



Circulaire N° 003 /

4 JAN 2016

**Monsieur le Secrétaire Général,
Monsieur l'Inspecteur Général,
Messieurs les Directeurs de l'Administration Centrale
Messieurs les Directeurs des Centres Hospitaliers Universitaires
Madame et Messieurs les Directeurs Régionaux de la Santé**

Objet : Organisation du Système National de Pharmacovigilance.

Dans le cadre de l'organisation du système national de Pharmacovigilance, la présente circulaire a pour objectifs de définir les concepts et l'organisation de la pharmacovigilance et de décrire le mode de fonctionnement de ses activités. Elle vient concrétiser l'activité consacrée dans la stratégie sectorielle 2012-2016 du Ministère de la Santé par l'action 60 relative au renforcement des actions de vigilance sanitaire.

La pharmacovigilance est définie par l'OMS comme étant : «*La science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament* ».

Le médicament est défini dans la loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie (2006) comme : «*Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* ».

La Pharmacovigilance concerne également d'autres produits de santé, à savoir, les vaccins, les produits contraceptifs, les dispositifs médicaux, les produits diététiques, les additifs alimentaires, les plantes, les produits de la pharmacopée traditionnelle, les produits homéopathiques et les cosmétiques (Guide de l'OMS pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance).

L'effet indésirable est défini comme étant : «*une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif ou d'une erreur médicamenteuse. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du médicament* ».



I- OBJECTIFS DU SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Les principaux objectifs du système national de pharmacovigilance sont :

- Promouvoir la sécurité du patient en relation avec l'utilisation de tous les produits de santé ;
- Déceler aussi précocement que possible les effets indésirables dus à l'utilisation des produits de santé dans les conditions normales d'utilisation et en cas de mésusage, usage abusif, pharmacodépendance, erreur médicamenteuse, inefficacité thérapeutique, réactions résultant d'un produit défectueux ou de mauvaise qualité ;
- Etablir la fréquence et la gravité des effets indésirables connus ou nouvellement découverts ;
- Développer la formation, en matière d'effets indésirables des produits de santé des professionnels de santé ainsi que du public ;
- Susciter des études sur les mécanismes et les conséquences des effets indésirables des produits de santé ;
- Donner des avis techniques motivés aux administrations et aux organismes ayant un pouvoir de décision sur la réglementation des produits de santé ;
- Améliorer la confiance du patient dans les produits de santé autorisés sur le marché marocain.

II- ORGANISATION DU SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Le Système National de Pharmacovigilance comprend :

À l'échelon central

- o La Commission Nationale de Pharmacovigilance,
- o Le Centre National de Pharmacovigilance,
- o Le Comité Technique de Pharmacovigilance.

À l'échelon régional

- o Des correspondants de Pharmacovigilance.

Autres acteurs

- o Les prestataires de soins et les prescripteurs,
- o Les entreprises du médicament et produits de santé,
- o Les patients,
- o Les associations de consommateurs et d'usagers.

1- La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP)

La Commission Nationale de Pharmacovigilance assume **un rôle consultatif** pour les décisions à soumettre au Ministre de la Santé. Son fonctionnement et ses attributions sont définis par voie réglementaire en vue de l'application de la loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. En attendant ses textes d'application, la circulaire N°3 DMP du 28 janvier 1997 définit ses modalités de fonctionnement.

2- Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV)

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) travaille en tandem avec le Centre National de Toxicovigilance (CNTV) dans une même structure dénommée Centre

Anti-Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Les deux Centres partagent les compétences humaines (médecins, pharmaciens, scientifiques, techniciens et administrateurs...), les moyens de fonctionnement (réponse téléphonique 24/24, Laboratoire de Pharmacologie et de toxicologie, Base de données) ainsi que les méthodes, techniques et outils utilisés.

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) a pour mission de mettre en place les procédures techniques de fonctionnement du Système National de Pharmacovigilance et de gestion des notifications et des risques liés aux effets indésirables et d'assurer la promotion et l'encadrement des structures régionales de pharmacovigilance. Il veille au respect des procédures de Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Le CNVP est chargé de :

a- Gérer les notifications :

- Collecter les notifications des effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Valider et analyser chaque effet indésirable déclaré (imputabilité, évitabilité, recherche de la cause profonde...) et émettre des réponses aux notificateurs chaque fois que nécessaire. Il procède à l'envoi régulier de tous les cas au Centre International de Pharmacovigilance de l'OMS (UMC) ;
- Alimenter, maintenir et gérer la Base de Données Nationales sur les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Générer des signaux relatifs à des manifestations indésirables qualitativement ou quantitativement anormales ;
- valider les signaux en alertes en procédant aux investigations nécessaires et saisir la Commission Nationale de Pharmacovigilance, ou tout autre département concerné, chaque fois que cela s'avère nécessaire ;
- Participer à la mise en place des actions de minimisation des risques en concertation avec les départements concernés.

b- Manager l'activité de pharmacovigilance :

- Organiser les activités techniques de la pharmacovigilance au niveau national et régional ;
- Entretenir des relations avec le centre international de pharmacovigilance d'Uppsala ;
- Assurer la formation du personnel des structures régionales dans les méthodes de recueil, de validation, d'imputabilité et d'enquêtes en pharmacovigilance ;
- Donner un avis technique sur la sécurité du médicament et des autres produits de santé ;
- Participer à l'enseignement et à la formation des professionnels de santé sur les effets indésirables des produits de santé ;
- Assurer des campagnes de prévention auprès du public pour diminuer la morbi-mortalité liée à l'usage irrationnel des produits de santé ;
- Transmettre le rapport du Comité Technique de Pharmacovigilance à la Commission Nationale de Pharmacovigilance et aux départements concernés ;
- Participer aux enquêtes et études.

3- Le comité technique de pharmacovigilance (CTPV)

Pour soutenir les activités du CNPV, il est créé un CTPV qui est un comité clinique et scientifique indépendant ayant pour mission de :

- Donner un avis technique sur toutes les questions d'ordre scientifique se présentant au CNPV,
- Programmer et décider de l'opportunité des enquêtes de pharmacovigilance et d'en examiner les résultats,
- Répondre à toute demande d'avis scientifique présentée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance,
- Planifier le programme annuel des activités scientifiques et de recherche à entreprendre au niveau national et régional.

Le Comité Technique est présidé par le Directeur du CAPM.

Ses membres sont :

- Le responsable du Centre National de Pharmacovigilance,
- Le responsable du Centre National de Toxicovigilance,
- Les responsables des Centres régionaux de Pharmacovigilance,
- Les coordonnateurs de la pharmacovigilance au sein des différents programmes de santé,
- Le représentant de la direction du Médicament et de la Pharmacie,
- Quatre experts médecins spécialistes,
- Un médecin privé,
- Un pharmacien d'officine,
- Deux pharmacologues,
- Un épidémiologiste,
- Un statisticien.

Le Comité Technique peut s'adjoindre toute personne supplémentaire si besoin.

Il se réunit régulièrement une fois par trimestre et sur demande du président chaque fois qu'une question urgente est à l'ordre du jour.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance est décliné au niveau régional pour supporter l'activité des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

4- Les Correspondants Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Au niveau de la Région, une personne (médecin ou pharmacien) formée en pharmacovigilance est désignée correspondant régional de la pharmacovigilance (CRPV), par le Directeur Régional de la Santé en concertation avec le Centre Nationale Anti-Poison et de Pharmacovigilance.

Le CRPV est chargé de développer l'activité de pharmacovigilance au niveau des différents hôpitaux relevant de sa région ainsi qu'au niveau du SIAAP et coordonne l'activité avec les services de Pharmacovigilance au sein des Centres Hospitalo- Universitaires.

Le CRPV est chargé de :

- Collecter les notifications des effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé au niveau de la région,
- Valider et analyser chaque effet indésirable déclaré (imputabilité, évitabilité, recherche de la cause profonde...),

- Emettre des réponses aux notificateurs chaque fois que nécessaire et procéder à l'envoi régulier de tous les cas au Centre National de Pharmacovigilance ;
- Alimenter, maintenir et gérer la Base des Données Régionale sur les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Participer avec le Centre National à la génération des signaux et à leur validation en alertes ;
- Participer, en concertation avec le Centre National, à la mise en place des actions de minimisation des risques ;
- Assurer l'information sur l'usage rationnel des produits de santé et les effets indésirables pour les professionnels de santé de la région.

III- MODALITES DE FONCTIONNEMENT

La notification spontanée des événements indésirables (EI) liés aux médicaments et d'autres produits de santé constitue la base de tout système de pharmacovigilance.

1- Les notificateurs des (EI) liés aux médicaments et autres produits de santé sont :

- Les professionnels de santé : médecins généralistes ou spécialistes, chirurgiens-dentistes, pharmaciens, infirmiers, kinésithérapeutes et sages-femmes, travaillant dans le secteur public, privé ou militaire.
- L'industrie pharmaceutique ;
- Le public ;
- Les organismes : les sociétés savantes, la société de protection du consommateur, le Centre Anti Poison, les laboratoires de biologie médicale, l'Institut Agronomique peuvent également participer à la notification des effets indésirables.

La notification des effets indésirables liés aux médicaments, par le professionnel de santé ou l'industriel qui en a connaissance, est obligatoire.

Les centres de pharmacovigilance sont tenus à la confidentialité des données concernant le patient et la personne qui a notifié l'EI.

2- Modalités de notification des événements indésirables

- La notification intéresse toute présomption d'Événement Indésirables relative à tout produit de santé, survenu dans les conditions normales d'utilisation ou relatif à un mésusage, usage abusif, pharmacodépendance, syndrome de sevrage, manque d'efficacité, erreur médicamenteuse, interaction médicamenteuse, ainsi que tout effet indésirable relatif à un produit défectueux (contaminé, adultéré, contrefait, périmé.)
- Elle intéresse par ailleurs tout événement indésirable survenant chez le produit de conception suite à une exposition médicamenteuse durant la grossesse
- La notification intéressera les effets indésirables qu'ils soient attendus ou inattendus, graves ou non graves ; observés dans la pratique clinique, lors des essais cliniques ou lors des études de pharmaco-épidémiologie
- La notification comporte les éléments suivants relatifs au (à):

a- Le patient

- Identification et caractéristiques socio économiques;
- Antécédents cliniques et accidents médicamenteux antérieurs ;

b- L'événement indésirable (EI) lié aux médicaments et produits de santé

- Description de l'EI ;
- Délai d'apparition après la prise médicamenteuse ;
- Notion de ré administration avec ou sans rechute si elle a été effectuée ;
- Facteurs associés favorisant l'apparition de l'EI ;
- Traitement correcteur instauré ;
- Diagnostics différentiels avec les données des examens effectués en vue d'étayer le diagnostic ;
- Gravité ;
- Evolution de l'EI après arrêt ou diminution de la dose.

c- Le médicament ou produit de santé suspect

- Date de début et d'arrêt du traitement ;
- Posologie et voie d'administration ;
- Motif de la prescription (indication) ;
- Information sur tous les médicaments ou autres produits de santé concomitants et ; même ceux pris dans les deux semaines qui précèdent l'apparition de l'EI .

d- Le notificateur : nom, contact et signature.

La notification des EI est réalisée sur la fiche jaune de notification, en format papier ou électronique. La transmission des notifications peut se faire par tous les moyens de communication :

- Site internet du CMPV www.capm.ma;
- Téléphone ;
- Fax ;
- Courrier postal ;
- Consultation sur place.

IV -ROLE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Tout détenteur d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'une spécialité est responsable de la sécurité du médicament qu'il commercialise. Il doit disposer d'un service de recueil, d'enregistrement et d'évaluation des effets indésirables sous la responsabilité d'une personne qualifiée en pharmacovigilance et ce, en accord avec la Loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.

- Les cas d'effets indésirables rapportés par les délégués médicaux après collecte auprès des prescripteurs, doivent être traités, imputés et transmis au CNPV.
- La mise à jour des informations sur la sécurité des produits de santé ainsi que les décisions de pharmacovigilance prises dans les autres pays doivent être transmises par les industriels à la Direction du Médicament et de la Pharmacie et au CNPV.
- Les rapports périodiques de pharmacovigilance (**Periodic Safety Update Report (PSUR)**) sont transmis tous les trois mois à la Direction du Médicament et de la pharmacie avec copie au CNPV.

Le Pharmacien Responsable du laboratoire pharmaceutique doit répondre à toute requête des Autorités Réglementaires concernant les médicaments de sa firme.

Pour les médicaments mis sur le marché :

- La notification au CNPV des effets indésirables médicamenteux graves, doit se faire dans les 7 jours calendaires en cas de décès et mise en jeu du pronostic vital et 15 jours suivant la date, de prise de connaissance pour les autres effets graves ;
- Les effets indésirables non graves seront transmis trimestriellement au CNPV et à la Direction du Médicament et de la Pharmacie ;
- Les laboratoires pharmaceutiques peuvent également récupérer trimestriellement, auprès du CNPV, **un rapport sur les effets indésirables des médicaments** qu'ils commercialisent.

En ce qui concerne les essais cliniques :

- La notification au CNPV des effets indésirables médicamenteux graves survenant lors d'un essai clinique, doit se faire dans les 7 jours calendaires en cas de décès et mise en jeu du pronostic vital et 15 jours suivant la date, de prise de connaissance par promoteur, pour les autres effets graves ;
- La notification de tout fait nouveau susceptible de porter préjudice à la sécurité des personnes à l'essai est de 15 jours calendaires suivant la prise de connaissance par le promoteur ;
- Les effets indésirables non graves seront transmis lors du rapport final de l'étude clinique au CNPV et à la Direction du Médicament et de la Pharmacie.

Le Ministre de la Santé
El Houssaine LOUHADI

Ampliation :

- Mesdames et Messieurs les Délégués du Ministère de la Santé aux Provinces et préfecture et préfectures d'arrondissements
- Mesdames et Messieurs les Directeurs des Centres Hospitaliers Régionaux, Provinciaux et Préfectoraux
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Dentistes
- Monsieur le président du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens Fabricants et répartiteurs
- Monsieur le président de l'Association Marocaine de l'Industrie Pharmaceutique
- Monsieur le président de l'Association les entreprises du Médicament (Ex MIS)
- Monsieur le président de l'Association Marocaine des Médicaments génériques

Annexe

Cette circulaire prend en considération et intègre toutes les dispositions mentionnées dans les différents textes qui ont précédé :

* Lois

- Loi N° 84-12 relative aux dispositifs médicaux : dans laquelle la matériovigilance est mentionnée (2013) ;
- Loi N° 11-08 relative à l'usage de diagnostic in vitro : dans laquelle la réactovigilance est mentionnée (2010) ;
- Loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie (2006) : dans laquelle la commission nationale de pharmacovigilance est mentionnée ;
- Loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain (Dahir n° 1-95-133 du 19 Safar 1416 : dans laquelle l'hémovigilance est mentionnée (1995).

* Circulaires :

- Circulaire N° 104 DMP/00 du 23 Octobre 2014 relative à l'enregistrement des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (2004) ;
- Circulaire N° 3/DMP du 28 Janvier 1997 relative à la commission nationale de pharmaco toxico réacto matériovigilance (1997).
- Circulaire N° 2DR/10 relative à l'organisation nationale de la lutte anti-poisons et de pharmacovigilance (1992).

* Manuels et Guides :

- Manuel des bonnes pratiques de pharmacovigilance du Maroc : Première édition (2003) et deuxième édition (2011) ;
- Guide de l'OMS: The importance of pharmacovigilance (Safety Monitoring of medicinal products) (2002) ;
- Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance de l'OMS: Surveillance de la Sécurité d'Emploi des Médicaments (2000) ;
- WHO guideline on reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres.
- WHO guideline: Pharmacovigilance in Public Health Programmes

Le Ministre de la Santé
El Houssaine LOUARDI