple le formulaire à utiliser, les termes normalisés et les listes de sélection, les délais de notification (le cas échéant, les critères permettant de définir un cas qui relève d'un signalement urgent; le cas échéant, précisions sur la manière de collecter et de traiter les rapports des autres pays).
 - Le cas échéant, des précisions sur les exigences relatives à l'analyse des données cumulées (par exemple, rapports de synthèse périodiques pour les cas non urgents, ou la détection de signaux dans la base de données de l'entreprise) et recommandations pour des actions d'atténuation des risques.
 - Comment communiquer avec l'ANC et les autres parties prenantes.
- Fournir des lignes directrices pour tout autre organisme ou acteur mentionné dans la législation principale.

Lors de l'élaboration d'un cadre législatif et de lignes directrices en matière de pharmacovigilance, il est important de consulter les parties prenantes qui doivent pouvoir mettre en œuvre et comprendre les exigences (entreprises et vétérinaires). Il s'agit là d'un élément important de sensibilisation et d'obtention de leur soutien, qui facilitera la mise en œuvre harmonieuse des nouveaux systèmes.

5. Mise en place d'un système de pharmacovigilance

L'approche à suivre est résumée ci-dessous :

- Définir la portée prévue du système et les ressources nécessaires (voir chapitre 3).
- Obtenir le financement nécessaire et le modèle de financement permanent.
- Rédiger le cadre législatif (éviter d'introduire des détails dans la législation; garder les détails pour les notes d'orientation pour la mise en œuvre) (voir chapitre 4).
- Planifier le système de pharmacovigilance au sein de l'agence ou de l'autorité réglementaire: définir les responsabilités et qui fait quoi.
- Veiller à ce que des ressources adéquates soient allouées.
- Définir les responsabilités et les obligations des entreprises.
- Consulter les intervenants (TAMM et vétérinaires) au sujet de l'ébauche des plans, des exigences et des documents.
- Établir la documentation et les systèmes nécessaires, y compris la normalisation des formulaires, de la terminologie et de la langue (l'alignement international est important).

Utiliser une approche progressive

Commencer par un système national relativement simple. La portée et la complexité du système peuvent être élargies ultérieurement une fois l'expérience et les connaissances acquises, ou être adaptées à l'évolution des besoins et du financement. Par exemple, il faut commencer par les événements indésirables qui surviennent dans le pays avec des MV réglementés. Tenir également compte du nombre de rapports d'événements indésirables attendus du terrain. Évaluer l'ampleur prévue du système de pharmacovigilance – en fonction du nombre de MV autorisés sur le marché et des ventes prévues, des attitudes à l'égard des événements indésirables ou d'autres facteurs du marché –, afin de l'adapter aux besoins nationaux et aux ressources nationales (il est peu utile de recueillir des milliers de dossiers lorsqu'on ne dispose pas des ressources nécessaires pour les traiter; si vous en recevez des milliers, évaluer comment hiérarchiser les cas prioritaires). Le fait de tenir compte de l'ampleur prévisible aidera à estimer le nombre de rapports d'événements indésirables que vous pouvez vous attendre à recevoir, et comment ils pourraient augmenter d'année en année avec une plus grande sensibilisation à la pharmacovigilance.

Est-ce qu'un système sur papier ou tableur sera suffisant (c.-à-d. rapports d'événements indésirables adressés sur

formulaire papier ou données saisies dans un tableur), ou est-ce que le nombre de rapports attendus nécessitera un support informatique plus sophistiqué (par ex. échange de données XML), et est-ce que des fonds sont disponibles pour cela? Existe-t-il déjà dans un autre pays un système qui pourrait être utilisé et adapté à la situation locale? Pouvez-vous vous rapprocher d'ANC qui ont déjà mis en œuvre un système de pharmacovigilance, afin qu'elles vous fassent bénéficier de leur expérience?

Formulaires, terminologie et langue normalisés

L'alignement du système local de pharmacovigilance sur des formulaires de collecte des événements indésirables harmonisés à l'échelle internationale (GL30 et GL42 du VICH) permet l'échange d'informations entre les parties et réduit, pour toutes les parties, le travail administratif sans valeur ajoutée. Il est également important de s'assurer que la langue n'est pas un obstacle. L'anglais est la langue la plus communément utilisée et recommandée pour communiquer des renseignements sur les événements indésirables et assurer la cohérence et la qualité des données dans les bases de données à travers le monde.

La terminologie normalisée VeDDRA devra être utilisée pour tous les termes utilisés dans le contexte des rapports de pharmacovigilance. Afin de répondre aux besoins linguistiques locaux, il conviendra de saisir dans une base de données les termes normalisés VeDDRA en anglais et leur traduction dans la langue locale.

Définir les responsabilités

Les responsabilités des personnes/organisations impliquées dans la pharmacovigilance doivent être définies pour plus de clarté et de sécurité juridique, tant dans la législation (principes de haut niveau) que dans des lignes directrices complémentaires.

Autorité nationale compétente (ANC)

L'ANC est chargée de définir la base juridique nationale de la pharmacovigilance. Les ANC doivent également administrer un système approprié de collecte et d'évaluation de l'information relative au bilan bénéfice/risque des produits (MV). Un système approprié peut être défini comme un système qui peut être géré du point de vue des ressources. Il doit permettre à l'ANC de prendre des décisions et de prendre les mesures appropriées, au besoin, pour les MV relevant de sa compétence.

Les responsabilités et obligations clairement définies des autorités locales devront inclure la collecte et le stockage des informations, les délais d'analyse, les actions de suivi et les plans de communication (voir encadré 1 page suivante).

Les autorités doivent assurer une gérance responsable de l'information recueillie, appuyer et orienter le système local de pharmacovigilance et les processus de suivi des activités réglementaires, au besoin.

Il faut être vigilant sur les qualifications requises pour les professionnels de la pharmacovigilance au sein de l'ANC. Pour l'évaluation des dossiers et la détection des signaux il faudra des vétérinaires ou des toxicologues vétérinaires et éventuellement des statisticiens.

Encadré 1

Principales responsabilités et obligations de l'autorité compétente

- Mettre en place, gérer et administrer un système de pharmacovigilance:
 - développer ou améliorer la réglementation en la matière
 - s'assurer de l'implication des titulaires d'autorisations de mises sur le marché et communiquer avec eux
 - fixer les exigences en matière de déclaration, concevoir les modèles de déclaration (voir Annexe) et les tableurs et autres systèmes de gestion de l'information, et former le personnel
 - collecter les informations, et envisager la mise en place et la gestion d'une base de données nationale
 - procéder à l'évaluation scientifique et à l'analyse des groupes de produits
 - collationner ces informations avec les données sur les ventes ou sur l'utilisation du MV et avec les données de l'épidémiologie locale (pour évaluer les taux d'exposition et d'incidence potentiels et pour mettre les données en contexte avec les conditions locales)
 - surveiller la conformité des entreprises
 - effectuer des inspections axées sur les risques et effectuer des contrôles
 - prendre des mesures correctives si nécessaire
- Lancer une enquête et une évaluation plus approfondies des problèmes d'innocuité identifiés.
- Mettre en place des conditions et des restrictions sur les produits.
- Promouvoir et encourager le signalement des suspicions d'événements indésirables.
- Sensibiliser les entreprises et les vétérinaires à leurs obligations.
- Communiquer aux TAMM/vétérinaires/propriétaires d'animaux les informations importantes en matière de pharmacovigilance vétérinaire

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM)

Le TAMM doit s'assurer de l'existence d'un système approprié de surveillance et de gestion des risques dans le domaine de la pharmacovigilance qui garantisse le caractère responsable et fiable de ses produits sur le marché et qui permette que des actions ou des mesures appropriées puissent être prises, au besoin.

Les responsabilités et les obligations des TAMM devront être clairement définies et couvrir le formulaire de collecte de l'information (comprenant un ensemble minimal de données de base), la langue, les délais, et les règles concernant les plans de communication. Les TAMM sont responsables de la collecte, de la conservation et de l'analyse des données de pharmacovigilance (telles que la détection des signaux) concernant leurs produits, et de la communication ultérieure de renseignements sur les événements indésirables, le cas échéant.

Si les TAMM doivent désigner une personne responsable de la pharmacovigilance, les responsabilités et les obligations ainsi que la qualification minimale requise devront être définies.

Vétérinaire ou autre professionnel de santé animale

L'ANC devra déterminer si elle souhaite rendre obligatoire la déclaration des événements indésirables qui ont été signalés au vétérinaire ou autre professionnel de santé animale ou qui ont été observés par ceux-ci. Cette mission augmente la visibilité et les obligations de la profession en matière de collecte de données sur les événements indésirables, mais elle devra être facilitée par un accès aisé aux outils de déclaration (instructions et formulaires de déclaration).

Mettre en place la documentation et les systèmes nécessaires

Pour assurer une mise en œuvre transparente et cohérente du système, la documentation nécessaire devra avoir été établie et publiée. Elle devra comprendre les procédures, les lignes directrices et les formulaires ou modèles de rapport nécessaires. Lors de l'établissement de cette documentation, les facteurs suivants devront être pris en compte:

- Se conformer aux définitions internationales (voir VICH GL24)
- Consulter les intervenants – entreprises et vétérinaires
- Formulaire de déclaration des événements indésirables; ensemble minimum de données de base; délais de déclaration
- Un système de réception et de dépôt des rapports sur les événements indésirables:

- Système papier ou un système électronique simple ou une base de données opérationnelle
- Attribution des numéros de dossier et procédures de classement
- Modèle de lettre d'accusé de réception, pour la communication des commentaires et pour informer le TAMM
- Procédure d'évaluation du lien de causalité
- Système de gestion de la saisie des données et suivi des données essentielles manquantes
- Établir des outils d'analyse des données; cumul des données, gestion des signaux; analyse des tendances; seuils de déclenchement. Il est également possible de faire des analyses croisées des substances, des produits et des espèces.
- Procédures de décision en matière d'action réglementaire.

Planifier la formation du personnel interne

Le personnel chargé des activités de pharmacovigilance devra recevoir une formation appropriée pour assurer la mise en œuvre correcte et cohérente de ces procédures et tâches. Des systèmes et du matériel de formation devront avoir été mis en place pour la formation initiale et la formation continue autant que nécessaire. Les personnes qui auront à assister ou remplacer ce personnel devront également avoir été formées.

Préparer un plan de communication et de sensibilisation avec les différents acteurs

Il est nécessaire de sensibiliser les entreprises et les vétérinaires à leurs obligations, ce qui nécessite un plan de communication efficace. Cela est particulièrement important pour s'assurer que les entreprises puissent planifier et respecter les échéances pour mettre en œuvre des systèmes et des procédures internes et s'y conformer.

Un plan de communication est également nécessaire pour accroître la sensibilisation à la pharmacovigilance auprès des vétérinaires/utilisateurs/propriétaires d'animaux (voir également le chapitre 6 «Comment promouvoir la pharmacovigilance et encourager la notification» et le chapitre 13 «Quels résultats communiquer et comment procéder?»). Il est important qu'ils comprennent l'importance de la déclaration des événements indésirables et qu'ils sachent où trouver les formulaires de déclaration standard. Ceux-ci devront être facilement accessibles sur le site internet de l'ANC et/ou dans des dossiers papier, accompagnés de numéros de téléphone dédiés.

Il convient également d'impliquer les distributeurs et les détaillants de MV pour diffuser la sensibilisation à la déclaration de pharmacovigilance et diffuser des fiches d'information et des formulaires de déclaration.

Coopération régionale

Lors de la mise en place d'un système de pharmacovigilance il est important de considérer les avantages de la coopération régionale. Non seulement il est utile de disposer de données consolidées de pharmacovigilance, en particulier si votre propre marché est de faible ampleur ou si les niveaux de notification sont faibles, mais le partage du travail entre les autorités est également très bénéfique pour assurer une utilisation optimale de ressources limitées.

6. Comment promouvoir la pharmacovigilance et encourager la notification

La pharmacovigilance vétérinaire implique la collaboration de multiples parties prenantes: ANC, TAMM, vétérinaires, propriétaires d'animaux, laboratoires de diagnostic, universités, etc. Chacun de ces intervenants a un rôle à jouer dans un système de pharmacovigilance vétérinaire efficace et efficient.

L'ANC est la principale responsable de la promotion de la pharmacovigilance vétérinaire. Cela doit être envisagé comme une activité permanente et sur le long terme, car il s'agit de modifier ou d'influencer le comportement humain.

L'enseignement

Les activités pédagogiques devront cibler en priorité les vétérinaires et les techniciens vétérinaires, et en particulier la prochaine génération de vétérinaires qui fréquentent actuellement les écoles vétérinaires:

- Vétérinaires stagiaires et techniciens vétérinaires. Les vétérinaires stagiaires et les techniciens vétérinaires sont intéressés en premier chef par la formation. Leurs méthodes ne sont pas autant «inscrites dans le marbre» que celles des personnes qui exercent depuis longtemps et ils peuvent agir comme catalyseurs pour faire changer les comportements à l'issue de leur formation. En outre, après 5 ou 10 ans, un nombre important de praticiens auront suivi cette formation, ce qui amoindrira la résistance au changement dans l'ensemble de la communauté vétérinaire.
- Formation continue. Il faut approcher les vétérinaires/techniciens vétérinaires qualifiés lors des conférences et des autres événements où ils se trouvent réunis dans le cadre d'une formation.

Dans un premier temps, cette formation sera axée sur l'importance de la pharmacovigilance vétérinaire et sur le rôle qu'elle a à jouer dans la garantie de sécurité des médicaments et vaccins vétérinaires. Au fil du temps, l'accent devra être mis de plus en plus sur les études de cas et les histoires de réussite.

La publicité et le retour d'information

La publication d'un rapport annuel sur les activités de pharmacovigilance est un moyen important de fournir un retour d'information aux vétérinaires/techniciens vétérinaires et d'encourager la déclaration. Fournir une rétroaction précise sur un rapport d'événement indésirable est difficile et peu approprié (puisque un groupe de rapports mène généralement à

des activités de gestion des risques). Cependant, il est important que les rapports ne soient pas à sens unique et que les parties prenantes aient un retour d'information. Des statistiques descriptives, ainsi qu'un récapitulatif des mesures prises pour des raisons de pharmacovigilance, aident à promouvoir l'importance de la déclaration.

La création de matériel publicitaire visant à encourager le signalement des cas de pharmacovigilance aidera à rappeler aux parties prenantes l'importance de la déclaration. Ces documents pourront être placés sur des sites internet et être utilisés lors de réunions avec les parties prenantes ou avec le public.

Faciliter la déclaration des cas

L'ANC et les TAMM ont la responsabilité de faciliter la déclaration des cas de pharmacovigilance vétérinaire.

- Les sites internet (ou les applications) des ANC et des TAMM devront indiquer très clairement comment un vétérinaire (ou tout autre intervenant) peut déclarer un événement indésirable. Les formulaires et les applications web doivent être simples et faciles à utiliser.
- Les autres moyens de contact, tels que les numéros de téléphone, devront être clairement identifiés et dotés d'un personnel suffisant; il devra être donné suite aux appels au plus tard le jour ouvrable suivant. Le fait de ne pas donner suite à une demande d'aide démotive l'appelant et décourage la déclaration.

L'ANC aura un certain nombre de responsabilités définies dans la loi ou dans les documents d'orientation mis en place pour ajouter des détails opérationnels au cadre législatif de base.

- Les ANC devront vérifier et s'assurer que les TAMM documentent et déclarent tous les événements indésirables qui leur sont signalés, conformément à la législation locale. Ne rien faire du tout découragerait la déclaration.
- Les ANC devront s'assurer que les sites web, les applications et les systèmes téléphoniques des TAMM sont clairs, faciles à utiliser et opérationnels.
- L'ANC devra avoir un plan de communication actif et continu pour faire participer les TAMM et s'assurer qu'ils comprennent leurs responsabilités. Il peut s'agir de:
 - Cours de formation pour le personnel des entreprises
 - Groupes de travail mixtes ANC-TAMM pour collaborer à l'amélioration de la pharmacovigilance vétérinaire. Dans de nombreux pays, ils se sont avérés extrêmement fructueux et ont permis un

dialogue très ouvert où des solutions gagnant-gagnant sont trouvées aux problèmes.

Bien que les vétérinaires, les para-professionnels vétérinaires, les techniciens vétérinaires et les TAMM soient probablement les principales cibles des activités de formation et

de sensibilisation, on envisagera aussi de sensibiliser directement les associations de propriétaires d'animaux, comme les groupements de producteurs de bétail et les groupements de propriétaires d'animaux de compagnie, à l'importance et aux limitations de la pharmacovigilance vétérinaire.

7. Envoi, réception et traitement des déclarations spontanées

Les TAMM et les ANC doivent mettre en place des procédures pour la réception et le traitement des déclarations spontanées. Un point de départ essentiel est de s'assurer que les rapports utilisent une terminologie et des définitions normalisées (voir la VICH GL24 et la Terminologie commune, p. 4). Il est également important d'harmoniser le contenu des rapports d'événement indésirable (REI), afin de fixer les données minimales essentielles pour que ce rapport soit utile et pour faciliter l'échange d'informations.

Contenu standard d'un rapport d'événement indésirable (REI)

Le REI est l'unité d'information élémentaire du système de pharmacovigilance. Il consiste en une communication directe avec un déclarant initial identifiable, comprenant au moins les quatre éléments suivants pour constituer un rapport valide pour chaque cas considéré :

- Un déclarant identifiable (nom et coordonnées)
- Un animal identifiable (défini au minimum par l'espèce) ou un être humain identifiable
- Un médicament vétérinaire identifiable
- Un ou plusieurs signes indésirables ou une description de l'événement

Toutefois, beaucoup plus de détails sont souhaitables pour assurer une analyse correcte des cas, et le formulaire de déclaration devra permettre de saisir ces données importantes supplémentaires (voir chapitre 10, encadré 2).

Afin d'assurer la cohérence et l'exactitude des données collectées, le contenu et la structure de tout REI agréé au niveau national doivent respecter les normes internationales définies (GL30 – Liste contrôlée de termes; GL35 – Normes électroniques pour le transfert des données; GL42 – Éléments de données pour la transmission des signalements d'événements indésirables). Un exemple figure en annexe.

Langues admises

Afin de permettre une notification à l'échelle mondiale, les données collectées devront être enregistrées en anglais, qui est la langue commune de la pharmacovigilance. Une deuxième langue locale est admise pour la transmission des rapports locaux à l'autorité nationale. Le cas échéant, les rapports mondiaux sont rédigés en anglais afin d'éviter d'avoir à les traduire dans plusieurs langues locales, ce qui réduit le risque de perte en termes de cohérence et d'exactitude des données.

Accès au REI pour les personnes souhaitant déclarer

L'accès aux outils de déclaration (c'est-à-dire un formulaire de REI) doit être facile, par exemple sur un site web officiel (autorité réglementaire, association de santé animale, organisation professionnelle vétérinaire). Le formulaire de REI sera simplement imprimé et rempli sur papier, ou téléchargé et complété électroniquement. Des instructions devront être fournies sur la façon de remplir le formulaire de REI, par le biais d'un dépliant ou d'une assistance directe à partir du site internet. Le point de contact de l'autorité réglementaire devra être clairement indiqué (adresse physique à laquelle envoyer la version papier, adresse électronique pour l'envoi des documents électroniques, ligne téléphonique d'urgence).

Pour les autorités de régulation disposant d'un système de pharmacovigilance plus mature, l'outil de déclaration pourrait consister en un formulaire de REI rempli directement via le site web de l'autorité réglementaire et lié à la base de données nationale sur la pharmacovigilance.

La promotion de ces outils de déclaration devra se faire au cours de la formation initiale et continue des vétérinaires, lors de présentations ad hoc durant des conférences vétérinaires et des réunions d'associations professionnelles (voir chapitre 6).

Traitement des données des déclarations spontanées

Un système devra être mis en place au sein de l'autorité de régulation pour garantir que les données contenues dans les REI soient traitées correctement. Quatre étapes sont identifiées, comme suit:

- Réception du REI
 - Attribution d'un numéro de dossier, nécessaire pour identifier le cas en vue d'une communication ultérieure et d'éventuelles informations de suivi.
 - Confirmation de réception par lettre, courriel ou SMS à la personne qui a déclaré l'événement indésirable (par ex. le vétérinaire, le propriétaire de l'animal, le distributeur ou le TAMM).
 - Réponse personnelle aux déclarants et suivi auprès d'eux lorsque des informations supplémentaires sont nécessaires.
- Manipulation et conservation des documents sources
 - Les formulaires de REI reçus en format papier ou imprimés doivent être conservés comme documents sources dans des archives physiques ou électroniques.

- Le stockage des documents électroniques reçus par courrier électronique ou à partir d'un site web dédié devra se faire dans le cadre d'une organisation structurée permettant la détection et la gestion des doublons et le suivi si nécessaire.
- Le stockage devra être sécurisé pour éviter la perte ou le vol et pour protéger les informations confidentielles (voir chapitre 9).
- Enregistrement des données. Les données des REI devront être enregistrées dans un système informatique pour faciliter l'analyse des données cumulées. La saisie de données devra être vérifiée ou validée. La complexité du système informatique peut varier tel que décrit au chapitre 5 (allant d'une feuille de calcul Excel à une base de données validée). Quel que soit le système d'enregistrement en place, les champs destinés à la saisie des données doivent être conformes aux normes définies internationalement (GL30 – Liste contrôlée de termes; GL35 Normes électroniques pour le transfert des données; GL42 – Éléments de données pour la soumission de REI).
- Codage et évaluation. Ceci est discuté plus en détail au chapitre 8. L'examen du REI du point de vue médical et une évaluation du lien de causalité, par une personne dûment qualifiée et formée, seront exigées; l'évaluation du lien de causalité ainsi que les commentaires doivent ensuite être envoyés à l'autorité de régulation avec la référence du dossier.

8. Comment enregistrer les données

Des ressources adéquates devront être prévues au niveau du TAMM et de l'ANC pour garantir que les rapports soient saisis dans la base de données de pharmacovigilance aussitôt que possible après leur réception, et ce, afin d'assurer :

- le codage, l'évaluation et la déclaration en temps opportun, conformément à la législation locale
- l'examen et l'analyse adéquats et opportuns des données.

Envoi de REI au cas par cas

Les délais de soumission des rapports devront être spécifiés dans les exigences légales locales mais ils ne sont actuellement pas harmonisés et varient de 15 à 30 jours civils en fonction du pays ou de la région. Pour un REI cette notion est importante car, si le délai est trop court, le TAMM va souvent déclarer des informations incomplètes suivies d'un grand nombre de rapports de suivi qui alourdissent la charge administrative des TAMM et des ANC.

Historiquement, certaines ANC exigeaient que les événements indésirables graves soient déclarés dans les 15 jours civils ou ouvrables suivant la réception (date de première réception) de l'information minimale (au minimum quatre points de données) et que les cas non graves soient déclarés dans le rapport de synthèse périodique (RSP). Désormais, un nombre croissant d'autorités de régulation prévoient un délai de 30 jours civils pour tous les rapports, ce qui donne à l'ANC un aperçu complet et en temps opportun de tous les rapports (la distinction entre les cas graves et non graves n'est pas prise en compte pour l'envoi de REI au cas par cas). Cette exigence de 30 jours donne le temps de revenir vers le déclarant initial pour recueillir tous les renseignements nécessaires à une interprétation valable du cas déclaré.

Indépendamment des exemples susmentionnés, les TAMM devront aviser les autorités dès que possible de tout rapport (ou groupe de rapports) faisant état d'un problème d'innocuité important, suivi d'un REI dûment rempli et soumis dans les délais légaux.

Terminologie VeDDRA

La description narrative du déroulé des événements qui se sont produits après l'exposition au MV (l'anamnèse – ou sa traduction) devra refléter fidèlement l'énoncé de la personne qui a initialement signalé le cas. De plus, chaque déclaration devra être codée en utilisant la terminologie du VeDDRA pour les événements indésirables chez l'animal

et chez l'humain. Le VeDDRA est le dictionnaire utilisé pour décrire les manifestations cliniques indésirables de façon normalisée, permettant ultérieurement une interrogation structurée des données et une analyse dynamique des données enregistrées sous forme électronique.

La terminologie VeDDRA est décrite par la ligne directrice VICH GL30 et est tenue à jour par un groupe international dans le cadre du VICH.

Évaluation du lien de causalité

Il convient d'évaluer le lien de causalité entre l'administration du MV et l'événement indésirable, en tenant compte des facteurs suivants :

- Lien avec le traitement, dans la chronologie ou par rapport aux sites anatomiques.
- Explication pharmacologique et/ou immunologique, concentrations sanguines, relation dose-effet.
- Présence de phénomènes cliniques ou pathologiques caractéristiques liés au produit.
- Connaissance préalable de rapports similaires.
- Exclusion d'autres causes.
- Complétude et fiabilité des données contenues dans les rapports.
- Le cas échéant, informations sur l'évolution de l'événement indésirable après l'arrêt ou après la reprise du médicament (« déchallenge »/« rechallenge »).

Des algorithmes d'évaluation du lien de causalité peuvent être utilisés

- soit au niveau du signe clinique, par exemple le système de Kramer modifié (utilisé par la FDA)
- soit au niveau du cas, par exemple le système ABON (utilisé par l'Union européenne³), dans lequel le lien de causalité est classé comme A (Probable), B (Possible), O1 (Non concluant), O (Non classable/non évaluable) ou N (Improbable).

Modèle de formulaire de REI

Un modèle de formulaire de déclaration des suspicions d'effets indésirables à l'intention des vétérinaires et des professionnels de santé est fourni en annexe.

³ Recommandation sur l'harmonisation de l'approche en matière d'évaluation de la causalité des effets indésirables des médicaments vétérinaires, EMA/CVMP/PhVWP/552/2003.

9. Comment stocker et archiver les données de pharmacovigilance

Stockage des données

Les exigences en matière de stockage dépendent dans une certaine mesure du système choisi (c.-à-d. un système papier, un système électronique limité ou un système de base de données fonctionnel). Les points suivants doivent être considérés :

- Les rapports d'événements indésirables doivent être conservés, de préférence, par une voie électronique :
 - Qui en facilite l'analyse.
 - Dont l'accès est contrôlé (permet de prévenir l'accès non autorisé).
 - Avec une protection contre :
 - i. le feu, l'eau, etc.
 - ii. la perte de données (sécurité des données; longévité électronique).
 - iii. le vol (confidentialité des données).
- Une base de données de pharmacovigilance simple et spécifiquement vétérinaire, compatible avec le format standard international est préférable
 - **Pour le TAMM** : facilite la notification
 - **Pour l'ANC** : facilite l'échange de données entre les pays et les autorités réglementaires.
- Des procédures opérationnelles devront être en place pour le stockage et l'archivage, y compris le stockage des résultats d'analyse, tels que les signaux identifiés et les rapports d'analyse des tendances.
- Assurer les capacités opérationnelles :
 - **TAMM** : les capacités peuvent être locales, régionales ou mondiales.
 - **ANC** : outre la législation et le cadre réglementaire, un appui financier est nécessaire pour mettre en place un système de pharmacovigilance fonctionnel et durable.

Périodes d'archivage

La durée de conservation des données devra être précisée ; on la trouve parfois dans la législation locale ou régionale.

Pour le TAMM

Il est recommandé de conserver les données et les documents de pharmacovigilance relatifs à un MV autorisé : pendant une période de deux ans à compter de la date d'*expiration du produit* ou selon les obligations internationales ou selon la politique de l'entreprise en la matière (on retiendra la période la plus longue).

Pour l'ANC

Il est recommandé de conserver les données et les documents de pharmacovigilance relatifs à un MV autorisé : aussi longtemps que le produit est autorisé et pendant au moins trois ans après l'*expiration de l'autorisation de mise sur le marché* (ou tant que le produit n'est pas périmé).

10. Rapports de synthèse périodiques normalisés (RSP)

Un rapport de synthèse périodique (RSP) est destiné à fournir un état des lieux mondial de l'innocuité d'un MV à des moments précis, par exemple tous les 3, 5 ou 10 ans après l'autorisation de mise sur le marché. Des directives internationales concernant le champ d'application, la fréquence et le contenu des RSP sont fournies dans la VICH GL29.

Le présent chapitre fournit des conseils pour une approche normalisée de la présentation des données en vue de leur soumission dans un RSP. Un ensemble cohérent de données contribuera à l'adoption d'une approche harmonisée de la détection et de la recherche des effets indésirables des MV et contribuera ainsi à améliorer la santé publique et la santé animale. Pour atteindre cet objectif, le champ d'application, le calendrier et le contenu du RSP devront être cohérents et harmonisés entre les différents organismes et entreprises.

Date de naissance internationale (IBD)

Chaque MV a une date de naissance internationale («*International Birth Date*» – IBD). L'IBD est définie dans la VICH GL24. L'IBD pourra être le dernier jour du mois considéré, pour des raisons de commodité administrative, si le TAMM le souhaite. L'IBD permet d'harmoniser les dates de déclaration périodique par les TAMM, et la date de clôture des données («*Data Lock Point*» – DLP) pour les RSP sera basée sur l'IBD. La DLP est la date désignée comme ultime délai de saisie des données dans un RSP.

Fréquence du Rapport de synthèse périodique (RSP)

La fréquence de la préparation et de l'envoi des RSP doit être basée sur la date à laquelle le produit a été commercialisé, car le profil d'innocuité du produit s'établit au fil du temps. Dans les premières années de la commercialisation d'un produit, l'information sur son profil d'innocuité est limitée. Par conséquent, une préparation et des envois plus fréquents des RSP sont appropriées pour collecter plus d'informations sur le profil d'innocuité du produit.

Il est recommandé d'établir un calendrier mondial normalisé pour utiliser les RSP:

- Tous les 6 mois pendant les deux premières années, après une première mise sur le marché partout dans le monde dans un pays qui a des exigences en matière de RSP.
- Après les deux premières années de mise sur le marché suivant l'IBD, les RSP devront être exigés au plus

une fois par an pendant les quatre années suivantes de commercialisation.

- Au-delà de la sixième année de commercialisation, les RSP devront être envoyés au plus tard tous les 3 ans.

Pourront constituer une exception au respect de ce calendrier mondial certains problèmes d'innocuité préoccupants nécessitant d'intensifier l'envoi de RSP.

Lorsque, pour un produit, la déclaration périodique a été lancée d'après un calendrier mondial fixé sur l'IBD, l'octroi de nouvelles autorisations pour ce produit dans un pays où il n'était pas autorisé auparavant n'entraînera pas de réinitialisation ni de modification (c'est-à-dire d'augmentation de la fréquence) du calendrier mondial des RSP. Le pays où ce produit est un MV nouvellement autorisé reçoit le RSP mondial suivant, lequel est préparé conformément au calendrier mondial. Les RSP mondiaux existants devront être mis à la disposition des autorités de régulation, qui fourniront un aperçu du profil d'innocuité du produit à jour pour ce MV.

Langue des RSP

Compte tenu de la portée mondiale des RSP, la langue d'un RSP mondial sera l'anglais. Si une ANC a besoin de renseignements dans la langue locale, le délai d'envoi sera porté à 90 jours civils pour permettre la traduction des conclusions du RSP mondial. Si une traduction est exigée par une ANC, cette exigence devra se limiter à la traduction des conclusions du RSP. La traduction des REI des pays «non locaux» ne sera pas exigible.

Encadré 2

Récapitulatif du contenu d'un RSP (voir VICH GL29)

- a. Nom et adresse du TAMM
- b. Les noms de produits et les numéros d'AMM de tous les produits couverts par le RSP
- c. La période couverte par le RSP et la date de naissance internationale (IBD)
- d. Tous les REI depuis le dernier RSP de toute origine dans le monde (voir VICH GL42 pour plus d'informations sur les éléments de données)
- e. Bibliographie suite à une recherche bibliographique
- f. Estimation des taux d'exposition et d'incidence
- g. Récapitulatif de toutes les mesures réglementaires prises, où que ce soit dans le monde
- h. Analyse et examen critiques de l'évaluation bénéfique/risque

Contenu des RSP

Le contenu des RSP est décrit dans cette section et un récapitulatif du contenu est présenté dans l'encadré 2 ci-contre. Chaque RSP doit couvrir la période écoulée depuis le rapport précédent et être envoyé dans les 60 jours civils suivant la DLP. Il faut éviter les informations lacunaires et celles qui se chevauchent.

- a. Fournir le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
- b. Le RSP devra clairement identifier le(s) MV concerné(s) (y compris pour des produits identiques et similaires), en indiquant les noms commerciaux, le numéro d'AMM et le nom des Tamm dans tous les pays du monde pour le(s) produit(s) couvert(s) par le RSP au moment de la DLP de la période de déclaration couverte par le RSP.
- c. La période couverte (incluant la DLP) et la fréquence du RSP (par ex., RSP pour les 6 premiers mois complets, deuxième RSP annuel, etc.) — alignées sur le calendrier mondial des RSP — doivent être clairement indiquées dans le RSP. Il convient également d'indiquer clairement quelle est l'IBD du médicament vétérinaire et dans quel pays la première autorisation mondiale a été octroyée.
- d. Le RSP doit décrire avec précision tous les événements indésirables rapportés à travers le monde. Ajouter le tableau des cas (line listing) de tous les REI reçus mais non encore fournis à l'ANC (voir encadré 3). L'objet principal du RSP est la présentation, l'analyse et l'évaluation des données (nouvelles ou modifiées) relatives à l'innocuité reçues au cours de la période couverte par le RSP, ce qui fournit une base pour conclure à toute modification du profil d'innocuité du MV.
- e. Une liste des publications scientifiques traitant des REI publiées au cours de la période couverte par le RSP correspondant au(x) MV, ainsi qu'un bref énoncé évaluant la pertinence de ces articles pour le(s) MV; cette liste bibliographique est générée au moyen d'un moteur de recherche largement admis et par recherche sur le nom du produit dans des revues avec comité de lecture. De plus, une liste bibliographique des études portant sur les REI, que le Tamm a parrainées pour le(s) MV, devra être incluse.
- f. Le RSP analysera la relation entre le volume distribué du ou des MV couverts par le RSP et le nombre de REI, c'est-à-dire fournir un taux d'incidence exprimé en nombre de REI par unité de vente (en doses vendues). Les données de distribution doivent être fournies par pays si nécessaire. Ceci est expliqué dans la sous-section suivante.
- g. On donnera un aperçu des mesures réglementaires et des mesures prises par le(s) Tamm partout dans le monde pour des raisons de sécurité ou d'efficacité depuis la dernière période couverte par un RSP (par ex. des mesures de suivi, des obligations spécifiques et des

Encadré 3

Renseignements sur les événements indésirables à inclure dans le tableau des cas (line listing)

- Numéro d'identification unique du rapport d'événement indésirable (également appelé numéro mondial) (voir VICH GL42, paragraphe A.4.1)
- Pays d'occurrence
- Numéro de référence de l'agence locale (si disponible)
- Gravité
- Date de début de l'administration du produit
- Date de fin de l'administration du produit
- Date de début de l'événement indésirable
- Espèce animale réagissante
- Âge de l'animal réagissant
- Nombre d'animaux exposés
- Nombre d'animaux réagissants
- Nombre d'animaux morts
- Utilisation du produit (conforme aux recommandations, non conforme, inconnue)
- Anamnèse
- Autres produits administrés concomitamment
- Signes cliniques rapportés (utiliser la terminologie VeDDRA)
- Évaluation du lien de causalité (par ex., classification Kramer ou classification ABON)
- Raison de l'évaluation du lien de causalité

variations), en précisant le champ d'application, le statut et la date.

- h. Le rapport devra inclure une analyse critique concise et un avis sur le profil bénéfice/risque du ou des MV. L'examen des données devra porter principalement sur la présentation, l'analyse et l'évaluation des données d'innocuité nouvelles ou évolutives reçues au cours de la période couverte par le RSP, par exemple relatives à:
 - i. Preuve de problèmes non identifiés antérieurement
 - ii. Changements de fréquence des REI
 - iii. Interactions médicamenteuses
 - iv. REI chez l'humain

L'analyse des événements indésirables rapportés peut être étayée par des tableaux résumant les principaux résultats. Il peut être utile, en particulier pour les RSP qui contiennent un grand nombre d'événements indésirables, d'introduire des tableaux récapitulatifs et de préparer des tableaux séparés, par exemple en fonction de la gravité, de l'évaluation du lien de causalité ou des catégories VeDDRA (par ex., classe SOC ou niveau PT).

L'évaluation devra indiquer si les données restent conformes à l'expérience accumulée et aux notices agréées et, si

nécessaire, suggérer des actions proposées ou des mesures de suivi.

Calcul du taux d'incidence issu des déclarations

Étant donné que l'exposition exacte des animaux à un MV n'est pas directement disponible pour les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché, les données sur les ventes sont généralement utilisées à titre d'indication des données de distribution afin de fournir une estimation de l'exposition. De plus, on sait qu'il y a sous-déclaration des événements indésirables. Par conséquent, tout taux d'incidence issu des déclarations n'est pas une incidence «réelle», mais une estimation de l'incidence des événements déclarés en fonction des données disponibles; il fournit à l'autorité de régulation des indications sur les événements les plus fréquents et les événements les plus rares.

Des hypothèses claires pour le calcul du nombre estimé d'animaux traités devront être fournies dans le RSP et être fondées sur l'utilisation conforme du MV. Le raisonnement utilisé pour les hypothèses de calcul devra être justifié. Lorsque le poids de l'animal est nécessaire pour calculer le nombre estimé d'animaux traités, le poids de l'animal sélectionné devra être motivé dans le RSP. Les poids standard suivants sont recommandés pour ces calculs :

Espèces et sous-populations	Poids standard (kg)
Cheval	550
Chien	20
Chat	5
Vache	550
Veau de boucherie	150
Veau nouveau-né	50
Truie/verrat	160
Porc de finition	60
Porcelet sevré	25
Mouton	60
Agneau	10
Volaille, poulet de chair	1
Volaille, poule pondeuse	2
Volaille, dinde	10
Lapin	1,5

Dans les cas où un MV est indiqué pour plusieurs espèces cibles, des renseignements sur la part estimée d'utilisation du MV selon les espèces devront être fournis.

La normalisation des calculs a pour but de permettre la comparaison entre des produits similaires. Une approche cohérente dans les calculs de l'exposition estimée pour un MV spécifique permettra également une comparaison dans le temps. Il convient donc de justifier les modifications apportées à un calcul établi pour l'estimation de l'exposition pour un MV spécifique.

Un taux global d'incidence issu des déclarations peut être calculé pour tous les effets indésirables spontanés avec un code de causalité, par exemple les évaluations de Kramer ou A, B, O ou O1 si le système ABON est utilisé, survenant après une utilisation conforme (« on label ») ou non conforme (« off label ») chez l'espèce cible. Les effets indésirables émanant d'études cliniques ou des études de laboratoire doivent être exclus du calcul pour les déclarations spontanées. En outre, il convient de calculer, le cas échéant, l'incidence issue des déclarations d'absence d'efficacité avec une causalité A, B, O ou O1 après une utilisation conforme chez les espèces cibles.

Dans les cas où un MV est indiqué pour plusieurs espèces cibles, les incidences estimées seront calculées pour chaque espèce cible.

Cependant, le taux global d'incidence issu des déclarations n'est qu'une estimation très approximative indiquant seulement un nombre de déclarations «élevé» ou «faible» par rapport aux ventes, sans information sur le type, la gravité ou la causalité. Par conséquent, il est recommandé de calculer également le taux d'incidence «A, B» issu des déclarations (et de le comparer au taux ABON global).

Si le nombre de REI est très faible, le calcul du taux d'incidence issu des déclarations peut ne pas être utile et il pourrait être plus utile d'appliquer le principe d'une évaluation médicale pour tous les cas (plutôt que des statistiques).

Veuillez également vous référer à la section «Mise en contexte des données» (voir chapitre suivant).

11. Comment analyser les données cumulées

Méthodes d'analyse des données

Les rapports d'événements indésirables (EI) compilés devront être analysés à des intervalles significatifs et pour des périodes comparables pour le produit ou un groupe de produits, selon le cas. Les méthodes d'analyse des données dépendent du nombre d'EI au cours de la période considérée. Si le nombre d'EI au cours de la période considérée est peu élevé, l'analyse peut être effectuée lors du traitement de chaque dossier ou par l'analyse des EI regroupés dans un tableau qui répertorie un cas par ligne (line listing).

Si, pour un produit/groupe de produits, le nombre d'EI au cours de la période considérée est de moyenne importance, on peut utiliser un tableur pour permettre des évaluations ultérieures. Ainsi, les EI pourront être classés selon l'espèce atteinte, la gravité, les signes cliniques VeDDRA (SOC ou PT), l'utilisation conforme ou non conforme, etc.

Pour les produits/groupes de produits avec un nombre important d'EI (par ex. >200 cas au cours de la période considérée), on peut utiliser une base de données et/ou des évaluations statistiques qui permettront de comparer les paramètres mentionnés ci-dessus à différentes périodes ou avec différents produits/groupes de produits, afin de réaliser une analyse plus complexe.

Il existe différentes méthodes d'analyse des données disponibles pour détecter les tendances ou les signaux potentiels, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients. Pour les produits vétérinaires en général, le nombre d'EI est beaucoup moins élevé que pour les produits à usage humain. Par conséquent, il est important pour le secteur de la santé animale d'adopter une approche flexible permettant une variété de méthodes différentes d'analyse des données.

Il devra être possible de créer des groupes de produits similaires afin d'augmenter la taille de l'échantillon (par ex. même produit mais concentrations différentes, même principe actif, etc.).

Délais/périodicité; approche fondée sur les risques

La détection des dynamiques et des signaux devra s'inscrire dans une approche axée sur les risques, et donc se concentrer principalement sur les effets non intentionnels et plus graves et/ou nouveaux, jusqu'alors inconnus. Le profil d'innocuité des nouveaux principes actifs et/ou des nouveaux produits peut ne pas être complètement établi au moment de

l'autorisation. L'expérience acquise au fil du temps après l'autorisation de mise sur le marché permet de mieux connaître le profil d'innocuité d'un produit. Même si la surveillance de l'innocuité doit être permanente pour tous les produits, la période officielle d'étude d'un nouveau principe actif ou produit sera courte (par ex. semestrielle pendant les deux premières années suivant l'autorisation) mais pourra être rallongée avec le cumul d'expérience (par ex. une fois par an pendant les deux années suivantes puis tous les trois ans ou davantage, lorsque le profil d'innocuité du principe actif ou produit sera bien établi).

Contextualisation des données

La pertinence d'un signal potentiel détecté doit être validée, car divers facteurs peuvent entraîner une augmentation ou une divergence des déclarations d'EI (par ex. nouveaux canaux de distribution, campagnes de marketing, sensibilisation accrue en raison de discussions dans des forums sur internet ou de la parution d'articles, lancement de produits supplémentaires, augmentation des ventes, politique de remboursement, tarification des produits, etc.) En outre, il est possible que la fréquence des déclarations évolue au fil du temps. C'est pourquoi il est recommandé de comparer la période considérée avec des périodes précédentes identiques.

Une augmentation, au fil du temps, du nombre de déclarations pour un produit ou une paire signe/MV sera interprétée dans le contexte de l'évolution des ventes de ce produit au cours de la même période et de tout ce qui pourrait avoir fait augmenter le nombre de déclarations pour ce produit (par ex. la parution d'articles).

Les données brutes sur les signaux potentiels sans rapport avec les ventes de produits peuvent ne pas être significatives. Comme, en général, le nombre d'EI dans un pays donné est limité, les taux d'incidence issus des déclarations à l'échelle mondiale devront être pris en compte lors de la validation des signaux afin de fournir une base plus fiable, en particulier avant de prendre des décisions relatives à des mesures d'atténuation des risques.

Tous les EI qui ne relèvent pas du lien de causalité évalué pour le produit devront être analysés (taux de déclaration) et, sur la base de l'évaluation médicale, être comparés à ceux qui sont considérés comme étant possiblement ou probablement liés au produit et/ou qui ne sont pas classifiables (calcul de l'incidence).

Pour les produits ayant un faible nombre d'EI, des méthodes d'analyse simples, telles que la comparaison des cas d'une période avec ceux des périodes précédentes, peuvent être utilisées.

Pour les produits avec un grand nombre d'EI, les évaluations peuvent être plus stratifiées (par ex. au niveau du pays, au niveau SOC ou HLT, utilisation conforme ou non conforme, caractère de gravité ou non), en fonction de la pertinence et de l'importance.

Gestion des signaux

Un «signal» est la détection d'un nouvel événement indésirable ou un changement de proportion d'un événement indésirable connu. Le CIOMS (voir les sections Sigles et Définitions) en fournit une définition plus détaillée.

Des outils et une expertise pour analyser les données devront être disponibles tant pour la détection des signaux que pour l'analyse de leur dynamique.

Les signaux seront hiérarchisés en fonction de leur gravité potentielle, afin de se concentrer en priorité sur les risques importants. Tous les signaux potentiels détectés seront validés, évalués pour leur pertinence et leur relation éventuelle avec le produit, leur impact et leur probabilité d'occurrence, de préférence au sein d'une équipe pluridisciplinaire (par ex. diagnostic clinique, toxicologie, réglementation et pharmacovigilance).

Un signal confirmé est considéré comme un risque. Il est classé dans les catégories suivantes :

- a. **risque «potentiel»** – lorsqu'il n'existe pas de preuve claire du lien de causalité (supposé) pour le produit et que des enquêtes complémentaires sont nécessaires avant que des mesures définitives puissent être prises,
- b. **risque avéré** – lorsqu'il existe une preuve scientifique/base scientifique claire du lien de causalité pour le produit.

Le niveau de risque est défini en fonction de la gravité, comme suit :

- a. **faible** – lorsqu'aucune mesure d'atténuation des risques n'est jugée nécessaire et que la surveillance pharmacovigilance de routine est suffisante,
- b. **élevé** – lorsque des mesures d'atténuation des risques sont jugées nécessaires pour un risque déterminé. Le calendrier de mise en œuvre des mesures devra refléter le niveau de risque (c.-à-d. être basé sur le risque).

Parfois, si le problème est considéré comme important en termes de sécurité sanitaire animale ou humaine, des mesures de précaution (par ex. suspension temporaire de l'autorisation de mise sur le marché pendant les investigations) devront être prises avant même que le lien de causalité ne soit définitivement établi.

12. Gestion des risques et mesures réglementaires de suivi

Les mesures de gestion des risques et leurs délais de mise en œuvre devront être fondés sur les risques, en fonction du niveau de risque (faible ou important/élevé) et du fait qu'il s'agisse d'un risque « potentiel » ou d'un risque avéré (approche axée sur les risques). Toute action devra être axée sur les risques importants et être scientifiquement fondée.

Pour un signal classé comme un risque « potentiel », des investigations complémentaires sont nécessaires avant que des mesures puissent être décidées.

Pour un risque « faible » avéré, soit aucune mesure d'atténuation des risques autre que des mesures de pharmacovigilance de routine n'est jugée nécessaire, soit il n'y a aucune urgence à mettre en œuvre des mesures d'atténuation.

Pour un risque « élevé » avéré, des mesures d'atténuation sont jugées nécessaires pour rétablir un rapport bénéfice/risque positif. Lorsque le risque avéré est élevé, des mesures urgentes sont nécessaires.

Diverses mesures d'atténuation des risques sont possibles en fonction du niveau de risque. Par exemple : enseignement/formation/information à l'intention des parties prenantes; mise en garde diffusée via les sites web, les dépliants, des lettres adressées aux parties prenantes; mise à jour de la

notice et du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) (par ex., modifications dans les rubriques « Précautions d'emploi » et « Contre-indications »); études supplémentaires; retrait ou suspension de l'AMM.

Les délais de mise en œuvre des mesures devront reposer sur la gravité du risque. Si le risque est extrêmement important, relevant par exemple d'un problème de santé publique, les mesures doivent être mises en œuvre sans délai. Si le risque est faible, les mesures seront mises en œuvre avec la prochaine version prévue de la notice.

Une coopération étroite entre l'ANC et le TMM en matière de gestion et d'atténuation des risques est importante pour obtenir les meilleurs résultats et le traitement approprié du problème. Le TMM devra être impliqué et informé avant toute décision de l'ANC concernant les mesures d'atténuation des risques.

Lorsque les caractéristiques du produit sont identiques/similaires (par ex. pour des produits imitateurs ou des produits identiques/similaires, y compris des génériques), les mesures prises doivent être identiques; cela permet d'harmoniser le libellé des mises en garde et de s'assurer que les problèmes de sécurité sanitaire soient traités de la même façon.

13. Quels résultats communiquer et comment procéder

La communication sur les questions de pharmacovigilance et de sécurité sanitaire à l'égard des vétérinaires, des autres professionnels de santé et du grand public est un élément important des activités de pharmacovigilance et du processus de gestion des risques. Il convient d'accorder un soin particulier à l'élaboration des directives sur ce sujet à l'intention de l'industrie pharmaceutique. Fournir des données de pharmacovigilance au public sans un contexte suffisant pour lui permettre d'interpréter ces données n'apporte pas d'informations utiles sur la sécurité sanitaire des médicaments vétérinaires. Ce sont les résultats (c'est-à-dire les risques validés mis en contexte) de l'analyse des données de pharmacovigilance qui devront être communiqués.

La communication d'informations sur l'utilisation sûre et efficace des MV et sur toutes les modifications importantes apportées aux informations sur le produit favorise une utilisation appropriée et doit être considérée comme une responsabilité de santé publique.

La communication sur les risques doit être prise en compte tout au long du processus de gestion des risques. Le principe fondamental consiste à s'assurer que le bon message est transmis à la bonne personne au bon moment. En principe, les informations importantes, nouvelles ou émergentes, doivent être portées à l'attention des vétérinaires et autres professionnels de santé avant d'être portées à l'attention du grand public, afin de leur permettre d'agir et de réagir en conséquence.

Une communication efficace pour une utilisation sûre et efficace des MV implique:

- i. Une coopération entre toutes les parties
- ii. Une coordination entre le TAMM et l'ANC (ou l'organisme ministériel/officiel compétent)
- iii. Une stratégie qui réponde au besoin de communication urgente et une compréhension des conséquences ou de l'efficacité des informations communiquées aux vétérinaires, aux autres professionnels de santé et au grand public.

Toute communication auprès des professionnels de santé et du public doit faire l'objet d'un accord entre l'ANC et le TAMM. Les communiqués doivent être soigneusement soupesés afin de ne pas générer pour les prescripteurs/vétérinaires une charge de travail indue. Les prescripteurs ont une vaste gamme de produits à leur disposition et il convient d'apporter un soin particulier aux informations qui leur sont fournies afin de les aider à utiliser les MV en toute sécurité.

Les ANC et les TAMM doivent déterminer quels résultats de pharmacovigilance communiquer, et pas seulement comment les communiquer. Chaque fois que cela sera possible et approprié, ces résultats devront être fondés sur le retour d'expérience des utilisateurs à travers le monde.

Mises en garde sur l'étiquette ou l'emballage

S'il s'avère justifié de modifier une mise en garde présente sur l'étiquette ou l'emballage, les déclarations spontanées d'EI devront figurer séparément des données issues des essais cliniques, avec le langage/les avertissements appropriés. Il est recommandé d'utiliser, sur l'étiquette du MV, une classification internationale de la fréquence des EI, telle que la classification du CIOMS (voir les sections Sigles et Définitions) le cas échéant. Si la classification du CIOMS est utilisée, la source des estimations (déclaration spontanée ou essai clinique) devra être indiquée, et il convient de préciser que, lorsque l'estimation découle principalement de déclarations spontanées, les statistiques *représentent la* fréquence des déclarations.

Il faudra envisager, s'il y a lieu, des mesures allant au-delà de la mise à jour de l'étiquette : par exemple la diffusion d'un bulletin de sécurité sanitaire, l'envoi de lettres aux professionnels de santé, un plan de formation, etc. Ces mesures devront faire l'objet d'un accord entre l'ANC et le TAMM.

Les TAMM et les ANC disposent d'une abondance d'options de communication en matière de pharmacovigilance. Comme énoncé précédemment, on portera un soin particulier à la préparation de la communication sur les résultats de la pharmacovigilance et sur les mesures d'atténuation des risques. Le choix du forum ou du média, et l'impact escompté de la communication devront également être déterminés. Dans la mesure du possible, on mesurera l'efficacité de la communication afin de déterminer si d'autres activités sont nécessaires. Il ne s'agit pas d'une science exacte et la communication de chaque résultat de pharmacovigilance devra être déterminée au cas par cas.

Dans tous les cas les informations portées sur l'étiquette et l'emballage devront être claires et exhaustives pour les personnes ciblées (le vétérinaire et le propriétaire de l'animal).

14. Inspections et garantie de conformité

Lors de la mise en œuvre d'un système de pharmacovigilance, il faudra s'assurer de l'existence d'un système de gestion de la qualité au niveau du TAMM et de l'ANC. L'une des principales responsabilités de l'ANC consiste à effectuer des inspections de pharmacovigilance et à s'assurer de la conformité. Des ressources adéquates devront être mises à disposition pour cette activité. L'ANC devra mettre en œuvre une approche axée sur les risques en ce qui concerne la fréquence et la portée des inspections. Le champ d'application des inspections peut s'étendre à toute partie impliquée dans le respect des obligations de pharmacovigilance du TAMM.

Les ANC peuvent choisir de combiner en une seule unité la pharmacovigilance, la surveillance de la qualité des produits, les inspections de routine et le contrôle de la publicité et de la promotion, garantissant ainsi l'utilisation la plus efficace des ressources. La collaboration internationale/régionale dans les activités de réglementation peut également contribuer à réduire le chevauchement ou la duplication des activités.

Types d'inspections

- a. Inspections de routine:** Des inspections de pharmacovigilance de routine sont programmées dans le cadre général du programme d'inspection. Il n'y a pas d'événement déclencheur spécifique pour ces inspections, mais une approche axée sur les risques devra être adoptée pour les hiérarchiser.
- b. Inspections motivées:** Les inspections motivées sont réalisées en réponse à des événements déclencheurs spécifiques lorsqu'une inspection de pharmacovigilance est le moyen approprié d'examiner les problèmes.
- c. Inspections annoncées et inopinées:** Le TAMM doit être continuellement conforme et toujours prêt pour une inspection. Toutefois, les inspections inopinées nécessitent une justification raisonnable, car elles constituent une utilisation moins efficace du temps de l'inspecteur et de l'entreprise. Les inspections annoncées permettent à l'entreprise de s'assurer que tout le personnel concerné est disponible ce jour-là et que tous les documents ont pu être récupérés et rassemblés en vue de l'inspection.

- d. Inspections de suivi:** elles peuvent être nécessaires pour assurer le suivi d'une inspection lorsque des problèmes graves ou multiples de non-conformité ont été identifiés.
- e. Inspections sur ordinateur et sur papier:** Inspection à distance du système de pharmacovigilance et de la documentation via une demande de documentation spécifique.
- f. Inspections virtuelles:** Les inspections virtuelles sont utiles dans certaines situations et sont réalisées via des plateformes de visioconférence (par ex. Zoom ou Microsoft Teams). Des documents spécifiques sont examinés et des entretiens sont menés, à la manière des inspections en présentiel.

Audits internes

Les audits internes de pharmacovigilance sont une composante essentielle du système de gestion qualité de toute entreprise pharmaceutique. Ils peuvent fournir une évaluation non biaisée des performances opérationnelles du système de pharmacovigilance, d'une part en le confrontant à ses propres procédures et aux exigences et instructions réglementaires, d'autre part en garantissant que le système lui-même demeure conforme à la réglementation.

Responsabilités du TAMM

- a.** Des audits internes du système de pharmacovigilance doivent être effectués, de préférence par le service en charge de la gestion de la qualité au sein de l'entreprise, à intervalles réguliers ou en fonction des risques.
- b.** Les mesures préventives et correctives (*Corrective and Preventive Actions – CAPA*) décrites dans le rapport d'audit devront être documentées et complétées dans les meilleurs délais.

Responsabilités de l'ANC

- a.** S'assurer qu'un plan approprié d'audit interne de la pharmacovigilance soit en place.
- b.** Les rapports d'audit interne sont confidentiels et ne sont pas soumis à l'inspection d'une autorité.

Sigles

AMM	Autorisation de mise sur le marché (aussi connue sous le nom de licence de mise en marché)
ANC	Autorité nationale compétente
CAPA	(<i>Corrective and Preventive Actions</i>) – Mesures préventives et correctives
CIOMS	(<i>Council for International Organisations of Medical Sciences</i>) – Conseil des organisations internationales des sciences médicales
DLP	(<i>Data Lock Point</i>) – Date à laquelle le RSP doit être délivré à l'Autorité Compétente
EI	Événement indésirable
GL	(<i>Guideline</i>) – Ligne directrice
HLT	(<i>High Level Term</i>) – Terme de haut niveau (abréviation utilisée dans le VeDDRA)
IBD	(<i>International Birth Date</i>) – Date à laquelle le MV a été commercialisé pour la première fois dans un pays donné
MV	Médicament vétérinaire
PT	(<i>Preferred Term</i>) – Terme préférentiel (abréviation utilisée dans le VeDDRA)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
REI	Rapport d'événement indésirable
RSP	Rapport de synthèse périodique
SOC	(<i>System Organ Class</i>) – Classification par discipline médicale (abréviation utilisée dans le VeDDRA)
TAMM	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (ou son représentant légal)
VeDDRA	(<i>Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities</i>) – Liste de termes cliniques normalisés à utiliser pour déclarer des effets indésirables présumés chez l'animal ou chez l'homme à la suite d'une exposition à des médicaments vétérinaires
VICH	(<i>International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products</i>) – Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires
VICH GL	(<i>VICH Guideline</i>) – Ligne directrice du VICH

Définitions

- 1. Définition de la pharmacovigilance selon l'OMS:** Hormis leurs bienfaits, les médicaments peuvent aussi avoir des effets secondaires, parfois indésirables et/ou inattendus. La pharmacovigilance est la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments. Certains effets secondaires ne se manifestent pas tant que le produit n'a pas été utilisé par une population hétérogène, notamment des patients présentant une comorbidité, et sur une longue période.
- 2. Définition de la pharmacovigilance selon le Codex Alimentarius (6^e Session de la task force sur l'antibiorésistance):** La collecte et l'analyse des données relatives au comportement des produits en conditions de terrain après la délivrance de leur autorisation et relatives à toutes les actions visant à assurer le maintien de la sûreté et de l'efficacité des produits. Ces données comprennent les informations relatives aux effets indésirables pour les humains, les animaux, les plantes et l'environnement, et les informations relatives au manque d'efficacité.
- 3. Définition d'un signal selon le CIOMS:** Information provenant d'une ou de plusieurs sources (y compris les observations et les expérimentations), qui suggère une nouvelle association potentiellement causale, ou un nouvel aspect d'une association connue, entre une intervention et un événement ou un ensemble d'événements indésirables connexes, qui est jugé suffisamment probable pour justifier une action de vérification.
- 4. Groupes de fréquence des événements indésirables selon le CIOMS:** très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$); non connus (impossible à estimer à partir des données disponibles).

Documents de référence

- [1] Veterinary Pharmacovigilance: Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products; Editor: Dr K. N. Woodward; Published by Wiley Online Library. Première parution : 5 juin 2009.
- [2] Lignes directrices du VICH sur la pharmacovigilance. <https://vichsec.org/fr/guidelines/pharmacovigilance/vich-gl30.html>.
- Pharmacovigilance des médicaments vétérinaires : gestion des signalements d'événements indésirables. VICH GL24 (Pharmacovigilance) – Octobre 2007 - Mise en œuvre en décembre 2015.
 - Pharmacovigilance des médicaments vétérinaires – Gestion des rapports de mises à jour périodiques. VICH GL29 (Pharmacovigilance) Juin 2006 – Mise en œuvre en juin 2007.
 - Pharmacovigilance : document du VICH décrivant les étapes à suivre (5 novembre 2014 – version 1.0.2). VICH GL35.
 - Pharmacovigilance : normes électroniques pour le transfert de données. VICH GL35 (Pharmacovigilance : NETD) – Février 2013 - Mise en œuvre en décembre 2015.
 - Pharmacovigilance : éléments de données pour la transmission des signalements d'événements indésirables. VICH GL42 (Pharmacovigilance) – Juin 2010 – Mise en œuvre en décembre 2015.
- [3] Informations de l'Agence européenne du médicament sur la pharmacovigilance vétérinaire (en anglais). <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance>.
- [4] FDA Post-Approval Reporting Guidances for veterinary medicines. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-industry/post-approval-reporting-guidances>.

Annexe: Formulaire de déclaration d'une suspicion d'effet indésirable de médicament vétérinaire

Formulaire à envoyer à (Nom et adresse de l'autorité régulatrice compétente)						CONFIDENTIEL Réservé à l'usage officiel N° de réf.:	
Fax: Courriel:			Téléphone: Site web:			<input type="checkbox"/> Rapport initial <input type="checkbox"/> Rapport de suivi	
IDENTIFICATION			NOM ET ADRESSE DE L'EXPÉDITEUR			NOM ET ADRESSE / RÉF. DU PATIENT	
Défaut d'innocuité chez l'animal <input type="checkbox"/> chez l'humain <input type="checkbox"/> Manque d'efficacité <input type="checkbox"/> Problème lié au temps d'attentes <input type="checkbox"/> Problème environnemental <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> Vétérinaire <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Autre Nom: Adresse: Téléphone: Courriel:			(selon le droit national) Nom : Adresse : Réf. :	
PATIENT(S)		Animal/Animaux <input type="checkbox"/>		Humain(s) <input type="checkbox"/> (pour les humains, ne compléter que l'âge et le sexe)			
Espèce	Race	Sexe	Statut	Âge	Poids	Motif du traitement	
		Féminin <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/>	Stérilisé(e) <input type="checkbox"/> Gestante <input type="checkbox"/>				
MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ADMINISTRÉS AVANT L'EFFET INDÉSIRABLE PRÉSUMÉ (si le nombre de produits administrés simultanément est supérieur au nombre de colonnes disponibles, dupliquer le formulaire)							
			1		2		3
Nom du médicament vétérinaire (MV) administré							
Forme galénique et concentration (par ex. : comprimés de 100 mg)							
Numéro de l'autorisation de mise sur le marché							
Numéro de lot et date de péremption							
Voie et site d'administration utilisés							
Dose/Fréquence							
Durée du traitement / de l'exposition Date de début Date de fin							
Qui a administré le MV? (vétérinaire, propriétaire, autre)							
Pensez-vous que la réaction observée soit due à ce produit?		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a-t-il été informé?		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

DATE DU CONSTAT DE L'EFFET INDÉSIRABLE PRÉSUMÉ / /	Délai entre le début du traitement et l'événement (en minutes, heures ou jours)	Nombre de cas traités Nombre de cas réagissants Nombre de morts	Durée de l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)
DESCRIPTION DE L'ÉVÉNEMENT (Problème de sécurité sanitaire pour les animaux ou problème de sécurité sanitaire pour les humains / Ne répond pas à l'efficacité escomptée / Temps d'attente / Problèmes environnementaux). Décrire l'événement. Indiquer également (a) l'état de santé de l'animal avant l'administration du MV; (b) si la réaction au MV a été traitée: comment et avec quoi, et avec quels résultats?; (c) si le ou les MV ont été retirés («déchallenge») et avec quels résultats, ou si le ou les animaux ont été traités à nouveau avec le(s) produit(s) («rechallenge») et avec quels résultats, et si la réaction a été traitée, comment et avec quoi, et avec quels résultats?			
AUTRES DONNÉES PERTINENTES (LE CAS ÉCHÉANT, JOINDRE DES DOCUMENTS COMPLÉMENTAIRES: par ex. enquête réalisée ou enquête en cours, copie du rapport du médecin pour les cas chez l'humain)			
CAS CHEZ L'HUMAIN Si le cas signalé concerne un être humain, veuillez également fournir ci-dessous des précisions sur l'exposition au médicament vétérinaire <input type="checkbox"/> Contact avec l'animal traité <input type="checkbox"/> Ingestion par voie orale <input type="checkbox"/> Exposition topique <input type="checkbox"/> Exposition oculaire <input type="checkbox"/> Exposition par injection <input type="checkbox"/> doigt <input type="checkbox"/> main <input type="checkbox"/> articulation <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/> Autre (délibérée...) Dose d'exposition:			
Si vous n'acceptez pas que vos nom et adresse complets soient envoyés au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au cas où des renseignements supplémentaires seraient demandés, veuillez cocher ici <input type="checkbox"/>			
Date	Lieu	Nom et signature de l'expéditeur Contact (téléphone) (si différent du numéro indiqué au recto)	

Ce document a été préparé par HealthforAnimals dans le cadre d'un partenariat public/privé avec l'OMSA. Il est conforme aux lignes directrices et normes internationales du VICH. Cette deuxième édition prend en compte le retour d'expérience des Points focaux OMSA pour les médicaments vétérinaires, à l'issue du 6^e cycle de séminaires régionaux de formation.

12, rue de Prony, 75017 Paris, France

T. +33 (0)1 44 15 18 88

F. +33 (0)1 42 67 09 87

woah@woah.org

www.woah.org

© Organisation mondiale de la santé animale (OMSA)

[12/2022]



Organisation mondiale
de la santé animale

Fondée en tant qu'OIE