



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Légifrance

Le service public de la diffusion du droit

JORF n°0107 du 8 mai 2014 page 7804
texte n° 24

Décision du 5 mars 2014 relative aux bonnes pratiques de pharmacovigilance vétérinaire

NOR: AFSP1410072S

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2014/3/5/AFSP1410072S/jo/texte>

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,
Vu la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires modifiée ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5142-3, R. 5141-90, R. 5141-91, R. 5141-104 à R. 5141-108, R. 5141-123-17 et R. 5142-1,
Décide :

Article 1

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance vétérinaire prévues à l'article L. 5142-3 du code de la santé publique auxquelles se conforment les titulaires d'autorisation de mise sur le marché, d'autorisation d'importation parallèle, d'autorisation de préparation des autovaccins à usage vétérinaire ou d'enregistrement de médicament homéopathique vétérinaire et les établissements mentionnés au 3° de l'article R. 5142-1 du même code sont décrites en annexe de la présente décision (*).

Article 2

Le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire est chargé de l'exécution de la présente décision, ainsi que de son annexe, qui sera publiée au Journal officiel de la République française.

Fait le 5 mars 2014.

M. Mortureux

(*) *L'annexe de cette décision sera publiée au registre des actes et décisions de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.*

SOMMAIRE

Préambule	4
Glossaire	5
Chapitre I : RÔLES ET RESPONSABILITES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE	10
1.1. Base légale des obligations du responsable de la mise sur le marché	10
1.2. Rôles et responsabilités du responsable de la mise sur le marché.....	10
1.2.1. Désignation du RPhv	10
1.2.2. Qualification du RPhv	11
1.2.3. Attributions du RPhv	11
1.3. Rôle et responsabilités de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance (RPhv)	11
1.4. Responsabilités du responsable de la mise sur le marché vis-à-vis de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance	12
1.4.1. Documentation	12
1.4.2. Autorité	12
1.4.3. Evaluation des risques	13
1.5. Arrangements contractuels	13
Chapitre II : EXIGENCES POUR LES SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE, CONTROLE DE LA CONFORMITÉ ET INSPECTIONS DE PHARMACOVIGILANCE	14
2.1 Introduction	14
2.2 Rôle du responsable de la mise sur le marché.....	14
2.3 Description détaillée du système de pharmacovigilance (DDPS) pour les médicaments autorisés ou enregistrés.....	14
2.3.1. La demande d'autorisation ou d'enregistrement et la description détaillée du DDPS	14
2.3.2. Attestation du responsable de la mise sur le marché et du RPhv concernant leur disponibilité et les moyens de notifier les effets indésirables	15
2.3.3. Éléments du système de pharmacovigilance décrits dans la demande d'autorisation ou d'enregistrement.....	15
2.4 Description détaillée du système de pharmacovigilance (DDPS) pour les autovaccins	18
2.5 Exigences relatives aux systèmes de gestion des risques.....	18
Chapitre III : NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	20

3.1.	Introduction	20
3.2.	Exigences relatives à la notification rapide	20
3.2.1.	Notification d'effets/événements indésirables graves chez les animaux et des effets indésirables sur l'être humain, survenant dans l'EEE	21
3.2.2.	Notification d'effets/événements indésirables graves et inattendus chez les animaux, des effets indésirables sur l'être humain et la transmission d'agents infectieux, survenant en dehors de l'EEE	21
3.2.3.	Déclaration de manque d'efficacité par rapport à une efficacité attendue	22
3.2.4.	Notification d'effets/événements indésirables suite à une utilisation hors RCP.....	23
3.3.	Exigences relatives à la déclaration d'autres problèmes de pharmacovigilance	23
3.3.1	Déclarations portant sur des problèmes de temps d'attente ou de résidus	23
3.3.2.	Signalement de risques potentiels pour l'environnement.....	24
3.4.	Conseils pour déclarer des événements indésirables particuliers.....	24
3.4.1.	Évènements indésirables impliquant plusieurs espèces	24
3.4.2.	Évènements indésirables impliquant un animal non traité exposé à un médicament vétérinaire via un animal traité	24
3.4.3.	Évènements indésirables chez la progéniture exposée par l'intermédiaire d'un parent	25
3.5.	Informations exigées pour les déclarations d'effets/événements indésirables.....	25
3.5.1.	Informations minimales pour les déclarations d'évènements indésirables	25
3.5.2.	Détails sur le responsable de la mise sur le marché et détails sur le déclarant initial	26
3.5.3.	Détails sur l'animal.....	26
3.5.4.	Détails sur le (ou les) médicament(s) administré(s)	27
3.5.5.	Détails sur le traitement	27
3.5.6.	Autres produits utilisés en concomitance	27
3.5.7.	Détails sur les effets/événements indésirables chez l'animal	28
3.5.8.	Autres informations	28
3.5.9.	Investigation.....	29
3.5.10.	Évaluation du lien de causalité	29
3.5.11.	Effets indésirables sur l'être humain.....	30
3.5.12.	Délais de notification.....	31
3.5.13.	Effets/événements indésirables publiés dans des revues internationales à comités de lecture	31
3.5.14.	Informations sur des effets/événements indésirables provenant d'internet	31

3.5.15.	Déclarations provenant d'autres sources	31
3.5.16.	Méthode de notification.....	32
3.5.17.	Détection de signal	32
3.5.18.	Mesures de restriction urgente pour des raisons de sécurité.....	32
3.6.	Notification après la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement.....	33
Chapitre IV : EXIGENCES RELATIVES AUX RAPPORTS PERIODIQUES ACTUALISES DE SECURITE (PSURs)		34
4.1.	Introduction	34
4.2.	Principes généraux	35
4.2.1.	Cadre général des informations.....	35
4.2.2.	Fréquence et calendrier des rapports périodiques actualisés de sécurité	35
4.2.3.	Contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité	37
4.2.4.	Précisions supplémentaires concernant la soumission et le contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité dans des situations spécifiques	45
4.3	Cas particulier des autovaccins	48
CHAPITRE V : EVALUATION GLOBALE DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE ET MESURES REGLEMENTAIRES LIEES A LA SECURITE.....		49
5.1.	Introduction	49
5.2.	Évaluation globale.....	49
5.3.	Principes de l'évaluation du rapport bénéfice/risque	50
5.4.	Optimisation du rapport bénéfice/risque	50
5.5.	Communication	51
Chapitre VI : COMMUNICATION AU PUBLIC RELATIVE AUX MÉDICAMENTS À USAGE VÉTÉRINAIRE		52
6.1.	Introduction	52
6.2.	Principes clés pour la communication publique sur les médicaments vétérinaires.....	52
Annexes		53
Annexe 1 Textes réglementaires et lignes directrices en matière de pharmacovigilance vétérinaire		54
Annexe 2 Trames de tableaux à utiliser au besoin pour la préparation ou l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR).....		55
Annexe 3: Trames pour les listes récapitulatives de cas des PSURs		59
Annexe 4 : Rapport annuel de pharmacovigilance pour les autovaccins		61

Préambule

La pharmacovigilance a été définie par l'Organisation mondiale de la santé comme la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments. Ce principe s'applique également aux médicaments vétérinaires.

Le code de la santé publique précise que la pharmacovigilance vétérinaire a pour objet la surveillance des effets des médicaments vétérinaires, principalement de leurs effets indésirables sur les animaux et les êtres humains, et l'évaluation scientifique des informations recueillies dans ce but. Elle a également pour objet la surveillance des effets indésirables sur les animaux et les êtres humains résultant de l'administration à un animal d'un médicament à usage humain.

Les bonnes pratiques décrites ci-dessous sont applicables à l'exploitation des médicaments vétérinaires autorisés en France ou dans d'autres états membres ainsi que ceux bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en application du règlement (CE) n°726/2004 par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les structures auxquelles ils confient les activités de pharmacovigilance dans les autres états membres de l'Union européenne. Lorsque ces activités sont assurées en France, elles sont confiées à des établissements autorisés pour les activités d'exploitation. La sous-traitance de certaines d'entre elles est assurée dans les conditions décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Ces activités sont également confiées par le code de la santé publique aux titulaires d'autorisation d'importation parallèle (article R. 5141-123-17), d'enregistrement de médicament homéopatique vétérinaire (articles R. 5141-90 et R. 5141-91) et aux titulaires d'autorisation de préparation d'autovaccins à usage vétérinaire (article R. 5141-105-1).

Ces bonnes pratiques sont complétées par des lignes directrices publiées notamment dans le volume 9B de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne sur la pharmacovigilance des médicaments vétérinaires.

Glossaire

Termes relatifs à la pharmacovigilance

Abus

Usage excessif intentionnel de médicaments

Agence européenne des médicaments

Organe scientifique décentralisé de l'Union européenne responsable de la protection et promotion de la santé publique et/ou animale, à travers la coordination de l'évaluation et de la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire, autorisés par une procédure centralisée.

Animaux gérés et traités collectivement

Dans la production intensive d'animaux producteurs de denrées alimentaires, les espèces animales comme par exemple les volailles, les poissons, ou les porcins, sont gérées et traitées collectivement. Un certain taux de mortalité est considéré comme « normal » ou « attendu ». Ces espèces sont généralement traitées par groupe/troupeau et seule une augmentation du taux de mortalité, ou des signes sévères, seront considérés comme des effets indésirables graves.

Autorité compétente nationale

Autorité compétente d'un État membre, responsable de l'évaluation et de l'autorisation des médicaments vétérinaires. Les autorités compétentes de l'Islande, de la Norvège et du Liechtenstein sont incluses pour l'EEE.

Pour la France, l'autorité compétente est l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, l'environnement et du travail (Anses) et son service en charge du médicament vétérinaire, l'agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV).

Coopération Internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH)

Programme trilatéral (UE-Japon-États-Unis) visant à harmoniser les exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires.

Crise

Difficulté dans le traitement d'un événement survenant lorsque de nouvelles informations, susceptibles d'avoir un impact grave sur la santé animale et/ou publique, sont reçues pour un médicament vétérinaire et exigent des mesures immédiates, conformément au plan de gestion de crise applicable aux questions de sécurité pour les médicaments autorisés ou à leur utilisation en médecine vétérinaire.

Date de clôture des informations pour la période en cause (DLP)

Date limite pour la mise à jour des données d'un PSUR. Elle peut être fixée en fonction de la date de naissance européenne (EBD) ou de la date de naissance internationale (IBD) du médicament ou de la date de naissance harmonisée (HBD). Le responsable de la mise sur le marché doit dans tous les cas soumettre le PSUR soixante jours au plus tard après la date de clôture des informations pour la période en cause.

Date de naissance européenne (EBD)

Date de la première autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne.

Date de naissance harmonisée (HBD)

Date de naissance convenue entre les États membres et le responsable de la mise sur le marché pour un médicament spécifique, dans le cadre de l'initiative de partage du travail des États membres sur les évaluations des PSUR.

Date de naissance internationale (IBD)

Date de la première autorisation de mise sur le marché pour le même médicament ou un médicament similaire, délivrée dans un quelconque pays du monde, y compris une quelconque région où le programme VICH est appliqué.

Description détaillée du système de pharmacovigilance (DDPS)

Document dans lequel le demandeur décrit le système de pharmacovigilance qu'il a l'intention de mettre en place. Il fait partie du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, d'enregistrement, de demande d'autorisation d'importation parallèle ou de demande d'autorisation d'ouverture d'un établissement de préparation d'autovaccins.

Données primaires

Données transmises du déclarant initial (originel) vers le responsable de la mise sur le marché ou une autorité compétente, ou l'Agence européenne des médicaments.

Effet indésirable (EI)

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

(Réf. article 1, paragraphe 10, de la directive 2001/82/CE, ou art. R. 5141-92 1° du code de la santé publique).

Effet indésirable grave (EIG)

Effet indésirable qui entraîne la mort, est susceptible de mettre la vie en danger, provoque un handicap ou une incapacité importants, se traduit par une anomalie ou malformation congénitale, ou provoque des symptômes permanents ou prolongés chez l'animal traité. (Réf. : article 1, paragraphe 12, de la directive 2001/82/CE ou art. R. 5141-92 3° du code de la santé publique).

La mise en danger de la vie dans ce contexte fait référence à un effet qui, au moment où il se produit, risque d'entraîner la mort de l'animal.

Voir aussi la définition de « animaux gérés et traités collectivement ».

Effet indésirable inattendu

Effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concorde pas avec le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

(Réf. article 1, paragraphe 13, de la directive n°2001/82/CE ou article R. 5141-92 4° du code de la santé publique).

Effet indésirable sur l'être humain

Réaction nocive et non voulue, se produisant chez un être humain à la suite d'une exposition à un médicament vétérinaire.

(Réf. : article 1, paragraphe 11, de la directive 2001/82/CE ou article R. 5141-92 2° du code de la santé publique).

Espace économique européen (EEE)

Union économique entre tous les États membres de l'Union européenne et trois des quatre États de l'AELE (Norvège, Islande et Liechtenstein).

Études de surveillance postérieures à l'autorisation

Étude pharmaco-épidémiologique ou essai clinique effectués conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier et d'étudier un risque de sécurité relatif à un médicament vétérinaire autorisé.

(Réf. : article 1, paragraphe 15, de la directive 2001/82/CE ou article R. 5141-92 6° du code de la santé publique).

EudraVigilance Vétérinaire (EVVet)

Réseau européen de traitement de données et système de gestion de base de données pour l'échange, le traitement et l'évaluation de rapports sur des événements indésirables présumés concernant des médicaments vétérinaires commercialisés dans l'EEE.

Essai clinique

Expérience scientifique unique effectuée sur une espèce cible pour vérifier au moins une hypothèse concernant l'allégation d'efficacité proposée ou l'innocuité d'utilisation chez l'animal cible pour un médicament vétérinaire en cours d'étude. Pour les besoins de cette décision, les termes « étude clinique » et « étude » sont utilisés indifféremment. Cette définition tirée de la ligne directrice VICH GL9 (GCP) sur les Bonnes Pratiques Cliniques, est également applicable au synonyme « étude clinique ». La mise en

place d'un essai clinique est soumise à déclaration préalable (articles R.5141-8 et R.5141-9 du code de la santé publique).

État membre

Un quelconque des 28 pays ayant adhéré à l'Union européenne.

État membre concerné

État membre impliqué dans une procédure de reconnaissance mutuelle ou une procédure décentralisée en rapport avec des procédures d'AMM conformément à l'article 32 de la directive 2001/82/CE ou à l'article R. 5141-47-1 du code de la santé publique.

État membre de référence

État membre responsable de l'évaluation des données dans une procédure de reconnaissance mutuelle ou une procédure décentralisée conformément aux dispositions de l'article 32 de la directive 2001/82/CE ou aux articles R. 5141-47-1 et suivants du code de la santé publique.

Évènement indésirable

Toute manifestation chez l'animal, considérée ou non comme liée à un produit, nocive et non voulue et survenant après l'utilisation d'un médicament vétérinaire (conforme au RCP et hors RCP). Sont inclus les évènements liés à une suspicion de manque d'efficacité par rapport à une efficacité attendue selon l'étiquetage approuvé ou aux réactions nocives chez les êtres humains après une exposition à un ou plusieurs médicaments vétérinaires. (Réf. : VICH Topic GL24)

Évènement indésirable grave

Évènement indésirable qui entraîne la mort, est susceptible de mettre la vie en danger, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, se traduit par une anomalie ou malformation congénitale.

Pour les animaux gérés et traités collectivement, seule une incidence accrue des évènements indésirables graves tels que définis ci-dessus, supérieure aux taux normalement attendus dans ce groupe particulier, est considérée comme un évènement indésirable grave. (Réf. VICH Topic GL 24).

Voir également la définition de « animaux gérés et traités collectivement ».

Évènement indésirable inattendu

Évènement indésirable dont la nature, la gravité ou l'issue ne correspond pas à l'étiquetage approuvé ni aux documents approuvés décrivant les évènements indésirables attendus pour un médicament vétérinaire. (Réf. : VICH Topic GL 24)

Manque d'efficacité par rapport à une efficacité attendue

Incapacité apparente d'un médicament vétérinaire autorisé à avoir l'efficacité attendue chez les animaux suivant les allégations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et après l'utilisation du produit suivant les recommandations du même RCP

Médicament autorisé selon la procédure centralisée

Médicament pour lequel l'autorisation de mise sur le marché est accordée conformément aux dispositions du règlement (CE) n°726/2004, par la Commission européenne, autorisation valide dans tout l'Espace économique européen (EEE).

Médicament vétérinaire

Toute substance ou composition, conformément à l'article 1 de la directive n°2001/82/CE, ou à l'article L. 5141-1 du code de la santé publique présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales; ou pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'animal en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, ou considérée comme médicament vétérinaire, soit d'établir un diagnostic médical.

Mésusage

Utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques

Mesure de restriction urgente

Toute modification provisoire des termes de l'autorisation de mise sur le marché rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament (Réf. article 2 du règlement (CE) n° 1234/2008 modifié).

Notification rapide

Notification d'un effet indésirable grave, d'un effet indésirable chez l'être humain survenu sur le territoire de l'EEE, d'un effet indésirable grave et inattendu ou d'une suspicion de transmission d'un agent infectieux survenu sur le territoire d'un pays tiers, effectuée dans les quinze jours suivant la réception de l'information conformément aux dispositions des articles 75, paragraphes 2 et 3 et 76, paragraphes 2 et 3 de la directive 2001/82/CE et de l'article 49 du règlement (CE) n°726/2004 ou aux articles R. 5141-96 et R. 5141-104 du code de la santé publique.

Pays tiers

Pays situé en dehors de l'espace économique européen (EEE)

Personne qualifiée en charge de la pharmacovigilance (RPhv)

Pharmacien ou vétérinaire, visé à l'article R. 5141-108, exerçant pour le compte du titulaire de l'AMM ou de l'enregistrement pour un médicament homéopathique, les fonctions dévolues en matière de pharmacovigilance vétérinaire, en France au sein d'une entreprise assurant l'exploitation de médicaments vétérinaires ou dans l'Union européenne dans les conditions prévues par l'Etat membre où il est installé.

Pour les autovaccins à usage vétérinaire il s'agit du titulaire de l'autorisation mentionnée à l'article R. 5141-129 ou de la personne qualifiée désignée lors de l'autorisation, si elle est différente.

Pour les importations parallèles, il s'agit du pharmacien ou vétérinaire responsable ou délégué de l'établissement qui assure l'exploitation des spécialités pharmaceutiques bénéficiant de l'autorisation d'importation parallèle dans les conditions mentionnées à l'article R. 5141-123-17.

Procédure décentralisée

Procédure utilisée pour obtenir les autorisations de mise sur le marché dans plusieurs États membres où le médicament vétérinaire n'a pas encore reçu d'autorisation au moment de la demande.

Procédure de reconnaissance mutuelle

Procédure par laquelle les États membres dits concernés reconnaissent l'autorisation de mise sur le marché déjà octroyée par un État membre de référence et autorisent la mise sur le marché du produit sur leur territoire national, comme décrit dans la directive n° 2001/82/CE.

Rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (PSUR)

Rapport scientifique périodique sur tous les événements indésirables et autres problèmes relevant de la pharmacovigilance, signalés à un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou exploitant pendant une période spécifique. Réf. : articles 1, paragraphe 14, et 75 de la directive 2001/82/CE et article R. 5141-92 5°.

Rapport périodique actualisé abrégé relatif à la sécurité (PSUR abrégé)

PSUR préparé pour un médicament non commercialisé pour lequel aucune déclaration n'a été reçue durant la période.

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Document annexe de l'AMM contenant notamment les informations sur les conditions d'utilisation d'un médicament vétérinaire, élaboré au cours du processus d'évaluation.

Responsable mise sur le marché

Titulaire de l'AMM ou exploitant de celle-ci s'il est différent du titulaire, titulaire de l'autorisation d'importation parallèle, de l'enregistrement de médicament homéopathique vétérinaire, de l'autorisation de préparer des autovaccins à usage vétérinaire.

Signal

Information transmise sur un possible lien de causalité entre un effet/événement indésirable et un médicament vétérinaire, ce lien étant auparavant inconnu ou mal documenté (vol 9B -3.5.17)

Utilisation dans le cadre de la cascade

Utilisation d'un médicament vétérinaire conformément aux dispositions des articles 10 et 11 de la directive 2001/82/CE ou de l'article L. 5143-4 du code de la santé publique.

- Chez les espèces **non productrices** de denrées alimentaires, et chez les chevaux non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, utilisation, en premier lieu, d'un médicament vétérinaire autorisé pour une autre espèce ou pour une affection différente chez la même espèce dans l'État membre concerné, ou, si ce produit n'est pas disponible, utilisation d'un médicament à usage humain autorisé dans l'État membre concerné, ou d'un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre, ou, si un tel médicament n'est pas disponible, utilisation d'un médicament préparé extemporanément suivant les termes d'une prescription vétérinaire.

- Chez les espèces **productrices** de denrées alimentaires, à condition que les substances incluses dans les médicaments à utiliser figurent dans le tableau I (substances autorisées) de l'annexe du règlement 37/2010 et que le vétérinaire spécifie un temps d'attente approprié, utilisation en premier lieu, d'un médicament vétérinaire autorisé pour une autre espèce ou pour une affection différente chez la même espèce dans l'État membre concerné, ou, si un tel médicament n'est pas disponible, utilisation d'un médicament à usage humain autorisé dans l'État membre concerné ou d'un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre pour la même espèce productrice d'aliments ou pour une autre espèce productrice d'aliments, ou, si un tel médicament n'est pas disponible, utilisation d'un médicament préparé extemporanément suivant les termes d'une prescription vétérinaire.

Utilisation hors RCP

Usage d'un médicament vétérinaire d'une manière qui n'est pas conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), incluant le mésusage ou l'abus grave du médicament. Réf. article 1, paragraphe 16, de la directive 2001/82/CE et article R. 5141-92 7° du code de la santé publique.

Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Affairs (VeDDRA)

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.

Chapitre I :

RÔLES ET RESPONSABILITES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

1.1. Base légale des obligations du responsable de la mise sur le marché

Le règlement (CE) n°726/2004 et la directive 2001/82/CE transposée notamment à la section 9 du chapitre 1^{er} du titre IV du livre 1^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique constituent les bases légales des obligations des titulaires d'autorisation de mise sur le marché et d'enregistrement ou de leurs exploitants.

L'article R. 5141-91 du code de la santé publique inclut les enregistrements de médicament homéopathique dans le champ de la pharmacovigilance vétérinaire.

L'article R. 5141-123-17 du code de la santé publique renvoie aux mêmes obligations pour les titulaires d'autorisations d'importation parallèle.

L'article R. 5141-105-1 fixe les obligations du titulaire de l'autorisation de préparer les autovaccins à usage vétérinaire.

1.2. Rôles et responsabilités du responsable de la mise sur le marché

Le responsable de la mise sur le marché s'assure qu'il dispose d'un système de pharmacovigilance approprié et effectif permettant d'assumer ses responsabilités et obligations à l'égard de ses médicaments vétérinaires mis sur le marché et de veiller à ce que toute mesure appropriée soit prise lorsque cela est nécessaire. Le responsable de la mise sur le marché s'assure donc que toute nouvelle information relative au rapport bénéfice/risque d'un médicament vétérinaire est notifiée immédiatement et intégralement aux autorités nationales compétentes et à l'Agence européenne des médicaments conformément à la législation.

Lorsqu'il demande une autorisation ou dépose un enregistrement, le demandeur, pour se préparer au rôle et aux responsabilités de responsable de la mise sur le marché, soumet une description détaillée du système de pharmacovigilance (DDPS), s'il y a lieu du système de gestion des risques, et la preuve qu'il dispose d'une personne possédant les qualifications appropriées, appelée personne qualifiée en charge de la pharmacovigilance (RPhv) conformément à la législation.

Le responsable de la mise sur le marché dispose de façon permanente et continue des services de cette personne qualifiée en charge de la pharmacovigilance (RPhv), qui réside dans l'EEE.

Le rôle du RPhv est très important, et le présent chapitre décrit la fonction et les responsabilités du RPhv et fournit des orientations à l'intention du responsable de la mise sur le marché sur la façon d'apporter un soutien approprié au RPhv.

1.2.1. Désignation du RPhv

Il est préférable qu'une seule personne soit responsable de tous les aspects du système de pharmacovigilance d'une entreprise. Il est par conséquent vivement recommandé à chaque entreprise (c'est-à-dire au demandeur/responsable de la mise sur le marché ou au groupe de responsables de la mise sur le marché utilisant un système de pharmacovigilance commun) de nommer un seul et unique RPhv pour tous les médicaments vétérinaires pour lesquels l'entreprise ou le groupe de titulaires détient des AMM dans l'EEE.

Dans un établissement exploitant mentionné au 3° de l'article R. 5142-1, cette activité est assurée par le responsable pharmaceutique ou par le délégué ou peut être confiée à un adjoint, désigné lors de la

demande d'autorisation d'ouverture de l'établissement ou lors de tout changement notifié à l'agence nationale du médicament vétérinaire. Cette faculté est ouverte aux structures autorisées pour la préparation des autovaccins, pour les autorisations d'importation parallèles et les enregistrements.

Le nom, les coordonnées du RPhv, y compris en dehors des heures ouvrées, et les procédures de remplacement pour assurer la continuité de l'activité et le respect constant des obligations en matière de pharmacovigilance, sont notifiés à l'agence nationale du médicament vétérinaire, aux autorités compétentes auprès desquelles les AMM sont enregistrées ou, pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, à toutes les autorités compétentes et l'Agence européenne des médicaments.

En cas d'absence, le RPhv veille à ce que toutes ses responsabilités soient exercées par une personne possédant les qualifications adéquates. Celle-ci réside également dans l'EEE.

1.2.2. Qualification du RPhv

Le RPhv possède une qualification scientifique appropriée, avec une expérience documentée dans tous les aspects de la pharmacovigilance afin d'assumer les responsabilités et les tâches qui lui sont confiées. Si le RPhv est pharmacien, il s'assure la collaboration d'une personne qualifiée en médecine vétérinaire.

1.2.3. Attributions du RPhv

Le RPhv est responsable de :

- mettre en place et entretenir un système de pharmacovigilance qui assure que les informations relatives à tous les événements indésirables signalés au personnel du responsable de la mise sur le marché, sont rassemblées et traitées de manière à être accessibles dans l'EEE;
- préparer pour les autorités compétentes des États où le médicament vétérinaire est autorisé, les rapports mentionnés à l'article R. 5141-108 du code de la santé publique, l'article 75 de la directive 2001/82/CE, et dans le cas de médicaments autorisés selon la procédure centralisée, préparer pour l'Agence européenne des médicaments et les autorités compétentes les rapports mentionnés à l'article 49 du règlement (CE) n°726/2004.,
- accomplir l'évaluation globale et continue des données de pharmacovigilance durant la période postérieure à l'autorisation,
- s'assurer qu'une réponse complète et rapide nécessaire à l'évaluation des risques et des bénéfices d'un médicament vétérinaire est donnée à toute demande d'information supplémentaire des autorités compétentes ou de l'Agence européenne des médicaments, y compris concernant le volume des ventes ou les prescriptions du médicament vétérinaire concerné,
- fournir aux autorités compétentes ou à l'Agence européenne des médicaments toute autre information relative à l'évaluation des risques et des bénéfices d'un médicament vétérinaire, notamment les informations concernant les études de surveillance postérieures à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement et en incluant toutes les informations en lien avec l'utilisation du médicament vétérinaire sur la validité du temps d'attente, le manque d'efficacité par rapport à une efficacité attendue ou les risques éventuels pour l'environnement.

1.3. Rôle et responsabilités de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance (RPhv)

Le RPhv surveille l'organisation et les performances du système de pharmacovigilance et, plus particulièrement, est en mesure de garantir le fonctionnement des éléments et des processus du système décrit ci-dessus, directement ou par le biais d'une supervision.

La surveillance mentionnée ci-dessus porte sur tous les aspects importants du fonctionnement du système de pharmacovigilance, notamment :

- procédures de contrôle de la qualité et d'assurance de la qualité,

- modes opératoires,
- opérations relatives aux bases de données,
- arrangements contractuels,
- données sur la conformité (par exemple, concernant la qualité, l'exhaustivité et le respect des délais pour la notification rapide et la soumission de PSUR),
- rapports d'audit
- formation du personnel dans le domaine de la pharmacovigilance.

Le rôle de RPhv exige l'implication dans des tâches qui peuvent être relativement étendues de par la taille et la nature du système de pharmacovigilance, d'une part, et du nombre et du type des médicaments vétérinaires concernés d'autre part. Le RPhv peut donc déléguer des tâches spécifiques, sous sa supervision, à des personnes formées et possédant des qualifications appropriées. Ces personnes peuvent intervenir en qualité d'experts sur les aspects de sécurité de certains médicaments vétérinaires, à condition que le RPhv supervise les profils de sécurité de tous les médicaments vétérinaires. Cette délégation est détaillée dans un document.

Le RPhv agit également comme point de contact pour le responsable de la mise sur le marché lors des inspections de pharmacovigilance ou est avisé par le responsable de la mise sur le marché de toute éventuelle inspection afin d'y participer.

1.4. Responsabilités du responsable de la mise sur le marché vis-à-vis de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance

Le responsable de la mise sur le marché donne les moyens et l'autorité nécessaires au RPhv et s'assure que des processus, ressources, mécanismes de communication et accès appropriés à toutes les sources d'information pertinentes sont mis en place et restent fonctionnels pour permettre l'accomplissement des tâches et responsabilités du RPhv.

1.4.1. Documentation

Le responsable de la mise sur le marché s'assure qu'il existe une documentation complète couvrant toutes les procédures et activités du RPhv et que les mécanismes sont en place pour permettre au RPhv de recevoir ou de rechercher toutes les informations pertinentes. Le responsable de la mise sur le marché met également en œuvre les mécanismes permettant d'informer le RPhv de tous les problèmes de sécurité émergents et de toute autre information relative à l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Cette documentation englobe les données des essais cliniques en cours ou terminés, d'autres études dont le responsable de la mise sur le marché a connaissance et qui peuvent s'avérer importantes pour la sécurité du médicament vétérinaire, ainsi que les informations provenant de sources autres, telles que par exemple de personnes ou organisations avec lesquelles le responsable de la mise sur le marché a des arrangements contractuels sont inclus.

1.4.2. Autorité

Le responsable de la mise sur le marché s'assure que le RPhv dispose d'une autorité suffisante pour :

- apporter des modifications au système de pharmacovigilance instauré afin de promouvoir, entretenir et améliorer la conformité aux exigences réglementaires,
- apporter une contribution à la préparation des mesures réglementaires pour répondre aux problèmes de sécurité émergents (par exemple, modifications d'autorisation de mise sur le marché, mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité, et, le cas échéant, communication au grand public).

1.4.3. Evaluation des risques

Le responsable de la mise sur le marché évalue les risques ayant un impact potentiel sur le système de pharmacovigilance et met en place un plan de continuité d'activité, incluant des procédures de remplacement (par exemple en cas de personnel indisponible, de défaillance de la base de données des effets indésirables ou de panne d'autres matériels ou logiciels ayant un impact sur la déclaration électronique et l'analyse des données)

1.5. Arrangements contractuels

Les exploitants de médicaments vétérinaires mentionnés au 3° de l'article R. 5142-1 peuvent sous-traiter tout ou partie des opérations de pharmacovigilance mentionnées aux articles R. 5141-104 et R. 5141-105 :

- soit à un autre établissement pharmaceutique vétérinaire installé en France ;
- soit à un organisme installé dans un autre Etat membre de l'Union européenne et chargé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser ces opérations.

Cette faculté concerne les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une AMM, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'un enregistrement. Elle est ouverte aux structures autorisées pour la préparation des autovaccins.

Cette sous-traitance se déroule dans le cadre d'un contrat écrit qui fait expressément référence aux articles R. 5141-103 à R. 5141-110 et qui fixe, conformément aux bonnes pratiques prévues à l'article L. 5142-3 applicables à ces opérations, les obligations respectives de chaque partie.

Le responsable de la mise sur le marché donneur d'ordre demeure le seul responsable de l'accomplissement de toutes les obligations en matière de pharmacovigilance ainsi que de la qualité et de l'intégrité des données de pharmacovigilance. Il lui incombe de veiller à ce que des arrangements contractuels documentés, clairs et détaillés, pour satisfaire aux obligations en matière de pharmacovigilance soient mis en place entre lui et les personnes ou organisations impliquées dans l'accomplissement des obligations de pharmacovigilance.

Ces informations sont mentionnées dans le DDPS qui est transmis lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Elles sont présentées également lors de la demande d'importation parallèle, d'enregistrement ou de la demande d'autorisation de préparation d'autovaccins.

La personne ou organisation avec laquelle un arrangement contractuel a été conclu met en œuvre les procédures d'assurance et de contrôle de la qualité et accepte de faire l'objet d'un audit par, ou pour, le compte du responsable de la mise sur le marché. Elle accepte également de se soumettre aux inspections des autorités compétentes.

Chapitre II :

EXIGENCES POUR LES SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE, CONTROLE DE LA CONFORMITÉ ET INSPECTIONS DE PHARMACOVIGILANCE

2.1 Introduction

L'identification et l'évaluation rapides et efficaces des problèmes de sécurité concernant les médicaments vétérinaires doivent permettre d'informer rapidement les autorités compétentes, l'Agence européenne des médicaments et les responsables de la mise sur le marché afin de protéger la santé publique ou animale en prenant rapidement des mesures appropriées. Les responsables de la mise sur le marché, les autorités compétentes nationales et l'Agence européenne des médicaments sont tenus de mettre en œuvre la législation concernant les médicaments vétérinaires. Le non respect des obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance pourrait avoir un impact grave sur la santé.

Ce chapitre décrit le cadre du contrôle du respect des obligations en matière de pharmacovigilance et d'inspections de pharmacovigilance. Dans ce cadre, il précise les informations à fournir dans la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), d'importation parallèle, d'enregistrement ou dans la demande d'autorisation de préparation d'autovaccins, notamment la description détaillée du système de pharmacovigilance (DDPS), les informations concernant le responsable de la mise sur le marché et la preuve que ce dernier dispose des services d'un RPhv et des moyens nécessaires pour la notification d'évènements indésirables. Pour les AMM, ces éléments sont applicables quelle que soit la procédure d'AMM utilisée.

Le processus d'inspection décrit ci-après met l'accent sur les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, mais les principes sont applicables de manière générale à l'ensemble des médicaments vétérinaires.

2.2 Rôle du responsable de la mise sur le marché

Les titulaires d'AMM doivent mettre en place un système approprié de pharmacovigilance, conformément à l'article 74 de la directive 2001/82/CE et l'article 48 du règlement (CE) n°726/2004, pour assumer la responsabilité de leurs médicaments mis sur le marché et veiller à ce que des mesures appropriées soient prises, en tant que de besoin. Cette exigence implique notamment que le responsable de la mise sur le marché ait à sa disposition, de façon permanente et continue, une personne qualifiée et responsable en matière de pharmacovigilance (RPhv) résidant dans l'EEE, et qu'il instaure un système de pharmacovigilance.

Cette exigence est étendue aux autres catégories de responsables de la mise sur le marché en l'adaptant à la nature de l'autorisation et à la taille de la structure concernée.

2.3 Description détaillée du système de pharmacovigilance (DDPS) pour les médicaments autorisés ou enregistrés

2.3.1. La demande d'autorisation ou d'enregistrement et la description détaillée du DDPS

Le DDPS, y compris la preuve que le responsable de la mise sur le marché dispose des services d'un RPhv et des moyens nécessaires pour collecter et notifier tout évènement indésirable, est fournie dans la Partie 1 de la demande d'AMM. Cette description est également à inclure dans les demandes d'autorisation parallèle ou d'enregistrement.

Le DDPS inclut une présentation du système de pharmacovigilance fournissant des informations sur les éléments clés de ce système. Si les aspects du système (tels que les dispositions organisationnelles) sont spécifiques au médicament, plutôt qu'inhérents au système principal du responsable de la mise sur le marché/de l'entreprise, il convient de l'indiquer dans un addendum relatif au médicament.

Le DDPS est étayé par les documents tenus à jour. Les mises à jour des informations fournies dans le DDPS sont faites conformément à la législation en vigueur.

2.3.2. Attestation du responsable de la mise sur le marché et du RPhv concernant leur disponibilité et les moyens de notifier les effets indésirables

Le demandeur fournit une attestation signée du futur responsable de la mise sur le marché et du RPhv indiquant qu'il peut disposer des services d'une personne RPhv et des moyens nécessaires pour la collecte et la notification de tout événement indésirable survenant dans l'EEE ou dans un pays tiers. Cette attestation peut faire référence au DDPS (voir ci-dessous), indiquer ce qui est déjà en place, et confirmer quels éléments seront mis en place avant la mise sur le marché du médicament dans l'EEE.

2.3.3. Éléments du système de pharmacovigilance décrits dans la demande d'autorisation ou d'enregistrement

Tous les responsables de la mise sur le marché sont tenus de mettre en place un système de pharmacovigilance approprié. Le DDPS doit inclure les éléments suivants, si applicables, et être présenté d'une manière structurée et cohérente. D'autres éléments importants relatifs à une situation spécifique peuvent être ajoutés.

2.3.3.1 RPhv

- Le nom du RPhv résidant dans l'EEE. Ses coordonnées et son adresse professionnelles sont fournies dans le formulaire de demande d'AMM. Les entreprises peuvent, par exemple, utiliser un numéro de téléphone 24h/24, avec transfert d'appel, permettant de joindre le RPhv ou son remplaçant, en fonction de leur disponibilité.
- Un curriculum vitae (CV) du RPhv avec les données importantes relatives à son rôle (principales qualifications, formation et expérience).
- Un résumé de la description du poste de RPhv.
- Une description de la procédure de suppléance en cas d'absence du RPhv.

2.3.3.2 Organisation

- L'identification et la localisation des différentes structures de l'entreprise ou autres organisations dans lesquelles se déroulent les principales activités de pharmacovigilance au niveau de l'EEE (notamment les sites où les principales bases de données sont situées, où les événements indésirables sont collectés, évalués et transmis et où les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) sont préparés et gérés en vue de leur transmission aux autorités compétentes). L'identification des filiales peut se faire de manière générale, plutôt qu'individuellement.
- L'identification du ou des points d'accès dans l'EEE aux données de pharmacovigilance (y compris l'accès aux événements indésirables, aux PSUR et aux données globales de pharmacovigilance).
- L'organigramme ou les organigrammes généraux présentant les unités et organisations de pharmacovigilance au niveau de l'EEE (identifiées ci-dessus) et illustrant les liens entre elles, entre les filiales et la maison mère, et incluant les sous-traitants. Les organigrammes indiquent les principaux liens hiérarchiques avec la direction et montrent clairement la situation du RPhv (dans l'EEE) au sein de l'organisation. Les noms des personnes n'ont pas à figurer dans ce descriptif. Les partenariats en lien avec la mise sur le marché sont généralement spécifiques à des médicaments et sont indiqués dans un addendum relatif au médicament, dans le DDPS, sauf si ce partenariat s'avère être une caractéristique constante de l'organisation de l'entreprise, ou pour la majorité de ses produits.
- Un bref résumé des activités de pharmacovigilance entreprises par chacune des organisations/unités mentionnées ci-dessus.

- Les diagrammes indiquant le flux des déclarations d'effet indésirable selon leurs différents types et leurs différentes sources. Ils représentent les modalités de traitement et de notification des déclarations/informations, de la source jusqu'à la réception par les autorités compétentes, tout en se limitant aux principaux processus.

2.3.3.3 Procédures en place, documentées par écrit

L'instauration de procédures écrites, clairement définies, est un élément essentiel de tout système de pharmacovigilance. Le DDPS précise les domaines pour lesquels des procédures écrites sont en place, mais ne cite pas les titres des procédures à proprement parler. Une procédure peut couvrir un ou plusieurs domaines. Un même domaine peut faire l'objet d'une ou plusieurs procédures en fonction de sa complexité et de l'organisation de l'entreprise. Il convient de veiller à traiter le contrôle qualité et la revue du système qualité de manière appropriée dans les différents processus, et à les prendre en compte dans les procédures correspondantes. La liste suivante indique les sujets qui sont généralement couverts par ces procédures écrites :

- Les activités du RPhv et la procédure de suppléance à appliquer en son absence,
- La collecte, le traitement (y compris la saisie et la gestion des données), le contrôle de qualité, le codage, la classification, l'analyse scientifique/vétérinaire et la notification d'évènements indésirables qui incluent les différents types de déclarations recueillies à travers des dispositifs de collecte de données organisés (sollicités), spontanés, à travers des essais cliniques, dans la littérature,
- Les procédures mises en place incluent également :
 - les différentes sources de déclarations : pays de l'EEE et pays tiers, vétérinaires et autres professionnels de santé, propriétaires d'animaux, personnel des services commerciaux et de ventes, tout autre personnel du responsable de la mise sur le marché, partenaires commerciaux, autorités compétentes, autres ...
 - le suivi des déclarations pour les données manquantes et l'information sur l'évolution et l'issue des cas signalés,
 - la détection des doublons de déclarations,
 - la notification rapide et la transmission électronique,
 - la préparation, le traitement, le contrôle qualité et l'évaluation, y compris l'analyse scientifique/vétérinaire, et la transmission des PSURs,
- Les activités de pharmacovigilance globales applicables à tous les médicaments : suivi continu du profil de sécurité des médicaments vétérinaires autorisés :
 - détection des signaux et évaluation,
 - évaluation du rapport bénéfice/risque,
 - déclarations et communications informant les autorités compétentes et les professionnels de santé des changements dans le rapport bénéfice/risque des médicaments, etc...
- L'interaction entre les questions de sécurité et les défauts de qualité des médicaments,
- Les réponses aux demandes d'information des autorités compétentes,
- La gestion des mesures urgentes de restriction et des modifications pour raison de sécurité,
- Le respect des engagements à l'égard des autorités compétentes liés à une autorisation de mise sur le marché,
- La gestion et l'utilisation de bases de données ou autres systèmes d'enregistrement,
- L'audit interne du système de pharmacovigilance,
- La formation,
- L'archivage.

La liste ainsi que des copies des procédures applicables en France sont transmises ou bien sont rendues disponibles dans les deux jours ouvrables suivant la réception de la demande des autorités compétentes par le responsable de la mise sur le marché. Toute procédure locale supplémentaire est tenue à disposition en cas de demandes spécifiques.

2.3.3.4 Bases de données

Une liste des principales bases de données utilisées en pharmacovigilance (par exemple, gestion des rapports périodiques de sécurité, des déclarations d'effets indésirables et leur soumission électronique, détection des signaux, partage et accès aux informations globales sur la sécurité) et une brève description de leur fonctionnement sont fournies, y compris une déclaration concernant la validation des systèmes de bases de données.

- Il convient de préciser le (ou les) responsable(s) des bases de données et leur localisation (en se référant aux lieux identifiés ci-dessus au paragraphe « Organisation »).
- Pour les titulaires d'AMM :
 - il convient d'inclure une déclaration sur la conformité des systèmes aux normes internationalement reconnues pour la soumission électronique des déclarations d'effets indésirables comme mentionné dans le volume 9B
 - une copie de l'enregistrement du RPhv dans le système EudraVigilance Vétérinaire et l'identification du processus utilisé pour la notification électronique aux autorités compétentes nationales (NCA) et à l'Agence européenne des médicaments.

2.3.3.5 Arrangements contractuels avec d'autres personnes ou organisations impliquées dans l'accomplissement des obligations de pharmacovigilance

Les liens avec d'autres organisations tels que la sous-traitance d'activités de pharmacovigilance sont expliqués. L'entreprise identifie et décrit brièvement les principaux accords de sous-traitance qu'elle a conclus pour la réalisation des activités de pharmacovigilance et les principales organisations auxquelles elle a sous-traité ces activités (en particulier la notification électronique des événements indésirables, les principales bases de données, la détection des signaux ou la compilation des PSUR).

Les accords concernant la mise sur le marché dans l'EEE sont identifiés et la répartition des principales responsabilités entre les parties est clairement définie.

Ces différentes informations étant principalement spécifiques à un médicament, toutes les informations les concernant peuvent être fournies dans un addendum spécifique du DDPS.

2.3.3.6 Formation

Le personnel bénéficie d'une formation appropriée pour effectuer les activités liées à la pharmacovigilance, en tenant compte de leur rôle au sein de l'entreprise. Non seulement le personnel au sein des unités de pharmacovigilance est concerné mais également le personnel susceptible de recevoir ou de traiter les déclarations d'événements indésirables rapportés, tel que le personnel des services commerciaux et de vente, ou encore le personnel participant aux essais sur le terrain/études cliniques. Il convient de décrire brièvement le système de formation et d'indiquer le lieu de stockage ou de conservation des dossiers de formation, des CV et des descriptions de poste.

2.3.3.7 Gestion documentaire

Il convient d'indiquer brièvement le lieu de stockage des différents types de documents sources de pharmacovigilance, y compris les modalités d'archivage. Il est possible de faire référence aux organigrammes mentionnés ci-dessus au paragraphe « Organisation ».

2.3.3.8 Système de management de la qualité

Le système de management de la qualité est brièvement décrit en faisant référence aux éléments mentionnés dans les précédentes sections. L'accent est tout particulièrement mis sur les rôles organisationnels et les responsabilités des activités et de la documentation, sur le contrôle et la revue de la qualité, et sur les mesures correctives et préventives.

Il convient de fournir une brève description des responsabilités en matière d'audit de l'assurance qualité du système de pharmacovigilance, y compris l'audit des sous-traitants le cas échéant.

2.3.3.9 Documentation

Le RPhv s'assure que le système de pharmacovigilance est en place et bien documenté.

Il est essentiel que le système de pharmacovigilance soit clairement documenté afin qu'il puisse fonctionner correctement, que les rôles, responsabilités et tâches de toutes les parties impliquées soient clairs et que des dispositions soient prévues pour contrôler le système et y apporter des modifications si nécessaire.

2.4 Description détaillée du système de pharmacovigilance (DDPS) pour les autovaccins

Un DDPS est à transmettre lors de la demande d'autorisation d'ouverture de l'établissement de préparation d'autovaccins et lors de la demande de renouvellement. Le contenu de ce DDPS est identique à celui décrit ci-dessus pour les médicaments autorisés au point 2.3. Les modifications ultérieures de ce DDPS font l'objet d'une demande préalable d'autorisation.

2.5 Exigences relatives aux systèmes de gestion des risques

La législation de l'Union Européenne exige que les demandeurs/titulaires d'une AMM fournissent aux autorités compétentes et à l'Agence européenne des médicaments une description du système de gestion des risques, en tant que de besoin.

La gestion des risques est définie¹ comme le processus, distinct de l'évaluation des risques, consistant à mettre en balance les différentes politiques possibles, en tenant compte de l'évaluation des risques et d'autres facteurs ayant de l'importance pour la qualité, la sécurité (y compris la sécurité environnementale) et l'efficacité du médicament vétérinaire. La gestion des risques inclut, au besoin, des mesures de réduction des risques.

Le système de gestion des risques est défini comme un ensemble d'activités et d'interventions en matière de pharmacovigilance visant à identifier, caractériser, prévenir ou minimiser les risques liés aux médicaments, englobant l'évaluation de l'efficacité de ces activités et interventions.

Au moment de l'autorisation, les informations sur la sécurité d'un médicament sont relativement limitées. Différentes raisons expliquent cet état de fait, notamment la représentation limitée des animaux cibles (nombre d'animaux, âge, races, etc.) utilisés dans le développement pré-clinique et clinique du médicament. Les nombreuses sous-populations potentiellement vulnérables ne seront identifiées que lors de l'utilisation sur le terrain du médicament.

Un médicament vétérinaire est autorisé en se fondant sur le fait que dans l'indication ou les indications spécifiées, lors de l'autorisation, le rapport bénéfice/risque est jugé favorable pour la population cible, l'utilisateur, le consommateur d'aliments provenant d'animaux destinés à la consommation, ainsi que pour l'environnement. Toutefois, tous les risques effectifs ou potentiels ne sont pas identifiés lors de la délivrance de l'autorisation initiale de mise sur le marché.

¹ CVMP Recommendation on the Evaluation of the Benefit-Risk Balance of VMPs EMEA/CVMP/248499/2007

La planification des activités de pharmacovigilance sera améliorée si elle est plus largement fondée sur les propriétés du médicament, identifiées à partir des données antérieures ou postérieures à l'autorisation ainsi qu'à partir des données pharmacologiques.

Chapitre III :

NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

3.1. Introduction

Les obligations des responsables de la mise sur le marché concernent l'enregistrement et la notification d'effets indésirables associés à un médicament vétérinaire pour lequel des autorisations de mise sur le marché sont détenues, sont définies dans la directive 2001/82/CE, en vigueur et les règlements (CE) n°726/2004 et 1234/2008 pour les titulaires d'AMM.

Les articles R. 5141-123-17 et R.5141-91 du code de la santé publique renvoient aux mêmes obligations pour les titulaires d'autorisations d'importation parallèle et pour les titulaires d'enregistrement et l'article R. 5141-105-1 fixe les obligations du titulaire de l'autorisation de préparer les autovaccins à usage vétérinaire.

Ce chapitre propose des explications supplémentaires quant aux effets/événements indésirables à signaler dans les 15 jours calendaires (notification « rapide »). La notification après la suspension ou le retrait de l'AMM pour des raisons commerciales ou de sécurité est également décrite dans ce chapitre.

Pour les médicaments vétérinaires autorisés, indépendamment de la procédure d'autorisation utilisée, les effets/événements indésirables rapportés par des vétérinaires, professionnels de santé et provenant d'autres sources, sont déclarés, que le médicament vétérinaire ait, ou non, été utilisé conformément au résumé (approuvé) des caractéristiques du produit (RCP) et/ou à toute autre condition énoncée pour la commercialisation du médicament (conformément aux dispositions légales applicables.) Les effets/événements indésirables identifiés dans la littérature scientifique publiée dans le monde entier dans des revues à comité de lecture sont également signalés.

La notification électronique des effets/événements indésirables est obligatoire, sauf dans des circonstances exceptionnelles (cf. volume 9B – partie III).

Le responsable de la mise sur le marché doit valider tous les effets/événements indésirables rapportés par les vétérinaires et autres professionnels de santé ainsi que par le public, pour s'assurer avant la notification aux autorités compétentes ou à l'Agence européenne des médicaments, que les informations minimales exigées sont incluses dans la déclaration (cf. section « 3.5. Informations exigées pour les déclarations d'évènements indésirables »). Un suivi des déclarations est assuré en vue d'obtenir des informations supplémentaires au besoin, et les informations de suivi des déclarations pertinentes sont transmises aux autorités compétentes ou à l'Agence européenne des médicaments. Toutes les informations disponibles présentant un intérêt pour l'évaluation des effets indésirables sont fournies.

3.2. Exigences relatives à la notification rapide

Pour tous les médicaments vétérinaires, indépendamment de la procédure d'autorisation ou d'enregistrement, le responsable de la mise sur le marché déclare via une notification rapide (voir définition dans le glossaire) :

- tous les effets/événements indésirables graves chez les animaux, les effets indésirables sur l'être humain survenant dans l'EEE, à l'autorité compétente sur le territoire de laquelle l'incident s'est produit ; et
- tous les effets/événements indésirables graves et inattendus chez les animaux, les effets indésirables sur l'être humain et toute suspicion de transmission d'un agent infectieux survenant en dehors de l'EEE, à la base de données Eudravigilance vétérinaire (EVVet). Cette exigence concerne les médicaments bénéficiant d'une AMM.

En médecine vétérinaire, l'existence d'une grande diversité d'espèces animales et de conditions d'élevage, nécessite une approche modifiée de la classification d'un effet/événement indésirable grave. Par exemple, en production animale de type intensif avec des espèces telles que les volailles, les poissons, ou les abeilles, un certain taux de mortalité est considéré comme « normal » ou « attendu ». Ces espèces sont généralement traitées en groupe/troupeau et seule une augmentation du taux de mortalité, ou des signes sévères, sont considérés comme des effets/événements indésirables graves. Toutefois, pour les animaux producteurs de denrées, traités de manière individuelle, un décès ou des symptômes sévères doivent être considérés comme un effet/événement indésirable grave. De même pour les espèces d'animaux de compagnie telles que les chiens et les chats, un décès ou des symptômes graves constituent un effet/ événement indésirable grave.

3.2.1. Notification d'effets/événements indésirables graves chez les animaux et des effets indésirables sur l'être humain, survenant dans l'EEE

Le responsable de la mise sur le marché enregistre et déclare tous les effets/événements indésirables graves chez les animaux et tous les effets indésirables sur l'être humain survenant dans l'EEE, qui sont portés à son attention, ou dont il est raisonnablement censé avoir connaissance. Ces déclarations sont notifiées rapidement, et dans tous les cas au plus tard dans les 15 jours calendaires suivant la réception de l'information, à l'autorité compétente sur le territoire de laquelle l'effet/événement indésirable grave s'est produit. Dans ce contexte, la date de réception de l'information est la date à laquelle le responsable de la mise sur le marché a eu connaissance de l'effet/événement indésirable.

Il convient de noter que les effets/événements indésirables graves ainsi que tous les autres problèmes de pharmacovigilance sont reportés dans le rapport périodique actualisé de sécurité ou PSUR (cf. chapitre IV. Exigences relatives aux PSURs).

3.2.2. Notification d'effets/événements indésirables graves et inattendus chez les animaux, des effets indésirables sur l'être humain et la transmission d'agents infectieux, survenant en dehors de l'EEE

Le titulaire d'une AMM déclare tous les événements indésirables graves et inattendus chez l'animal (les deux critères doivent être remplis), tous les effets indésirables sur l'être humain et toute suspicion de transmission d'un agent infectieux en rapport avec l'utilisation de médicaments vétérinaires, survenus en dehors du territoire de l'EEE (c'est-à-dire les déclarations de pays tiers) qui sont portés à son attention ou dont il est raisonnablement censé avoir connaissance. Ceux-ci doivent être notifiés rapidement, et au plus tard dans les quinze jours calendaires suivant la réception de l'information, à la base de données EVVet. Dans ce contexte, la date de réception faisant foi à des fins réglementaires dans l'UE est la date de réception de l'information par le titulaire de l'AMM et la notification initiale peut être limitée aux informations minimales constituant une déclaration d'effets/événement indésirable (cf. section « 3.5. Informations exigées pour les déclarations d'effets/événements indésirables »).

Il convient de noter que tous les effets/événements indésirables des pays tiers sont reportés dans les PSUR (cf. partie IV. Exigences relatives aux PSURs).

Exigences pour la notification

Type d'autorisation	Source	Origine	Type d'évènement indésirable	Cible	Délai
Tous les médicaments autorisés en France et les autovaccins	Toute source	France	Tous les effets/évènements indésirables graves chez l'animal et tous les effets indésirables sur l'être humain	Anses-ANMV	15 jours
Tous les médicaments avec une AMM valide en France	Toute source	Hors EEE	Tous les effets/évènements indésirables graves et inattendus chez l'animal, tous les effets indésirables sur l'être humain, et toute suspicion de transmission d'un agent infectieux via un médicament vétérinaire	Base de données EVVet	15 jours
<i>Tous les médicaments avec une AMM valide en France</i>	<i>Toute source</i>	<i>Hors EEE</i>	<i>Tous les effets/évènements indésirables graves et attendus</i>	Base de données EVVet	<i>15 jours</i>
<i>Tous les médicaments autorisés en France et les autovaccins</i>	<i>Toute source</i>	<i>France</i>	<i>Tous les effets/évènements indésirables non graves</i>	EVVET + Anses-ANMV	<i>90 jours**</i>

* les informations figurant aux 2 dernières lignes (en italique) sont vivement recommandées par l'ANSES-ANMV mais ne sont pas exigées réglementairement

** : et à tout le moins avant la soumission du PSUR correspondant

3.2.3. Déclaration de manque d'efficacité par rapport à une efficacité attendue

Le manque d'efficacité par rapport à une efficacité attendue est défini comme l'apparente incapacité d'un médicament vétérinaire autorisé à avoir l'efficacité attendue chez un animal conformément aux allégations décrites dans le RCP et après l'utilisation du médicament d'une manière conforme au RCP.

Il convient en premier lieu d'identifier clairement si le manque d'efficacité attendue est éventuellement dû à un problème de qualité au niveau d'un lot ou à un usage hors AMM. Toutefois, les problèmes relatifs à la qualité survenus lors de la fabrication ou la distribution de ce lot doivent être signalés conformément aux exigences telles que décrites dans la Compilation des procédures communautaires relatives aux inspections et à l'échange d'informations (*Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information*) et dans l'article R. 5142-49 du code de la santé publique (voir annexe « Références »).

Une évaluation liée à l'efficacité du médicament considérée comme non favorable est un motif de refus ou de retrait d'une AMM (directive 2001/82/CE et article L. 5141-6 du code de la santé publique). C'est un aspect important dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un produit. Les déclarations de manque d'efficacité sont enregistrées par le RPhv et notifiées aux autorités compétentes de la même manière que tous les effets/évènements indésirables.

3.2.4. Notification d'effets/événements indésirables suite à une utilisation hors RCP

L'utilisation hors RCP est définie à l'article 1, paragraphe 16, de la directive 2001/82/CE et au 7° de l'article R. 5141-92, comme l'usage d'un médicament vétérinaire d'une manière qui n'est pas conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), incluant le mésusage ou l'abus du médicament. Le titulaire d'une AMM recueille toutes les informations disponibles sur des effets/événements indésirables survenus lors d'utilisations hors RCP. Ces déclarations résultant d'une utilisation hors RCP font également l'objet d'un suivi afin de récolter des informations aussi complètes que possibles en ce qui concerne les signes cliniques, le traitement et l'issue.

Cette exigence est étendue aux autres catégories de responsables de la mise sur le marché.

Cette utilisation hors RCP inclut les cas d'utilisation hors AMM mais conformément à la cascade thérapeutique (articles 10 et 11 de la directive 2001/82/CE repris dans l'article L. 5143-4).

Les déclarations en lien avec cette utilisation peuvent fournir des informations utiles sur la sécurité des médicaments vétérinaires. Elles sont enregistrées par le RPhv et notifiées à l'Anses-ANMV et à l'Agence européenne des médicaments de la même façon que tous les effets/événements indésirables.

3.3. Exigences relatives à la déclaration d'autres problèmes de pharmacovigilance

3.3.1 Déclarations portant sur des problèmes de temps d'attente ou de résidus

Les déclarations de problèmes de temps d'attente ou de résidus peuvent provenir de différentes sources, notamment :

- des exploitants agricoles ou des vétérinaires détectant les résidus d'un médicament vétérinaire lors de tests de dépistage d'antibiotiques sur du lait en vrac.
- des laboratoires d'analyse ou des producteurs de denrées alimentaires qui soumettent les aliments à des contrôles de routine pour déceler d'éventuels résidus, par exemple au niveau des abattoirs ou des laiteries après enquête quant aux conditions d'utilisation des médicaments vétérinaires.
- des autorités nationales ou régionales surveillant la présence de résidus sur les aliments provenant d'animaux destinés à l'alimentation humaine.

Le fait que les taux de résidus de substance active dans les denrées alimentaires issues d'animaux traités soient supérieurs aux limites maximales de résidus alors même que le temps d'attente recommandé pour le médicament vétérinaire contenant cette substance active a été respecté, peut aboutir à une réévaluation du temps d'attente. Cette information doit être étudiée et signalée à l'autorité responsable de l'autorisation du médicament vétérinaire concerné.

Ces déclarations ne font généralement pas l'objet d'une notification rapide (c'est-à-dire dans les 15 jours suivant la réception de l'information), mais sont traitées dans le PSUR correspondant (cf. chapitre IV. Exigences relatives aux PSURs).

Toutefois, dans certaines circonstances particulières, lorsque ces déclarations mettent fortement en doute la pertinence du temps d'attente recommandé pour le médicament vétérinaire concerné, elles doivent être enregistrées et notifiées rapidement à l'Anses-ANMV ou à l'Agence européenne des médicaments.

Cette déclaration inclut les détails concernant :

- la source de la déclaration,
- le médicament vétérinaire, y compris la(les) substance(s) active(s),
- le numéro de l'AMM et le numéro de lot si disponible,
- la voie d'administration,
- la quantité administrée ou la posologie,
- le temps d'attente appliqué,

- la date d'utilisation,
- la date de détection des résidus,
- le niveau de résidus détecté,
- la localisation du cas,
- les espèces,
- la méthode analytique utilisée pour déterminer les résidus,
- toute autre information nécessaire pour une évaluation détaillée du cas, et les différentes investigations entreprises par le titulaire de l'AMM.

3.3.2. Signalement de risques potentiels pour l'environnement

Un risque potentiel pour l'environnement est une situation où les animaux d'espèces non visées, les êtres humains ou les plantes sont suspectés d'être affectés par l'exposition à un médicament vétérinaire présent dans l'environnement (voir aussi la section « 3.4.2. Effets/événements indésirables impliquant un animal non traité exposé à un médicament vétérinaire via un animal traité »).

Tout risque présumé pour l'environnement en rapport avec l'exposition à un médicament vétérinaire est consigné par le responsable de la mise sur le marché dès lors qu'il est porté à sa connaissance.

En ce qui concerne tout risque potentiel pour l'environnement, le responsable de la mise sur le marché est tenu d'enregistrer au moins les éléments suivants et de les notifier à l'Anses-ANMV ou à l'Agence européenne des médicaments :

- la localisation du cas,
- l'animal ou la plante impliqué (le cas échéant),
- la nature du risque présumé pour l'environnement
- le(s) médicament(s) vétérinaire(s) suspecté(s).

Les déclarations de risques potentiels pour l'environnement du fait de l'utilisation d'un médicament vétérinaire ne doivent généralement pas faire l'objet d'une notification rapide (c'est-à-dire dans les 15 jours suivant la réception de l'information), mais doivent être traités dans le PSUR correspondant (cf. partie IV. Exigences relatives aux PSURs).

Toutefois, dans certaines circonstances particulières, afin de limiter de nouveaux dommages environnementaux et d'évaluer le rapport bénéfice/risque, les déclarations de risques potentiels pour l'environnement liés au médicament vétérinaire sont notifiés rapidement à l'Anses-ANMV ou à l'Agence européenne des médicaments.

3.4. Conseils pour déclarer des événements indésirables particuliers

3.4.1. Évènements indésirables impliquant plusieurs espèces

Si plusieurs espèces sont impliquées dans un effet/événement indésirable, des déclarations distinctes sont soumises pour chaque espèce, et il est recommandé d'indiquer le lien entre ces déclarations. Cela est applicable lorsque plus d'une espèce animale est concernée ou lorsqu'un animal et un être humain sont impliqués.

3.4.2. Évènements indésirables impliquant un animal non traité exposé à un médicament vétérinaire via un animal traité

Si un effet/événement indésirable est survenu chez un animal non traité, mais exposé à un animal traité, même d'une espèce différente, une seule déclaration est soumise uniquement sur l'animal qui a subi l'effet/événement indésirable. Dans ce cas, une brève explication est incluse dans le champ « Dose administrée » du formulaire de déclaration, en détaillant la dose administrée pour indiquer clairement quel animal (ou quelle espèce animale) a été traité. En outre, la description détaillée de la voie d'administration doit permettre de comprendre de quelle façon l'animal affecté a été exposé, par exemple la voie orale si le contact a été par léchage ou toilettage, la voie cutanée s'il y a eu un contact dermique entre l'animal traité et l'animal non traité.

3.4.3. Évènements indésirables chez la progéniture exposée par l'intermédiaire d'un parent

3.4.3.1. Avortements spontanés ou animaux mort-nés

Les rubriques relatives à l'animal traité sont remplies avec les données concernant la mère.

3.4.3.2. Évènements indésirables chez la progéniture uniquement

Si la progéniture a subi un effet/événement indésirable (par exemple, une malformation), alors que le parent n'a pas été affecté, la déclaration ne concerne que la progéniture. Le cas échéant, il convient de préciser, dans les rubriques concernant l'animal, le nombre d'animaux de la portée ayant réagi. Une brève explication est incluse dans la rubrique « dose administrée » ainsi que dans la description du cas pour indiquer quel parent a été traité. Les données sur le nombre d'animaux adultes traités sont englobées dans la description du cas afin d'indiquer quelle proportion du groupe ou du troupeau a été affectée. Cette notion est particulièrement importante dans les cas de suspicion de manque d'efficacité.

3.4.3.3. Évènements indésirables chez la mère et la progéniture

Dans les cas où la mère et la progéniture ont subi un ou plusieurs effets/événements indésirables suite à l'administration d'un médicament vétérinaire à la mère durant la gestation, entraînant l'exposition *in utero* du ou des fœtus, une seule déclaration portant à la fois sur la mère et la progéniture est soumise. Les données reportées sur l'animal concernent alors la mère qui est considérée comme le seul animal traité. Le nombre de descendants ayant réagi et les circonstances de leur exposition (*in utero*) sont enregistrés dans la description du cas. Les termes cliniques utilisés pour décrire l'effet/événement indésirable incluent les signes cliniques observés chez la progéniture ainsi que ceux de la mère. Un terme clinique indiquant la nature congénitale de l'effet/événement indésirable est également inclus. Si la mère ou l'un des descendants décède, la déclaration fait l'objet d'une notification rapide.

3.5. Informations exigées pour les déclarations d'effets/événements indésirables

3.5.1. Informations minimales pour les déclarations d'évènements indésirables

Pour un cas donné, le responsable de la mise sur le marché enregistre toutes les données présentant un intérêt pour l'évaluation et fournies par le déclarant, tout au moins les critères minimaux. Si cela est utile pour l'évaluation, le responsable de la mise sur le marché assure un suivi des événements indésirables en consacrant des efforts raisonnables pour obtenir d'autres informations pertinentes. Il importe que les responsables de la mise sur le marché fournissent des détails aussi complets que possibles, y compris toutes les données cliniques pertinentes, afin de faciliter l'évaluation. Les mots et/ou expressions originaux utilisés par le déclarant sont fournis même s'ils sont également codés à l'aide de la Liste VeDDRA de Termes Cliniques pour signaler des effets/événements indésirables chez l'animal et chez l'être humain.

L'utilisation d'une terminologie contrôlée est un facteur essentiel d'harmonisation de l'échange d'informations de pharmacovigilance et la terminologie VeDDRA est la plus importante de toutes les listes normalisées. Le responsable de la mise sur le marché est tenu d'utiliser la terminologie VeDDRA. Ces listes sont régulièrement révisées et peuvent être consultées sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Des compléments d'information sur des déclarations d'effets/événements indésirables incomplètes sont soumis par le responsable de la mise sur le marché, en particulier dans les cas où seules les informations minimales ont été soumises ou lorsque les investigations (examens complémentaires...) relatives à cet événement/effet indésirables sont terminées.

Une déclaration d'effet/événement indésirable est considérée comme acceptable et notifiable si elle contient au minimum les informations énoncées ci-dessous. Ces détails sont enregistrés par le

responsable de la mise sur le marché pour tout effet/événement indésirable, grave ou non, survenant chez l'animal ou chez l'homme, dans l'EEE ou en dehors de l'EEE, et notifié à l'Anses-ANMV et/ou à l'Agence européenne des médicaments selon le cas.

Informations minimales pour les déclarations d'effets/événements indésirables :

- Une source identifiable. Il convient d'inclure dans la mesure du possible le nom et l'adresse du principal déclarant pour permettre la collecte de nouvelles informations et la détection de doublons. Au minimum, la première lettre du nom, la première lettre du prénom et les deux premiers chiffres du code postal sont fournis pour détecter les doublons de déclarations.
- Détails sur l'animal (espèce, sexe, âge) ou sur le patient (sexe, âge ou adulte/enfant). Dans les 2 cas, il convient de préciser si le sexe et/ou l'âge ne sont pas connus.
- Médicament vétérinaire concerné (nom et numéro d'autorisation ou d'enregistrement).
- Détails sur l'effet/événement indésirable.

Les formulaires de déclaration électronique comprennent des champs de données supplémentaires obligatoires (critères supplémentaires pour permettre la déclaration électronique :) :

- Numéro de la déclaration,
- Identifiant du destinataire,
- Date de la réaction. Si elle n'est pas connue, la remplacer par une date approximative : l'année (et le mois s'il est connu),
- Nombre d'animaux exposés/affectés. Si le nombre d'animaux exposés n'est pas connu, il convient d'indiquer à la place le nombre d'animaux affectés. Si aucun des deux nombres n'est connu, un ordre de grandeur, justifié, peut être utilisé. Si le nombre exact d'animaux exposés n'est pas connu, une estimation doit toujours être fournie. Aucune omission de cette information n'est acceptable.

Ces détails permettent la gestion et la diffusion électronique des déclarations d'événements indésirables et facilitent la détection des doublons.

Pour les événements indésirables qui doivent être notifiés dans un temps donné, le point de référence pour les délais de soumission des déclarations est la date de réception des informations minimales.

Il convient de souligner qu'il s'agit des exigences minimales et que le responsable de la mise sur le marché doit prévoir et tenter d'inclure, pour chaque effet/événement indésirable, des informations sur les éléments décrits de la section « 3.5.2. Détails sur le responsable de la mise sur le marché et détails sur le déclarant original » à la section « 3.5.11. Effets indésirables sur l'être humain », afin de faciliter une évaluation complète.

3.5.2. Détails sur le responsable de la mise sur le marché et détails sur le déclarant initial

Les informations détaillées ci-dessous concernant le responsable de la mise sur le marché et le déclarant initial doivent être fournies :

- Nom de l'expéditeur employé par le responsable de la mise sur le marché.
- Adresse, numéros de téléphone et de télécopie de l'expéditeur.
- Numéro de référence assigné à la déclaration par le responsable de la mise sur le marché.
- Date de réception de la déclaration par le responsable de la mise sur le marché (toute personne employée par le responsable de la mise sur le marché ou toute organisation ayant un arrangement contractuel avec le responsable de la mise sur le marché).
- Source de la déclaration, par exemple : spontanée, essais cliniques et études de sécurité post-AMM.
- Détails sur le déclarant initial - nom, adresse, profession et spécialité (le cas échéant). Le nom complet du professionnel déclarant est à privilégier afin de faciliter la détection de doublons. Au minimum, sont transmis, la première lettre du nom, la première lettre du prénom et les deux premiers chiffres du code postal. Dans ce cas, sur demande de l'Anses-ANMV, les coordonnées complètes sont à transmettre dans les 15 jours sauf en cas de refus écrit du déclarant concerné.
- Pays déclarant (pays où l'incident s'est produit).
- Pays où le produit suspect a été acheté, s'il est différent du pays mentionné ci-dessus.

3.5.3. Détails sur l'animal

- Nombre d'animaux traités,

- Caractéristiques des animaux présentant des signes :
 - espèce
 - race
 - sexe
 - âge (en jours/semaines/mois/années),
 - poids (en kilogrammes)

3.5.4. Détails sur le (ou les) médicament(s) administré(s)

- Nom complet (incluant le dosage et la forme pharmaceutique quand ils figurent dans le nom) du (ou des) médicament(s) vétérinaire(s) ou autres produits administrés. Le nom complet est à mentionner y compris pour les médicaments vétérinaires des autres responsables de la mise sur le marché.
- Nom(s) scientifique(s) approuvé(s) (DCI – Dénomination commune internationale)
- Numéro d'autorisation de mise sur le marché, d'importation parallèle ou d'enregistrement
- Code ATCvet,
- Forme pharmaceutique,
- Numéro(s) de lot,
- Date d'expiration du lot, le cas échéant,
- Conditions de stockage du produit, le cas échéant.

3.5.5. Détails sur le traitement

- Personne qui a administré le médicament vétérinaire (par exemple, le propriétaire de l'animal, le vétérinaire, etc.),
- Motif du traitement, y compris le diagnostic,
- Dose (et fréquence le cas échéant) du traitement administré,
- Voie d'administration,
- Date de début du traitement :
Pour les vaccins, la date de début du traitement est la date de la dernière administration après laquelle la réaction a commencé.
Exemple : si l'animal a réagi après un rappel de vaccination, et que la première administration du vaccin remonte à un an, ne pas indiquer cette date comme date de début du traitement, mais la date du rappel. De la même façon, ne pas indiquer comme durée de traitement "12 mois" : la durée de traitement n'a pas besoin d'être renseignée dans ce cas. Les dates de traitement antérieur ou ultérieur seront uniquement mentionnées dans la partie "Description" du cas.
- Date de fin et/ou durée du traitement,
- Temps écoulé entre l'administration et l'effet/événement indésirable,
- Mesures prises après l'effet/événement indésirable (par exemple suppression du traitement, réduction de la dose),
- Effet/Évènement indésirable précédemment observé avec le médicament vétérinaire s'il a eu lieu/a été signalé, (informations relatives au *rechallenge*), y compris :
 - la date approximative à laquelle un animal a été précédemment traité avec le médicament.
 - la description d'un (des) effet(s) indésirable(s).
 - l'issue, y compris tout traitement administré.

3.5.6. Autres produits utilisés en concomitance

Tout traitement médical administré avant l'effet/événement indésirable est indiqué le cas échéant. Sont inclus les médicaments non soumis à prescription, les préparations extemporanées (magistrales) et les aliments médicamenteux. Dans le cas des préparations extemporanées (magistrales), les détails des composants individuels de la formule sont indiqués.

Pour chaque traitement :

- Nom(s)/nom(s) de marque du produit,

- Nom(s) scientifique(s) approuvé(s) (DCI – Dénomination commune internationale),
- Numéro d'autorisation,
- Code ATCvet,
- Forme pharmaceutique,
- Numéro du lot le cas échéant,
- Date de péremption du lot le cas échéant,
- Détails concernant le stockage le cas échéant.

Détails sur le traitement pour tout autre produit utilisé en concomitance :

- Personne ayant administré le médicament vétérinaire (par exemple, le propriétaire de l'animal, le vétérinaire, etc.),
- Dose (et fréquence le cas échéant) du traitement administré,
- Voie d'administration,
- Date de début du traitement,
- Date d'arrêt et/ou durée du traitement,
- Autres informations utiles.

3.5.7. Détails sur les effets/événements indésirables chez l'animal

La description du cas est très importante et doit comprendre toutes les données cliniques pertinentes, connues, et autres informations connexes, notamment les détails sur l'animal, l'exposition ou le traitement, l'évolution concernant l'animal et la description du (ou des) effets/événement(s) indésirable(s), y compris l'issue, le diagnostic, et toute autre information qui confirme ou infirme le lien entre un médicament et un effet indésirable. La description approfondie et complète du cas est présentée de manière logique, et idéalement dans l'ordre chronologique. Il convient d'éviter l'utilisation d'abréviations et d'acronymes.

- Description d'un (des) effet/événement(s) indésirable(s), y compris le site et la gravité (intensité de l'effet/événement indésirable), et les signes cliniques.
- Date du début ou de l'apparition de l'effet/événement indésirable.
- Date de l'arrêt ou durée de l'effet/événement indésirable.
- Traitement(s) spécifique(s) administrés pour lutter contre l'effet/événement indésirable observé.
- Nombre d'animaux présentant des signes,
- Nombre d'animaux morts.
- Informations relatives au *dechallenge* (par exemple tout effet évident de l'arrêt du traitement).
- Les informations suivantes doivent être fournies lorsqu'elles sont disponibles :
 - Nombre d'animaux traités vivants, présentant des séquelles,
 - Nombre d'animaux traités, rétablis.

3.5.8. Autres informations

Il convient de communiquer toutes les autres informations utiles susceptibles de faciliter l'évaluation du cas, telles qu'un terrain allergique, des changements dans les habitudes alimentaires, ou des effets sur les paramètres de production.

Lorsqu'un effet indésirable est observé après ingestion d'un aliment médicamenteux, il convient de considérer les données relatives au prémélange médicamenteux et à l'aliment médicamenteux.

Outre les détails habituellement rapportés, d'autres facteurs peuvent s'avérer nécessaires à examiner et signaler. Parmi ces informations supplémentaires importantes, on peut citer la composition des aliments médicamenteux (notamment autre(s) prémélanges médicamenteux), la proportion de substances actives du prémélange, les procédés de préparation du prémélange, la possibilité de contamination croisée et, si possible, estimer le dosage administré aux animaux de destination. En outre, les informations sur les additifs alimentaires peuvent s'avérer importantes.

3.5.9. Investigation

En cas d'issue fatale, il convient de communiquer la cause du décès et de commenter ses relations avec l'effet/événement indésirable grave. Les résultats de l'examen post-mortem et les résultats de laboratoire sont fournis quand ils sont disponibles. La nature de l'investigation, qu'elle soit menée par le responsable de la mise sur le marché ou portée à sa connaissance est décrite, et un résumé de toute analyse effectuée sur les échantillons de produit doit être fourni, le cas échéant.

3.5.10. Évaluation du lien de causalité

Le responsable de la mise sur le marché indique s'il considère qu'il y a un lien de causalité entre le(s) médicament(s) vétérinaire(s) suspect(s) et l'effet/événement ou les effets/événements indésirables déclarés et précise les critères sur lesquels il a basé son évaluation.

L'évaluation du lien de causalité est effectuée en utilisant le système ABON. Selon ce système, il existe cinq catégories de causalité :

- Catégorie A : Probable.
- Catégorie B : Possible.
- Catégorie O : Non classable/non évaluable (effets/événements pour lesquels les informations disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions).
- Catégorie O1 : Non concluant (effets/événements pour lesquels d'autres facteurs ont empêché de tirer des conclusions, mais une association avec le produit ne peut pas être exclue).
- Catégorie N : Improbable.

Pour l'évaluation du lien de causalité, il convient de prendre en compte les facteurs suivants :

- Lien d'association en fonction du temps – incluant le *dechallenge* suite à l'arrêt du traitement et le *rechallenge* suite à une administration répétée (dans les antécédents cliniques) – ou en fonction des sites anatomiques.
- Explication pharmacologique, taux sanguins, connaissance antérieure du médicament.
- Présence de phénomènes cliniques ou pathologiques caractéristiques.
- Exclusion d'autres causes.
- Exhaustivité et fiabilité des données de la déclaration.
- Mesure quantitative du degré de contribution d'un médicament vétérinaire au développement d'un effet/événement indésirable (relation dose-effet).

Pour l'inclusion dans la catégorie « A » (probable), les critères minimaux suivants doivent être remplis :

La chronologie, entre l'administration du médicament vétérinaire et, l'apparition et la durée de l'effet/événement indésirable signalé, est compatible.

La description des phénomènes cliniques est compatible, ou tout au moins plausible, compte tenu de la pharmacologie et toxicologie connues du médicament.

Il ne doit pas y avoir d'autre explication tout aussi plausible du cas (si d'autres explications sont suggérées, sont-elles valables ? Quel est leur degré de certitude ?). En particulier, l'usage concomitant d'autres médicaments vétérinaires (et d'éventuelles interactions) ou une maladie intercurrente doivent être pris en considération dans l'évaluation.

Si l'un des critères ci-dessus n'est pas rempli (en raison de données contradictoires ou par manque d'information), alors la déclaration ne peut être classée que dans la catégorie « B » (possible), « N » (improbable), « O1 » (non concluant) ou « O » (nonclassable/non évaluable).

Inclusion dans la catégorie « B » (possible) : il est recommandé de choisir cette catégorie lorsque la causalité d'un médicament vétérinaire est l'une des causes (parmi d'autres causes) possibles et plausibles de l'effet/événement indésirable décrit mais que les données ne permettent pas de satisfaire le critère d'inclusion dans la catégorie « A ».

Inclusion dans la catégorie « O » (non classable / non évaluable) : tous les cas pour lesquels on ne dispose pas de données fiables suffisantes, voir d'aucune donnée fiable, concernant un effet/événement indésirable pour pouvoir évaluer le lien de causalité.

Inclusion dans la catégorie « O1 » (non concluant) : tous les cas pour lesquels un lien avec le médicament vétérinaire ne peut pas être exclu mais pour lesquels d'autres facteurs empêchent de tirer des conclusions.

Inclusion dans la catégorie « N » (improbable) : les cas pour lesquels il existe suffisamment de données pour établir hors de tout doute raisonnable qu'un autre facteur est à l'origine de l'effet/événement indésirable sans aucun rapport avec le médicament vétérinaire.

D'autres orientations sur la façon d'évaluer le lien de causalité sont disponibles dans la ligne directrice du CVMP sur l'harmonisation de l'approche de l'évaluation du lien de causalité pour les effets indésirables des médicaments vétérinaires (*CVMP Guideline on Harmonising the Approach to Causality Assessment for Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products*) (voir annexe. Références).

3.5.11. Effets indésirables sur l'être humain

Lorsqu'un médicament vétérinaire est à l'origine d'un effet indésirable chez l'homme, que ce soit simultanément à l'administration d'un traitement à des animaux, lors de la manipulation d'un médicament vétérinaire ou à la suite d'une exposition via l'environnement, les informations relatives à cet effet indésirable sont fournies conformément à la ligne directrice sur les éléments de données pour la soumission électronique des déclarations d'effets indésirables liés à des médicaments vétérinaires autorisés dans l'UE incluant les spécifications relatives aux messages et à la transmission (voir annexe Références). Les informations minimales à inclure dans une déclaration d'effets indésirables chez l'homme sont énoncées à la section « 3.5. Informations exigées pour les déclarations d'effets/événements indésirables ».

Le responsable de la mise sur le marché s'efforce d'inclure, pour tout effet indésirable sur l'être humain, des informations concernant les éléments ci-dessous afin de faciliter une évaluation complète. Les événements asymptomatiques chez l'homme sont enregistrés mais non transmis aux autorités compétentes ou à l'Agence européenne des médicaments.

La description du cas est très importante et doit contenir toutes les informations importantes connues, y compris la façon dont l'exposition a eu lieu, par exemple l'utilisation accidentelle ou habituelle, le degré d'exposition, notamment le volume injecté ou projeté, l'évolution de l'évènement ou des évènements, le diagnostic médical, et toute autre information qui confirme ou infirme le lien entre un médicament vétérinaire et un effet indésirable. La description approfondie et complète du cas, est présentée de manière logique, et idéalement, dans l'ordre chronologique. Il convient d'éviter l'utilisation d'abréviations et d'acronymes.

Informations facilitant une évaluation complète :

- Identification du patient : afin d'éviter les doublons, sont transmis les 3 premières lettres du nom, la 1^{ère} lettre du prénom et le département de résidence,
- Sexe,
- Age, date de naissance ou adulte/enfant,
- Profession/statut, si information pertinente par rapport à l'exposition au médicament vétérinaire, par exemple, vétérinaire, ouvrier agricole, propriétaire d'animal domestique,
- Date d'utilisation du médicament vétérinaire ou date d'exposition,
- Date de l'effet indésirable sur l'être humain,
- Détails sur le médicament : nom complet (incluant le dosage et la forme pharmaceutique quand ils figurent dans le nom) du médicament vétérinaire ou des autres produits administrés, numéro d'autorisation ou d'enregistrement, substance active et code(s) ATCvet. Ces informations sont fournies pour chacun des médicaments vétérinaires auxquels le patient a été exposé lors de l'incident.
- Nature de l'exposition, y compris le type d'exposition, par exemple, inhalation, injection, ingestion ou contact dermique, et durée de l'exposition,
- Description de l'effet indésirable sur l'être humain, y compris les signes cliniques et les symptômes,
- Issue de l'effet indésirable sur l'être humain, par exemple, degré de rétablissement, traitement spécifique exigé,

- Nom, adresse, numéro de téléphone du médecin (ou du centre anti-poison) éventuellement consulté,
- Conclusions/commentaires du responsable de la mise sur le marché sur l'effet indésirable sur l'être humain,
- Données relatives à l'animal et au traitement, par exemple, méthode d'administration, lieu d'administration, nombre et espèces d'animaux traités,
- Statut (par exemple, vétérinaire, pharmacien, autre professionnel de santé), nom et coordonnées de la personne qui a signalé l'effet indésirable sur l'être humain au responsable de la mise sur le marché, si ce n'est pas le patient, en vue d'obtenir d'éventuels compléments.

3.5.12. Délais de notification

Le responsable de la mise sur le marché transmet promptement toutes les déclarations d'effets/événements indésirables exigeant une notification rapide et au plus tard dans les 15 jours calendaires suivant la réception de l'information.

Le J0 est considéré comme la date à laquelle le responsable de la mise sur le marché a réuni les informations minimales pour constituer une déclaration (voir 3.5.1 Informations minimales pour les déclarations d'effets/événements indésirables).

Le délai pour la notification rapide court dès lors que les informations minimales (voir 3.5.1 Informations minimales pour les déclarations d'effets/événements indésirables), sont portées à l'attention d'un quelconque membre du personnel du responsable de la mise sur le marché ou d'une organisation ayant un arrangement contractuel avec le responsable de la mise sur le marché concernant les activités de pharmacovigilance.

3.5.13. Effets/événements indésirables publiés dans des revues internationales à comités de lecture

Le responsable de la mise sur le marché passe en revue les effets/événements indésirables issus de la littérature scientifique et vétérinaire publiés dans des revues internationales à comités de lecture.

Le responsable de la mise sur le marché reporte les effets/événements indésirables publiés, concernant l'utilisation de ses médicaments vétérinaires, conformément aux exigences en matière de déclaration des effets/événements indésirables et les inclut dans les PSUR.

Des arrangements contractuels peuvent être conclus avec une personne ou une organisation concernant la réalisation de recherches documentaires et/ou le signalement de cas individuels pertinents à l'Anses-ANMV ou à l'Agence européenne des médicaments. Si une autre personne ou organisation effectue ces tâches, des procédures explicites et des accords détaillés doivent exister entre le responsable de la mise sur le marché et cette personne ou organisation pour s'assurer que le responsable de la mise sur le marché est rapidement avisé de tout événement individuel décrit dans la littérature scientifique internationale, lui permettant ainsi de remplir ses obligations de notification.

3.5.14. Informations sur des effets/événements indésirables provenant d'internet

Les responsables de la mise sur le marché examinent toutes les déclarations soumises via leur site internet et déterminent si elles doivent faire, ou non, l'objet d'une notification rapide.

Les responsables de la mise sur le marché doivent envisager d'utiliser leur site internet pour faciliter la collecte des déclarations d'effets/événements indésirables, par exemple en prévoyant des formulaires de déclaration d'effets indésirables ou en fournissant les coordonnées d'une personne ou d'un service à contacter directement.

3.5.15. Déclarations provenant d'autres sources

Si le responsable de la mise sur le marché prend connaissance d'un effet/événement indésirable provenant de sources autres que celles mentionnées ci-dessus, par exemple la presse non spécialisée ou d'autres médias, il doit s'efforcer raisonnablement d'obtenir les informations minimales qui permettent d'étayer l'effet/événement indésirable et d'en assurer le suivi.

3.5.16. Méthode de notification

La notification électronique des effets/événements indésirables est privilégiée, sauf dans des circonstances exceptionnelles.

Pour les médicaments bénéficiant d'une AMM, les moyens de notification électronique disponibles et les formalités procédurales pour tous les partenaires sont décrits dans le volume 9B.

Le titulaire d'une autorisation de préparation d'autovaccins vétérinaires, d'un enregistrement ou d'une autorisation d'importation parallèle peut utiliser le formulaire de déclaration disponible sur le site de l'Anses (<http://www.ansespro.fr/notificationMV/>) et le transmettre au Département pharmacovigilance de l'Anses-ANMV soit par courrier soit par voie électronique (à secphv@anses.fr). Ce formulaire doit comporter le **résultat de l'évaluation ainsi que l'imputation**. Cette procédure concerne les déclarations d'effets indésirables devant être transmises à l'ANMV dans les 15 jours (cas survenus chez l'homme et cas graves survenus chez l'animal).

Tous les champs de données utilisés pour la soumission électronique via la base de données EVVet sont détaillés dans la ligne directrice sur les éléments de données pour la soumission électronique des déclarations d'effets indésirables liés à des médicaments vétérinaires autorisés dans l'UE, y compris les spécifications sur les messages et la transmission (voir annexe Références). Lorsqu'il n'y a pas de champ approprié pour enregistrer des détails spécifiques, les informations sont fournies dans la description du cas.

3.5.17. Détection de signal

La pharmacovigilance vise, entre autres objectifs, à détecter de nouveaux signaux de sécurité sanitaire en rapport avec l'utilisation des médicaments vétérinaires. Par signal, on entend une information transmise sur un possible lien de causalité entre un effet/événement indésirable et un médicament vétérinaire, ce lien étant auparavant inconnu ou mal documenté.

L'examen régulier et l'analyse des effets/événements indésirables dans un délai prédéfini pour un médicament vétérinaire spécifique chez une espèce particulière peuvent permettre d'identifier des signaux potentiels, par exemple dans les contextes suivants :

- observation d'un nombre accru d'événements indésirables sur une courte période,
- enregistrement d'une augmentation de la fréquence d'un signe clinique particulier par rapport à la fréquence escomptée pour ce signe,
- mise en évidence de nouveaux signes cliniques non identifiés,
- suspicion d'impact potentiel sur la santé publique ou animale.

Dans le cas d'une augmentation du nombre d'événements indésirables, il convient d'effectuer des investigations pour déterminer si ces résultats peuvent ou non être considérés comme « normaux », afin de prendre des mesures appropriées.

Dans le cas de la détection de signes cliniques particuliers, il peut s'avérer utile de comparer le nombre de citations de ces signes cliniques par rapport au nombre d'autres signes cliniques enregistrés pour ce médicament vétérinaire particulier, ou au nombre de ces mêmes signes cliniques pour d'autres médicaments vétérinaires.

3.5.18. Mesures de restriction urgente pour des raisons de sécurité

Conformément aux dispositions prévues à l'article 22 du règlement (CE) n°1234/2008 ou à l'article R. 5141-38 du code de la santé publique, des mesures de restriction urgentes de l'AMM pour des raisons de sécurité peuvent être prises en cas de risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement.

Une mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité est une modification provisoire des termes de l'AMM rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament, concernant en particulier un ou plusieurs des points suivants figurant dans le RCP :

indications thérapeutiques, posologie, contre-indications, avertissements, espèces cibles et temps d'attente.

Une mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité peut être prise par le responsable de la mise sur le marché si l'Anses-ANMV ou, dans le cas d'une procédure d'autorisation centralisée, la Commission, ne soulève aucune objection dans les 24 heures suivant la notification du responsable de la mise sur le marché.

3.6. Notification après la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement pour des raisons commerciales ou de sécurité

Les exigences de notification demeurent après la suspension de l'AMM d'un médicament vétérinaire (voir « chapitre III Notification des effets/événements indésirables » et « chapitre IV Exigences relatives aux PSURs »), la suspension d'une autorisation d'importation parallèle ou la suspension d'un enregistrement, notamment en vue de faciliter l'étude d'effets/événements indésirables retardés et de cas notifiés rétrospectivement.

Il peut s'avérer approprié de continuer à soumettre des PSUR après la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché. Cette possibilité est traitée et décidée au cas par cas en lien avec l'Anses-ANMV ou l'Agence européenne des médicaments.

Chapitre IV :

EXIGENCES RELATIVES AUX RAPPORTS PERIODIQUES ACTUALISES DE SECURITE (PSURs)

Ce chapitre s'applique aux médicaments bénéficiant d'une AMM, d'un enregistrement ou d'une autorisation d'importation parallèle.

Un paragraphe spécifique pour les auto-vaccins est ajouté à la fin de ce chapitre.

4.1. Introduction

L'objectif du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) est de fournir des informations actualisées aux autorités compétentes ainsi qu'à l'Agence européenne des médicaments, sur l'innocuité d'un médicament vétérinaire dans le monde, à des dates fixées après l'autorisation ou l'enregistrement. À ces dates, les responsables de la mise sur le marché doivent fournir un récapitulatif de tous les effets/événements indésirables, accompagné d'une évaluation critique du rapport risque/bénéfice du médicament vétérinaire à la lumière des nouvelles informations de pharmacovigilance ou de leur évolution. Cette évaluation est nécessaire pour déterminer si des investigations complémentaires doivent être menées et/ou si le RCP ou autres informations relatives au produit doivent être modifiés.

Chaque période couverte par un PSUR est définie par une date de début et une date de clôture des informations pour la période concernée (DLP – Data Lock Point). Pour cette dernière, il s'agit de la date limite fixée pour l'ajout de données dans un PSUR particulier. À cette date, les données dont dispose l'auteur du PSUR sont extraites pour être examinées et archivées. Des informations complémentaires pour établir cette DLP sont présentées ci-après.

Le présent chapitre est conforme au document du VICH intitulé Topic GL 29 « *Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products – Management of Periodic Summary Update Reports (PSURs)* » (Pharmacovigilance des médicaments vétérinaires – gestion des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance) (voir annexe Références).

Pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, les PSUR sont soumis à l'Agence européenne des médicaments et à toutes les autorités compétentes conformément à l'article 49 du règlement (CE) n° 726/2004.

Pour les autres médicaments vétérinaires :

- autorisés au titre de la directive 87/22/CEE (procédure dite ex-concertation);
- qui ont bénéficié d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou d'une procédure décentralisée conformément à la directive 2001/82/CE;
- ayant fait l'objet des procédures de saisine prévues par les articles 36, 37 et 38 de la directive 2001/82/CE;
- autres, bénéficiant d'autorisations ou d'enregistrements purement nationaux,

Les PSUR sont soumis à l'Anses/ANMV conformément à l'article 75 de la directive 2001/82/CE et à l'article R. 5141-105 du code de la santé publique.

La soumission d'un PSUR est obligatoire que le médicament vétérinaire soit commercialisé ou non ; toutefois, dans certaines circonstances, un PSUR abrégé est jugé suffisant (voir section « 4.2.3.2. Contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité –médicaments non commercialisés »).

La soumission de versions électroniques de PSURs signés (par exemple, sous format pdf et pour la liste récapitulative des cas, sous un format permettant d'effectuer une recherche et un tri) est acceptée par l'Anses-ANMV. Dans ce cas, aucune version papier ne sera exigée.

4.2. Principes généraux

4.2.1. Cadre général des informations

Les responsables de la mise sur le marché présentent dans les PSUR de tous les médicaments vétérinaires, qu'ils soient autorisés au niveau national ou via la procédure centralisée, des informations détaillées portant sur tous les effets/événements indésirables survenus aussi bien dans l'EEE que dans les pays tiers.

L'objectif principal du PSUR est de présenter, d'analyser et d'évaluer les données de sécurité nouvelles ou ayant évolué au cours de la période couverte par le PSUR, donnant ainsi les bases qui permettront de décider si d'autres investigations seront nécessaires ou impliqueront des modifications du RCP.

A cette fin, le PSUR comprend toutes les informations reçues au cours de la période examinée :

- tous les effets/événements indésirables chez les animaux et les êtres humains, envoyés spontanément au responsable de la mise sur le marché et survenus dans l'EEE et dans les pays tiers, y compris les données issues de la littérature ;
- tous les effets/événements indésirables transmis au responsable de la mise sur le marché par une autorité compétente ;
- toute présomption de transmission d'un agent infectieux par le biais d'un médicament vétérinaire ;
- les déclarations d'effets/événements indésirables graves ou non graves, issus d'études de surveillance post autorisation (cf. volume 9B – chapitre 7 « Company-sponsored post-authorization safety studies) ;
- toute information disponible sur les investigations menées pour déterminer la validité du temps d'attente ou tous risques éventuels pour l'environnement, causés par le médicament dans les conditions normales d'emploi ;
- toute information disponible sur les investigations des effets/événements indésirables en cas d'utilisation d'un médicament en dehors des conditions fixées par le résumé des caractéristiques du produit (hors RCP) ;
- toute information disponible sur le manque d'efficacité par rapport à l'efficacité attendue ;
- toute donnée issue d'une demande précédente concernant une surveillance particulière.

4.2.2. Fréquence et calendrier des rapports périodiques actualisés de sécurité

4.2.2.1. Soumission des PSUR

Avant de soumettre un PSUR, le responsable de la mise sur le marché s'assure que dans la liste de cas fournie en annexe du PSUR, les déclarations devant être soumises par voie électronique l'ont été effectivement (sans doublons de notifications) tel que décrit dans le volume 9B (chapitre III).

La périodicité de soumission des PSUR est établie conformément aux dispositions de l'article 49, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004, de l'article 75, paragraphe 5 de la directive 2001/82/CE et de l'article R. 5141-105 du code de la santé publique. Sauf si d'autres exigences ont été imposées lors de l'octroi de l'autorisation ou de l'enregistrement, un PSUR est préparé immédiatement sur demande ou au moins tous les six mois jusqu'à la mise sur le marché.

Suite à la première mise sur le marché, des PSUR seront soumis :

- immédiatement sur demande
- ou au moins avec la périodicité suivante :
 - tous les six mois au cours des deux premières années,
 - annuellement les deux années suivantes,
 - puis, tous les trois ans.

Concernant les médicaments autorisés selon une procédure de reconnaissance mutuelle ou une procédure décentralisée, le calendrier de soumission des PSUR doit faire l'objet d'un accord et être identique pour toutes les autorités compétentes concernées.

Le cycle des PSUR est basé sur :

- la date de naissance européenne (date de la première autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne) d'un médicament vétérinaire,
- ou sa date de naissance internationale (date de la première autorisation de mise sur le marché pour le même médicament ou un médicament similaire, délivrée dans un quelconque pays du monde, y compris une quelconque région du VICH),
- ou la date de naissance européenne harmonisée (pour les médicaments vétérinaires entrant dans le cadre de l'initiative de « work-sharing » sur les évaluations des PSUR).

Pour les PSURs faisant l'objet d'une demande de soumission immédiate par l'Anses-ANMV ou par l'Agence européenne des médicaments de manière ponctuelle, le responsable de la mise sur le marché se met en relation avec l'Anses-ANMV ou avec l'Agence européenne des médicaments, selon le cas, afin de déterminer la date de soumission du PSUR en fonction du degré d'urgence du problème.

Dès qu'un médicament vétérinaire est autorisé dans l'UE, même s'il n'est pas commercialisé, le responsable de la mise sur le marché est tenu de soumettre des PSURs tous les six mois, jusqu'à la première mise sur le marché du médicament vétérinaire. Lorsque les dates de commercialisation sont planifiées, ces informations sont mentionnées dans le PSUR à venir.

Le PSUR couvrant la période au cours de laquelle le médicament est commercialisé est considéré comme le dernier PSUR 6 mois avant commercialisation.

Suite à la première commercialisation du médicament sur le marché européen, le responsable de la mise sur le marché soumet au moins quatre PSURs, chacun couvrant une période de six mois, afin d'avoir deux années complètes d'expérience concernant le médicament en situation de mise sur le marché dans l'EEE.

Conformément à l'article 75, paragraphe 7 de la directive 2001/82/CE ou au dernier alinéa de l'article R.5141-105 du code de la santé publique, un titulaire d'AMM peut demander à modifier la périodicité de soumission des PSURs pour un médicament vétérinaire autorisé, dès lors que cette requête est motivée.

Pour tous les médicaments, les modifications concernant la périodicité de soumission des PSURs doivent être approuvées soit par l'Anses-ANMV pour les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une AMM nationale, d'un enregistrement ou d'une autorisation d'importation parallèle soit par l'Agence européenne des médicaments pour ceux bénéficiant d'une AMM centralisée.

Afin de réduire la charge de travail des titulaires d'AMM et des autorités compétentes, des conditions particulières s'appliquent aux dates de soumission des PSUR pour les médicaments vétérinaires dont les titulaires d'AMM participent volontairement à l'initiative de « work-sharing » (voir le site web « HMA » des chefs des agences des médicaments, Annexe. Références).

4.2.2.2. Période couverte par le PSUR

Chaque PSUR doit couvrir la période écoulée depuis le dernier PSUR fourni et doit être soumis dans les 60 jours suivant la DLP de la période concernée. Il ne doit y avoir ni trous ni chevauchements de périodes.

Les médicaments vétérinaires qui sont également autorisés en dehors de l'UE ont une date de naissance internationale. Pour les médicaments vétérinaires autorisés en premier dans l'UE, la date de naissance européenne correspond à la date de naissance internationale. S'il le souhaite, le titulaire de l'AMM peut décaler la date de naissance internationale au dernier jour du mois.

Dans un souci d'harmonisation des PSURs à l'échelle internationale, le titulaire de l'AMM peut utiliser la date de naissance internationale pour fixer les DLPs dans l'EEE plutôt que la date de naissance européenne. Si la date de naissance internationale est retenue, la première DLP doit être comprise dans les six mois suivant la date de naissance européenne, à moins que d'autres exigences n'aient été imposées lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Quelle que soit la date de naissance retenue, internationale ou européenne, le PSUR est soumis dans un délai de 60 jours après la DLP, en considérant que la date de soumission du PSUR est conforme au calendrier de soumission défini.

Pour la préparation du PSUR, le responsable de la mise sur le marché doit prendre en compte les données reçues au cours de la période du PSUR. Cependant si après la DLP le titulaire d'AMM a

connaissance de données importantes pouvant avoir une influence sur l'évaluation des données, il doit également les faire figurer dans le PSUR (voir section 4.2.3.1.10 informations importantes reçues après la DLP)

Pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, un même PSUR concerne toutes les présentations autorisées pour toutes les formes pharmaceutiques et espèces cibles, qu'elles aient été autorisées dans le cadre de la première mise sur le marché ou ultérieurement, par exemple, suite à une extension de l'autorisation de mise sur le marché. Pour chaque modification ultérieure de la première autorisation de mise sur le marché, il sera décidé au cas par cas, lorsque des raisons de sécurité importantes le justifient, si le cycle de soumission des PSUR doit être modifié. La date de clôture des informations pour la période concernée reste déterminée par la date de première mise sur le marché.

Pour les médicaments vétérinaires commercialisés bénéficiant d'une autorisation uniquement nationale, le titulaire de l'AMM peut solliciter auprès de l'Anses-ANMV la synchronisation de la date de naissance nationale avec la date de naissance internationale.

Concernant les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une AMM nationale, y compris ceux autorisés dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou d'une procédure décentralisée, lorsque les dates de naissance nationales sont utilisées pour déterminer la soumission des PSUR, les titulaires d'AMM et les autorités compétentes peuvent volontairement convenir d'une date de naissance européenne harmonisée. Cette date peut correspondre à la date de naissance internationale. Ainsi, le premier PSUR à soumettre dans l'UE doit être basé sur la date de naissance européenne harmonisée et couvrir une période correspondant au cycle de vie du médicament vétérinaire dans l'UE (six mois, un an ou trois ans). Si des PSURs ont déjà été soumis dans des États membres sur la base de dates de naissance nationales différentes, l'Anses-ANMV accepte d'éventuels chevauchements de période entre le dernier PSUR basé sur une date de naissance nationale et le premier PSUR basé sur la date de naissance européenne harmonisée.

Au cas par cas, suite à l'évaluation du profil de sécurité de chaque médicament vétérinaire bénéficiant d'une AMM nationale, les responsables de la mise sur le marché pour des médicaments vétérinaires génériques similaires peuvent demander à l'Anses-ANMV que les calendriers de soumission des PSURs soient identiques à ceux convenus pour les médicaments vétérinaires d'origine. Il est recommandé que cette demande soit faite au cours de la procédure d'AMM du médicament concerné.

Dans certains cas exceptionnels, justifiés par des raisons de sécurité, la soumission des PSURs 6 mois et des PSURs annuels peut être réinitialisée. D'autres modifications de la périodicité peuvent également être exigées par l'Anses-ANMV ou par l'Agence européenne des médicaments. Toutes ces modifications seront prises en compte par les responsables de la mise sur le marché.

Les dispositions décrites pour les AMM strictement nationales s'appliquent aux enregistrements.

Le titulaire d'une autorisation d'importation parallèle peut demander l'harmonisation avec les dates de l'AMM de référence.

4.2.3. Contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité

Les PSURs relatifs aux médicaments vétérinaires autorisés selon les procédures centralisée, de reconnaissance mutuelle, décentralisée et ceux relatifs aux médicaments vétérinaires participant au projet de « work-sharing » sur l'évaluation des PSUR ou aux médicaments vétérinaires ayant fait l'objet d'un référé, seront rédigés en anglais.

Pour tous les autres médicaments vétérinaires, le PSUR - s'il est soumis uniquement à l'Anses-ANMV – est rédigé en français ou en anglais. Si ce PSUR doit être soumis au moins à deux États membres, il sera rédigé en anglais.

Les termes utilisés dans le PSUR pour décrire les effets/événements indésirables sont conformes à la terminologie VeDDRA (voir annexe 1. Références). Lorsque la terminologie utilisée par le déclarant d'origine s'avère médicalement inappropriée ou dénuée de sens, le responsable de la mise sur le marché doit employer les termes VeDDRA constituant la meilleure alternative pour décrire les événements, afin de refléter le plus fidèlement possible les termes d'origine.

Le PSUR est structuré conformément aux instructions de la section « 4.2.3.1. Contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité – médicaments commercialisés ». Pour les médicaments non commercialisés n'ayant fait l'objet d'aucune déclaration d'effet/événement indésirable, un PSUR abrégé

est jugé suffisant (voir section « 4.2.3.2. Contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité – médicaments non commercialisés »).

Pour la présentation des données dans les PSURs fournis en français, des modèles, trames et tableaux sont proposés en annexe 3 (Trames de tableaux à utiliser au besoin pour la préparation ou l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR). Pour les PSURs en anglais, il convient de se référer au volume 9B.

4.2.3.1. Contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité – médicaments commercialisés

Pour les médicaments vétérinaires commercialisés, le format et le contenu du PSUR sont les suivants :

4.2.3.1.1. Informations sur le responsable de la mise sur le marché et sur le médicament

Chaque PSUR précisera:

- le nom du responsable de la mise sur le marché
- le(s) nom(s) du médicament vétérinaire
- le(s) numéro(s) d'autorisation ou d'enregistrement
- le numéro de la procédure, le cas échéant
- la date de naissance européenne/ la date de début du cycle de soumission des PSURs
- la période couverte par le PSUR
- la date de première mise sur le marché dans l'EEE du médicament, au sens de la date à laquelle la première présentation du médicament a été mise pour la première fois sur le marché, dans un quelconque État membre en cas de produits autorisés au niveau national, ou dans l'un des pays de l'EEE en cas de médicament autorisé selon la procédure centralisée
- l'ordre chronologique du PSUR (par exemple, 1^{er} PSUR semestriel après commercialisation)

4.2.3.1.2. Point sur les mesures réglementaires ou sur les mesures prises par le responsable de la mise sur le marché pour des raisons de sécurité

Il convient de fournir un récapitulatif des différentes mesures adoptées à l'initiative des autorités compétentes ou du responsable de la mise sur le marché dans un quelconque pays du monde, pour des raisons de sécurité (par exemple, mesures de suivi, obligations spécifiques et modifications) depuis le dernier PSUR fourni en précisant leurs objet, statut et date.

Il convient d'expliquer toutes les modifications substantielles dans le libellé du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ayant une incidence sur la sécurité.

4.2.3.1.3. Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

La dernière version applicable du résumé des caractéristiques du produit est jointe au PSUR pour référence. Lorsque ce résumé des caractéristiques du produit a été modifié de façon importante sur des points ayant trait à la sécurité au cours de la période couverte, la nature de la (ou des) modification(s) apportée(s) est décrite brièvement dans le PSUR (voir le « chapitre V Evaluation globale des données de pharmacovigilance et mesures réglementaires liées à la sécurité ».). De même, si l'évaluation des données de sécurité conduit à une ou des propositions de changement du RCP, cette/ces proposition(s) devront être décrites (voir chapitre V - Evaluation globale des données de pharmacovigilance et mesures réglementaires liées à la sécurité).

Pour les médicaments vétérinaires autorisés selon une procédure centralisée, une procédure de reconnaissance mutuelle ou une procédure décentralisée, le RCP fourni sera celui en anglais accepté pendant la procédure par les différents États membres concernés.

Pour les médicaments vétérinaires autorisés ou enregistrés selon une procédure purement nationale, le RCP fourni sera en français.

Si aucun RCP n'est disponible, par exemple dans les cas d'anciens médicaments vétérinaires non-réévalués/ renouvelés, une explication sera fournie et la notice sera jointe.

4.2.3.1.4. Estimations de l'exposition

Volume des ventes

Chaque PSUR indique le nombre de doses/quantités de médicament vétérinaire vendues au cours de la période du PSUR dans le(s) État(s) membre(s) concerné(s) et les pays tiers, le cas échéant. Les informations relatives aux ventes sont exprimées en fonction de la présentation sous une forme appropriée. Les unités suivantes sont conseillées :

- nombres de doses pour les vaccins ;
- litres pour les liquides ;
- kilogrammes pour les poudres ;
- nombre de comprimés ;
- litres ou kilogrammes pour les sprays ;
- nombre de colliers ;
- kilogrammes pour les pâtes ;
- nombre de pipettes pour les solutions spot-on.

Nombre d'animaux traités

Le nombre d'animaux traités est calculé indépendamment des effets/événements indésirables déclarés. Pour le calcul du nombre d'animaux traités au cours de la période, les points suivants sont pris en considération :

- pour certains médicaments vétérinaires, le nombre de doses (unités individuelles) vendues équivaut au nombre d'animaux traités (par exemple, bolus anthelminthiques, colliers antipuces). Pour les médicaments vétérinaires sous forme de pâtes, aérosols, préparations oculaires/auriculaires ou autres formulations laissant supposer que chaque unité du médicament vétérinaire (par exemple, seringue, pipette monodose) sera délivrée pour le traitement d'un seul animal, le nombre d'unités individuelles vendues sera considéré comme équivalent au nombre d'animaux traités.
- pour la majorité des médicaments vétérinaires pharmaceutiques, le nombre d'animaux traités sera établi en fonction des éléments suivants :
 - le schéma thérapeutique autorisé (dose journalière (mg/kg) x durée du traitement (jours)) tel que détaillé dans le RCP approuvé. Lorsque le RCP indique une fourchette pour la posologie ou la durée du traitement, il convient de calculer l'incidence basée sur l'exposition maximale recommandée (à savoir, la limite supérieure de la fourchette indiquée pour la posologie et/ou la durée de traitement la plus longue). Suite au calcul de l'exposition maximale, plusieurs évaluations différentes de l'incidence peuvent être proposées en fonction des conditions connues d'utilisation du médicament. Chacun de ces calculs devra être justifié. Pour les médicaments vétérinaires préconisés pour un traitement continu (à vie), une durée standard de traitement est établie et tout écart doit être justifié par le titulaire de l'AMM,
 - la quantité de médicament vétérinaire vendu,
 - le poids moyen de la population cible (kg). Le poids moyen choisi est justifié.

Les recommandations relatives au poids standard sont présentées dans le tableau ci-dessous. L'utilisation de tout autre poids standard, y compris pour les espèces ne figurant pas dans la liste ci-dessous, est justifiée dans le PSUR.

Il est recommandé de calculer l'exposition chez les pigeons sur la base de 30 pigeons/litre d'eau de boisson.

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 finition	60
porcelet sevré	25
mouton	60
agneau	10
volaille, poulet	1
volaille, poule pondeuse	2
volaille, dinde	10
lapin	1,5

- Les valeurs utilisées pour l'estimation du nombre d'animaux traités doivent être représentatives des conditions d'utilisation du médicament vétérinaire. Pour les médicaments vétérinaires autorisés pour plusieurs espèces, le nombre d'animaux traités est calculé pour chaque espèce autorisée en utilisant les pourcentages estimés d'utilisation du médicament vétérinaire pour chaque espèce cible (ventes/espèces). Des explications complémentaires sur la façon dont est estimée la répartition de l'utilisation proportionnelle chez les différentes espèces sont fournies.
- Pour les médicaments vétérinaires immunologiques, le nombre d'animaux traités peut être considéré comme équivalent au nombre total de doses vendues. Tous les calculs doivent tenir compte du protocole thérapeutique recommandé (primo-vaccination à laquelle sont ajoutées les doses de rappel).

4.2.3.1.5. Incidence des effets/événements indésirables

Le PSUR étudie la relation entre le volume de ventes d'un médicament vétérinaire et le nombre d'effets/événements indésirables déclarés.

Une incidence globale est calculée pour tous les effets indésirables spontanés (A, B, O, O1) survenus suite à une utilisation recommandée ou non recommandée (hors RCP) chez les espèces cibles. Dans un souci de clarté, les effets indésirables issus des études de surveillance postérieures à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché seront écartés. A cet égard, l'utilisation d'un médicament vétérinaire chez des espèces non autorisées, dans les conditions spécifiques stipulées aux articles 10 et 11 de la directive 2001/82/CE ou l'article L. 5143-4 du code de la santé publique, est considérée comme une utilisation hors RCP. En outre, il convient le cas échéant de calculer l'incidence du manque d'efficacité chez les espèces cibles suite à une utilisation recommandée.

Un certain nombre de médicaments vétérinaires présente des indications pour plusieurs espèces animales cibles. Dans ce cas, il s'avère difficile de calculer l'incidence des effets/événements indésirables pour chaque espèce séparément. Toutefois, outre le ratio de l'ensemble des animaux ayant réagi, un ratio pour chaque espèce en se basant sur les conditions estimées d'utilisation du médicament vétérinaire (ventes/ espèces) est à calculer (voir section « 4.2.3.1.4. Estimations relatives à l'exposition »). Ces informations sont importantes pour l'Anses-ANMV malgré la nature arbitraire de ce calcul basé sur des hypothèses.

Pour le calcul de l'incidence des effets indésirables, les responsables de la mise sur le marché adoptent l'approche suivante en deux étapes :

Calcul 1 – Ratio d'animaux manifestant un effet/événement indésirable

En premier lieu, il convient de calculer le ratio du nombre d'animaux manifestant un effet/événement indésirable (déclarations indiquant un lien de causalité classé A, B, O, O1 ou N) au cours d'une période par rapport à la quantité de médicament vétérinaire vendue au cours de la même période :

$$\text{Ratio d'animaux manifestant un effet/événement indésirable} = \frac{\text{Nb d'animaux manifestant un effet/événement indésirable au cours de la période}}{\text{Nb de doses vendues au cours de la période}}$$

Ce calcul est basé sur des données qui sont généralement précises et peuvent être utilisées de façon fiable pour suivre les tendances entre un PSUR et le suivant. Toute hausse de ce ratio par rapport au PSUR précédent peut révéler un problème et la nécessité de mener une évaluation plus détaillée des données de pharmacovigilance.

Pour les PSURs portant sur une période de trois ans, le volume des ventes est ventilé par année calendaire et le ratio du nombre d'animaux manifestant un effet/événement indésirable par rapport à la quantité de médicament vétérinaire vendue, est calculé pour chacune des années couvertes par le rapport. Ces données permettent notamment à l'Anses-ANMV de comparer des médicaments différents mais contenant la même substance active et pour lesquels les périodes des PSURs sont différentes.

Calcul 2 – Incidence

L'incidence (%) des effets/événements indésirables (déclarations indiquant un lien de causalité classé A, B, O ou O1) est calculée en divisant le nombre total d'animaux ayant réagi au cours de la période par une estimation du nombre d'animaux traités au cours de la période du PSUR et en multipliant ce résultat par 100.

$$\text{Incidence \%} = \frac{\text{Nb d'animaux ayant réagi au cours de la période} \times 100}{\text{Nb estimé d'animaux traités au cours de la période}}$$

Pour les médicaments vétérinaires autorisés dans plusieurs États membres, l'incidence est calculée séparément pour chaque État membre ayant enregistré des ventes.

Ce calcul peut ensuite être révisé pour exclure les cas notifiés O et O1 (à savoir que ce calcul se concentrera uniquement sur les cas A-probable et B-possible).

Les valeurs utilisées dans le calcul de l'incidence sont justifiées. Les valeurs utilisées pour estimer le nombre d'animaux traités sont les plus représentatives possibles des conditions d'utilisation du médicament vétérinaire. Toutes les hypothèses retenues pour le calcul sont explicitement énoncées.

Des incidences globales sont calculées pour l'ensemble de l'EEE, quelle que soit la procédure d'autorisation du médicament vétérinaire.

4.2.3.1.6. Examen des données

Le PSUR comporte un examen des données basé sur l'analyse des responsables de la mise sur le marché (y compris une évaluation du lien de causalité) de chacun des effets/événements indésirables déclarés au cours de la période couverte par le PSUR.

L'analyse des effets/événements indésirables déclarés est étayée par des tableaux ou matrices récapitulants les principaux résultats. Il peut être utile, notamment pour les PSURs qui font état d'un grand nombre d'effets/événements indésirables, de présenter des matrices de synthèse et d'élaborer des tableaux spécifiques distincts, par exemple, pour les effets graves attendus, les effets graves inattendus, les effets non graves inattendus (ne figurant pas dans le RCP), ou à partir des catégories VeDDRA (par exemple, au niveau des classes de systèmes d'organes (*System Organ Class* - SOC) ou du terme préférentiel (*Preferred Term* - PT)). Des modèles de tableaux ont été élaborés à titre d'exemple et peuvent

être repris (voir annexe 3 - Trames de tableaux à utiliser au besoin pour la préparation ou l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)).

L'examen des données est structuré comme indiqué ci-dessous :

- Effets/événements indésirables chez les espèces cibles, y compris les effets/événements liés à une suspicion de manque d'efficacité par rapport à une efficacité attendue et les effets/événements survenant après utilisation hors RCP chez les espèces cibles,
- Effets/événements indésirables déclarés chez l'être humain,
- Autres domaines de pharmacovigilance :
 - effets/événements indésirables suite à une utilisation chez des espèces auxquelles le médicament n'est pas destiné
 - risques éventuels pour l'environnement, du fait de l'utilisation du médicament vétérinaire,
 - problèmes de validité du temps d'attente
 - transmission d'un agent infectieux par le biais d'un médicament vétérinaire

Les informations relatives aux déclarations individuelles sur les effets/événements indésirables sont présentées sous forme de listes (voir section « 4.2.3.1.11 Listes récapitulatives de cas des PSURs » et annexe 3. Trames pour les listes récapitulatives de cas des PSURs).

L'objectif principal de l'examen des données est de présenter, analyser et évaluer les données de sécurité nouvelles ou ayant évolué, reçues au cours de la période couverte par le PSUR (par exemple, signes de toxicité ou problèmes de sécurité qui n'avaient pas été identifiés précédemment, fréquence accrue d'effets indésirables inattendus ou de toxicité connue).

Il convient de structurer l'examen des données également en fonction par exemple des différentes formulations (dosage(s) et concentration(s)), espèces cibles (si le médicament vétérinaire est autorisé chez plusieurs espèces), le type d'effet/événement (à savoir, grave, non grave, effet/événement indésirable chez l'être humain, etc.) et le pays dans lequel l'effet/événement est survenu.

Les aspects ayant trait à différents lots de médicaments immunologiques sont le cas échéant, examinés dans le PSUR. S'il est disponible, le numéro des lots est identifié dans l'examen et les listes récapitulatives.

4.2.3.1.7. Déclarations non spontanées

Cette section comprendra un synopsis des données disponibles grâce à d'autres sources (par exemple, études de surveillance post autorisation, effets/événements indésirables publiés dans la littérature, études d'expérience utilisateurs). Les données sont analysées et discutées dans le cadre d'une évaluation bénéfice/ risque.

Ce synopsis passera en revue toutes les déclarations d'effets/événements indésirables ayant fait l'objet d'une notification rapide et qui ont été reçues au cours de la période du PSUR à partir des études de surveillance post autorisation. Des instructions sur les rapports d'avancement concernant les études de surveillance post autorisation sont présentées dans le volume 9B (Partie I, section 7.6 Liaison avec les autorités réglementaires et notifications).

Les résumés des études de surveillance postérieures à l'autorisation sont joints, dès que les résultats finaux sont disponibles, en mentionnant tous les effets/événements indésirables rapportés dans l'étude.

Une bibliographie listant les articles scientifiques qui traitent d'effets/événements indésirables, trouvés grâce à un moteur de recherche largement accepté, et qui ont été publiés au cours de la période couverte par le PSUR concernant le médicament vétérinaire, sera jointe en annexe, en précisant les bases de données utilisées. La recherche bibliographique sera essentiellement basée sur le médicament.

Une liste des études sponsorisées par le titulaire d'AMM et en lien avec les événements indésirables sera également jointe en annexe.

4.2.3.1.8. Autres informations à rapporter

Les effets/événements indésirables découlant d'erreurs de prescription ou de traitement, y compris celles dues aux dénominations commerciales des médicaments vétérinaires ou à une apparence similaire (par exemple, confusion avec un autre médicament vétérinaire) sont rapportés dans le PSUR.

Lorsque le nom a des connotations thérapeutiques trompeuses, il peut exister un risque de mésusage ou d'abus du médicament. Les effets/événements indésirables découlant de cet éventuel mésusage ou abus sont signalés dans le PSUR.

Une synthèse des erreurs de traitement, y compris celle dues à une confusion sur le nom, survenues pour ce médicament vétérinaire, est jointe en annexe du PSUR.

4.2.3.1.9. Evaluation globale de la sécurité

Outre le bref résumé de tous les effets/événements indésirables, le PSUR doit inclure une analyse scientifique des données présentées ainsi qu'une évaluation critique du rapport bénéfice/risque du médicament à la lumière des nouvelles informations de pharmacovigilance ou de leur évolution, rédigées par un expert dûment qualifié dans le domaine de la pharmacovigilance. Il convient de préciser clairement si d'autres investigations seront nécessaires et si le libellé du RCP doit être modifié.

Cette section comprendra les éléments suivants (pour chacun des points, l'absence de nouvelles informations importantes sera mentionnée):

- des informations sur toute mesure antérieure prise par les autorités compétentes ou par le titulaire de l'AMM suite à des problèmes de sécurité,
- toute nouvelle information importante concernant :
 - des signes de toxicité ou problèmes de sécurité qui n'avaient pas été identifiés précédemment,
 - une fréquence accrue d'effets indésirables inattendus ou de toxicité connue,
 - des interactions médicamenteuses,
 - des effets/événements indésirables chez les animaux liés à une utilisation hors RCP, y compris le surdosage et son traitement,
 - des effets indésirables chez l'être humain liés à l'utilisation du produit,
 - un manque d'efficacité.
- si disponibles, les erreurs de prescription /traitement ayant des implications en matière de sécurité, y compris celles dues aux noms de fantaisie des médicaments vétérinaires ou à leur présentation,
- toute information sur des problèmes de validité des temps d'attente du fait de l'utilisation du médicament vétérinaire,
- tout risque éventuel pour l'environnement causé par le médicament vétérinaire dans des conditions d'utilisation normales,
- tout problème de sécurité urgent survenu au cours de la période couverte.

L'évaluation tâchera notamment :

- de préciser si les informations sur la sécurité sont toujours conformes à l'expérience acquise à ce jour et au RCP, ou si des modifications doivent être apportées au RCP ou aux autres informations sur le médicament,
- de déterminer si des investigations complémentaires doivent être menées,
- d'indiquer toute action recommandée et ses raisons.

L'évaluation globale de la sécurité doit en premier lieu être organisée par terme correspondant aux classes de systèmes d'organes VeDDRA (*System Organ Class - SOC*) – plutôt que par catégorie du type grave/sans gravité ou effets connus/ effets nouveaux ; ces derniers éléments sont pris en compte dans le cadre de l'analyse de chaque classe SOC. Bien que des termes connexes puissent exister dans différentes classes SOC, il convient de les examiner ensemble du point de vue clinique.

Une hausse de la fréquence des déclarations d'effets/événements indésirables connus est considérée comme une nouvelle information pertinente. Bien que l'augmentation des déclarations doive être traitée dans le PSUR, il s'avère impossible de fournir des instructions spécifiques sur ce qui constitue une hausse des déclarations ou la méthode à utiliser pour quantifier cette tendance. Le responsable de la mise sur le marché détaille les méthodes qui ont été utilisées. Dans ce cas, il convient de faire preuve de discernement afin de déterminer si les données reflètent une évolution significative de l'occurrence des effets/événements indésirables ou du profil de sécurité et si une explication à ce changement peut être avancée (par exemple, espèces ou nombre d'animaux exposés, durée de l'exposition).

4.2.3.1.10. Informations importantes reçues après la date de clôture des informations pour la période concernée

Cette section permet de faire état de toute nouvelle information importante reçue par le responsable de la mise sur le marché après la date de clôture des informations pour la période du PSUR concerné. Elle peut comprendre de nouvelles déclarations d'effets/événements indésirables importantes ou des données de suivi qui ont une incidence sur l'interprétation ou l'évaluation des données existantes. L'impact de ces informations sur l'évaluation globale de sécurité doit être commenté par le responsable de la mise sur le marché.

Il est rappelé aux responsables de la mise sur le marché que les données concernant respectivement des effets/événements indésirables graves chez des animaux ou des effets indésirables chez l'être humain obtenues après la date de clôture des informations doivent également être signalées dans les plus brefs délais à l'Anses-ANMV et à l'Agence européenne des médicaments en tant que notifications rapides telles que décrites à la section 3.2 Exigences relatives à la notification rapide.

4.2.3.1.11. Listes récapitulatives des cas fournies dans le PSUR

La liste des informations minimales constituant un événement indésirable à notifier figure à la section 3.5 Informations exigées pour les déclarations d'événements indésirables.

Toutes les déclarations individuelles (cas imputés A, B, O, O1 et N) sont présentées sous forme de listes récapitulatives.

Les notifications rapides reçues au cours de la période couverte par le PSUR concernant des études de surveillance post autorisation doivent figurer dans cette liste (Voir également partie I, section 7.6 Liaison avec les autorités réglementaires et notifications du volume 9B.)

Cette liste est jointe en annexe du PSUR (voir annexe 3. Trames pour les listes récapitulatives de cas des PSURs) Elle est présentée sous un format permettant d'effectuer une recherche et un tri (par exemple, tableur Excel) dans le but de permettre l'analyse des données au cours de l'évaluation du PSUR.

Afin de permettre l'examen croisé des données et des listes récapitulatives, il convient de dissocier les données, par exemple, différentes formulations (dosage(s) et concentration(s)), espèces cibles (si le médicament vétérinaire est autorisé pour une utilisation chez plusieurs espèces), type d'effet/événement (à savoir, grave, non grave, effet/événement indésirable chez l'être humain, etc.) et pays dans lequel l'événement est survenu.

Les informations standards requises dans la liste récapitulative de cas figurant dans un PSUR concernant les effets/événements indésirables chez les animaux, sont notamment les suivantes :

- référence de la déclaration pour le responsable de la mise sur le marché (code pays (pays où l'événement est survenu) – identifiant organisation EVVet – numéro de déclaration),
- référence de la déclaration pour l'autorité compétente, le cas échéant (c'est-à-dire si l'autorité a transmis sa référence interne pour ce cas au titulaire),
- les deux références citées ci-dessus peuvent être remplacées par la référence mondiale unique de la déclaration (« worldwide number »),
- date(s) de traitement / date(s) de vaccination,
- le médicament vétérinaire a-t-il été utilisé tel que mentionné dans le RCP,
- date de l'effet/événement indésirable,
- nombre d'animaux traités,
- espèce,
- âge(s),
- nombre d'animaux ayant réagi (approximativement),
- nombre d'animaux morts,
- autres médicaments, y compris pré-mélanges médicamenteux autorisés, utilisés simultanément (nom commercial et substances actives),
- signes/diagnostic, y compris date et durée,
- terminologie VeDDRA (pour la description des signes/diagnostic),
- commentaires du responsable de la mise sur le marché – brève description,
- évaluation du lien de causalité (code A, B, O, O1, N).

Chacune des informations ci-dessus concernant l'effet/événement indésirable est présentée sous le format de liste figurant à l'annexe 3. Trames pour les listes récapitulatives de cas des PSURs.

Les informations standards requises dans le PSUR pour les effets indésirables chez l'être humain en relation avec l'utilisation d'un médicament vétérinaire sont notamment les suivantes :

- référence de la déclaration pour le responsable de la mise sur le marché (code pays (pays où l'événement est survenu) – identifiant organisation EVVet – numéro de déclaration),
- référence de la déclaration pour l'autorité compétente, le cas échéant (c'est-à-dire si l'autorité a transmis sa référence interne pour ce cas au titulaire),
- date(s) d'exposition,
- date(s) de la réaction chez l'être humain,
- nom(s) et département (pour croiser les données et éviter tout doublon),
- profession,
- nature de l'accident/exposition,
- nature de la réaction /symptômes,
- issue de la réaction,
- commentaires du responsable de la mise sur le marché – brève description;

Chacune des informations concernant les effets indésirables de médicaments vétérinaires chez l'être humain est présentée sous le format de liste figurant à l'annexe 3. Trames pour les listes récapitulatives de cas des PSURs.

4.2.3.2. Contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité – médicaments non commercialisés

Pour les médicaments vétérinaires autorisés qui ne sont commercialisés ou distribués nulle part et pour lesquels aucun effet/événement indésirable (que ce soit chez les animaux ou chez l'être humain) n'a été observé lors d'un quelconque essai supplémentaire (par exemple : essai clinique, étude de surveillance postérieure à l'autorisation), des PSURs abrégés mentionnant uniquement les éléments suivants, sont considérés suffisants :

- nom commercial du médicament vétérinaire,
- numéro(s) de l'autorisation du médicament vétérinaire,
- nom et adresse du responsable de la mise sur le marché,
- date de naissance européenne/ date de naissance internationale,
- ordre chronologique du PSUR (par exemple, 1^{er} PSUR semestriel avant la première mise sur le marché),
- une déclaration du RPhv du responsable de la mise sur le marché, précisant qu'étant donné que le médicament vétérinaire n'a été commercialisé ni distribué nulle part dans le monde au cours de la période couverte par le PSUR et qu'aucun événement indésirable (ni chez les animaux ni chez l'homme) n'a été observé lors d'un essai supplémentaire (par exemple, essai clinique, étude de surveillance postérieure à l'autorisation), le rapport risque/ bénéfique que présente le médicament vétérinaire n'a pas évolué depuis la date de l'autorisation de mise sur le marché,
- date estimée de la première mise sur le marché du médicament.

4.2.4. Précisions supplémentaires concernant la soumission et le contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité dans des situations spécifiques

4.2.4.1. Soumission de documents liés à la sécurité pour le renouvellement des autorisations et des enregistrements

Ce paragraphe concerne le renouvellement des autorisations de mise sur le marché, des enregistrements, des autorisations d'importation parallèle.

La ligne directrice sur le traitement des renouvellements dans le cadre de la procédure centralisée (*Guideline on the Processing of Renewals in the Centralised Procedure*) et la ligne directrice sur le traitement des renouvellements dans le cadre des procédures de reconnaissance mutuelle et

décentralisée (*Guideline on the Processing of Renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures*) définissent les différentes exigences à respecter lors de la soumission d'informations dans le cadre d'une demande de renouvellement (Cf. Annexe 1). D'autres orientations sont également proposées dans le guide de bonnes pratiques pour le traitement des renouvellements dans le cadre des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (*Best Practice Guide for Handling Renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedure*) (voir le site web des chefs des agences, Annexe. Références).

Parmi les documents de demande de renouvellement liés à la sécurité, le responsable de la mise sur le marché doit préparer ou soumettre un rapport synthétique de liaison entre les PSURs, étayé au besoin par:

- un addendum au PSUR,
- un PSUR, dans le cas où le calendrier de soumission du PSUR coïncide avec le calendrier de soumission du renouvellement.

Le responsable de la mise sur le marché peut être amené à se rapprocher de l'Anses-ANMV ou de l'Agence européenne des médicaments pour convenir d'exigences en termes d'informations relatives à la pharmacovigilance pour les demandes de renouvellement et de la documentation requise.

4.2.4.1.1. Rapport synthétique de liaison entre les PSURs

Aux fins de la demande de renouvellement, le responsable de la mise sur le marché doit soumettre un rapport synthétique de liaison entre les PSURs, assurant la continuité entre tous les PSURs soumis précédemment. Si, toutefois, un PSUR couvrant la période écoulée depuis l'autorisation ou le dernier renouvellement doit être fourni au moment de la soumission de la demande de renouvellement, le rapport synthétique de liaison entre les PSURs n'est plus nécessaire. Les PSURs précédemment soumis ne doivent pas être soumis à nouveau, sous réserve qu'une liste des dates de soumission originale soit annexée au rapport synthétique de liaison.

Le rapport synthétique de liaison entre les PSURs ne contient aucune information nouvelle mais présente un bref résumé permettant d'assurer la liaison et synthétisant les différents PSURs précédemment soumis. Il vise à aider l'Anses-ANMV et l'Agence européenne des médicaments grâce à un récapitulatif utile des PSURs référencés. L'objectif n'est pas de répéter les données du PSUR mais de fournir des références croisées entre chaque PSUR. Le format du rapport synthétique de liaison entre les PSURs est identique à celui d'un PSUR ordinaire mais son contenu se concentrera sur le résumé des faits marquants et un aperçu des données des PSURs joints en annexe (ou cités en référence).

Un rapport synthétique de liaison comporte les éléments suivants pour la période couverte par l'ensemble des PSURs précédemment soumis :

- introduction (une brève description de l'objet du document précisant les périodes couvertes et faisant référence à tout PSUR cité);
- statut de l'autorisation de mise sur le marché dans le monde (nombre de pays ayant approuvé le produit) ;
- point sur les actions menées par l'autorité compétente ou par le responsable de la mise sur le marché pour des raisons de sécurité (synthèse des mesures prises dans tout pays du monde le cas échéant) ;
- point sur les modifications (proposées ou finalisées) du RCP et de la notice, du document de référence d'information sur la sécurité, le cas échéant pour des raisons ayant trait à la pharmacovigilance (modifications significatives sur l'ensemble de la période) ;
- aperçu des données concernant l'exposition (estimation du nombre total d'animaux exposés au cours de la période) ainsi que l'incidence, et un récapitulatif des effets sur l'être humain ;
- récapitulatif des déclarations individuelles (bref énoncé indiquant le nombre total de déclarations présentées dans la série des PSUR). Si un problème spécifique de sécurité important n'a pas été correctement traité dans un ou plusieurs PSURs, il peut être pertinent d'inclure un tableau de synthèse recensant les types de déclarations importantes d'effets/événements indésirables, en mettant en évidence toute différence avec les tableaux antérieurs. En l'occurrence, il doit être clair que les tableaux sont générés à partir de bases de données dynamiques, qui évoluent au fil de l'actualisation des rapports. Ces tableaux reflètent ainsi les dernières informations actualisées

disponibles au moment où ils sont générés. Le comptage des déclarations/événements figurant dans ces tableaux de synthèse peut différer légèrement du contenu des tableaux présents à titre individuel dans les PSURs Une explication générale décrivant les différences devra être apportée. ;

- bilan des études (bref résumé des principales études ciblées de surveillance postérieures à l'autorisation) ;
- bilan des informations rapportées concernant les problèmes de temps d'attente insuffisant liées à l'utilisation du médicament vétérinaire, l'efficacité insuffisante par rapport à l'efficacité prévue, les effets/événements indésirables liés à l'utilisation hors RCP ou tous risques éventuels pour l'environnement ;
- autres informations (uniquement les informations de sécurité très importantes reçues après la date de clôture des informations) ;
- résumé des problèmes de sécurité et conclusion (questions importantes en suspens) ;
- informations sur toutes différences significatives entre le RCP approuvé et le RCP proposé.

Selon le laps de temps et la quantité d'informations sur la sécurité obtenues entre la date de clôture des informations du PSUR précédent et la demande de renouvellement, il peut s'avérer nécessaire de soumettre un PSUR addendum au rapport synthétique de liaison entre les PSURs.

4.2.4.1.2. Rapport d'addendum au PSUR pour les renouvellements

Un rapport d'addendum au PSUR est un complément du dernier PSUR soumis, lorsque pour une demande de renouvellement, une actualisation des données de pharmacovigilance est requise en dehors du calendrier de soumission des PSURs.

Etant donné que le renouvellement constitue un processus indépendant, le rapport d'addendum au PSUR ne modifie pas le calendrier de soumission des PSUR et n'a aucun impact sur la date de clôture des informations des PSUR puisque son contenu sera repris dans le PSUR suivant.

Le rapport d'addendum au PSUR est une synthèse des données de sécurité reçues entre la date de clôture des informations du PSUR le plus récent et la date correspondant à 60 jours avant la date de soumission de la demande de renouvellement ou toute autre date convenue avec l'Anses-ANMV ou l'Agence européenne des médicaments.

Le rapport d'addendum ne doit pas contenir une analyse approfondie des cas nouveaux, ces derniers étant intégrés dans le PSUR suivant. Selon les circonstances et le volume de données complémentaires disponibles depuis le dernier PSUR fourni, le rapport d'addendum peut respecter le format du PSUR ou adopter une présentation simplifiée.

La présentation simplifiée comprend les sections suivantes, incluant toute nouvelle information ou modification depuis le PSUR le plus récent auquel se réfère le rapport d'addendum :

- introduction (objet ; référence au PSUR le plus récent) ;
- modifications apportées à des sections du RCP relevant de la pharmacovigilance (y compris une copie du document le plus récent s'il diffère de celui figurant dans le PSUR) ;
- actions significatives des autorités compétentes dans le monde ayant trait à la sécurité ;
- liste(s) et/ou tableaux de synthèse ;
- conclusions (bref bilan).

4.2.4.2. Synchronisation de la soumission des PSUR

La périodicité de soumission des PSURs peut être modifiée pour tout médicament vétérinaire, à la demande de l'Anses-ANMV (pour les médicaments bénéficiant d'une autorisation nationale ou d'un enregistrement) ou de l'Agence européenne des médicaments, ou sur proposition du responsable de la mise sur le marché. Cette modification peut conduire à une augmentation ou à une diminution de la fréquence de soumission des PSURs. Pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, la

réduction de la fréquence ne peut être décidée qu'au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, alors qu'il est toujours possible d'opter pour des soumissions plus fréquentes. Quel que soit le médicament vétérinaire, la fréquence de soumission des PSURs ne peut en aucun cas être inférieure à une fois tous les trois ans.

Lorsqu'une modification est proposée, le demandeur/ responsable de la mise sur le marché soumet (dans le cadre de la demande d'autorisation) une requête motivée concernant la modification, qui, si elle est accordée, fait alors partie intégrante des conditions d'autorisation. Le responsable de la mise sur le marché a toujours la possibilité de raccourcir la période de rapport en soumettant son PSUR de façon anticipée (par exemple, en vue d'une synchronisation des soumissions des PSUR). Si un responsable de la mise sur le marché propose une prolongation de la période de rapport et de ce fait, une soumission plus tardive des PSURs (possibilité exclue pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée), il doit motiver cette demande de modification. Pour les médicaments vétérinaires autorisés selon une procédure nationale, les modifications relatives à la soumission des PSURs sont approuvées conformément aux exigences nationales.

Pour les nouvelles demandes de médicaments vétérinaires génériques ou de médicaments vétérinaires autorisés sur la base du consentement, une demande de périodicité de soumission de 3 ans peut figurer dans la demande d'AMM. La date de clôture des informations des PSURs relatifs à ces médicaments est autant que possible identique à celle du médicament de référence. Ces demandes sont évaluées au cas par cas par l'Anses-ANMV ou par l'Agence européenne des médicaments.

En outre, afin de mettre en place des mesures facilitant la préparation des PSURs pour les titulaires d'AMM et la répartition du travail d'évaluation des PSURs entre les autorités compétentes l'harmonisation des dates de naissance, des dates de renouvellement et/ou des calendriers de soumission des PSUR pour les médicaments vétérinaires contenant les mêmes substances actives peut être proposée par le responsable de la mise sur le marché ou les autorités compétentes. Les principes de synchronisation des PSURs (« work-sharing » relatif à l'évaluation des PSURs) sont présentés sur le site web des chefs des agences (Cf. Annexe 1).

4.3 Cas particulier des autovaccins

4.3.1 Rapports annuels

Sauf demande expresse de l'Anses-ANMV, la période retenue étant l'année civile, ces rapports sont transmis au plus tard le 28 février de l'année suivante. Ces bilans contiennent des informations en termes d'effets indésirables (**tous** les effets indésirables portés à la connaissance du titulaire de l'autorisation par des vétérinaires, propriétaires d'animaux, pharmaciens etc.... ou par l'Anses-ANMV), de volumes de vente et de nombre d'animaux (Cf. annexe IV).

4.3.2 Renouvellement des autorisations

Lors du renouvellement de l'autorisation, une synthèse des rapports annuels est fournie.

CHAPITRE V :

EVALUATION GLOBALE DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE ET MESURES REGLEMENTAIRES LIEES A LA SECURITE

Ce chapitre s'applique aux médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'importation parallèle, d'un enregistrement ou d'une autorisation de préparation d'autovaccins.

5.1. Introduction

Le responsable de la mise sur le marché et l'Anses-ANMV doivent se tenir informés de toute information pertinente afin d'assumer les responsabilités suivantes :

- s'assurer que toutes les sources d'information sont régulièrement contrôlées pour identifier d'éventuels signaux ;
- veiller à ce que des mesures soient prises en réponse à de nouveaux éléments probants ayant une influence sur le rapport bénéfice/risque ;
- informer tous les professionnels de santé et propriétaires d'animaux sur les changements apportés aux informations concernant les médicaments vétérinaires autorisés.

5.2. Évaluation globale

Des signaux (éventuels effets indésirables inattendus ou changements concernant la gravité, les caractéristiques ou la fréquence des effets indésirables attendus) peuvent provenir de n'importe quelle source. De manière exceptionnelle, une seule déclaration sur un effet indésirable inattendu peut comprendre assez d'informations pour représenter un signal ou établir un lien de causalité potentiel avec le médicament vétérinaire suspecté et avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque.

Les responsabilités du responsable de la mise sur le marché, et en particulier celles du RPhv, sont prévues dans le chapitre II. Exigences pour les systèmes de pharmacovigilance, le contrôle de la conformité et les inspections de pharmacovigilance. Il incombe au RPhv de fournir à l'Anses-ANMV ou à l'Agence européenne des médicaments toutes les informations présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament vétérinaire, y compris les informations concernant les études de sécurité postérieures à l'autorisation, le manque d'efficacité par rapport à une efficacité attendue, la validité du temps d'attente ou les risques éventuels pour l'environnement, du fait de l'utilisation du médicament vétérinaire.

Le responsable de la mise sur le marché est tenu d'informer immédiatement les autorités compétentes de tous les États membres où le médicament vétérinaire est autorisé, et pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, l'Agence européenne des médicaments et la Commission, de toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays où le médicament vétérinaire est commercialisé et de toute autre information qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques que présente le médicament concerné. Un rapport complet évaluant le sujet et considérant les risques au regard des bénéfices est soumis dans les meilleurs délais (et au plus tard à la date convenue entre le responsable de la mise sur le marché et l'Anses-ANMV ou l'Agence européenne des médicaments) à toutes les autorités compétentes concernées et à l'Agence européenne des médicaments, pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, et doit également être traité dans le PSUR correspondant.

5.3. Principes de l'évaluation du rapport bénéfice/risque

L'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament vétérinaire est un processus complexe basé sur l'usage prévu et les indications thérapeutiques de ce médicament par rapport à sa sécurité globale. L'évaluation doit décrire et comparer en toute objectivité les bénéfices et les risques du médicament vétérinaire afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Le raisonnement est expliqué et discuté de manière critique.

5.4. Optimisation du rapport bénéfice/risque

Le responsable de la mise sur le marché s'efforce d'optimiser la sécurité d'utilisation et le rapport bénéfice/risque de tout médicament vétérinaire.

Si nécessaire, le rapport bénéfice/risque peut être amélioré soit en augmentant les bénéfices (par exemple en incluant d'autres explications pour un meilleur usage du médicament), soit en réduisant les risques grâce à des mesures de réduction des risques (par exemple, en contre-indiquant son utilisation chez les animaux particulièrement à risques, en réduisant les doses ou en introduisant des précautions d'emploi). Lorsque des mesures visant à améliorer le rapport bénéfice/risque d'un médicament vétérinaire sont proposées, il convient de prendre en compte leur faisabilité dans les conditions normales d'utilisation. Si une réduction de la dose est envisagée aux fins de réduire les risques, l'impact de cette réduction sur l'efficacité est évalué avec attention.

Les mesures suivantes en termes de gestion, éventuellement nécessaires, peuvent être prises par les responsables de la mise sur le marché, par l'Anses-ANMV, par la Commission européenne ou par l'Agence européenne des médicaments :

- Surveillance renforcée en matière de pharmacovigilance et études de sécurité postérieures à l'autorisation ;
- Modifications apportées à une (aux) autorisation(s) en ce qui concerne les indications, les recommandations sur la posologie, les contre-indications, les avertissements et précautions d'emploi, les informations sur les effets indésirables ou autres parties de la notice ;
- Communication directe, aux vétérinaires et autres professionnels de santé ainsi qu'aux propriétaires d'animaux, des informations importantes en matière de sécurité (par exemple via des lettres ou bulletins d'information, ou via des moyens électroniques etc.) ;
- Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité : conformément aux dispositions de l'article 22 du règlement (CE) n°1234/2008 et R. 5141-38 du code de la santé publique, les responsables de la mise sur le marché peuvent prendre des mesures de restriction urgentes en cas de risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement. Si le responsable de la mise sur le marché prend une mesure de restriction urgente, il doit en aviser immédiatement l'Anses-ANMV pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale et pour les médicaments autorisés selon une procédure centralisée l'Agence Européenne du Médicament et la Commission européenne. Ces mesures sont également communiquées aux autres autorités concernées. Si l'Anses-ANMV ou la Commission selon le cas, n'ont pas soulevé d'objection dans les 24 heures suivant la réception de l'information, la mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité est réputée avoir été acceptée. La demande de modification d'AMM correspondant à la mesure de restriction urgente est transmise à l'Anses-ANMV ou à l'Agence européenne des médicaments, selon le cas, sans délai et, en tout état de cause, au plus tard dans les 15 jours suivant l'introduction de cette mesure. Des mesures de restriction urgente peuvent également être prises à l'initiative de l'Anses-ANMV ou de la Commission européenne.
- Suspension ou retrait de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire, dans le cas où le rapport bénéfice/risque est défavorable et où les mesures de réduction des risques proposées sont jugées inappropriées. Les vétérinaires et autres professionnels de santé ainsi que les propriétaires d'animaux/le grand public doivent être dûment informés. Les mesures décrites auparavant doivent être différenciées de la suspension ou du retrait du marché d'un médicament vétérinaire dans le cadre d'un rappel pour des problèmes de qualité/lot, qui ne compromettent pas forcément l'AMM du médicament concerné.

Ces mesures peuvent être volontairement prises par les responsables de la mise sur le marché. Toutefois, il est recommandé d'en discuter au préalable avec l'Anses-ANMV et, s'il y a lieu, avec l'Agence européenne des médicaments. Toutes les autorités compétentes concernées et l'Agence européenne des médicaments sont informées sans délai de toute mesure.

5.5. Communication

Le titulaire d'une AMM, d'une autorisation d'importation parallèle, d'un enregistrement ou d'une autorisation de préparation d'autovaccins ne peut pas communiquer au public des informations concernant des problèmes de pharmacovigilance sans en avertir au préalable, ou simultanément en cas d'urgence, l'Anses-ANMV, ou l'Agence européenne des médicaments pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée.

En tout état de cause, le responsable de la mise sur le marché veille à ce que ces informations soient présentées de manière objective et ne soient pas trompeuses. Ces informations sont soumises à l'examen et l'approbation de l'Anses-ANMV ou des autorités compétentes concernées et, s'il y a lieu, de l'Agence européenne des médicaments, avant de les publier, ou en cas d'urgence simultanément à leur diffusion.

Chapitre VI :

COMMUNICATION AU PUBLIC RELATIVE AUX MÉDICAMENTS À USAGE VÉTÉRINAIRE

6.1. Introduction

La communication sur les questions de pharmacovigilance et de sécurité à l'intention des vétérinaires, des autres professionnels de santé et du grand public, est importante.

6.2. Principes clés pour la communication publique sur les médicaments vétérinaires

Les principes clés suivants pour la communication publique sur les médicaments vétérinaires sont pris en compte par les responsables de la mise sur le marché, l'Anses-ANMV et l'Agence européenne des médicaments:

- La fourniture d'informations concernant l'utilisation sûre et efficace des médicaments vétérinaires favorise un usage approprié et doit être considérée comme une responsabilité de santé publique.
- La communication est un élément à prendre en compte tout au long du processus de gestion des risques.
- Il est essentiel que ces informations soient communiquées aux vétérinaires et autres professionnels de santé, ainsi qu'aux partenaires concernés, y compris les organisations professionnelles de vétérinaires et d'autres professionnels de santé, les sociétés savantes, les autorités de sécurité sanitaire et les distributeurs en gros de médicaments vétérinaires .
- En principe, les nouveaux éléments d'information importants doivent être portés à l'attention des vétérinaires et autres professionnels de santé, avant d'être diffusés au grand public, pour leur permettre de prendre des mesures et de répondre correctement et rapidement aux demandes des propriétaires d'animaux ou éleveurs. Le rôle important des vétérinaires et autres professionnels de santé dans la diffusion de telles informations au grand public est reconnu et doit être soutenu.
- Le principe fondamental est de s'assurer de transmettre à temps le bon message à la bonne personne.
- La communication doit avoir lieu en général dès lors que la procédure réglementaire correspondante a été effectuée ; toutefois, à titre exceptionnel (par exemple dans le cas d'une mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité) il peut s'avérer nécessaire de diffuser l'information avant l'achèvement de la procédure. Pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, le moment approprié pour la diffusion de l'information se situe généralement juste après l'adoption de l'avis du CVMP.

Il est recommandé d'organiser une consultation entre le responsable de la mise sur le marché et l'Anses-ANMV ou l'Agence européenne des médicaments (et d'éventuels autres partenaires, le cas échéant) concernant le format et le contenu de l'information, les destinataires et le calendrier. Si un calendrier est convenu pour la publication de l'information, tous les partenaires sont tenus de le respecter.

Annexes

Annexe 1

Textes réglementaires et lignes directrices en matière de pharmacovigilance vétérinaire

Règlement (CE) n°726/2004 du parlement et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments modifié notamment le chapitre 3 du titre III.

Directive 2001/82/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée, notamment le titre VII.

Réglementation des médicaments dans l'Union européenne (volume 9B) – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use (<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/>)

Lignes directrices du VICH : <http://www.vichsec.org/>

Lignes directrices de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Site des chefs d'agence (HMA) : <http://www.hma.eu/>

Annexe 2

Trames de tableaux à utiliser au besoin pour la préparation ou l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Lorsqu'une information dans les tableaux ci-dessous est présentée ainsi <...>, l'option appropriée doit être choisie.

Trame tableau 1 : Evolution dans le temps du ratio entre le nombre d'animaux affectés dans des <effets indésirables, Manques d'efficacité> pendant une période et la quantité de produit vendue sur cette période <et par année, si cette donnée est disponible>

Période	PSUR 1			PSUR 2		
	<Année	Année	Année	Année	Année	Année>
Nombre d'animaux <affectés, concernés par le manqué d'efficacité> pendant la période						
<Nombre de doses vendues pendant la période, volumes de ventes*> (<préciser l'unité e.g. Litres, Doses>)						
Ratio (nombre d'animaux/nombre de doses)						

* Donner les volumes de ventes uniquement lorsqu'il n'est pas possible d'estimer le nombre de doses. Essayer au maximum d'estimer les doses vendues.

Trame tableau 2 : Volumes de vente, estimation du nombre d'animaux traités, nombre d'animaux ayant réagi, et incidence des événements indésirables pendant la période couverte par le rapport, par pays et par région

Pays *	Volumes de vente totaux	Nombre d'animaux traités **	Nombre d'animaux ayant réagi dans des déclarations imputées A, B ou O	Incidence ***
Allemagne				
Autriche				
Belgique				
Bulgarie				
Chypre				
Croatie				
Danemark				
Espagne				
Estonie				
Finlande				
France				
Grèce				
Hongrie				
Irlande				
Islande				
Lettonie				
Liechtenstein				
Lituanie				
Luxembourg				
Malte				
Norvège				
Pays-Bas				
Pologne				
Portugal				
République tchèque				
Roumanie				
Royaume-Uni				
Slovaquie				
Slovénie				
Suède				
Total UE/EEA				
Pays tiers				
TOTAL				

* Ce tableau contient uniquement les détails pour les pays de l'EU/EEA où le produit a été vendu pendant la période. Les pays sans ventes (0) ont été effacés.

** <préciser ici les hypothèses qui sous-tendent le calcul de l'estimation du nombre d'animaux traités >

*** < préciser ici les hypothèses qui sous-tendent le calcul de l'incidence >

Trame tableau 3 : Nombre de déclarations, d'animaux ayant réagi et d'animaux morts pour tous les types de déclarations reçues pendant la période quel que soit l'évènement indésirable et pour toutes les espèces y compris les humains. Toutes les déclarations sont incluses, quelle que soit l'imputation du produit.

Déclarations	EEE			Pays tiers (Non EEE)		
	Nb de déclarations	Nb d'animaux ayant réagi	Nb d'animaux morts	Nb de déclarations	Nb d'animaux ayant réagi	Nb d'animaux morts
Espèce cible						
Espèce non-cible						
Humain						
Total						

Trame tableau 4 : Décompte des cas graves et non graves reçus pendant la période. Toutes les déclarations sont incluses, quelle que soit l'imputation. Ce tableau ne comprend pas les déclarations de manque d'efficacité.

Type d'usage	Catégorie d'espèce	Nombre de déclarations		
		Graves	Non graves	TOTAL
Dans le cadre de l'AMM	Espèce cible			
Hors AMM	Espèce cible			
	Espèce non-cible			
Inconnu	Espèce cible			
Total	Toutes espèces			

Trame tableau 5 : Nombre et type de déclarations par catégorie d'imputation dans les espèces <non> cibles reçues pendant la période (nombre d'animaux)

Déclarations	A (probable) + B (possible) + O (non classable)		N (improbable)	
	Nb d'animaux ayant réagi	Nb d'animaux morts	Nb d'animaux ayant réagi	Nb d'animaux morts
Effet indésirable sens strict				
Manque d'efficacité				
Total				

Trame tableau 6 : Nombre et type de déclarations toutes espèces confondues reçues pendant la période (nombres de déclarations et d'animaux)

Déclarations	EEA			Pays tiers		
	Nb de déclarations	Nb d'animaux ayant réagi	Nb d'animaux morts	Nb de déclarations	Nb d'animaux ayant réagi	Nb d'animaux morts
Espèce cible						
Usage dans le cadre de l'AMM						
Usage hors AMM						
Inconnu						
Espèce non-cible						
TOTAL						

Trame tableau 7 : Nombre de citations des signes cliniques rapportés dans des cas <graves, graves et inattendus, non graves et inattendus (non listés)> par espèce, exprimés selon la terminologie VeDDRA

Espèce	Signe clinique Terme VeDDRA, niveau <SOC, HLT, PT >	Nombre de déclarations*

* Nombre de fois où le signe clinique a été rapporté (i.e. nombres de citations du signe clinique). Le nombre d'animaux atteints peut également être précisé dans une colonne supplémentaire.

Annexe 3: Trames pour les listes récapitulatives de cas des PSURs

Trame pour les listes de cas des PSURs- Cas chez les animaux

PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE – RAPPORT PERIODIQUE DE SECURITE
TRAME DES RESPONSABLES DE LA MISE SUR LE MARCHÉ POUR LES DECLARATIONS
D'EFFETS INDESIRABLES CHEZ L'ANIMAL
SUSCEPTIBLES D'ETRE DUS A UN MEDICAMENT VETERINAIRE

MEDICAMENT:
TITULAIRE D'AMM:
NUMERO D'AMM :

PERIODE DU RAPPORT: DU .../.../.... AU .../.../.....

ref titulaire	ref autorité*	date de traitement/ vaccination	date de l'évènement	nb traités	espèce et âge (Jeune/Adulte)	nb ayant réagi (a)	nb de morts (b)	usage dans le cadre de l'AMM oui/non	médicaments administrés concomitamment	VeDDRA	signes cliniques/ diagnostic	brève description de l'évènement et conclusion du titulaire	imputation (système abon)
cas EEA (code pays-id organisation- ref cas+nom et pays)				<i>(Bien s'assurer que ces totaux sont inclus)</i>								<i>(Bien s'assurer que ces rubriques sont complétées)</i>	
TOTAL GLOBAL POUR TOUS LES CAS EEA													
Nb total de (déclarations) :				Nb total d'animaux ayant réagi (a):				Nb total d'animaux morts (b):					

ref titulaire	ref autorité*	date de traitement/ vaccination	date de l'évènement	nb traités	espèce et âge (Jeune/Adulte)	nb ayant réagi (a)	nb de morts (b)	usage dans le cadre de l'AMM oui/non	médicaments administrés concomitamment	VeDDRA	signes cliniques/ diagnostic	brève description de l'évènement et conclusion du titulaire	imputation (système abon)
cas pays tiers (code pays-id organisation- ref cas)				<i>(Bien s'assurer que ces totaux sont inclus)</i>								<i>(Bien s'assurer que ces rubriques sont complétées)</i>	
TOTAL GLOBAL POUR TOUS LES CAS PAYS TIERS													
Nb total de (déclarations) :				Nb total d'animaux ayant réagi (a):				Nb total d'animaux morts (b):					

Trame pour les listes de cas des PSURs- Cas chez les humains

**PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE – RAPPORT PERIODIQUE DE SECURITE
TRAME DES RESPONSABLES DE LA MISE SUR LE MARCHÉ POUR LES DECLARATIONS
D'EFFETS INDESIRABLES CHEZ L'HOMME
SUSCEPTIBLES D'ETRE DUS A UN MEDICAMENT VETERINAIRE**

**MEDICAMENT:
TITULAIRE D'AMM:
NUMERO D'AMM :**

PERIODE DU RAPPORT: DU .../.../..... AU .../.../.....

REF TITULAIRE	REF AUTORITE*	PATIENT(S) : 3 premières lettres du nom 1 ^{ère} lettre du prénom Département de résidence	METIER	DATE D'EXPOSITION	DATE DE L'EVENEMENT	TYPE D'EXPOSITION	VeDDRA	REACTION/ SYMPTOMES	ISSUE	BREVE DESCRIPTION DE L'EVENEMENT ET CONCLUSION DU TITULAIRE
(CODE PAYS-ID ORGANISATION-REF CAS+NOM ET PAYS)										

*La référence de l'ANMV n'est à indiquer que si elle a été envoyée par l'ANMV au titulaire. D'autre part il n'est pas nécessaire d'indiquer la référence ANMV si le « Worldwide number » est indiqué

Annexe 4 :

Rapport annuel de pharmacovigilance pour les autovaccins

A transmettre en version papier (à adresser au département pharmacovigilance de l'ANMV) ou électronique (à secphv@anses.fr), selon la trame ci-dessous.

- Le **nombre de doses vendues** sur la période en France et le nombre d'animaux traités correspondant, **par filière animale et PAR ESPECE**
- Le nombre total de doses vendues sur la période hors France et le nombre d'animaux traités correspondant, toutes espèces confondues
- Pour chaque autovaccin ayant fait l'objet d'au moins une déclaration en France sur la période concernée :
 - Une estimation du **nombre d'animaux traités** sur la période
 - Une **synthèse** relative aux déclarations recueillies, incluant celles relatives à d'éventuels problèmes de sécurité, les suspicions de manque d'efficacité chez l'espèce cible.
Cette synthèse doit comporter le nombre de cas par champ d'application de la pharmacovigilance (problèmes de sécurité, manque d'efficacité) + imputation + description sommaire du profil clinique pour les problèmes liés à la sécurité,
 - Le calcul de l'**incidence**: nombre d'animaux ayant réagi (imputations A, B, O, O1 uniquement) divisé par l'estimation du nombre d'animaux traités sur la période.

Ce bilan doit aussi comporter une synthèse des cas rapportés chez l'homme (nombre, circonstance de survenue, profil clinique, imputation...).

En annexe, le **line listing** des déclarations reçues sur la période (**tous les cas**, qu'ils aient été transmis par l'Anses-ANMV par un vétérinaire ou par autre déclarant, qu'ils soient graves ou non graves). Ce line listing doit être présenté sous forme de tableaux :

Pour les cas chez l'animal (classer les cas par espèce-cible):

Référence du cas ²	Référence de l'Anses-ANMV ³	Date de vaccination	Date de la réaction	Nb d'animaux vaccinés	Espèce et âge	Nb d'animaux ayant réagi	Nb de morts	Autres médicaments utilisés concomitamment	Signes cliniques	Description résumée et conclusion	Imputation (ABON)

Pour les cas humains :

Référence du cas	Référence de l'ANses-ANMV	Nom ou identifiant du patient	Profession	Date d'exposition	Date de la réaction	Nature de l'accident/exposition	Signes cliniques	Nature de la réaction/symptômes	Issue de la réaction	Description résumée et conclusion

² Votre référence interne pour ce cas

³ Si vous disposez de cette information