

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM

Rapport annuel

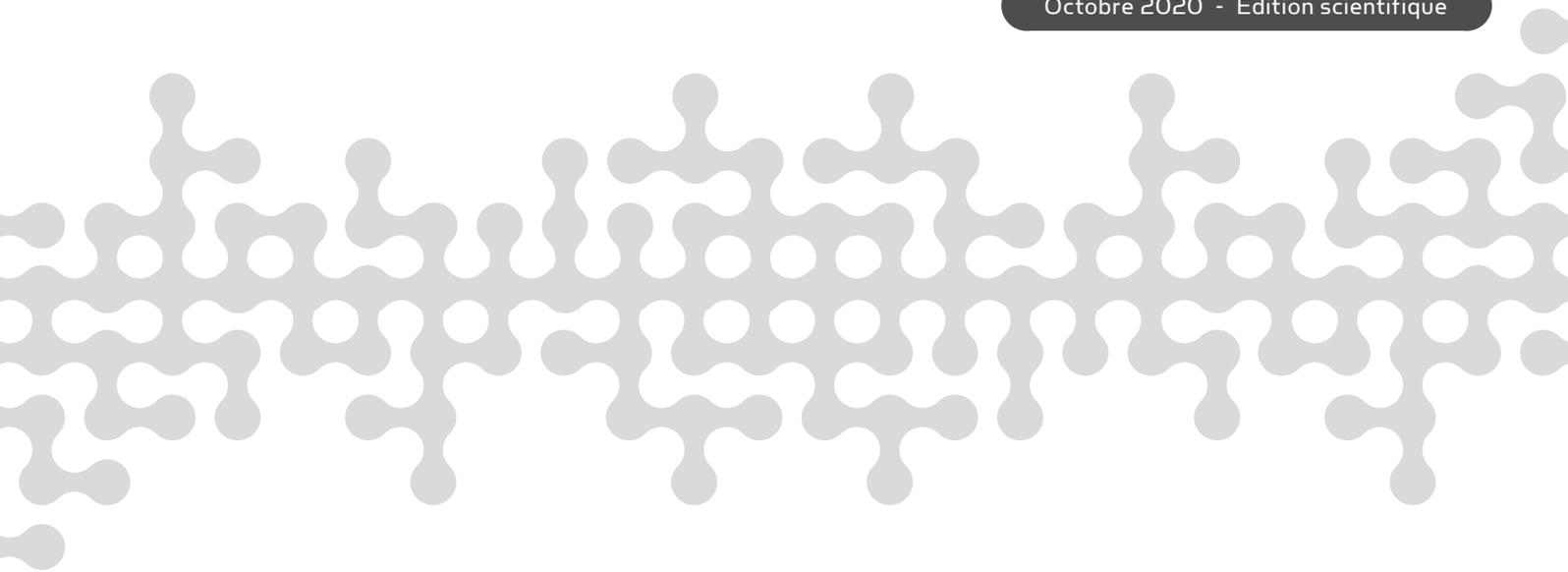
Octobre 2020 - Édition scientifique



Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM

Rapport annuel

Octobre 2020 - Édition scientifique



Rédaction : Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire
Jean-Pierre ORAND, Sylviane LAURENTIE, Gregory VERDIER, Flore DEMAY, Delphine BARBOT

SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES EN POST-AMM

Rapport annuel 2019

A/ Introduction

La réglementation relative au médicament vétérinaire est principalement une réglementation européenne. En France, l'Anses-ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire), au sein de l'Anses est l'autorité compétente en matière d'évaluation et de gestion du risque pour les médicaments vétérinaires. Ses missions, qui s'inscrivent dans un réseau européen, s'articulent autour de trois thématiques que sont : l'évaluation, l'autorisation et la surveillance. Elle a pour mission de veiller à la mise à disposition des prescripteurs et des détenteurs d'animaux de médicaments vétérinaires **sûrs, efficaces et de bonne qualité**. Afin de remplir cette mission, l'Anses-ANMV intervient à toutes les étapes du cycle des médicaments vétérinaires (cf figure 1).

Pour cela, elle évalue les dossiers nationaux ou européens de mise sur le marché de médicaments vétérinaires et participe à l'évaluation des dossiers européens sur les limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées animales. En amont de l'évaluation du dossier, elle peut intervenir dès la phase de réalisation des essais de médicaments en inspectant les laboratoires qui les mettent en place.

Elle autorise la mise sur le marché des médicaments, leurs essais cliniques, l'ouverture d'établissements pharmaceutiques (exploitant, distributeur en gros, fabricant, exportateur et / ou importateur de médicaments vétérinaires) Elle certifie l'exportation de médicaments vétérinaires.

Une fois le médicament commercialisé (mis sur le marché), elle surveille la survenue d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments vétérinaires et les problèmes de disponibilité sur le marché français. Elle contrôle la qualité à travers la réalisation d'analyses, l'évaluation des déclarations de défaut de qualité et la publicité des médicaments vétérinaires. L'agence assure également la surveillance du fonctionnement des établissements pharmaceutiques et d'autres structures vétérinaires industrielles.

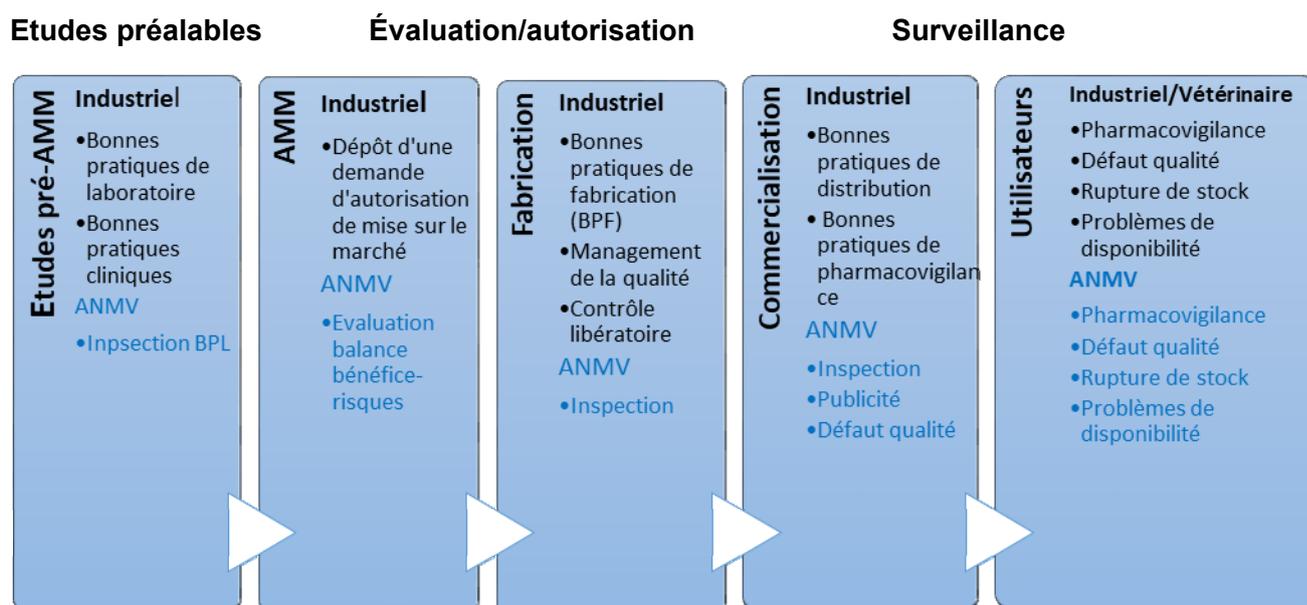


Figure 1 : Rôle de l'ANMV tout au long du cycle de vie du médicament vétérinaire

La surveillance des médicaments vétérinaires une fois leur autorisation délivrée consiste en :

- L'inspection des établissements pharmaceutiques et des autres structures vétérinaires relevant du périmètre d'inspection de l'Anses-ANMV afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments développés, fabriqués sur le territoire national (chapitre B) ;
- La surveillance du marché, comprenant la surveillance de la qualité des médicaments vétérinaires via l'expertise et la gestion des défauts de qualité, le contrôle analytique des médicaments vétérinaires, le contrôle de l'étiquetage et celui de la publicité (chapitre C);
- La surveillance des effets indésirables via la pharmacovigilance vétérinaire (chapitre D).

Le présent rapport fait part de l'ensemble des résultats liés à la surveillance des médicaments commercialisés en France pour l'année 2019.

B/ Les activités d'inspection

Au 31 décembre 2019, 506 établissements pharmaceutiques vétérinaires bénéficient d'une autorisation d'ouverture pour une ou plusieurs activités.

En plus de ces établissements autorisés, l'Anses-ANMV inspecte également des « structures » intervenant dans le développement ou la fabrication du médicament vétérinaire (installations et sites d'essai, établissements de radio-stérilisation, laboratoires de contrôle qualité) ainsi que des installations d'essai qui réalisent les essais de sécurité. Ces chiffres sont stables par rapport à 2018.

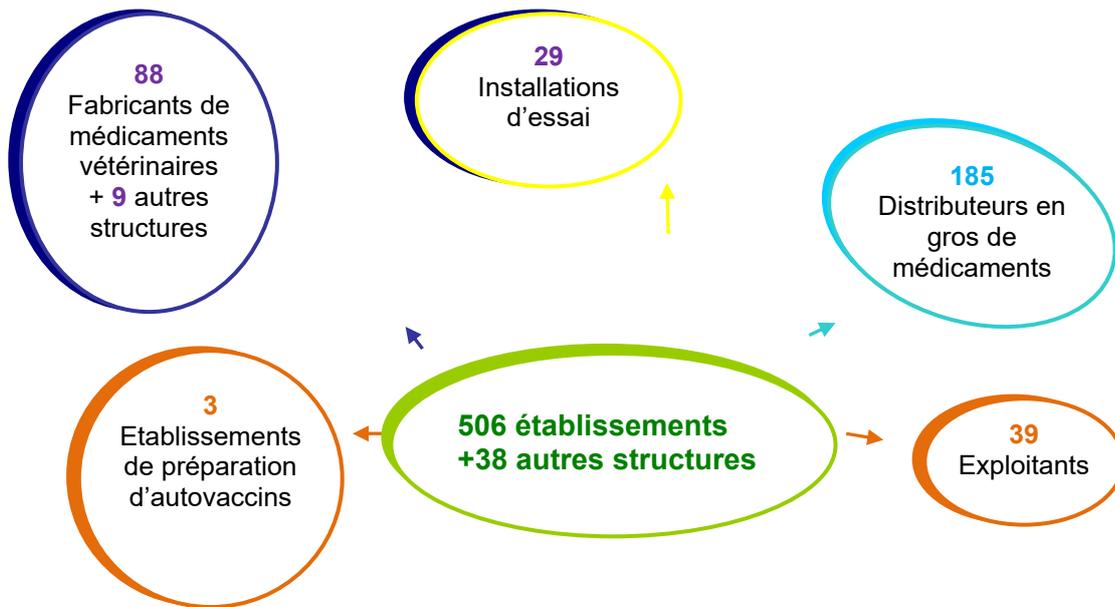


Figure 2 : Répartition des établissements pharmaceutiques vétérinaires autorisés en France et autres structures industrielles inspectées en 2019, selon leur activité principale.

Afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments vétérinaires, le dispositif de surveillance repose également sur l'inspection des établissements pharmaceutiques et autres structures vétérinaires par l'Anses-ANMV, afin de s'assurer du bon respect des bonnes pratiques inhérentes à leur activité et du maintien de leur certification tout au long du cycle du médicament.

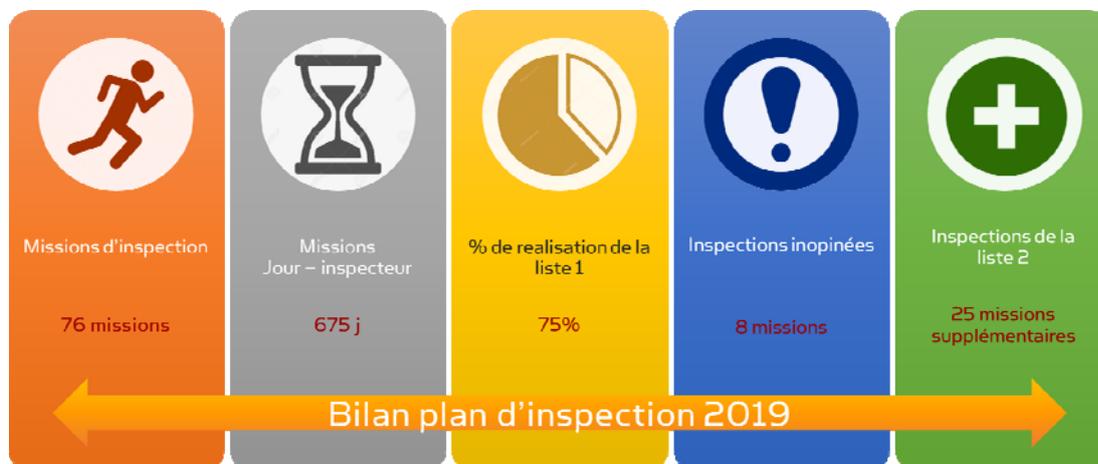


Figure 3 : Chiffres-clés de l'inspection en 2019

Le plan d'inspection annuel est basé sur une analyse de risque qui tient compte également des résultats des inspections précédentes. Ce plan définit une 1^{ère} liste d'établissements prioritaires mais également une liste d'établissements en priorité 2. 75% des établissements de la liste 1 ont été inspectés ; le reste correspond à des arrêts d'activités ou des reports de l'inspection sur l'année 2020 compte tenu d'événements contextuels (grève nationale, BREXIT, retards de travaux ou de démarrage d'activité, modification du programme d'inspection du commanditaire EMA, etc.). En contrepartie, 25 missions ont été réalisées sur la liste 2. Le plan intègre également des missions visant à satisfaire les demandes inopinées en matière d'inspection ou d'enquête urgente à caractère de sécurité sanitaire : 8 inspections ont été effectuées à ce titre en 2019. Enfin, 4 inspections ont été réalisées en pays-tiers à la demande de l'EMA (Agence européenne du médicament) ou de fabricants français.

Ce plan d'inspection annuel permet d'assurer le respect des périodicités réglementaires d'inspection, de maintenir à jour les validités des certifications délivrées pour les établissements pharmaceutiques vétérinaires. En 2019, le nombre d'établissements toutes catégories confondues ayant fait l'objet d'une inspection était de 76, contre 71 en 2018.



Figure 4 : Réalisation par domaine d'inspection en 2019

(BPF : bonnes pratiques de fabrication, BPD : bonnes pratiques de distribution, BPL : bonnes pratiques de laboratoire, BPPA : bonnes pratiques de préparation d'autovaccins, PhV : pharmacovigilance, EXP : exploitant, MED : mise en demeure)

Dans le cadre de la recherche et du développement de médicament vétérinaire, 29 établissements sont inscrits au programme « Installation d'essai ». Inscrites dans le plan d'inspection annuel, 11 inspections Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) ont été réalisées en 2019. À travers ces inspections, il s'agit de vérifier le suivi des bonnes pratiques pour la réalisation des essais en laboratoire. Ces essais permettent notamment de garantir la sécurité des médicaments vétérinaires ainsi testés.

Pour l'ensemble des établissements inspectés par les inspecteurs de l'Anses-ANMV en 2019, une mise en demeure a été adressée à un fabricant mais les mesures mises en place par cet établissement ont permis de régulariser la situation. Cet établissement fait l'objet d'une surveillance renforcée.

Le bilan 2019 en matière d'inspection montre des écarts chez les fabricants, principalement en ce qui concerne la validation (des procédés, du nettoyage et des équipements), le système qualité (gestion des déviations et actions préventives et correctives), la production (surveillance de l'environnement, document et contrôle en production) et le contrôle de la qualité (échantillonnage, test microbiologique, etc.). Chez les exploitants ainsi que chez les distributeurs en gros, les dispositifs de surveillance et

d'amélioration de la qualité (notamment la gestion de la chaîne du froid, la prise en charge et le suivi des non-conformités et réclamations, la gestion du risque qualité) restent un point de vigilance.

L'équipe d'inspection comprend actuellement 5 inspecteurs, tous vétérinaires de formation. Au cours de l'année 2019, la réalisation du plan d'inspection a permis de poursuivre la formation et l'habilitation des inspecteurs dans les différents domaines leur restant à valider (inspection BPF pour les produits immunologiques, inspection à l'international, BPL et inspection pharmacovigilance). En 2020, cette supervision sera poursuivie notamment pour un inspecteur récemment recruté afin de répondre aux demandes croissantes d'inspection tant au niveau national qu'international.

C/ Surveillance du marché

La surveillance du marché comprend la surveillance de la qualité des médicaments vétérinaires via l'expertise et la gestion des défauts de qualité, le contrôle analytique des médicaments vétérinaires, le contrôle de l'étiquetage et celui de la publicité. Sont également inclus dans cette thématique, la qualification juridique des produits et le suivi des ruptures.

C1 - Défauts de qualité

En 2019, sur les 94 défauts de qualité enregistrés, 26 ont donné lieu à des rappels de lot de médicaments, principalement au niveau du fabricant/dépositaire.

Au cours des quatre dernières années, à l'exception de l'année 2015, le nombre de défauts qualifiés qui ont donné lieu à des rappels de lot est globalement stable.

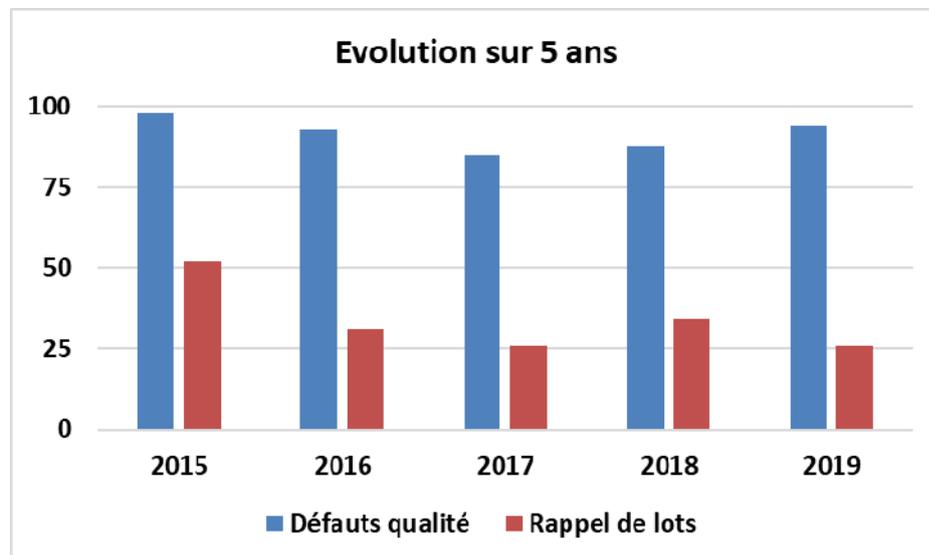


Figure 5 : Évolution des défauts de qualité et rappels de lot

Même si les vétérinaires/pharmaciens peuvent déclarer directement auprès de l'ANMV un défaut qualité, la quasi-totalité de ces déclarations provient de l'industriel concerné ou fait suite à une modification de RCP.

La première cause de déclaration de défauts de qualité en 2019 est la teneur en principe actif dans les études de stabilité (33%). Les non-conformités portant sur des spécifications physico-chimiques représentent la 2ème grande cause de défauts de qualité (23 %). La répartition des défauts de qualité est présentée dans la figure ci-après :

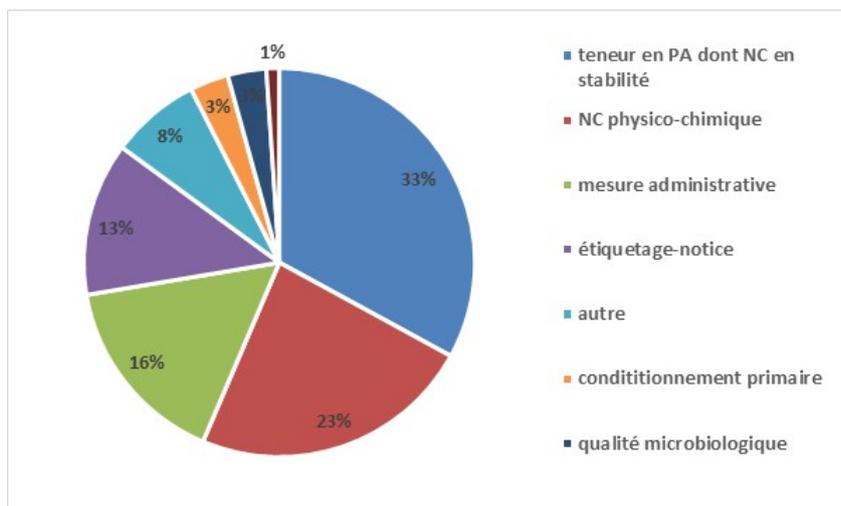


Figure 6 : Répartition des défauts de qualité suivis en 2019 par type de non-conformité (PA = principe actif ; NC= non conforme ; DQ = défaut de qualité)

Sur les 26 rappels de lots réalisés en 2019, 19 ont eu lieu au niveau fabricant-dépositaire, 4 au niveau distributeur en gros et 3 au niveau détaillant. Plus de la moitié de ces rappels de lot font suite à une modification du RCP (résumé des caractéristiques du produit) du médicament concerné.

C2 - Contrôle analytique de la qualité des médicaments vétérinaires

Le contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires consiste en un contrôle analytique des médicaments vétérinaires sélectionnés selon une programmation annuelle s'appuyant sur une cotation des risques.

Une grille de cotation des médicaments vétérinaires existe au niveau européen pour pouvoir classer les médicaments vétérinaires en termes de niveau de risque. Cette grille de cotation est en phase de test pour les médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée.

Au niveau de l'Anses-ANMV, l'outil a été décliné pour classer tous les médicaments vétérinaires commercialisés en France. Dans un premier temps, 6 paramètres ont été retenus pour évaluer le niveau de risque du médicament considéré. Les 6 critères de cotation retenus sont les suivants:

- La voie d'administration (voie parentérale ou oculaire) ;
- L'utilisation chronique (≥ 1 mois) ;
- La faible dose ou concentration (≤ 2 mg ou 2%) ;
- La formulation complexe (plus d'un principe actif ou « émulsion » ou « suspension ») ;
- La sensibilité du produit au niveau de la stabilité (péremption de 1 an ou moins ou conservation en dessous de 15°C) ;
- Les produit à destination des animaux de rente.

En plus de ces critères de cotation, le programme tient compte également des résultats des années précédentes ainsi que d'éventuelles demandes internes à l'ANMV. Les médicaments identifiés comme étant les plus à risque ont été intégrés en priorité au programme de contrôle annuel des médicaments vétérinaires par le laboratoire d'analyses de l'Anses-ANMV.

En 2019, 89 médicaments vétérinaires prélevés sur le marché national ont été analysés, représentant 352 analyses. Douze non-conformités aux spécifications de l'AMM ont été détectées soit 13,5% des médicaments du programme. La nature des non-conformités était essentiellement liée à la sécabilité, la remise en suspension et l'uniformité de masse sur des pâtes orales. Aucune non-conformité liée à la concentration en substance active n'a été identifiée.

Le taux de réalisation du programme annuel est de 99%.

Ce contrôle analytique est réalisé par le laboratoire de l'ANMV. Ce dernier fait également partie du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (réseau OMCL). En 2019, il a fait l'objet d'un audit par l'EDQM (Direction européenne de la qualité du médicament). Cet audit a permis de conclure à la conformité du laboratoire au référentiel ISO17025 ainsi qu'aux lignes directrices du réseau des OMCL et de démontrer la qualité du travail réalisé au sein du laboratoire de l'Anses-ANMV.

C3- Contrôle d'étiquetage

Les médicaments vétérinaires prélevés dans le cadre du programme de contrôle analytique font également l'objet d'un contrôle de leur étiquetage.

En plus des médicaments vétérinaires contrôlés au laboratoire, 57 contrôles ont été réalisés suite à des prélèvements spécifiques, pour le suivi des modifications mineures d'AMM, le suivi de non-conformité de 2018 et/ou à la demande du département AMM de l'Anses-ANMV. Ces étiquetages contrôlés se sont révélés conformes dans leur grande majorité. Seules 3 non-conformités d'étiquetage ont été détectées lors du contrôle sur les médicaments vétérinaires analysés au laboratoire, et aucune sur ceux prélevés sur site de distribution.

Ces résultats montrent que les laboratoires réalisent bien les modifications d'étiquetage dans les 6 mois qui suivent la notification de modification d'AMM.

C4 - Contrôle de la publicité

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires est réglementée par le Code de la Santé Publique¹. Elle ne peut concerner que des médicaments vétérinaires autorisés. La publicité auprès du public n'est autorisée que pour les médicaments non soumis à prescription. En fonction du type de médicament et/ou du destinataire, la publicité est soit soumise à dépôt préalable, soit à autorisation. Pour plus d'information, un guide des bonnes pratiques de publicité est disponible sur le site de l'Anses.

En 2019, 528 dépôts de publicité ont fait l'objet de 1 171 supports publicitaires à contrôler. Sur les 528 dépôts, 110 concernaient des publicités soumises à autorisation et 418 des publicités soumises à déclaration. Cette répartition est comparable aux données des années précédentes, les dépôts soumis à autorisation représentant entre 20 et 25 % des demandes.

Les publicités relevant d'une autorisation préalable concernent les antibiotiques, les médicaments soumis à un plan de gestion de risque, les médicaments dont les indications concernent les dangers sanitaires de 1^{ère} catégorie, les médicaments contenant des substances anabolisantes, anticatabolisantes ou β -agonistes et enfin les publicités destinées au public.

La grande majorité des dépôts soumis à autorisation concerne les médicaments destinés au grand-public (médicaments non soumis à prescription) et, parmi les médicaments relevant d'une prescription, les antibiotiques.

¹ CSP article R. 5141-82 et suivants

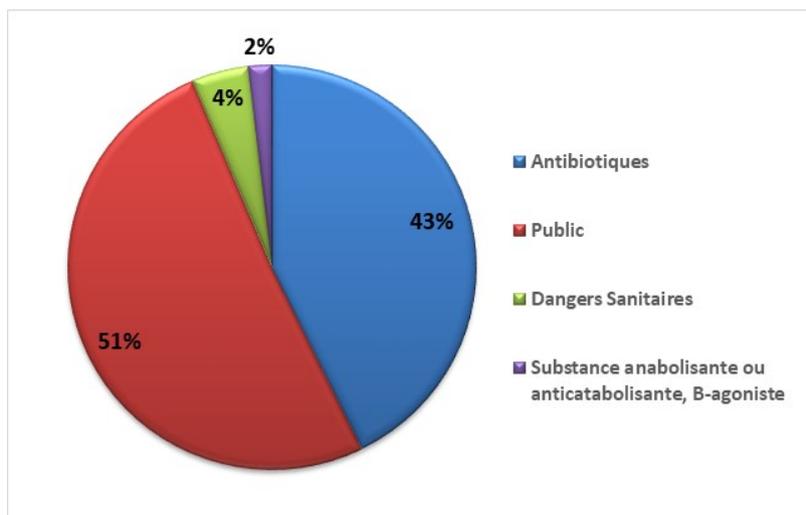


Figure 7 : Répartition des dépôts soumis à autorisation en 2019

C5 - Qualification des produits dits « frontières »

Lors de l'examen d'un dossier publicité ou à l'occasion de plaintes déposées auprès de l'Anses-ANMV, une activité de qualification des produits dits « frontières » est assurée par l'Anses-ANMV. Il s'agit de définir, compte tenu des présentations faites et des allégations revendiquées, si les produits en question relèvent du statut juridique du médicament vétérinaire ou non. Cela concerne, dans bon nombre de cas, les produits à la frontière avec les biocides ou les additifs alimentaires. Cette activité a été structurée au sein de l'Unité de surveillance du marché notamment au travers d'une grille générique d'évaluation.

En 2019, l'Anses-ANMV a reçu 120 demandes concernant environ 585 produits (soit une augmentation de 50% par rapport à l'année précédente).

Parmi les demandes, 21 étaient des signalements provenant de professionnels (industriels, vétérinaires, etc.), 68 provenaient d'autres entités de l'Anses ou de divers services de l'État. Le reste des demandes, soit 31 dossiers, étaient des demandes préalables d'avis réglementaire des industriels (avant mise sur le marché, importation ou exportation de leurs produits par exemple).

Suite à ces signalements, dans la majorité des cas, le simple rappel à la réglementation en vigueur suffit pour que les industriels se mettent en conformité avec celle-ci (retrait du produit du support promotionnel, modifications des allégations du produit...). Néanmoins, en 2019, 9 courriers de mise en demeure ont été rédigés, concernant un ou plusieurs produits.

Ces courriers de mise en demeure concernaient principalement deux thématiques. La première a trait à un secteur qui reste sensible depuis 2016 pour l'activité de qualification : la problématique des différents médicaments sans AMM proposés pour les abeilles. La deuxième est une nouvelle problématique : les produits à base de cannabidiol. Dans ce cadre, l'Anses-ANMV a rappelé via une « Brève » sur son site internet l'interdiction d'utilisation du cannabis et de ses produits dérivés à titre thérapeutique en médecine vétérinaire.

En 2019, aucune suspension de mise sur le marché de produits qualifiés de médicaments par présentation ou par fonction n'a été notifiée.

Enfin, une note de position sur la qualification juridique des produits frontières a été publiée sur le site internet de l'Anses en mai 2019 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-notedepositionqualificationdesproduitsfronti%c3%a8res.pdf>).

C6 - Gestion des ruptures – disponibilité des médicaments vétérinaires

Tout comme les défauts de qualité, les ruptures font l'objet de déclarations des industriels commercialisant les médicaments auprès de l'Anses-ANMV. À travers ces déclarations, l'enjeu est d'identifier le plus rapidement possible les ruptures avérées et leur impact pour les praticiens et propriétaires d'animaux, d'identifier de possibles alternatives et également de communiquer sur les ruptures critiques. En 2019, 68 cas de ruptures ont été déclarés. Leur répartition par type de médicament est présentée sur la figure ci-dessous :

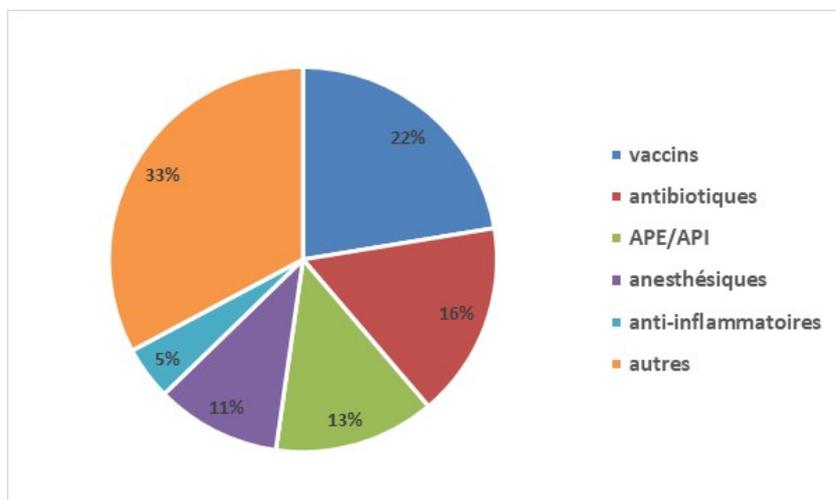


Figure 8 : Répartition des ruptures par type de médicament en 2019 (APE = antiparasitaire externe ; API = antiparasitaire interne)

La répartition est similaire aux années précédentes. Comme chaque année, les déclarations de rupture concernent principalement (près de 40%) les vaccins et les filières bovins-ovins-caprins (33%) et volailles-lapins (27%) restent parmi les plus concernées par ces ruptures.

Sur les ruptures critiques en 2019 (22 médicaments), des solutions ont été mises en place par l'Anses-ANMV dans la moitié des cas :

- Autorisation d'importation d'un médicament non autorisé en France ;
- Libération exceptionnelle de lot ;
- Prolongation de durée de vie d'un lot.

Une rupture est jugée critique lorsqu'elle est susceptible d'induire un risque pour la santé humaine, la santé et le bien-être des animaux. Depuis mai 2019, ces ruptures d'approvisionnement critiques sont publiées sur le site internet de l'Anses-ANMV. Cette information est disponible en consultant la page sur les ruptures d'approvisionnement. Celle-ci comporte un tableau récapitulatif des ruptures d'approvisionnement avérées critiques en cours. Des compléments d'information sont accessibles via un lien proposé dans le tableau pour chacun des médicaments. Cette action a été mise en place dans le cadre des bonnes pratiques pour la gestion des ruptures d'approvisionnement d'un médicament vétérinaire qui ont été mises en ligne fin 2018.

Au niveau de l'Agence européenne du médicament (EMA), l'Unité de surveillance du marché de l'Anses-ANMV participe à des groupes de travail sur les thématiques « Ruptures » et « Disponibilité ». Les travaux de ce groupe ont conduit à la publication en juillet 2019, sur le site de l'EMA, d'une ligne directrice destinée aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché afin de faciliter ces déclarations de rupture. En parallèle, les travaux de la *Task Force* EMA/HMA sur la disponibilité des médicaments humains et vétérinaires ont conduit à la mise en place du réseau de points de contact dans les agences des pays de l'Union européenne (SPOC), dont l'objectif est de faciliter l'information et la

coordination entre les différentes autorités. Pour plus d'informations, l'EMA a mis en ligne différents documents en lien avec cette thématique (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>)

D/ Pharmacovigilance

- D1 – Bilan 2019

- Évolution du nombre total de déclarations d'effets indésirables

4 605 déclarations de pharmacovigilance ont été rapportées à l'Anses-ANMV en 2019, ce qui représente une diminution de 3 % du nombre total de déclarations par rapport à 2018 (figure 9). Ces données correspondent au nombre de déclarations d'effets indésirables survenus chez l'animal ou l'Homme à la suite de l'administration/contact d'un médicament vétérinaire ou, dans le cadre de la « cascade », d'effets indésirables survenus chez l'animal à la suite de l'administration d'un médicament à usage humain.

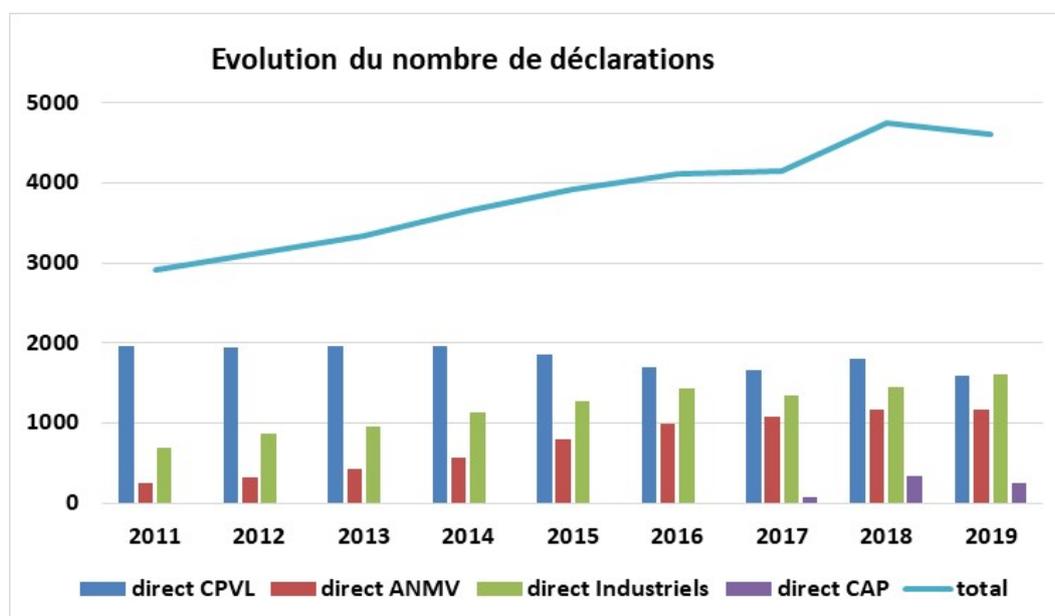


Figure 9 : Évolution du nombre de déclarations de 2011 à 2019 en fonction des circuits de déclaration
Direct ANMV : déclaration via le site de télédéclaration ; direct CPVL : déclaration auprès du CPVL par courrier/mail ou par téléphone ; direct industriels : déclaration auprès du titulaire de l'AMM ; direct CAP : déclaration de cas chez l'homme auprès des centres antipoison.

Une partie de la diminution du nombre total observée en 2019 est liée à un arrêt temporaire de la transmission des cas humains par les centres antipoison humains (CAP) sur les derniers mois de l'année 2019. Cet arrêt, lié à un changement d'outil informatique, a entraîné une diminution de 20 % du nombre des cas humains par rapport à 2018.

Chez les animaux, le nombre total de cas a également très légèrement diminué par rapport à 2018 (-1,5 %). Ce résultat varie toutefois en fonction du canal de transmission choisi par le déclarant initial : le nombre de déclarations transmises par les industriels a légèrement augmenté, le nombre de télédéclarations est resté stable et le nombre de déclarations transmises via le Centre de pharmacovigilance de Lyon (CPVL) a diminué.

Typologie des déclarations	
Effets indésirables chez l'animal	3589 (77,9 %)
Manque d'efficacité	697 (15,1 %)
Problème de résidus	5 (0,1 %)
Problèmes environnementaux	0 (0,0 %)
Effets indésirables chez l'Homme	314 (6,8 %)
Total	4605 (100%)

Figure 10 : Typologie des déclarations en 2019

Même si la typologie des déclarations reste globalement similaire à celle observée les années précédentes, avec une très grande majorité de déclarations qui concernent des effets indésirables au sens strict du terme chez l'animal (78 % du nombre total), les résultats 2019 confirment une tendance déjà identifiée ces dernières années, à savoir que le nombre de déclarations de suspicion de manque d'efficacité continue à augmenter (15 % en 2019 contre 8 à 10 % les années précédentes).

Le graphique ci-dessous montre l'évolution du nombre de déclarations de suspicion de manque d'efficacité. Entre 2011 et 2019, ce nombre a augmenté de 83 % et cette évolution s'est accentuée depuis 2017. À titre de comparaison, le nombre de déclarations qui concernent des effets indésirables au sens strict du terme chez l'animal a, entre 2011 et 2019, augmenté de 31 %.

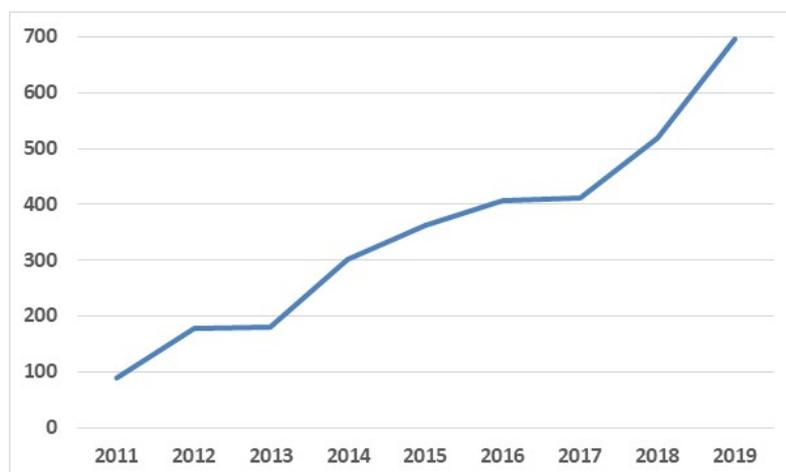


Figure 11: Évolution des déclarations de suspicion de manque d'efficacité

Cette évolution concerne la plupart des espèces. Pour les trois principales espèces que sont les chiens, les bovins et les chats, 230, 170 et 105 cas de suspicion de manque d'efficacité ont été respectivement enregistrés en 2019. La grande majorité de ces déclarations concerne des vaccins (68 %) et les antiparasitaires (23 %).

Cette augmentation des déclarations témoigne probablement d'une meilleure sensibilisation des vétérinaires et des éleveurs à ce volet de la pharmacovigilance, du fait des actions de formation et de communication mises en place ces dernières années.

A titre d'exemples, les effets indésirables des vaccins (y compris les suspicions de manque d'efficacité) ont fait l'objet d'études spécifiques qui ont été publiées dans des revues professionnelles vétérinaires (cf paragraphe D2 ci-après).

- Les déclarations par espèce et par classe thérapeutique

Une déclaration pouvant concerner plusieurs médicaments, un total de 5 543 médicaments a été impliqué dans les 4 605 déclarations.

Comme le montre le graphique ci-après, les carnivores domestiques sont toujours concernés par plus de 80 % des déclarations concernant des animaux.

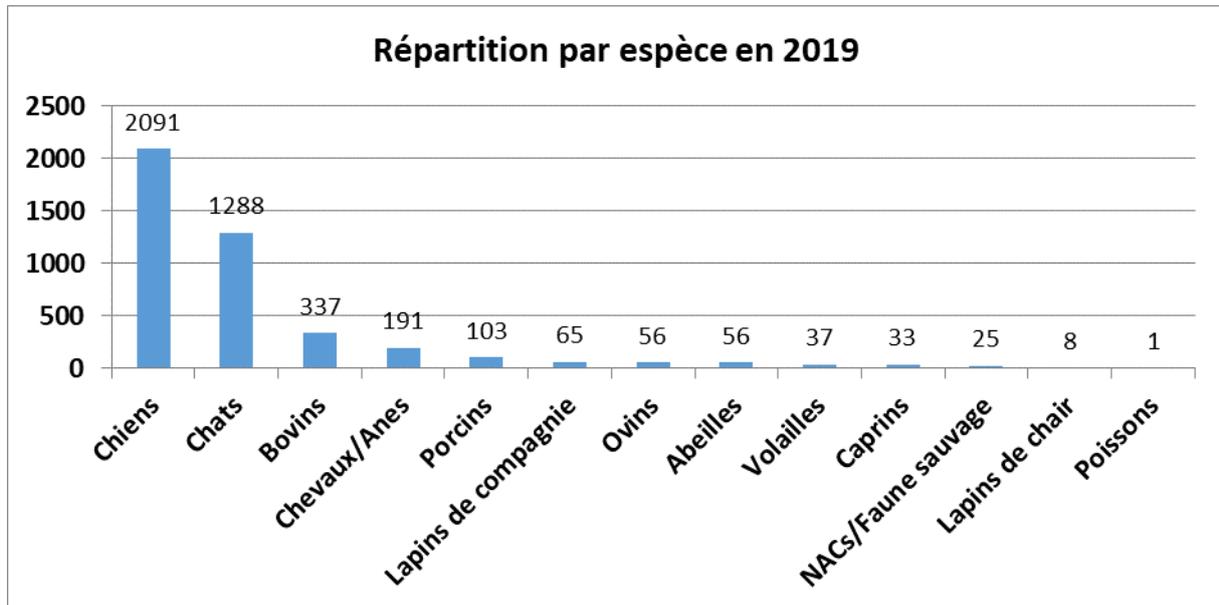


Figure 12 : Répartition par espèce en 2019

Les vaccins demeurent les principaux produits incriminés dans un événement indésirable chez la plupart des espèces sauf chez les chats et les abeilles pour lesquels ce sont les antiparasitaires externes qui sont le plus cités.

La figure ci-dessous montre la répartition des déclarations par classe thérapeutique. Afin d'améliorer la lisibilité de ce schéma seules les classes thérapeutiques citées dans plus de 2 % des déclarations ont été retenues. La totalité des classes thérapeutiques par espèce est présentée dans la figure 14.

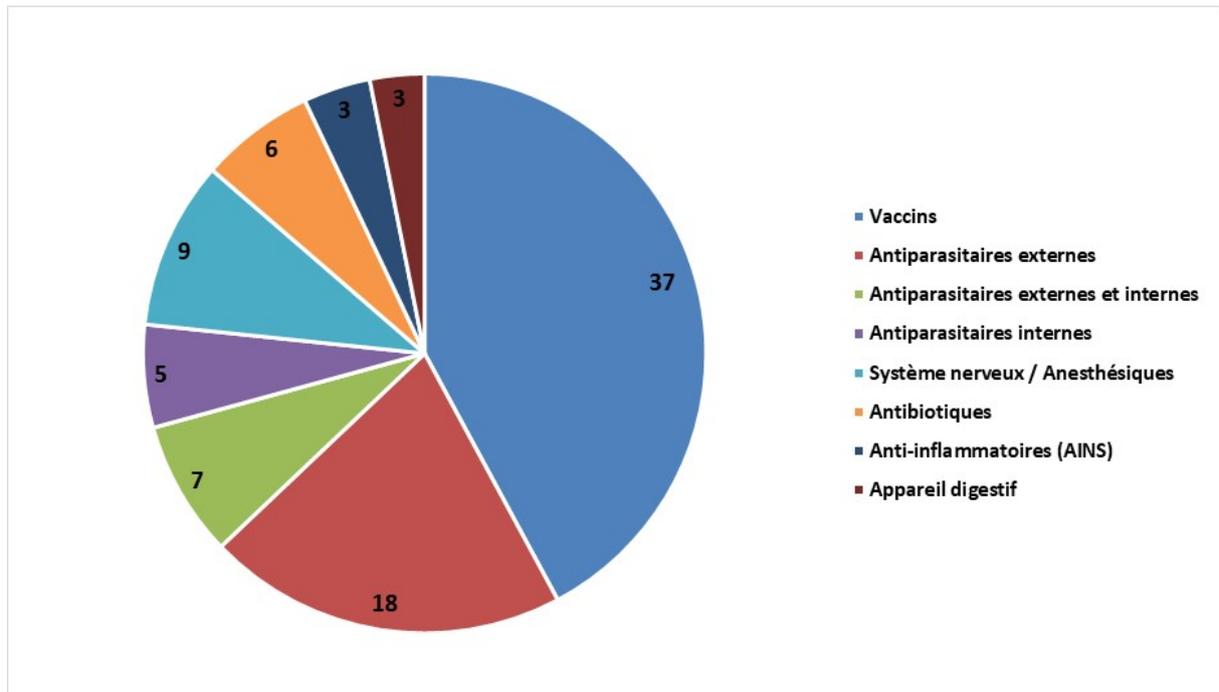


Figure 13 : Répartition globale en pourcentage des déclarations pour les classes thérapeutiques les plus fréquemment citées (> 2 %)

Figure 14 : Répartition par classe thérapeutique du nombre de déclarations selon les espèces en 2019

	Chiens	Chats	Bovins	Chevaux / Anes	Porcins	Lapins de compagnie	Ovins	Abeilles	Volailles	Caprins	Lapins de chair	Poissons	NACs / Faune sauvage	Total général
Vaccins	1076	341	232	158	129	48	25	0	40	11	8	1	3	2072
Antiparasitaires externes	523	409	9	4	1	10	0	56	0	1	0	0	5	1018
Antiparasitaires externes et internes	110	205	22	12	0	6	18	0	0	12	0	0	1	386
Antiparasitaires internes	141	97	24	4	7	0	9	0	1	7	0	0	2	292
Système nerveux / Anesthésiques	258	161	19	19	1	9	4	0	0	0	0	0	7	478
Antibiotiques	144	89	55	18	4	2	0	0	6	4	0	0	3	325
Anti-inflammatoires (AINS)	120	42	11	11	3	1	0	0	0	0	0	0	2	190
Appareil digestif	80	40	29	1	0	1	2	0	0	0	0	0	1	154
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	51	31	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	86
Hormones	81	45	1	3	0	1	0	0	0	2	0	0	3	136
Appareil génital et reproduction	80	17	9	2	0	0	9	0	0	0	0	0	1	118
Médicaments oculaires et auriculaires	44	31	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76
Dermatologie	82	25	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	109
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	14	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29
Sang et organes hématopoïétiques	4	3	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14
Système respiratoire	7	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
Autres	32	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	52
Total général	2847	1570	422	235	145	80	67	56	47	37	8	1	28	5543

* La catégorie de médicaments « Autres » comprend les produits de sensibilisation, l'homéopathie et les médicaments à usage humain.

- Les modifications d'AMM

Grâce aux déclarations et à leur exploitation dans le cadre de la pharmacovigilance, que ce soit au niveau national ou européen, les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) sont complétés pour tenir compte des nouvelles informations ainsi obtenues. Ces modifications ont concerné 77 médicaments en 2019 contre 71 en 2018. Cette évaluation des données de pharmacovigilance a permis principalement de compléter la rubrique « effets indésirables » du RCP en ajoutant de nouveaux signes cliniques ou en modifiant leur incidence d'apparition, mais ces données ont également permis d'ajouter des mises en gardes / contre-indications et précautions d'emploi.

Ces modifications sont portées à la connaissance de tous via la « Lettre d'information mensuelle sur les médicaments vétérinaires » de l'Anses-ANMV publiée sur le site de l'Anses.

D2 – Détection de signal

L'objectif de la pharmacovigilance est de détecter le plus rapidement possible tout nouveau signal, qu'il s'agisse d'un effet indésirable inattendu, ou bien attendu mais dont la fréquence ou la gravité est inattendue, et de prendre ensuite les mesures adéquates de gestion. Ces mesures peuvent aller d'une modification du résumé des caractéristiques du produit (ajout d'une précaution d'emploi, changement de la rubrique « effets indésirables », ...) au retrait de l'autorisation de mise sur le marché, ou encore à une communication pour alerter les vétérinaires et/ou les propriétaires/éleveurs.

La détection de signal facilite la détection précoce de problèmes de sécurité potentiels (événements indésirables, interactions entre produits...) en mettant en évidence des fréquences « plus élevées que prévues » d'associations entre médicaments et événements sans les données d'exposition.

Cette détection de signal est réalisée via plusieurs approches qui sont complémentaires :

- Une surveillance observationnelle réalisée lors de l'évaluation de chaque déclaration ;
- Une analyse de tendances qui permet de comparer des données rapportées entre différentes périodes de temps ;
- Un calcul d'indicateurs statistiques.

Les deux premières approches qui sont traditionnellement utilisées par l'Anses-ANMV ont été complétées par la mise en place d'une détection de signal basée sur la méthode statistique du PRR (*Proportional Reporting Ratio*). Cette méthode permet de comparer la proportion d'une réaction (signe clinique / syndrome) liée à un médicament à la proportion de la même réaction mais avec tous les autres médicaments confondus de la base de données, dans un tableau de contingence 2x2 (méthode de représentation de données issues d'un comptage permettant d'estimer la dépendance entre deux caractères), stratifié par espèce.

Cette méthode est très sensible et génère de nombreux faux-positifs. Elle est également très dépendante du nombre de déclarations enregistrées et de la qualité des données. En conséquence, les signaux ainsi détectés statistiquement doivent ensuite faire l'objet d'une analyse clinique individuelle afin d'être ou non validés.

Cette détection de signal sans a priori est réalisée tous les 2 mois et est appliquée aux déclarations enregistrées en France par l'Anses-ANMV sur la période d'étude. Elle complète le

dispositif d'analyse déjà en vigueur et a d'ores et déjà permis l'identification de signaux qui ont été à l'origine de modifications de RCP.

D3 – Travaux réalisés autour de la communication en pharmacovigilance vétérinaire

L'Anses-ANMV communique régulièrement sur différentes thématiques dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance. Les sujets abordés comprennent une synthèse des déclarations enregistrées, en lien avec un médicament spécifique, une classe thérapeutique et/ou une espèce donnée, mais également des notes de position afin de faciliter les déclarations et d'en améliorer la qualité.

Ces informations sont diffusées via différents supports, tels que le site de l'Anses, la Newsletter du Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires, la presse professionnelle, les congrès. De plus, l'Anses-ANMV favorise la conduite de travaux de recherche et de thèses dans le domaine de la pharmacovigilance vétérinaire en mettant à disposition les données de la base nationale de pharmacovigilance.

Parmi les articles publiés sur la pharmacovigilance en 2019, on peut citer un dossier sur la néphrotoxicité médicamenteuse chez les carnivores domestiques (Le point vétérinaire – Juin 2019) :

- Étude rétrospective des cas de pharmacovigilance déclarés chez le chien et le chat : néphrotoxicité des médicaments
- Prévention et prise en charge des effets indésirables rénaux chez le chien et le chat.

Un rappel des précautions à prendre lors de l'utilisation de médicaments à base d'altrenogest a également été publié sur le site de l'Anses (<https://www.anses.fr/fr/content/regumate-equin-un-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire-pour-les-chevaux-%C3%A0-utiliser-avec-pr%C3%A9caution>) puis repris dans des revues spécialisées des filières équine et porcine.

Publication mensuelle de cas cliniques

La publication mensuelle dans la Dépêche Vétérinaire, démarrée mi-2018, d'études de cas individuels d'événements indésirables déclarés à l'Anses-ANMV s'est poursuivie tout le long de 2019.

L'objectif est d'améliorer la compréhension du travail d'analyse réalisé sur chaque déclaration par les experts vétérinaires de l'Anses-ANMV et du CPVL.

Les cas cliniques sont sélectionnés sur la base de leur intérêt potentiel pour la profession vétérinaire. La description de chaque cas clinique est suivie par l'analyse du pharmacovigilant sur l'éventuelle relation entre le(s) médicament(s) administré(s) et le(s) signe(s) clinique(s) observé(s) ultérieurement ainsi que sur la note d'imputabilité qui en découle.

Publication de bilans sur les effets indésirables des vaccins

Les effets indésirables des vaccins (y compris les suspicions de manque d'efficacité) chez le chien et le cheval ont fait l'objet d'études spécifiques en 2019 qui ont été publiées dans des revues professionnelles vétérinaires. Un bilan des effets indésirables des vaccins chez le chat a fait l'objet d'une thèse vétérinaire. Des dossiers complets sur la vaccination ont ainsi été publiés respectivement dans la revue « *Le Point vétérinaire* » chez le chat (mars 2020) et dans la revue *Pratique Vétérinaire Équine* chez le cheval (avril 2020). Chacun de ces dossiers comporte une analyse des effets indésirables enregistrés par l'Anses-ANMV, des recommandations de bonnes pratiques ainsi qu'un état des lieux des vaccins disponibles.

Une communication directe vers les éleveurs

Même si les vétérinaires, qui sont à l'origine de plus de 90 % des déclarations, sont pour l'Anses-ANMV la cible prioritaire en matière de promotion de la pharmacovigilance, les données de pharmacovigilance sont également utilisées pour sensibiliser les éleveurs sur l'importance d'une bonne utilisation des médicaments. C'est ainsi qu'à partir de cas individuels d'effets indésirables survenus chez des ovins ou des caprins, des articles ont rappelé aux éleveurs de ces filières l'importance de bonnes pratiques d'injection².

Les actions de promotion de la pharmacovigilance ne se limitent pas à la publication de différents articles. L'Anses-ANMV est ainsi régulièrement présente dans différents congrès professionnels comme aux Journées Nationales des GTV (Groupements techniques vétérinaires) ainsi qu'aux congrès annuels de l'AFVAC (Association française des vétérinaires pour animaux de compagnie) et de l'AVEF (Association vétérinaire équine française).

En octobre 2019, l'Anses-ANMV a organisé pour la seconde fois une journée de rencontres avec 100 personnes représentant l'ensemble de ses parties prenantes de la chaîne du médicament vétérinaire : industriels de la pharmacie vétérinaire, distributeurs en gros, vétérinaires, éleveurs et représentants de l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale). Un des ateliers organisé dans le cadre de la journée était spécifiquement consacré à la pharmacovigilance : « Les 20 ans de la pharmacovigilance, quelles attentes et quelle vision pour la pharmacovigilance vétérinaire ? ». Cet atelier, très dynamique, a permis à chaque partie prenante d'échanger et de dégager des pistes de travail qui seront reprises dans le programme de travail de l'Anses-ANMV, avec en particulier un objectif d'amélioration de la visibilité des actions de communication réalisées.

Enfin, l'EMA a mis à disposition du public un certain nombre d'informations en lien avec les événements indésirables des médicaments vétérinaires enregistrés dans la base européenne Eudravigilance (<http://www.adrreports.eu/vet/en/index.html>). Les données sont publiées sans tenir compte d'un éventuel lien de cause à effet entre un médicament et le/les signe(s) clinique(s) observé(s) ni du nombre d'animaux exposés et ne permettent donc pas de pouvoir conclure sur un éventuel risque lié à un médicament en particulier.

Pour le moment, les recherches peuvent être réalisées à la fois à partir du nom d'un médicament ou d'une substance active pour les AMM centralisées et uniquement sur une substance active pour les AMM nationales. Des statistiques en termes de répartition géographique, d'espèce, de race, de type de réaction ainsi que les données individuelles des déclarations concernées sont ainsi accessibles au public.

E/ Perspectives 2020

Le règlement européen relatif aux médicaments vétérinaires prévoit de nombreux actes délégués et actes d'exécution. Afin de préparer ces actes secondaires, la Commission européenne a notamment mandaté l'EMA pour des avis scientifiques et techniques. Les experts de l'Anses-ANMV se sont fortement mobilisés dans ces groupes avec notamment plusieurs présidences et co-présidences. Le travail de ces derniers va être réalisé dans des calendriers contraints avec notamment des avis sur la pharmacovigilance qui ont été finalisés pour mai 2020 et des avis sur les bonnes pratiques de distribution (produits finis comme principes actifs) pour juin 2020.

² Mieux utiliser les médicaments avec la pharmacovigilance – Pâtre N°664-Mai 2019 et La Chèvre N°352-Mai/Juin 2019

En parallèle, l'Anses-ANMV est également impliquée dans les travaux en lien avec les outils informatiques à développer, que ce soit pour la base de données sur les médicaments vétérinaires ou pour la révision de la base de pharmacovigilance.

Toujours au niveau européen, l'Anses-ANMV participe également pleinement à la poursuite du processus de mise en œuvre de l'accord de reconnaissance mutuelle (ARM) entre l'Union européenne et les États-Unis pour les inspections des sites de fabrication des médicaments vétérinaires chimiques (hors ectoparasitocides) sur leurs territoires respectifs.

F/ CONCLUSION

Dans le cadre des activités de surveillance post AMM, 76 inspections dans des établissements ont été réalisées par l'Anses-ANMV, représentant près de 700 jours d'inspection, les notifications de défaut qualité, globalement stable ces dernières années, ont donné lieu dans 25% des cas à des rappels de lots et les contrôles analytiques des médicaments ont révélé 13% de non-conformité. Les ruptures de stock concernent principalement les antibiotiques et les vaccins, impactant essentiellement les filières bovins-ovins-caprins ainsi que la filière volaille. L'Anses ANMV est très impliquée dans la gestion de ces ruptures, identifiant des alternatives lorsque cela concerne des médicaments critiques et depuis 2019 l'information sur ces ruptures d'approvisionnement critique est disponible sur le site de l'agence. En termes de pharmacovigilance, l'augmentation des déclarations depuis 2011 n'a pas été observée en 2019, notamment en raison d'un artefact ; en revanche les déclarations de suspicion de manque d'efficacité ont augmenté de 83% entre 2011 et 2019. L'agence poursuit ses actions de communication auprès des professionnels pour promouvoir la pharmacovigilance des médicaments vétérinaires.

Les chiffres 2019 du post AMM

675 jours d'inspection – 76 structures inspectées
94 déclarations de défaut qualité
26 rappels de lot
89 médicaments contrôlés analytiquement
68 ruptures déclarées dont 22 critiques
1171 supports publicitaires déposés
120 demandes de qualification (585 produits)
4605 déclarations d'effets indésirables

D'autre part, afin de répondre aux nouveaux défis auxquels l'agence est confrontée et de rééquilibrer les différents départements métiers, l'Anses-ANMV a mis en œuvre une réorganisation de sa structure autour de trois départements « métier » et trois missions :

- Un département Évaluation scientifique, un département Décisions administratives et un département Inspection, surveillance et pharmacovigilance;
- Une mission des Affaires européennes et internationales, une mission des Affaires réglementaires et sujets transverses et une mission Antibiorésistance.

Cette nouvelle organisation permettra de mettre en avant une meilleure séparation de l'évaluation et de la gestion du risque à l'image de ce qui existe pour les autres produits réglementés de l'Anses et de regrouper au sein d'un même département l'ensemble des missions de surveillance post-AMM des médicaments.

Les principales perspectives 2020 dans le domaine de la surveillance des médicaments vétérinaires s'inscrivent dans le programme général d'activités de l'Anses-ANMV et concernent notamment deux thématiques.

Le premier sujet concerne le positionnement européen de l'agence avec, comme évoqué dans le paragraphe précédent, les travaux à conduire dans le cadre de la révision de la législation européenne dans le domaine des médicaments vétérinaires.

Le deuxième axe prioritaire concerne la communication qui est un élément clef de réussite et de reconnaissance des travaux de l'Anses-ANMV. Dans ce cadre, les actions de l'Anses-ANMV s'articulent autour de plusieurs thématiques : le maintien de publications dans les revues spécialisées, l'amélioration de l'information disponible sur le site internet, une présence de l'Anses-ANMV plus importante et plus visible dans les congrès, salons et séminaires.

Ce 5^{ème} rapport annuel sur les activités de surveillance des médicaments en post-AMM montre que les résultats quantitatifs de cette activité sont assez constants d'une année sur l'autre. Ces activités de surveillance, assurées par l'ANMV tout au long du cycle du médicament contribuent à améliorer la sécurité des médicaments vétérinaires



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)