

POSITION DE L'ANSES-ANMV sur : Les contrats et délégations signés par le titulaire/ exploitant impliquant la pharmacovigilance

La notion d'arrangements contractuels

Dans le domaine pharmaceutique, on distingue deux principaux types d'arrangements contractuels:

– Le contrat de prestation de service

La prestation de service en pharmacovigilance est une opération contractuelle par laquelle un responsable de la mise sur le marché (donneur d'ordre) confie, sous sa responsabilité et sous son contrôle, à une autre personne ou entreprise extérieure (prestataire) tout ou partie de l'exécution des tâches de pharmacovigilance qui sont à sa charge.

– La délégation

Lorsqu'un responsable ne peut ou ne souhaite pas exercer personnellement et pleinement la totalité des attributions qui lui incombent (taille de l'entreprise, dispersion géographique, recherche de compétence spécifique), il peut procéder à des délégations (transferts) de pouvoirs ou de signature envers d'autres personnes sous son autorité hiérarchique.

La sous-traitance est un cas particulier de la prestation de service. Le code de la santé publique (R.5242-43) ne prévoit une sous-traitance que pour des activités confiées entre établissements pharmaceutiques vétérinaires de même statut (de fabricant à fabricant, d'exploitant à exploitant...).

I - Les différents types de contrats dans le domaine de la pharmacovigilance

A/ Le contrat de prestation de services concernant uniquement des opérations de pharmacovigilance (Décret du 16 août 2013)

- Avec un autre établissement pharmaceutique vétérinaire installé en France
 - Prestation de service complète des obligations de pharmacovigilance
Ex : un titulaire confie les activités de pharmacovigilance à un exploitant français.
 - Prestation de service partielle des obligations de pharmacovigilance
Ex1. Un titulaire d'AMM confie certaines activités de pharmacovigilance à un exploitant français (prestation)
Ex2. Un titulaire d'AMM (et exploitant français) sous-traite certaines activités de pharmacovigilance à un autre exploitant français
- Avec un organisme installé dans un autre Etat membre de l'Union européenne chargé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser ces opérations.

En dehors du cadre du décret du 16 août 2013, il existe également la possibilité de mettre en œuvre un contrat de prestation de services concernant uniquement des opérations de pharmacovigilance avec une structure non pharmaceutique. Pour ce type particulier de contrat, il est demandé d'informer l'ANMV en parallèle de sa mise en place (secphv@anses.fr).

A cela s'ajoute les contrats n'ayant pas pour objectif premier la pharmacovigilance mais impliquant une partie gestion de la pharmacovigilance (voir chapitre B)

B/ le contrat de prestation de service en lien avec des opérations de distribution In ou Out

- Titulaire – Exploitant (Franco-français) (Cf.A)
- Titulaire – Distributeur* EEC (hors France)
- Titulaire – Distributeur* hors EEC
- Exploitant – Distributeur*

* Des établissements qui commercialisent dans d'autres pays

C/ Les autres contrats de prestation de service pouvant couvrir des opérations de pharmacovigilance (pour les médicaments avec AMM)

- Etude post AMM
- Enquête utilisateurs
- Prestation de service de visite médicale
- Prestation de service pour suivi technique
- Recherche
- Prestataire gestionnaire de site internet

D/ Les contrats de délégation

Cadre général

La délégation de pouvoirs entraîne un transfert des pouvoirs découlant du mandat social ou de la loi du délégant au délégataire avec transfert des obligations et responsabilités. Elle peut dans certaines circonstances exonérer le délégant de sa responsabilité pénale mais en aucun cas de la responsabilité civile. La jurisprudence s'attache à la taille de la société et à la possibilité ou non du dirigeant à veiller personnellement au respect de la réglementation. Les règles de forme et de fond et les conséquences sont des constructions jurisprudentielles.

La délégation conduit un délégant à confier à un délégataire des activités dans un domaine précis et pour une durée préalablement définie. La loi ou les statuts de l'entreprise ne doivent pas y faire obstacle. Il doit y avoir un rapport de subordination entre le délégant et le délégataire, ils doivent donc appartenir à la même société, à défaut au même groupe.

La délégation ne peut être ni totale, ni générale : seule une fraction des pouvoirs peut être transférée (cf. cinq arrêts en date du 11 mars 1993 de la chambre criminelle de la Cour de cassation qui définit les contours de la délégation de pouvoirs). L'acte portant délégation doit donc indiquer les matières pour lesquelles cette délégation est accordée.

Le délégataire doit être un collaborateur disposant, d'une part, de l'autorité et de toute la compétence requise par les responsabilités qu'il doit assumer et, d'autre part, d'une réelle autonomie dans son travail. Ce dernier point suppose, notamment, des moyens budgétaires adaptés, mais aussi l'absence d'immixtion du délégant dans le périmètre délégué hormis, bien entendu, les contrôles visant à s'assurer que la délégation est correctement mise en œuvre.

La délégation de pouvoir peut faire l'objet de sub-délégations à des personnes subordonnées, mais le délégant initial peut s'y opposer.

Il ne peut y avoir délégation des mêmes attributions ou d'attributions indissociables à des personnes différentes. Il peut y avoir des délégations multiples à condition qu'elles délimitent bien les champs respectifs.

La délégation de signature est consentie par une personne à une autre personne, en conséquence la délégation de signature ne peut pas faire l'objet de sub-délégations à des personnes subordonnées. Tout changement dans la personne du délégataire ou du délégant a pour effet de rendre caduque la délégation. Le délégant peut reprendre la main à tout moment sans remettre en cause la délégation de signature des attributions

Les délégations de signature ne peuvent, par nature, être données qu'à une personne placée sous l'autorité hiérarchique du délégant. Le délégataire ne peut donc être un sous-traitant (extérieur).

La délégation de signature n'exonère pas le délégant de la responsabilité pénale.

Appliquée à la pharmacovigilance :

Dans le domaine pharmaceutique et plus particulièrement de la pharmacovigilance, la personne qualifiée en charge de la pharmacovigilance (RPhv) peut se trouver en position de délégataire vis-à-vis du responsable pharmaceutique. Elle pourra elle-même sub-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.

Sources

- Volume 9b :

1.2.1 The Role and Responsibilities of the Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance
"It is recognised that this role of the QPPV may impose extensive tasks on the QPPV, depending on the size and nature of the pharmacovigilance system and the number and type of VMPs for which the MAH holds MAs. The QPPV may therefore delegate specific tasks, under supervision, to appropriately qualified and trained individuals, e.g. acting as experts on the safety aspects of certain VMPs, provided that the QPPV maintains system oversight and overview of the safety profiles of all VMPs. Such delegation should be documented."

II - Que doivent mentionner les contrats ?

A - Partie générale commune à tous les types de contrats (chapitre I, §A, B et C)

Le contrat, l'arrangement contractuel ou le chapitre dédié à la pharmacovigilance du contrat doit préciser au minimum les points suivants :

- Parties concernées
- Périmètre (produit & territoires (si pas déjà couverts par le contrat de distribution chapeau, durée,...))
- Définitions
- Langue utilisée pour les échanges (et moyens utilisés), le cas échéant
- Les bases réglementaires à respecter : Volume 9B, CSP et BPPV (si France)
- Procédures ou référentiels éventuels du donneur d'ordre à respecter : base de données, Données relatives aux différentes déclarations d'effets indésirables avec échéances pour cas graves, cas non graves, cas hors AMM, cas humains, problèmes de temps d'attente, effets sur l'environnement et transmission d'agents pathogènes, les suspicions de manque d'efficacité.
- La liste complète des activités confiées avec, si nécessaire, les échéances. Pour les contrats relevant du chapitre A, voir les annexes 1 et 2.

Principales opérations de pharmacovigilance

Gestion des effets indésirables :

- Réception
- Enregistrement
- Revue et gestion des données
- Contrôle qualité et détection de doublon
- Investigation et suivi
- Codification, évaluation et classification
- Validation
- Déclaration aux autorités

Evaluation continue du rapport bénéfice / risque des MV :

- Collecte des données pour les PSUR
- Evaluation des PSUR,
- Validation et transmission des PSUR
- Détection et évaluation signal
- Gestion de l'information issue de la littérature
- Signalement et communication sur le changement du rapport bénéfice / risque d'un MV

Gestion des échanges avec les autorités :

- Demande d'information par les autorités
- Gestions des restrictions et des variations d'AMM
- Respect des engagements en lien avec l'octroi de l'AMM

Gestion de la base de données de pharmacovigilance :

- Description, validation et contrôle des changements
- Sécurité et intégrité des données
- Maintenance et plan de reprise après sinistre
- Archivage des données

Gestion de la qualité en lien avec les activités de pharmacovigilance :

- Formation
- Documentation et contrat de sous-traitance
- Contrôle qualité et gestion des actions correctives et préventives (CAPA)
- Audit du système de pharmacovigilance

- Les obligations de chaque partie et les modalités d'échange entre chaque partie, notamment condition des échanges avec les autorités (qui est responsable de la soumission des PSUR ?, qui est en rapport avec les autorités ?), et les modalités de communication à propos de la pharmacovigilance.
- La liste des personnes contacts de chaque partie
- La possibilité d'être audité par, ou pour, le compte du responsable de la mise sur le marché
- Le devenir des données de pharmacovigilance et les responsabilités de chaque partie lors de la rupture du contrat

B - Les contrats de délégation (chapitre I, § D)

D'une manière générale, les lettres de délégation doivent :

- être datées et cosignées par le délégant et le délégataire,
- préciser les liens hiérarchiques entre eux,
- préciser les tâches attribuées,
- et le cas échéant, la portée temporelle (période concernée) et spatiale (territoire concerné) de la délégation.

Le délégataire doit disposer de compétences et qualifications requises et des moyens nécessaires à l'accomplissement des missions qui lui sont déléguées.

A titre d'exemple, un modèle de lettre de délégation est disponible en annexe 3.

En conclusion, il faut garder en mémoire que, dans tous les cas :

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.

ANNEXES

Annexe 1 : opérations de pharmacovigilance pouvant être confiées à un prestataire de service-établissement pharmaceutique (cf §A des chapitres I et II)

Tout ou partie des opérations de pharmacovigilance peut être confiée à un prestataire de service-établissement pharmaceutique

Le contrat doit mentionner que :

- 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.

Il est possible d'inclure dans le contrat un tableau listant les opérations de pharmacovigilance et indiquant pour chacune d'elles qui du titulaire ou du prestataire en est responsable.

Exemple de présentation :

Opération de pharmacovigilance	Titulaire de l'AMM	Prestataire de service
Gestion des effets indésirables :		
Réception		✓
Enregistrement		✓
Revue et gestion des données		✓
Contrôle qualité et détection de doublon		✓
Investigation et suivi		✓
Codification, évaluation et classification		✓
Validation	✓	
Déclaration aux autorités	✓	

Annexe 2 : Liste des opérations de pharmacovigilance pouvant être confiées à une structure non pharmaceutique (cf §A des chapitres I et II)

Pré-requis : Dans tous les cas et avant tout transfert d'activités, le donneur d'ordre demeure responsable de l'évaluation de la pertinence et la compétence du prestataire lui permettant de mener à bien les activités qui seront externalisées. Si des tâches d'évaluation sont confiées à un prestataire, ce dernier doit disposer d'une personne répondant aux conditions de qualification prévues à l'article R.5141-108.

Par la suite, le donneur d'ordre est également chargé de veiller aux respects des principes et des lignes directrices des Bonnes pratiques de pharmacovigilance pour les activités externalisées.

Principales opérations de pharmacovigilance	de	Externalisation possible	Conditions/Commentaires
Gestion des effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Réception - Enregistrement - Revue et gestion des données : <ul style="list-style-type: none"> o Contrôle de cohérence o Toute autre revue et gestion - Contrôle qualité et détection de doublon - Investigation et suivi - Codification, évaluation et classification - Validation - Déclaration aux autorités 		Oui } Oui } Oui Non Non Oui Oui Non Non	Pour les opérations relatives à la gestion des effets indésirables, la prestation de service s'effectue partiellement ou pour compléter un temps de travail interne. Dans tous les cas, les raisons ayant conduit à cette prestation sont documentées, enregistrées et justifiées Concerne les heures non ouvrées ou à titre exceptionnel pour faire face à une surcharge de travail
Evaluation continue du rapport bénéfice / risque des MV : <ul style="list-style-type: none"> - Collecte des données pour les PSUR - Evaluation des PSUR - Validation et transmission des PSUR - Détection et évaluation signal - Gestion de l'information issue de la littérature <ul style="list-style-type: none"> o Veille bibliographique o Evaluation et intégration de la veille dans les PSUR - Signalement et communication sur le changement du rapport bénéfice / risque d'un MV 		Oui Oui Non Oui Oui Oui Non	Cette prestation de service s'effectue partiellement ou pour compléter un temps de travail interne. Dans tous les cas, les raisons ayant conduit à cette prestation sont documentées, enregistrées et justifiées.
Gestion des échanges avec les autorités : <ul style="list-style-type: none"> - Demande d'information par les autorités - Gestions des restrictions et des 		Non Non	

variations d'AMM - Respect des engagements en lien avec l'octroi de l'AMM	Non	
Gestion de la base de données de pharmacovigilance : - Description, validation et contrôle des changements - Sécurité et intégrité des données - Maintenance et plan de reprise après sinistre - Archivage des données	Oui Oui Oui Oui	Nécessite la coopération étroite entre tous les personnels concernés tels que le propriétaire du processus, le propriétaire du système, le responsable de la pharmacovigilance et les services informatiques. La prestation de service prévoit notamment : <ul style="list-style-type: none"> • Audit pré et/ ou post contrat... • Evaluation de compétence • Contrat • Documentation
Gestion de la qualité en lien avec les activités de pharmacovigilance : - Formation <ul style="list-style-type: none"> o Formation initiale et maintien des compétences o Autres types de formations - Documentation <ul style="list-style-type: none"> o Mise en place, préparation et maintien o Validation et mise en œuvre - Contrat de sous-traitance <ul style="list-style-type: none"> o Rédaction o Validation - Contrôle qualité et gestion des actions correctives et préventives (CAPA) - Audit du système de pharmacovigilance	Oui Non Oui Non Oui Non Non Oui	La compétence et la fiabilité de l'auditeur « externe » sont des facteurs clés. La nécessité d'un audit externe doit être fondée sur une évaluation des risques.

Il est possible d'inclure dans le contrat un tableau listant les opérations de pharmacovigilance et indiquant pour chacune d'elles qui du titulaire ou du prestataire en est responsable (voir exemple en Annexe 1).

Annexe 3 : exemple de lettre de délégations (cf § D)

Lettre de délégation

M. ou Mme XXXX, (fonction) accepte, en tant que remplaçant du responsable chargé de la pharmacovigilance, de remplir les tâches de pharmacovigilance suivantes en son absence ou en cas d'empêchement :

- de collecter et de traiter toute notification d'effet indésirable issue de toutes sources,
- de les entrer dans la base de données,
- d'évaluer, de valider et de transmettre les effets indésirables graves.
- répondre rapidement et complètement aux demandes de renseignements des autorités compétentes

Le xx / xx / 20xx

M. ou Mme
RPhV

M. ou Mme
(fonction)