

Echanges électroniques d'observations individuelles de pharmacovigilance (ICSRs) avec l'Afssaps

Juin 2009. Ce document remplace celui publié en octobre 2008.
Information destinée aux entreprises pharmaceutiques.

Préambule

Ce document concerne la transmission électronique d'observations d'effets indésirables survenus postérieurement à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, conformément à la réglementation en vigueur.

Règlement n° 726/2004, Directive 2001/83/EC modifiée, article R. 5121-171 et R. 5121-152 du code de la santé publique (décret n° 2007-1860 du 26 décembre 2007).

La transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels, n'est pas traitée dans ce document.

Tous les titulaires d'AMM, situés dans l'Espace Economique Européen, sont responsables de la mise en place d'un système assurant la transmission électronique aux Autorités de santé d'observations d'effets indésirables survenus postérieurement à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, conformément aux recommandations d'ICH et communautaires.

** A ce titre, le département de pharmacovigilance de l'Afssaps a été doté d'un nouveau progiciel conforme aux standards internationaux d'échanges électroniques d'observations individuelles de pharmacovigilance (Individual Safety Case Reports - ICSRs).*

Cette application sera capable d'émettre à court terme et de recevoir des ICSRs sous la forme de fichiers XML se conformant aux recommandations ICH E2B(R2), M1 et M2(M) (DTD version 2.1),

Le fonctionnement global de la communauté d'échanges électroniques EudraVigilance (EudraVigilance Community) et les modalités d'enregistrement au sein de cette communauté sont détaillés sur le site internet de la base de données européenne EudraVigilance (<http://eudravigilance.emea.europa.eu>).

L'application de l'Afssaps utilisera les fonctionnalités de routage de la passerelle EudraVigilance (EV ESTRIM Gateway) (<http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/evGateway01.asp>). Cette passerelle permettra d'échanger dans les deux sens des ICSRs entre firmes et autorités de santé, sans que les observations soient chargées dans la base de données européenne EudraVigilance. Cette passerelle permettra également aux firmes et aux autorités de santé de charger des observations dans la base européenne, lorsque cette dernière sera destinataire des messages.

A) Information pour les entreprises pharmaceutiques qui transmettent déjà ou qui sont en mesure de transmettre à Eudravigilance (EV)

A-1 **Modalités transitoires pour la transmission à l'Afssaps des effets indésirables graves (EIG) survenus en France**

Pour les entreprises pharmaceutiques **qui transmettent déjà à EV** les observations d'effets indésirables graves ainsi que toute transmission d'agents infectieux survenus en France, (issues de la notification spontanée après la mise à disposition du médicament selon son AMM ou en ATU ou lors d'études non interventionnelles), l'envoi par télécopie et/ou courrier, sous forme de fiches au format CIOMS-I au département de pharmacovigilance peut être évité. Le département de pharmacovigilance interrogera la base EV tous les jours pour extraire et évaluer ces cas transmis par les entreprises pharmaceutiques à EV, permettant de poursuivre l'activité de veille sur la totalité des cas notifiés en France.

Les entreprises pharmaceutiques **qui sont en mesure de transmettre à EV** peuvent adopter les mêmes

modalités et ne plus envoyer les observations d'effets indésirables graves survenus en France par télécopie et/ou courrier.

Ces effets indésirables graves seront transmis sans délai, et au plus tard dans les 15 jours suivant leur réception par le responsable de la mise sur le marché.

Ces modalités sont transitoires et seront suivies des modalités définitives qui permettront alors aux entreprises pharmaceutiques de transmettre électroniquement directement à l'Afssaps (comme annoncé dans le préambule *). L'Afssaps sera ensuite responsable de la retransmission par voie électronique à l'EMA (*via* la base de données EudraVigilance).

L'identifiant du destinataire pour cette phase transitoire est : **EVHUMAN** ; l'identifiant du destinataire pour la phase définitive sera : AFSSAPS.

A-2 Modalités définitives pour la transmission à l'Afssaps des EIG survenus hors France avec un médicament qui a l'AMM en France ou qui est disponible en France en ATU

EIG EEA sauf France

Lorsque la France est désignée comme Etat membre de référence dans le cadre de l'enregistrement d'un médicament selon la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle ou que le médicament est disponible en ATU en France, les effets indésirables graves ainsi que toute transmission d'agents infectieux associés à ce médicament et survenant dans tout autre état de l'Espace Economique Européen, seront mis à la disposition de l'Afssaps par l'intermédiaire du module EV-PM de la base de données européenne EudraVigilance selon les modalités en vigueur dans le pays de survenue. Afin d'éviter la survenue de doublons dans EV, le titulaire de l'AMM doit déterminer pour chaque pays européen si les cas survenus localement sont transmis à EV. Ainsi, si ces cas sont déjà transmis par l'autorité locale ou par le titulaire d'AMM local, aucune transmission supplémentaire n'est nécessaire.

Ces modalités de transmission pour ces effets sont définitives et la transmission par télécopie et/ou courrier n'est plus nécessaire.

EIG pays tiers

Les effets indésirables graves et inattendus ainsi que toute transmission d'agents infectieux survenant sur le territoire de pays tiers, c'est-à-dire en dehors de l'Espace Economique Européen, seront mis à la disposition de l'Afssaps, par l'intermédiaire du module EV-PM de la base de données européenne EudraVigilance (identifiant du destinataire : **EVHUMAN**).

Ces effets indésirables graves et inattendus seront transmis sans délai, et au plus tard dans les 15 jours suivant leur réception par le responsable de la mise sur le marché.

Cependant, conformément aux recommandations du Volume 9A, tous les effets indésirables graves (attendus ou non) peuvent être transmis électroniquement à EudraVigilance.

Ces modalités de transmission pour ces effets sont définitives et la transmission par télécopie et/ou courrier n'est plus nécessaire.

Spécifications techniques pour la transmission à Eudravigilance

Les règles de validation (business rules) sont celles utilisées par le système EudraVigilance (Doc. Réf. EMA/H/20665/04/Final).

Les termes MedDRA utilisés doivent être issus de la dernière version publiée de cette terminologie. Les termes de plus bas niveau (LLTs) doivent par ailleurs être "courants" dans cette dernière version. La notion de dernière version publiée doit se conformer aux recommandations de la MSSO (MedDRA Maintenance and Support Services Organization) et du EudraVigilance Expert Working Group de l'EMA. Les langues acceptées par l'Afssaps dans le cadre de la transmission électronique d'ICSRs sont le français et l'anglais.

Pour les cas survenus en France : la cotation de l'imputabilité des médicaments selon la méthode française d'imputabilité doit être incluse dans les ICSRs au niveau de la section B.4.k.18 (Relatedness of drug to reaction(s)/event(s)) du message E2B. La méthode utilisée (B.4.k.18.3) doit être libellée "FRENCH IMPUTABILITY METHOD" et le résultat (B.4.k.18.4) indiqué selon le format "CxSyBz" (x, y et z représentant respectivement les scores des imputabilités chronologique, sémiologique et bibliographique).

Cas particuliers

* Lors de la transmission électronique des cas issus de la littérature, il est recommandé d'adresser par télécopie ou courrier les articles correspondants en faisant référence au numéro du cas.

* Les modalités de transmission, notamment aux centres régionaux de pharmacovigilance, mises en place dans le cadre d'un suivi national ou d'un protocole de suivi national d'ATU, restent inchangées et ne dispensent pas de l'envoi à EudraVigilance tel que prévu ci-dessus.

B) Information pour les entreprises pharmaceutiques qui ne peuvent pas encore transmettre à Eudravigilance

Un système permettant la transmission électronique à EV doit être mis en place afin de se mettre en conformité avec la réglementation en vigueur.

En attendant, les effets indésirables listés ci-dessous seront transmis au département de pharmacovigilance de l'Afssaps sans délai, et au plus tard dans les 15 jours suivant leur réception par le responsable de la mise sur le marché par télécopie et/ou par courrier sous forme de fiches au format CIOMS-I :

- les effets indésirables graves ainsi que toute transmission d'agents infectieux survenus en France (issus de la notification spontanée après la mise à disposition du médicament selon son AMM ou en ATU ou lors d'études non interventionnelles),
- les effets indésirables graves et inattendus ainsi que toute transmission d'agents infectieux, survenant sur le territoire de pays tiers, c'est-à-dire en dehors de l'Espace Economique Européen,
- et lorsque la France est désignée comme Etat membre de référence dans le cadre de l'enregistrement d'un médicament selon la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle, ou que le médicament est disponible en ATU en France, les effets indésirables graves et toute transmission d'agents infectieux susceptibles d'être dus à ce médicament et survenant dans tout autre état de l'Espace Economique Européen.

C) Information pour tous

Les observations d'effets indésirables graves notifiées à l'Afssaps par les professionnels de santé, via le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et la base nationale de pharmacovigilance sont transmises électroniquement par l'Afssaps depuis le 20 novembre 2005 à l'EMA (via la base de données EudraVigilance) et par courrier (électroniquement dans le futur) au responsable de la mise sur le marché (dans le cas de spécialités identifiées suspectes ou en interaction), sans délai et au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de ces informations. Ce système n'est pas modifié. Il est à noter que ces observations ne doivent pas être retransmises par les entreprises pharmaceutiques à EV afin d'éviter les doublons.

Ces modalités sont applicables dès publication sous réserve d'avoir informé l'Afssaps par courrier :

- de l'identifiant utilisé dans le cadre de la transmission à Eudravigilance
- et de la date d'interruption de l'envoi par courrier/télécopie des effets indésirables graves à l'adresse suivante :

Dr Carmen Kreft-Jais – Département de Pharmacovigilance –
143, boulevard Anatole France – 93285 Saint Denis Cedex.
L'intitulé de l'objet de cette lettre sera : transmission électronique des EIG.

Pour toute demande de renseignements, merci d'adresser un courriel à l'adresse suivante : pharmacovigilance@afssaps.sante.fr

Une version anglaise est disponible.