

Direction de la Surveillance

Comité d'interface ANSM/industriels du médicament

GT3 : « renforcement de la sécurité du médicament post-AMM, Pharmacovigilance, refonte du système de vigilance et réévaluation du bénéfice/risque »

Séance du 25 juin 2013 de 14h00 à 17h00 en salle 2B

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Représentants des industriels du médicament			
Marie-Laure LACOSTE	AFIPA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie Muller	Laboratoire GSK	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine BOURRIENNE-BAUTISTA	GEMME	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Muriel MALBEZIN	Laboratoire JANSSEN CILAG	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine LASSALE	LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perrine BOULANGER	Laboratoire NOVARTIS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie MICHAUD	Laboratoire PFIZER SANTE FAMILIALE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Claude LAUBIGNAT	Laboratoire TEVA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie PAULMIER-BIGOT	LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Représentants de l'ANSM			
Dr.Evelyne FALIP	Directrice de la Direction de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole LESAUNIER	Directrice des affaires juridiques et réglementaires	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gaetan RUDANT	Directeur de la Direction de l'Inspection	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dr.Patrick MAISON	Directeur Adjoint de la Direction de la Surveillance	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
François BRUNEAUX	Directeur Adjoint de la Direction de la Surveillance	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Florence CARDONA	Chef du Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dorothee DURAND	Evaluateur Erreur Médicamenteuse	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur Erreur Médicamenteuse	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Evaluateur coordination du réseau de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Evaluateur coordination du réseau de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle PAGE	Evaluateur plateforme de réception des signaux	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur plateforme de réception des signaux	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine ROUSSEAU	Evaluateur réglementaire (DAJR)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aude LECOMTE	Inspecteur (essais cliniques et vigilance)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myriam DAHANI	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine PAUL	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas MARTIN-BRISSAC	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sujets abordés		Intervenant	
1.	Projet de recommandations sur les dispositifs d'administration des solutions buvables en flacon multidoses (hors homéopathie) afin de minimiser les erreurs médicamenteuses.	D.Durand	Pour information
2.	Information sur la liste de surveillance des médicaments (Additional Monitoring list)	E.Falip	
3.	Transfert avec délai de cas ANSM vers l'industrie	A.Page	
4.	Travailler à des modalités de concertation avec les entreprises permettant le respect d'une phase contradictoire systématique lors de la rédaction des rapports de suivi et d'enquête	E.Vittaz	
5.	Identifier ensemble, dans les bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance, les points spécifiques qui nécessitent d'être complétés en France et proposer une rédaction commune.	E.Falip	
6.	Travailler à la sensibilisation de tous les acteurs de la pharmacovigilance et au rôle que chacun peut jouer dans ce domaine	ANSM/représentants de l'industrie	
7.	Tour de Table		

1.

Projet de recommandations sur les dispositifs d'administration des solutions buvables en flacon multidoses (hors homéopathie) afin de minimiser les erreurs médicamenteuses.

De nombreux médicaments sont présentés sous forme de solutions ou suspensions buvables et sont conditionnés sous forme de flacons multi doses.

Ce type de forme galénique et de conditionnement nécessite alors l'administration fractionnée en cohérence avec la posologie à l'aide d'un dispositif d'administration. Actuellement, ce dispositif d'administration est, ou non, fourni avec la spécialité pharmaceutique.

Compte tenu du nombre de spécialités concernées et du nombre de signalements relatifs à cette problématique, la mise en place de mesures de minimisation d'une manière globalisée s'avère indispensable.

Le travail effectué en amont de cette réunion par l'équipe des Erreurs médicamenteuses de l'ANSM et présenté à 2 reprises aux experts du groupe de travail Erreurs Médicamenteuses, a été présenté en séance et incluait les points suivants :

- la présentation des différents dispositifs d'administration (DA) disponibles sur le marché et leur statut,
- l'analyse des signalements reçus au Guichet Erreurs Médicamenteuses (EM) de l'ANSM (conséquences, acteurs impliqués, populations touchées, cause principale),
- l'analyse de la bibliographie (synthèse des points importants, propositions de mesures),
- les recommandations internationales des Autorités de Santé (analyse du guideline EMA, analyse du guideline FDA),
- l'analyse des spécialités sous forme buvable autorisées (hors homéopathie) et commercialisées en France (caractéristiques, présence ou non d'un dispositif d'administration et son unité, cas particuliers),
- les propositions de mesures visant à limiter le risque d'EM.

Les propositions de mesures de minimisation sont les suivantes :

- un projet de recommandations pour les industriels et portant sur les dispositifs d'administration des solutions buvables en flacon multidoses (hors homéopathie) afin de minimiser le risque d'erreurs médicamenteuses. Ce document comprend 16 items afin de proposer des dispositifs dont l'utilisation sera davantage sécurisée.
- une communication destinée aux professionnels de santé visant à sensibiliser sur ce risque d'erreur médicamenteuse et rappeler aux professionnels de santé leurs rôles de conseil notamment en s'assurant qu'il s'agit de la spécialité la plus adaptée (existence de différentes présentations avec des DA spécifiques à une population cible), en s'assurant de la bonne compréhension du mode d'administration par le patient / proche lors de la délivrance, en regardant le dispositif d'administration avec le patient / proche quand cela est possible.
- une communication destinée au grand public comprenant les messages suivants : toujours utiliser le ou les dispositif(s) d'administration fourni(s) avec la spécialité, les dispositifs d'administration ne sont pas universels, en cas de doute demander conseil à un professionnel de santé.

Par ailleurs, il a été indiqué les prochaines étapes à savoir :

- la consultation publique sur le site de l'ANSM durant l'été du projet de recommandations à destination des industriels,
- la modification de ce projet le cas échéant et la présentation au Groupe de travail Erreurs Médicamenteuses en septembre prochain afin de les finaliser,
- l'envoi d'une lettre aux différents laboratoires concernés avec une liste des spécialités impliquant un dispositif d'administration pour solution buvable afin :
 - d'une part de vérifier l'exhaustivité de cette dernière
 - de réaliser un état des lieux pour chaque spécialité, de la conformité ou non du dispositif au regard de chacune des recommandations
 - d'identifier les délais d'application et de mise en œuvre des recommandations pour les spécialités concernées le cas échéant.

Plusieurs remarques ou questions ont été abordés par les représentants des industriels :

-Il a été proposé que LEEM, le GEMME et l'AFIPA partagent ce projet à leurs adhérents en indiquant qu'une consultation publique aura lieu et fasse un retour à l'ANSM au plus tard le 31 Aout 2013. L'ANSM précise qu'elle sollicitera également, au vu de la problématique, la collaboration de la Société Française de Pédiatrie.

- L'impact de ces recommandations sur les maisons mères des produits en procédure centralisée a été soulevé.

Il a été rappelé que les recommandations présentées n'auront pas de caractère obligatoire pour les laboratoires pharmaceutiques. Cependant, il a été indiqué une volonté forte de l'ANSM de susciter l'adhésion à ces recommandations et ce notamment en réalisant une consultation publique et en les faisant également remonter au niveau européen.

Le but de l'ANSM n'est pas que ces recommandations soient implémentées à une date donnée mais qu'à terme ces recommandations puissent être prises en compte dans le cadre de l'amélioration et de la sécurisation des médicaments, et de façon initiale pour les futures spécialités. Le bilan des écarts par rapports aux recommandations dont il est question sera effectué par chaque laboratoire, qui pourra le cas échéant se mettre en conformité avec ces recommandations.

Il a également été souligné que le projet de recommandations est basé et en cohérence avec des recommandations existantes de la Food and Drug Administration et de l'Agence Européenne du Médicament.

Il a été souhaité par les représentants des industriels que l'ANSM informe les industriels des spécialités les plus à risque au vu de l'analyse des erreurs médicamenteuses, afin d'établir une priorisation des modifications. Cette proposition sera prise en compte lors de l'envoi des courriers aux laboratoires pharmaceutiques.

- Un représentant des industriels demande si ces recommandations sont inscrites dans les plans d'investigation pédiatrique (PIP), afin de les appliquer aux nouveaux produits qui arrivent sur le marché. L'ANSM a indiqué que les Evaluateurs des Erreurs Médicamenteuses ont déjà été sollicités afin de commenter un document de travail destiné au PDCO (Comité Pédiatrique Européen), dans le cadre de l'amélioration du processus d'évaluation des PIP.

- Valorisation des dispositifs d'administration non pris en compte dans le prix de la spécialité :

Il a été indiqué que l'ANSM pouvait porter cette démarche en réalisant un courrier au Comité Economique des Produits de santé ainsi qu'à la Commission de la Transparence.

- L'articulation des modifications des dispositifs et des communications à destination des professionnels de santé et du grand public.

L'ANSM indique que les communications prévues seront des messages universels et ne seront pas impactés par les modifications ou non des dispositifs.

Un rappel sur la gestion des Erreurs médicamenteuses au sein de l'ANSM a été fait. Il a également été rappelé que les 2 référents Erreurs Médicamenteuses du pôle Pharmacovigilance-Addictovigilance étaient à la disposition des laboratoires concernant les modifications d'étiquetage/ conditionnements/ dispositifs d'administration.

2. Information sur la liste de surveillance des médicaments (Additional Monitoring list)

Un rappel de la réglementation et des critères d'inscription sur cette liste (critères obligatoires et optionnels) a été fait à l'occasion de cette réunion. A ce jour, l'additional monitoring list ne comporte que des médicaments enregistrés selon la procédure centralisée. Concernant les AMM enregistrées selon une procédure nationale, l'inscription des médicaments sur cette liste fera l'objet d'une discussion entre les Etats Membres de l'Union Européenne. A l'issue de cette réflexion, l'additional monitoring list s'imposera alors à l'ensemble des Etats Membres de l'Union.

Pour les spécialités concernées, et afin de modifier le RCP et la notice pour inclusion du triangle et de la mention explicative sur l'appartenance à la liste, le titulaire de l'AMM doit profiter d'une procédure qui touche l'annexe de son AMM (ex: variation type II, renouvellement, extension de gamme...) pour inclure le black symbol, la phrase explicative et la phrase incitative à la notification des effets indésirables, et ce, au plus tard jusqu'au 31 décembre 2013.

Si aucun dépôt de procédure n'est prévu avant le 31 décembre 2013, l'inclusion de ces modifications se fait via une variation type IA_{IN}.

Une recommandation sur les modalités à mettre en œuvre pour les modifications de RCP des spécialités enregistrées en procédure nationale est en cours de préparation et sera présentée à un prochain groupe de travail. Cette recommandation inclura les mentions devant être incluses dans le matériel éducatif et la publicité.

Enfin, l'ANSM a rappelé que la liste des 77 médicaments sous surveillance renforcée avait été supprimée de son site internet, afin de ne pas entraîner de confusion avec l'additional monitoring list européenne.

3. Transfert avec délai de cas ANSM vers l'industrie

Retard à la transmission des cas d'effets indésirables graves par l'ANSM vers les laboratoires pharmaceutiques

En raison d'un problème technique sur la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV), certains liens entre exploitant et médicament sont inexistantes. Il est donc nécessaire d'adresser les cas d'effets indésirables graves (EIG) notifiés au Système National de Pharmacovigilance et non encore transmis, aux laboratoires pharmaceutiques concernés, d'où des retards à leur transmission.

A chacun des envois, les laboratoires sont prévenus que ce retard est directement imputable à l'ANSM et que, par conséquent, il en sera tenu compte dans le délai d'enregistrement dans leurs bases de données respectives.

Il est à noter que lors d'une éventuelle inspection réalisée par l'ANSM, ce délai ne sera pas qualifié en tant qu'écart, sous réserve que ce délai soit raisonnable et compatible avec le respect des obligations qui incombent aux entreprises pharmaceutiques, notamment pour ce qui concerne la prise en compte de ces cas dans le cadre :

- du suivi continu du profil de sécurité d'emploi de vos spécialités et de la détection des signaux,
- de la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité.

Environ 800 produits sont concernés, avec en majorité moins de 10 cas d'EIG par produit. Le travail de rattrapage de l'envoi des cas a débuté en février 2013, avec une priorisation sur les médicaments pour lesquels un grand nombre d'EIG (plus de 50 cas) a été rapporté. Depuis juin 2013, les laboratoires pharmaceutiques sont systématiquement contactés afin de leur indiquer leurs spécialités concernées par cette problématique et d'établir avec eux un échéancier pour étaler les envois des cas d'EIG.

4. Travailler à des modalités de concertation avec les entreprises permettant le respect d'une phase contradictoire systématique lors de la rédaction des rapports de suivi et d'enquête

Les missions et l'organisation du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) ont été revues à l'occasion de la réorganisation de l'Agence et de la suppression de la Commission nationale de pharmacovigilance. Les missions du Comité ont ainsi été renforcées. A ce titre, les modalités d'échange avec les industriels, dans le cadre des comités techniques de pharmacovigilance, doivent être définies afin de maintenir l'articulation ANSM/Industriels.

A l'occasion de cette réunion, le processus d'évaluation des dossiers par le CTPV dans le cadre d'un suivi national ou d'une enquête officielle de pharmacovigilance ont été présentées. L'articulation ANSM/Industriels se fait à différents stades de la procédure :

- envoi par les CRPVs rapporteurs des rapports d'expertise préliminaires aux firmes concernées, sept jours avant le CTPV pour information et validation de la cohérence des données ;
- envoi par les CRPVs rapporteurs des rapports mis à jour suite à la réunion préparatoire au CTPV, qui se tient quelques jours seulement avant le CTPV,
- envoi de l'extrait du compte-rendu de CTPV adopté 5 semaines après la tenue du CTPV, version anonymisée, destinée à être mise en ligne. Les firmes concernées ont ensuite 7 jours à réception de cet extrait envoyé en courrier par recommandé avec accusé de réception (doublé d'un envoi par mail au responsable de pharmacovigilance des laboratoires concernés) pour transmettre leurs commentaires concernant les données relevant du secret industriel et/ou commercial.

En cas de désaccord et/ou commentaires majeurs, une réunion de concertation pourra être organisée entre l'ANSM, le CRPV rapporteur et les laboratoires concernés.

Il est à préciser que l'avis du CTPV ne vaut pas décision du Directeur général de l'ANSM.

Dans le cadre de l'anonymisation des rapports d'expertise de CTPV, l'ANSM s'interroge sur la position des industriels quant à la nécessité d'anonymiser les données de vente. Une réponse des laboratoires est souhaitée sur ce sujet pour fin juillet 2013.

Le processus présenté rentrera en vigueur à partir de septembre 2013.

5. Identifier ensemble, dans les bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance, les points spécifiques qui nécessitent d'être complétés en France et proposer une rédaction commune.

La mise en place des bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes et leur inscription dans le cadre des bonnes pratiques de pharmacovigilance françaises feront l'objet d'ateliers qui réuniront conjointement l'ANSM, les CRPVs et les industriels dès octobre 2013.

Les sujets abordés à l'occasion de ces ateliers pourront concerner notamment :

- la mise en place de la pharmacovigilance des ATU et des RTU ;
- l'articulation CRPV/ANSM/Industriels dans la préparation des CTPV dans le cadre de la présentation des suivis nationaux et enquêtes de pharmacovigilance ;
- la méthode d'imputabilité ;
- le statut du laboratoire exploitant ;
- le responsable local de pharmacovigilance.

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance seront ensuite adoptées sur décision du Directeur Général de l'ANSM et ne feront plus l'objet d'un arrêté ministériel comme cela était le cas auparavant.

En attendant cette décision officielle, l'arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées en 2005, reste en vigueur.

6. Travailler à la sensibilisation de tous les acteurs de la pharmacovigilance et au rôle que chacun peut jouer dans ce domaine

L'ANSM et les entreprises partagent le constat de la méconnaissance de la pharmacovigilance notamment par les professionnels de la santé.

Les actions de communication réalisées par le Leem depuis quelques mois ont été les suivantes :

- Mise en ligne sur le site internet du Leem dès novembre 2011 d'un web documentaire sur la pharmacovigilance
- Contribution aux débats parlementaires « Comment améliorer la sécurité du médicament – Propositions du Leem » envoyée aux députés le 21 février 2013 par le Président du Leem et transmise à la DGS
- Visite d'un département de pharmacovigilance d'une entreprise par 10 blogueurs santé le 11 avril 2013
- Atelier presse sur la pharmacovigilance le 29 mai 2013 ayant donné lieu à des interviews et des articles notamment dans Paris Match du 20 juin 2013.

L'ANSM communique sur la pharmacovigilance via le bulletin des vigilances trimestriel et dont l'un des objectifs est d'expliquer l'importance des différentes sources des signaux (notification spontanée, registres, détection de signaux, pharmacovigilance européenne) mais aussi de valoriser les déclarations des professionnels de santé. D'autre part, l'ANSM sensibilise les sénateurs et députés membres de son Conseil d'Administration.

Parmi les projets de l'ANSM en matière de communication grand public a été cité notamment la création d'un compte twitter.

7. Tour de table-Questions diverses

- Pharmacoépidémiologie

Les industriels proposent de travailler à des modalités d'information précoce des entreprises et de partage des données lorsque l'ANSM aura accès aux bases de données du SNIIRAM ; l'ANSM souhaite avancer sur ce sujet et retient le point pour la prochaine réunion du GT3 avec la participation de M.Zureck.

- Data mining

Lors de la prochaine réunion, l'ANSM présentera ce qui est fait au niveau de la base nationale de pharmacovigilance et au niveau européen avec Eudravigilance ; un ou deux industriels présenteront ce qui est réalisé au sein de leur groupe.

- Etudes observationnelles

Le module VI des bonnes pratiques de pharmacovigilance est actuellement en cours de révision ; un échange entre l'ANSM et les industriels sur l'interprétation qu'il convient de donner aux modifications introduites est nécessaire.

La prochaine réunion du GT 3 a été programmée le 1^{er} octobre 2013 et sera confirmée par l'ANSM