

**RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2021/1281 DE LA COMMISSION****du 2 août 2021****portant modalités d'application du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les bonnes pratiques de pharmacovigilance et le format, le contenu et le résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance pour les médicaments vétérinaires****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE <sup>(1)</sup>, et notamment son article 77, paragraphe 6,

considérant ce qui suit:

- (1) Les bonnes pratiques de pharmacovigilance devraient couvrir toutes les activités menées en matière de sécurité durant la gestion de l'ensemble du cycle de vie des médicaments vétérinaires autorisés conformément à l'article 5 du règlement (UE) 2019/6 ou enregistrés conformément à l'article 86 dudit règlement. Le non-respect des obligations en matière de pharmacovigilance pourrait avoir une incidence potentiellement grave sur la santé publique et animale ainsi que sur l'environnement.
- (2) Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient respecter les bonnes pratiques de pharmacovigilance en mettant en œuvre un système de pharmacovigilance solide et efficace, soutenu par un système de gestion de la qualité couvrant toutes les activités de pharmacovigilance, y compris un système de gestion des risques portant sur l'ensemble des procédures et processus nécessaires pour rendre l'utilisation de leurs médicaments vétérinaires la plus sûre possible. Le système de gestion de la qualité devrait être régulièrement mis à jour et contrôlé au moyen d'audits selon une fréquence fondée sur les risques et devrait comprendre des dispositions visant à déterminer les mesures correctives et préventives, ainsi qu'à gérer et à documenter les changements correspondants apportés à ces mesures.
- (3) Afin de faciliter le contrôle du respect des obligations en matière de pharmacovigilance, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché devrait conserver l'entière responsabilité de toutes les obligations en matière de pharmacovigilance sous-traitées à des tiers.
- (4) Constituant un élément important du système de gestion de la qualité d'un titulaire d'autorisation de mise sur le marché, toutes les informations sur les données de pharmacovigilance, y compris les procédures habituelles, devraient être sauvegardées et conservées dans un système de gestion des documents. Le système de gestion des documents devrait inclure un système de gestion des registres pour traiter les données relatives à la sécurité.
- (5) Les notifications d'effets indésirables restent la principale source d'informations pour le suivi de la sécurité postérieur à l'autorisation et fournissent la plupart des données nécessaires pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque d'un médicament. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient, dans un délai de 30 jours, enregistrer dans la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance toutes les notifications d'effets indésirables recueillies pour tous leurs médicaments vétérinaires afin de permettre l'analyse des informations reçues sur l'ensemble du cycle de vie d'un médicament donné.
- (6) La terminologie standard dans le domaine des sciences médicales devrait être utilisée pour harmoniser les échanges d'informations de pharmacovigilance, de manière à améliorer la cohérence des données relatives aux notifications d'effets indésirables.

---

(<sup>1</sup>) JO L 4 du 7.1.2019, p. 43.

- (7) Le calcul de l'incidence des effets indésirables devrait permettre de comparer différents médicaments ou groupes de médicaments, ou différentes périodes pour le même médicament.
- (8) Le processus de gestion des signaux devrait permettre un suivi continu du rapport bénéfice-risque d'un médicament vétérinaire. Il devrait donc constituer un élément central du système de pharmacovigilance, permettant l'adoption de mesures appropriées, conformément à l'article 77, paragraphe 4, du règlement (UE) 2019/6.
- (9) La communication d'informations sur l'utilisation sûre et efficace des médicaments vétérinaires devrait favoriser une utilisation appropriée et être prise en considération tout au long du processus de gestion des risques.
- (10) Le dossier permanent du système de pharmacovigilance devrait contenir toutes les informations et tous les documents pertinents concernant les activités de pharmacovigilance, y compris les informations sur les tâches sous-traitées à des tiers. Ces informations devraient aider les titulaires d'autorisations de mise sur le marché à planifier et à effectuer correctement les audits, et la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance à superviser les activités de pharmacovigilance. Elles devraient par ailleurs permettre aux autorités compétentes de vérifier la conformité du système sous tous ses aspects.
- (11) Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient veiller à ce que les préparatifs nécessaires soient entrepris, par eux-mêmes ou par tout tiers menant des activités de pharmacovigilance en rapport avec leurs médicaments vétérinaires, pour faciliter les contrôles ou inspections par les autorités compétentes nationales ou l'Agence européenne des médicaments.
- (12) Le présent règlement devrait s'appliquer à partir du 28 janvier 2022, conformément à l'article 153, paragraphe 1, du règlement (UE) 2019/6.
- (13) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments vétérinaires,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

#### CHAPITRE 1

### DISPOSITIONS GÉNÉRALES ET SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE

#### *Article premier*

#### **Définitions**

Aux fins du présent règlement, on entend par:

- a) «système de gestion de la qualité»: un système formel qui prévoit des processus, procédures et responsabilités détaillés en vue de la mise en œuvre des politiques de qualité et de la réalisation des objectifs en la matière, afin de coordonner et de diriger les activités d'une organisation et d'améliorer de façon permanente son efficacité et son efficience à cet égard;
- b) «indicateur de performance»: un élément d'information collecté à intervalles réguliers pour suivre la performance d'un système;
- c) «signal»: une information provenant d'une ou de plusieurs sources, y compris d'observations et d'expériences, qui suggère un nouveau lien de causalité potentiel, ou un nouvel aspect d'un lien de causalité connu, entre une intervention et un effet indésirable ou un ensemble d'effets indésirables connexes, dont on estime qu'il est susceptible de justifier un examen plus approfondi du lien de causalité possible.

*Article 2***Système de pharmacovigilance**

1. Le système de pharmacovigilance du titulaire d'une autorisation de mise sur le marché créé et géré conformément à l'article 77, paragraphe 1, du règlement (UE) 2019/6 satisfait aux exigences énoncées dans le présent règlement.
2. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché veille à ce que le système de pharmacovigilance:
  - a) soit pleinement opérationnel;
  - b) soit couvert par un système complet de gestion de la qualité tel que prévu aux articles 4 à 9 du présent règlement;
  - c) comprenne un système de gestion des risques couvrant l'ensemble des procédures et processus nécessaires pour rendre l'utilisation de ses médicaments vétérinaires la plus sûre possible et suivre leur rapport bénéfice-risque;
  - d) définisse clairement les rôles, les responsabilités et les tâches requises pour toutes les parties intervenant dans l'exploitation du système;
  - e) prévoie un contrôle adéquat du système et veille à ce que, le cas échéant, les changements nécessaires pour en améliorer le fonctionnement puissent être apportés;
  - f) soit documenté de manière claire et explicite dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance.
3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché veillent à ce que la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance visée à l'article 77, paragraphe 8, du règlement (UE) 2019/6 exerce un contrôle suffisant sur le système de pharmacovigilance pour promouvoir, garantir et améliorer le respect de l'article 78 dudit règlement. Ils veillent à ce qu'une procédure appropriée soit en place pour distinguer et gérer tout conflit d'intérêts de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance.
4. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont à leur service un personnel compétent, dûment qualifié et formé en nombre suffisant pour exécuter les activités de pharmacovigilance.
5. Toutes les personnes participant aux procédures et aux processus du système de pharmacovigilance créés pour l'exécution des activités de pharmacovigilance veillent au bon fonctionnement du système lorsqu'elles remplissent leur rôle pour le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché.
6. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché établissent des procédures de sauvegarde et les documentent afin d'assurer la continuité des activités en ce qui concerne le respect des obligations en matière de pharmacovigilance.
7. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché conservent l'entière responsabilité de toutes les obligations en matière de pharmacovigilance sous-traitées à des tiers conformément au règlement (UE) 2019/6 et au présent règlement.

*Article 3***Personnes qualifiées responsables de la pharmacovigilance**

1. Les qualifications et la formation de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance visée à l'article 77, paragraphe 8, du règlement (UE) 2019/6 comprennent une expérience documentée en matière de pharmacovigilance.
2. La personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance doit avoir terminé avec succès une formation de vétérinaire au sens de l'article 38 de la directive 2005/36/CE du Parlement européen et du Conseil<sup>(?)</sup>. À défaut, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché prennent des dispositions pour que la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance soit assistée en permanence par un vétérinaire. Cette assistance doit être dûment documentée.

(?) Directive 2005/36/CE du Parlement européen et du Conseil du 7 septembre 2005 relative à la reconnaissance des qualifications professionnelles (JO L 255 du 30.9.2005, p. 22).

## CHAPITRE 2

## SYSTÈME DE GESTION DE LA QUALITÉ

## Article 4

**Système de gestion de la qualité pour la pharmacovigilance**

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché créent et mettent en œuvre un système de gestion de la qualité adéquat et efficace pour l'exécution de leurs activités de pharmacovigilance.
2. Le système de gestion de la qualité est décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance.
3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché veillent à ce que le système de gestion de la qualité comprenne des lignes de conduite, processus et procédures détaillés en matière de gestion des documents, de formation, d'audit et de gestion du changement couvrant les activités visées aux articles 5 à 9. Ces lignes de conduite, processus et procédures prévoient un examen du système de gestion de la qualité selon une fréquence fondée sur les risques, d'après des critères prédéfinis.
4. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché veillent à ce que le système de gestion de la qualité comprenne des lignes de conduite, processus et procédures détaillés pour le système de gestion des registres et la collecte de données conformément aux articles 10 à 15, pour les activités de pharmacovigilance suivantes:
  - a) enregistrement initial de tout effet indésirable présumé;
  - b) collecte de données supplémentaires;
  - c) compilation de notifications d'effets indésirables présumés et de données supplémentaires;
  - d) traitement des données autre que ceux mentionnés aux points a) à c);
  - e) évaluation des données;
  - f) suivi de la qualité, de l'intégrité et de l'exhaustivité de toutes les informations enregistrées dans le système de pharmacovigilance, y compris les informations consignées dans la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance, et gestion des doublons;
  - g) enregistrement de tout effet indésirable dans la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance;
  - h) archivage de tous les documents pertinents.
5. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché veillent à ce que le système de gestion de la qualité comprenne des lignes de conduite, processus et procédures détaillés en matière de gestion des risques, de suivi du rapport bénéfice-risque, de gestion des signaux et de communication à toutes les parties concernées, conformément aux articles 16 à 20.
6. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché veillent à ce que le système de gestion de la qualité comprenne des lignes de conduite, processus et procédures détaillés pour la gestion et la mise à disposition du dossier permanent du système de pharmacovigilance, conformément aux articles 24 et 25.
7. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché définissent clairement les rôles et responsabilités des personnes participant aux activités de pharmacovigilance et à la documentation, conformément aux paragraphes 3 à 6 du présent article.
8. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mettent en place un système de gestion de la qualité en utilisant les éléments suivants:
  - a) planification de la qualité: mise en place de structures, planification intégrée et processus cohérents;
  - b) respect de la qualité: exécution de tâches et de responsabilités conformément aux exigences de qualité;
  - c) assurance et contrôle de la qualité: suivi et évaluation de l'efficacité des structures et des processus mis en place, ainsi que de la mise en œuvre des processus;
  - d) amélioration de la qualité: rectification et amélioration des structures et des processus si nécessaire.

*Article 5***Système de gestion des documents**

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mettent en place et maintiennent un système de gestion des documents afin de conserver tous les documents relatifs aux activités de pharmacovigilance. Ces documents sont archivés et indexés de manière à garantir une accessibilité précise et aisée durant toute la période d'archivage.
2. Les documents font l'objet d'un contrôle des versions, le cas échéant.
3. Les documents et les données de pharmacovigilance concernant chaque médicament vétérinaire autorisé sont conservés pendant toute la durée de son autorisation et au moins cinq ans après l'expiration de celle-ci.

*Article 6***Formation**

1. Tous les membres du personnel participant à l'exécution des activités de pharmacovigilance reçoivent une formation initiale et continue pour leur rôle et leurs responsabilités dans les activités visées à l'article 4, paragraphes 3 à 6, y compris les activités liées aux essais cliniques, aux réclamations techniques concernant les médicaments, aux normes, à la vente et à la commercialisation.
2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché disposent d'un système de gestion de la formation pour entretenir et perfectionner les compétences de leur personnel. L'annexe IV, point iv), du dossier permanent du système de pharmacovigilance contient des informations sur les plans de formation et les registres de formation pour les activités de pharmacovigilance, ainsi qu'une référence à leur emplacement.

*Article 7***Indicateurs de performance**

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché utilisent des indicateurs de performance pertinents pour suivre en permanence le bon déroulement des activités de pharmacovigilance et les résultats des mesures de réduction des risques. Ils conservent une liste de ces indicateurs de performance, y compris la raison pour laquelle ils ont été choisis, ainsi qu'une description de leur mode d'utilisation à l'annexe IV, point iii), du dossier permanent du système de pharmacovigilance.

*Article 8***Audits**

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché effectuent des audits du système de pharmacovigilance à intervalles réguliers, dont la fréquence est fondée sur les risques, afin de s'assurer qu'il respecte les exigences énoncées dans le présent règlement et de déterminer son efficacité. Les audits sont planifiés pour couvrir toutes les activités de pharmacovigilance pendant une période définie et pour vérifier leur conformité avec les lignes de conduite, processus et procédures du système de gestion de la qualité. Ils sont menés par des personnes qui n'ont pas de liens directs avec les domaines ou les processus faisant l'objet de l'audit, ni de responsabilités à cet égard.
2. Tout tiers mandaté pour effectuer des activités de pharmacovigilance, en tout ou en partie, au nom des titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou en collaboration avec ceux-ci accepte d'être audité par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou pour leur compte.
3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché établissent un calendrier d'audit fondé sur les risques. Le processus de planification fondée sur les risques est décrit et la justification du calendrier fondé sur les risques est documentée. Une liste des audits programmés et accomplis, y compris les constatations critiques et majeures non encore traitées, est documentée à l'annexe IV, point ii), du dossier permanent du système de pharmacovigilance.

*Article 9***Mesures correctives et préventives et gestion du changement**

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché disposent d'un processus pour gérer les mesures correctives et préventives, afin d'atténuer tout écart constaté lors des audits, des activités opérationnelles quotidiennes et des inspections. Les mesures correctives et préventives associées doivent être documentées pour les cinq dernières années.
2. Les plans de mesures correctives et préventives demandés par l'autorité compétente documentent par écrit un processus efficace, qui aborde systématiquement les risques ou défauts recensés et les amoindrit. Ils comprennent une analyse des causes profondes, envisagent des mesures correctives et préventives claires, fixent des échéances et contiennent une communication aux parties concernées.
3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché suivent et évaluent l'efficacité des mesures correctives et préventives. Tout changement lié à ces mesures fait l'objet d'une évaluation.
4. La gestion du changement prévoit un processus contrôlé de changement, y compris un suivi et une documentation de l'efficacité des mesures correctives ou préventives, ainsi qu'une communication aux parties concernées.

## CHAPITRE 3

**SYSTÈME DE GESTION DES REGISTRES, COLLECTE ET SUIVI DES DONNÉES***Article 10***Système de gestion des registres**

1. Le système de gestion des documents visé à l'article 5 comprend un système de gestion des registres pour la réception, l'enregistrement, la compilation et l'évaluation des informations sur les effets indésirables, ainsi que pour l'enregistrement d'informations relatives à la sécurité.
2. La description du système de gestion des registres pour l'enregistrement des effets indésirables et des informations relatives à la sécurité dans la section D du dossier permanent du système de pharmacovigilance comprend les informations suivantes:
  - a) le type de système de gestion des registres utilisé pour les notifications d'effets indésirables, y compris le nom de la base de données utilisée, le cas échéant;
  - b) l'emplacement du système de gestion des registres;
  - c) la description de la fonctionnalité du système de gestion des registres;
  - d) la responsabilité opérationnelle du personnel chargé du système de gestion des registres;
  - e) un résumé de l'évaluation de son adéquation à l'usage prévu.
3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché peuvent utiliser la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance comme système électronique de gestion des registres pour les effets indésirables. Dans ce cas, la section D du dossier permanent du système de pharmacovigilance indique que le système de gestion des registres utilisé est la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance.

*Article 11***Effets indésirables présumés**

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché collectent et gèrent des registres détaillés de tous les effets indésirables présumés notifiés par toutes les sources situées à l'intérieur ou à l'extérieur de l'Union, conformément à l'article 77, paragraphe 1, du règlement (UE) 2019/6. Ces registres comprennent les études de surveillance postérieures à la mise sur le marché et la littérature relative à leurs médicaments vétérinaires, ainsi que les effets indésirables présumés lors de l'utilisation de leurs médicaments vétérinaires en dehors des conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché.

*Article 12***Enregistrement des effets indésirables**

1. Les informations relatives aux effets indésirables présumés sont enregistrées et codées selon des normes approuvées au niveau international. La dernière version des normes est utilisée conformément aux dates de mise en œuvre spécifiées.
2. Les registres des effets indésirables comprennent au minimum les éléments suivants:
  - a) un déclarant ou une source identifiable (y compris le code pays);
  - b) des informations détaillées sur les animaux, les êtres humains ou l'environnement identifiables;
  - c) les noms de médicaments vétérinaires ou humains;
  - d) des informations détaillées sur les effets indésirables.
3. Lorsque le nom du médicament ne figure pas dans le rapport initial de la source principale, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché déploient des efforts raisonnables pour obtenir le nom ou au moins une partie de la dénomination commerciale du médicament concerné. Si le nom et les dénominations commerciales ne sont pas connus et ne peuvent être obtenus, le nom des substances actives est enregistré dans le système de gestion des registres.
4. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché déploient des efforts raisonnables pour demander des informations complémentaires, si nécessaire, en vue de permettre l'examen des effets indésirables présumés, y compris les résultats des tests diagnostiques appropriés, afin de s'assurer que les données notifiées sur les effets indésirables sont complètes.

*Article 13***Enregistrement des effets indésirables dans la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance**

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché consignent les effets indésirables dans la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance.
2. Une langue usuelle dans le domaine des sciences médicales est utilisée pour consigner les informations non codées dans la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance, y compris les informations relatives aux effets indésirables se produisant dans des pays tiers.
3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché suivent régulièrement la littérature scientifique afin de repérer tout effet indésirable lié à leurs médicaments vétérinaires. La méthode de suivi de la littérature et la fréquence du suivi prennent en considération l'approche fondée sur les risques. Elle couvre au moins les thèmes suivants: la substance active, le type de produit, la stabilité du nombre et de l'incidence des notifications observées au fil du temps sur le marché, et la stabilité du profil de pharmacovigilance.

*Article 14***Fourniture de données supplémentaires**

1. Pour permettre une analyse complète des notifications d'effets indésirables provenant de pays tiers, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché consignent dans la base de données de l'Union les noms de médicament correspondants et les numéros d'autorisation pour le même médicament ou, si le même médicament n'est pas autorisé dans l'Union, pour un produit similaire autorisé dans l'Union, tel que défini dans la ligne directrice 24 de la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH) <sup>(3)</sup>. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mettent à jour les informations en tant que de besoin.
2. Le nombre total d'animaux présentant un effet indésirable au cours d'une période définie, multiplié par 100 et divisé par le nombre estimé d'animaux traités au cours de cette même période, permet d'obtenir l'incidence des effets indésirables signalés. Pour calculer le nombre estimé d'animaux traités à partir des informations sur le volume des ventes, qui doit être enregistré au titre de l'article 58, paragraphe 12, du règlement (UE) 2019/6, les titulaires d'autorisations de mise sur le

<sup>(3)</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl24-guideline-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-management-adverse-event-reports\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl24-guideline-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-management-adverse-event-reports_en.pdf)

marché déterminent et fournissent un facteur dans la base de données de l'Union sur les médicaments pour chacun de leurs médicaments vétérinaires, en fonction du pays, des espèces cibles et de la taille de l'emballage. Selon la posologie du produit, le facteur déterminera le nombre d'animaux pouvant être traités avec un emballage d'une taille donnée, quelle que soit la formulation. Pour calculer l'incidence des notifications d'effets indésirables provenant de pays tiers en s'appuyant sur le nombre estimé d'animaux traités, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché fournissent des informations sur le volume des ventes de chacun de leurs médicaments vétérinaires dans l'ensemble des pays tiers, par espèce cible et pour une même taille d'emballage ou taille comparable.

3. L'Agence publie des lignes directrices sur la formule mathématique à appliquer pour calculer le facteur. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché consignent leurs hypothèses concernant la répartition des ventes et le schéma thérapeutique par espèce cible qu'ils utilisent pour calculer le facteur dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mettent à jour le facteur en tant que de besoin.

#### Article 15

### Études de surveillance après mise sur le marché

1. Des études de surveillance postérieures à la mise sur le marché peuvent être réalisées par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de leur propre initiative ou sont menées par ceux-ci à la demande d'une autorité compétente ou de l'Agence, conformément à l'article 76, paragraphes 3 et 4, du règlement (UE) 2019/6.
2. Les études volontaires de surveillance postérieures à la mise sur le marché sont notifiées à l'autorité compétente responsable ou à l'Agence immédiatement après leur lancement. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet à l'autorité compétente ou à l'Agence, selon le cas, le protocole et le rapport final dans un délai d'un an à compter de la fin de la collecte des données.
3. Si une étude de surveillance postérieure à la mise sur le marché est demandée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet pour approbation le projet de protocole d'étude à l'autorité compétente ou à l'Agence qui a demandé l'étude, selon le cas, au plus tard deux mois avant la réalisation de l'étude.
4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe l'autorité compétente du territoire sur lequel l'étude de surveillance postérieure à la mise sur le marché est menée, lorsque cette autorité compétente n'a pas demandé l'étude.
5. Une fois l'étude terminée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le protocole d'étude, le résumé du rapport d'étude final et le rapport d'étude final à l'autorité compétente ou à l'Agence qui a demandé l'étude de surveillance postérieure à la mise sur le marché, selon le cas, ainsi qu'à l'autorité compétente du territoire sur lequel l'étude a été réalisée.
6. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet tous les documents pertinents dans une langue usuelle dans le domaine des sciences médicales, à l'exception des études à réaliser pour des médicaments vétérinaires qui ne sont autorisés que dans un seul État membre. Pour ces études, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit une traduction du titre, du résumé du protocole d'étude et du résumé du rapport final de l'étude dans une langue usuelle dans le domaine des sciences médicales.
7. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que toutes les informations relatives à l'étude soient traitées et stockées de manière à pouvoir être notifiées, interprétées et vérifiées correctement. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que l'ensemble de données analytiques et les programmes statistiques utilisés pour générer les données contenues dans le rapport final de l'étude soient stockés sous forme électronique et soient disponibles pour les audits et les inspections à la demande de l'autorité compétente ou de l'Agence, selon le cas.



*Article 16***Système de gestion des risques**

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché veillent à ce que le système de pharmacovigilance comporte un système de gestion des risques permettant de prendre les mesures appropriées pour réduire au minimum les risques recensés, le cas échéant.
2. Ce système de gestion des risques comprend un processus de suivi du rapport bénéfice-risque des médicaments et de gestion des signaux. Il comporte également un système de communication conformément à l'article 20.
3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché veillent à assurer une évaluation continue et documentent les mesures de gestion des risques et les résultats des mesures de réduction des risques dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance.

*Article 17***Processus de gestion des signaux**

1. Le processus de gestion des signaux comprend au moins des processus de pharmacovigilance en matière de détection, de hiérarchisation, de validation, d'évaluation des signaux et de documentation des résultats.
2. Lorsque les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont responsables du même médicament vétérinaire ou d'un médicament vétérinaire similaire, tel que défini dans la ligne directrice 24 de la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH) (\*), autorisé dans différents États membres au moyen de procédures d'autorisation différentes, le processus de gestion des signaux peut être effectué au niveau de la substance active pour l'ensemble des médicaments.
3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché assurent la gestion des signaux en appliquant une approche fondée sur les risques et suivent les données à une fréquence proportionnelle au risque avéré. L'approche fondée sur les risques tient compte des aspects suivants: le type de produit, la durée de mise sur le marché et la stabilité du profil de pharmacovigilance, les risques avérés et potentiels, et la nécessité d'informations supplémentaires. L'approche fondée sur les risques est appliquée pour déterminer la méthodologie, l'étendue et la fréquence du processus de gestion des signaux, et sa justification est documentée.
4. L'évaluation des signaux permet d'analyser et d'examiner l'incidence potentielle d'un signal sur le rapport bénéfice-risque d'un médicament et d'établir une comparaison relative entre différents médicaments ou groupes de médicaments, y compris une analyse au niveau de la substance active et des analyses stratifiées.
5. L'Agence publie des lignes directrices sur les bonnes pratiques en matière de gestion des signaux.
6. Les résultats du processus de gestion des signaux sont enregistrés et la justification de l'approche est mise à disposition en cas d'inspection.
7. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché effectuent au moins une analyse de détection des signaux par an pour chacune de leurs substances actives ou chacun de leurs médicaments figurant dans la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance.
8. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché utilisant la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance comme système de gestion des registres pour les notifications d'effets indésirables assurent la gestion des signaux dans ladite base de données.
9. Lorsque les titulaires d'autorisations de mise sur le marché n'utilisent pas la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance pour la gestion des signaux, ils veillent à ce que leur système de gestion des registres pour les notifications d'effets indésirables contienne toutes les notifications d'effets indésirables dont ils sont responsables. Ils veillent en particulier à ce que les notifications d'effets indésirables concernant leurs médicaments vétérinaires consignés dans la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance à partir d'autres sources soient enregistrées dans leur propre base de données.

(\*) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl24-guideline-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-management-adverse-event-reports\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl24-guideline-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-management-adverse-event-reports_en.pdf)

*Article 18***Suivi du rapport bénéfice-risque**

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché suivent en permanence le rapport bénéfice-risque de leurs produits à la lumière de toutes les informations disponibles provenant des vétérinaires, d'autres professionnels de la santé et du grand public, à la lumière des notifications d'effets indésirables établies par d'autres titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou autorités compétentes et enregistrées dans la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance, ainsi qu'à la lumière de la littérature scientifique.
2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché suivent en permanence le rapport bénéfice-risque et prennent les mesures de réduction des risques nécessaires pour rendre l'utilisation de leurs médicaments vétérinaires la plus sûre possible.
3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché tiennent compte de l'incidence potentielle de chaque effet indésirable sur le rapport bénéfice-risque de leurs médicaments, sauf s'il n'existe aucun lien de causalité entre leurs médicaments et l'effet indésirable.

*Article 19***Conclusion sur le rapport bénéfice-risque**

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché enregistrent chaque année dans la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance une conclusion sur le rapport bénéfice-risque pour chacun de leurs médicaments et confirment que le processus de gestion des signaux a été mené.
2. Le résultat du processus de gestion des signaux est repris dans la conclusion visée au paragraphe 1 si un ou plusieurs nouveaux signaux validés relatifs à des conditions médicalement significatives du Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities (VeDDRA) ont été détectés, même si aucune mesure supplémentaire n'est jugée nécessaire. La conclusion précise si le rapport bénéfice-risque est toujours considéré comme favorable et si des mesures visant à améliorer ledit rapport sont jugées nécessaires.
3. Lorsque les titulaires d'autorisations de mise sur le marché identifient un nouveau risque ou une modification du rapport bénéfice-risque d'un de leurs médicaments, un résumé de l'analyse et une conclusion sur le rapport bénéfice-risque sont consignés dans la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance. Pour ce faire, le délai prévu à l'article 81, paragraphe 2, du règlement (UE) 2019/6 est respecté et l'autorité compétente ou l'Agence, selon le cas, est informée.

*Article 20***Communication**

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché disposent d'un plan de communication global qui identifie les parties concernées dans l'Union, dont les vétérinaires, les autres professionnels de la santé, les clients et le grand public. En cas de préoccupations urgentes concernant la sécurité, il décrit l'approche à adopter pour communiquer en temps utile les préoccupations dues aux données de pharmacovigilance ou à d'autres informations pertinentes en matière de pharmacovigilance.
2. Le plan de communication contient des informations sur la manière dont les titulaires d'autorisations de mise sur le marché:
  - a) identifient le public cible;
  - b) déterminent des moyens de communication efficaces avec le public cible visé;
  - c) déterminent les objectifs spécifiques de la communication;
  - d) définissent un calendrier pour la communication;
  - e) assurent la pertinence et la clarté des informations destinées au public cible visé;
  - f) identifient et coordonnent toutes les parties impliquées dans la communication;
  - g) notifient préalablement ou simultanément à l'autorité compétente ou à l'Agence, selon le cas, toute diffusion au public d'informations de pharmacovigilance, conformément à l'article 77, paragraphe 11, du règlement (UE) 2019/6;
  - h) mesurent l'efficacité de la communication.

3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché utilisent le réseau de traitement des données de la base de données de l'Union sur la pharmacovigilance pour communiquer les alertes liées aux données de pharmacovigilance.

#### CHAPITRE 4

### DOSSIER PERMANENT DU SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE

#### Article 21

#### **Exigences générales applicables au dossier permanent du système de pharmacovigilance**

1. Les informations du dossier permanent du système de pharmacovigilance requis à l'article 77, paragraphe 2, du règlement (UE) 2019/6 sont exactes et reflètent le système de pharmacovigilance en place.
2. Les dispositions contractuelles entre les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les tiers concernant les activités de pharmacovigilance sont clairement documentées, détaillées et actualisées.
3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché peuvent, le cas échéant, utiliser des systèmes de pharmacovigilance distincts pour différentes catégories de médicaments vétérinaires. Chacun de ces systèmes est décrit dans un dossier permanent du système de pharmacovigilance distinct.

#### Article 22

#### **Contenu et structure du dossier permanent du système de pharmacovigilance**

1. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance se compose d'une partie principale décrivant le système de pharmacovigilance, ainsi que d'annexes contenant des informations détaillées.
2. La partie principale du dossier permanent du système de pharmacovigilance contient les sections suivantes:
  - a) la section A, qui contient des informations générales sur le dossier permanent du système de pharmacovigilance:
    - i) le numéro de référence du dossier permanent du système de pharmacovigilance;
    - ii) l'emplacement du dossier permanent du système de pharmacovigilance aux fins des inspections de pharmacovigilance visées à l'article 126, paragraphe 4, du règlement (UE) 2019/6;
  - b) la section B, qui contient des informations concernant la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance, l'assistant vétérinaire et les procédures de sauvegarde associées:
    - i) des informations sur la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance, y compris le nom, les coordonnées et une déclaration signée du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et de la personne qualifiée confirmant que la personne qualifiée en question dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et responsabilités prévues par le règlement (UE) 2019/6;
    - ii) la documentation relative aux dispositions prises, le cas échéant, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant l'assistant vétérinaire visé à l'article 3, paragraphe 2, y compris ses coordonnées;
    - iii) une description des mesures de sauvegarde qui s'appliquent en l'absence de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance ou du vétérinaire qui assiste la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance visée à l'article 2, paragraphe 6;
  - c) la section C, qui contient des informations sur le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:
    - i) une description détaillée de la structure organisationnelle du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, y compris une éventuelle société mère ou un groupe de sociétés liées;
    - ii) le poste de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance au sein de l'organisation;

- d) la section D, qui contient une description du système de gestion des documents visé à l'article 5, y compris le système de gestion des registres d'effets indésirables visé à l'article 10;
- e) la section E, qui contient une description du système de gestion de la qualité pour les activités de pharmacovigilance, notamment l'ensemble des éléments suivants:
  - i) une description des processus utilisés pour les activités de pharmacovigilance visées à l'article 4, paragraphes 3, 4, 5 et 6;
  - ii) une description du système de gestion de la formation mis en place, visé à l'article 6, paragraphe 2;
  - iii) une description du système utilisé pour documenter ou archiver les informations, visé à l'article 5, paragraphe 2;
  - iv) une description du système de suivi de la performance du système de pharmacovigilance, visé à l'article 7;
  - v) une description des responsabilités en matière d'audit de l'assurance qualité du système de pharmacovigilance visées à l'article 8, y compris, le cas échéant, l'audit des sous-traitants;
  - vi) une liste d'audits associés à des constatations critiques ou majeures non résolues;
  - vii) une description de la gestion du plan de mesures correctives et préventives, et de la gestion du changement qui est appliquée conformément à l'article 9;
- f) la section F, qui contient une description des dispositions contractuelles entre les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les tiers en ce qui concerne les activités de pharmacovigilance, le cas échéant.

3. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance contient les annexes suivantes:

- a) Annexe I: journal de bord contenant toutes les modifications apportées à la partie principale du dossier permanent du système de pharmacovigilance;
- b) Annexe II: informations supplémentaires concernant la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance, l'assistant vétérinaire et les dispositions de sauvegarde associées:
  - i) un curriculum vitae comprenant des informations sur les qualifications et la formation de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance visée à l'article 3, paragraphe 1, et, le cas échéant, de l'assistant vétérinaire visé à l'article 3, paragraphe 2;
  - ii) une description des tâches et des responsabilités de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance;
  - iii) une preuve d'enregistrement dans la base de données sur la pharmacovigilance;
  - iv) une liste des activités de pharmacovigilance qui ont été déléguées à des tiers par la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance;
- c) Annexe III: informations supplémentaires sur le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:
  - i) une liste de tous les médicaments vétérinaires couverts par le dossier permanent du système de pharmacovigilance, y compris la dénomination commune internationale (INN) des substances actives, le cas échéant, les États membres dans lesquels le produit est autorisé ou enregistré, le type de procédure d'autorisation et les numéros d'autorisation dans chaque État membre où le produit est autorisé;
  - ii) une liste des numéros de référence pour les autres dossiers permanents du système de pharmacovigilance tenus par le même titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le cas échéant;
  - iii) une liste des représentants locaux ou régionaux chargés de recevoir les notifications d'effets indésirables présumés, y compris leurs coordonnées, leurs responsabilités et leurs territoires, le cas échéant;
  - iv) une liste des sites où sont menées les activités de pharmacovigilance énumérées à l'article 4, paragraphes 3, 4, 5 et 6;
- d) Annexe IV: détails complémentaires sur le système de gestion de la qualité:
  - i) une liste des documents, lignes de conduite, procédures et processus utilisés pour les activités de pharmacovigilance visées à l'article 4, paragraphes 3, 4, 5 et 6;

- ii) une liste de tous les audits programmés et accomplis, y compris les constatations critiques et majeures non encore traitées;
  - iii) une liste des indicateurs de performance et de leur mode d'utilisation, tels que visés à l'article 7, le cas échéant;
  - iv) les informations sur les plans de formation et les registres visés à l'article 6, paragraphe 2;
  - v) la méthodologie à appliquer pour calculer le facteur visé à l'article 14, paragraphe 2;
  - vi) une liste des mesures de gestion des risques et les résultats des mesures de réduction des risques;
- e) Annexe V: informations complémentaires sur les dispositions contractuelles entre les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les tiers en ce qui concerne les activités de pharmacovigilance:
- i) une liste des activités ou des services sous-traités à des tiers par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour s'acquitter de ses obligations en matière de pharmacovigilance, ainsi que des informations indiquant les personnes à qui les activités ou les services sont sous-traités, y compris, le cas échéant, le nom et l'adresse des sous-traitants;
  - ii) une liste des tâches de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance visée à l'article 78 du règlement (UE) 2019/6 qui ont été externalisées en tout ou en partie, ainsi que des informations indiquant les personnes à qui les activités ou services sont sous-traités, y compris, le cas échéant, le nom et l'adresse du ou des sous-traitants;
  - iii) une liste des contrats et des accords existants avec des tiers, le cas échéant, y compris les médicaments et territoires concernés.
4. Les informations peuvent être présentées sous la forme de graphiques ou d'organigrammes si elles s'y prêtent.

#### Article 23

##### Résumé

Le résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance contient les informations suivantes:

- a) le numéro de référence du dossier permanent du système de pharmacovigilance;
- b) l'emplacement du dossier permanent du système de pharmacovigilance;
- c) le nom, les coordonnées et le lieu de l'activité de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance;
- d) la déclaration signée visée à l'article 22, paragraphe 2, point b i);
- e) le type de système de gestion des registres utilisé pour les notifications d'effets indésirables, y compris le nom de la base de données, le cas échéant.

#### Article 24

##### Maintenance

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché tiennent à jour le dossier permanent du système de pharmacovigilance et le révisent, le cas échéant, pour tenir compte de l'expérience acquise et des progrès techniques et scientifiques.
2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché veillent à ce que la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance ait en permanence accès au dossier permanent du système de pharmacovigilance pour s'acquitter des tâches visées à l'article 78 du règlement (UE) 2019/6.
3. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance fait l'objet d'un contrôle des versions et mentionne la date de sa dernière mise à jour.
4. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché enregistrent dans un journal de bord tout changement apporté au contenu de la partie principale du dossier permanent du système de pharmacovigilance au cours des cinq dernières années. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché indiquent dans le journal de bord la section modifiée, le type de modification, la date, la personne responsable et, le cas échéant, la raison de la modification.

5. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché soumettent, sur demande, une copie de leur journal de bord ou de toute autre partie demandée du dossier permanent du système de pharmacovigilance aux autorités compétentes ou à l'Agence, selon le cas, dans un délai de sept jours.
6. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché notifient à l'autorité compétente concernée ou à l'Agence tout changement apporté aux informations figurant dans le résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance en soumettant une modification conformément à l'article 61 du règlement (UE) 2019/6.
7. Lorsqu'il est officiellement mis fin au système décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché conservent une version électronique de celui-ci pendant cinq ans.

#### Article 25

### Emplacement et disponibilité

1. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance est conservé dans l'Union, sur le site où sont effectuées les principales activités de pharmacovigilance du titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou sur le site où exerce la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance.
2. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance peut être stocké ou mis à disposition sous forme électronique. Les supports utilisés pour le stockage ou la mise à disposition sont consultables et restent lisibles au fil du temps.
3. Sur demande, une copie imprimée du dossier permanent du système de pharmacovigilance établi conformément à l'article 22, paragraphes 2 et 3, ou de certaines parties de celui-ci, est mise à disposition pour les audits et inspections. La copie imprimée ou la partie demandée doit être complète et lisible.
4. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance est immédiatement disponible à tout moment en cas d'inspection sur le site où il est conservé. Si le dossier permanent du système de pharmacovigilance est conservé sous forme électronique, il suffit que les données stockées sous forme électronique soient directement disponibles.

#### CHAPITRE 5

### CONTRÔLES ET INSPECTIONS PAR LES AUTORITÉS COMPÉTENTES

#### Article 26

### Contrôles

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont prêts pour les contrôles visés à l'article 123 du règlement (UE) 2019/6 et veillent également à ce que les personnes suivantes soient prêtes pour ces contrôles:
  - a) la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance visée à l'article 77, paragraphe 8, du règlement (UE) 2019/6; et
  - b) leurs représentants chargés de la notification d'effets indésirables conformément à l'article 14, paragraphe 1, points a) et l), et à l'article 77, paragraphe 3, du règlement (UE) 2019/6;
  - c) toute autre personne physique ou morale menant des activités de pharmacovigilance, en tout ou en partie, pour le compte des titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou en collaboration avec ceux-ci.
2. Les inspections de pharmacovigilance visées à l'article 123, paragraphe 6, du règlement (UE) 2019/6 peuvent être effectuées sur place ou à distance.

*Article 27***Inspections de pharmacovigilance**

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont préparés pour les inspections de leur système de pharmacovigilance et du dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant conformément à l'article 123, paragraphe 6, et à l'article 126 du règlement (UE) 2019/6, et veillent à ce qu'il en soit de même pour toute personne mentionnée à l'article 26, paragraphe 1.
2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché peuvent être inspectés sur le site où se trouve le dossier permanent du système de pharmacovigilance ou sur tout autre site des personnes inspectées conformément au paragraphe 1. Si les activités de pharmacovigilance sont effectuées par un tiers, le site à inspecter peut être situé à l'intérieur ou à l'extérieur de l'Union.
3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché fournissent les informations nécessaires demandées par les autorités compétentes ou par l'Agence en vertu de l'article 79, paragraphe 6, du règlement (UE) 2019/6 pour les inspections sur place ou à distance.
4. Les inspections de pharmacovigilance peuvent être des inspections de routine ou des inspections ciblées; elles peuvent être spécifiques à un médicament ou porter sur le système de pharmacovigilance en général. Lors d'une inspection, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché:
  - a) présentent la preuve qu'ils disposent du personnel, des systèmes et des installations leur permettant de s'acquitter de leurs obligations en matière de pharmacovigilance et qu'ils sont prêts à être inspectés à tout moment;
  - b) présentent la preuve relative à leurs dispositions contractuelles, y compris une description claire des rôles et responsabilités des tiers auxquels les activités de pharmacovigilance sont sous-traitées ainsi que des dispositions relatives à l'inspection et à l'audit de ces derniers;
  - c) démontrent que le système de pharmacovigilance est conforme à la législation ou aux lignes directrices pertinentes en matière de pharmacovigilance;
  - d) fournissent des informations sur la gestion du plan de mesures correctives et préventives et démontrent la fonctionnalité et la mise en œuvre de toute gestion du changement.
5. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché peuvent se voir demander par l'autorité compétente ou par l'Agence de communiquer le plan de mesures correctives et préventives conformément à l'article 9, paragraphe 2.

*Article 28***Entrée en vigueur**

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il est applicable à partir du 28 janvier 2022.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 2 août 2021.

*Par la Commission*  
*La présidente*  
Ursula VON DER LEYEN

---