

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Anthony Bustamente

Présentée et soutenue publiquement le 14 novembre 2014

Tenue à jour de l'information produit, un challenge réglementaire en France

Président :

M. Gaël GRIMANDI, PU-PH, Pharmacie Galénique

Membres du jury :

M. Jean-Michel ROBERT, PH, Chimie Thérapeutique ; Directeur de thèse

Mme Nicole BARBÉ, Responsable Affaires Réglementaires, Janssen ; Co-encadrant

REMERCIEMENTS

à **Nicole Barbé**, pour sa confiance et sa disponibilité, pour toutes les connaissances qu'elle m'a apportées au cours de cette année d'apprentissage au sein de Janssen et pour son aide précieuse dans la relecture de cette thèse

à **Monsieur Robert**, pour me faire l'honneur d'être le Directeur de ma thèse et pour l'ensemble de ses conseils lors de mes études à la Faculté de Pharmacie de Nantes

à **Monsieur Grimandi**, pour me faire l'honneur d'être Président du jury et pour m'avoir encouragé à m'orienter vers les Affaires Réglementaires

à **Alice Jipé**, pour m'avoir épaulé sans relâche durant toutes ces années, et notamment cette dernière année qui a été intensive

à **l'ensemble de mes acolytes pharma**, pour leur bonne humeur et leur amitié durant ces 6 années d'études

à **l'ensemble de mes amis**, pour avoir été toujours présent et ce même malgré la distance

à **mes parents**, pour avoir cru en moi

NOTE DE CONFIDENTIALITÉ

Ce document comporte des informations internes à l'entreprise Janssen. A ce titre, sa consultation par d'autres personnes que le jury est soumise à une autorisation préalable.

SOMMAIRE

1.	ABBREVIATIONS	5
2.	INTRODUCTION	6
3.	COMMENT TENIR A JOUR L'INFORMATION PRODUIT ?	7
3.1	Environnement réglementaire	7
3.2	Le circuit de mise à jour de l'information	10
3.3	Eléments déclencheurs	15
3.3.1	Mise à jour de la Company Core Data Sheet (CCDS)	15
3.3.2	Periodic Safety Update Report Worksharing (PSUR-WS)	16
3.3.3	Tests de lisibilité des notices	17
3.3.4	Recommandations du PRAC	19
3.3.4.1	Qu'est-ce que le PRAC ?	19
3.3.4.2	Qu'est-ce qu'un signal de sécurité ?	21
3.3.4.3	Bases réglementaires	21
3.3.4.4	Quel type de variation pour implémenter les recommandations du PRAC ?	22
3.3.5	Thesaurus des interactions de l'ANSM	23
3.3.5.1	Qu'est-ce que le Thesaurus ?	23
3.3.5.2	Classification des interactions selon le Thesaurus	23
3.3.5.3	Comment utiliser le Thesaurus ?	24
3.3.5.4	Point de vue réglementaire	25
3.3.6	Erreurs médicamenteuses	26
4.	CAS PRATIQUE SUR DUROGESIC	29
4.1	Principales caractéristiques de DUROGESIC	29
4.1.1	Indications et modalités d'administration	30
4.1.2	Conditions particulières de délivrance et d'élimination	30
4.1.3	AMM	31
4.1.4	La présence des génériques	31
4.2	Une information produit non actualisée	34
4.3	DUROGESIC et le risque d'exposition accidentelle	39
4.3.1	Contexte	39
4.3.1.1	Contexte aux Etats-Unis	39
4.3.1.2	Décision du laboratoire	40
4.3.2	Le PRAC et l'évaluation du risque d'exposition accidentelle	41

4.3.2.1	Réunion PRAC de décembre 2013	42
4.3.2.2	Réunion PRAC d'avril 2014	43
4.3.3	Communications aux professionnels de santé	45
4.3.3.1	Qu'est-ce que la DHPC ?	45
4.3.3.2	Les étapes de la procédure d'envoi d'une DHPC mutualisée	47
4.3.4	Dépôt de la variation/demande de modification d'information	50
4.3.4.1	Recommandations pour l'information produit	50
4.3.4.2	Évaluation de la variation implémentant les recommandations du PRAC	53
4.3.5	Vers un arbitrage, article 30.....	56
4.3.6	Conclusion du cas pratique	57
5.	LES PROBLEMATIQUES EN FRANCE VIS-A-VIS DE LA TENUE A JOUR DE L'INFORMATION PRODUIT	58
5.1	État des lieux	58
5.2	Solutions	63
5.2.1	Engagement de notification du « J0 »	63
5.2.2	Propositions pour les DMI en souffrance.....	63
5.2.3	Amélioration des processus internes du laboratoire.....	65
6.	CONCLUSION	66
7.	TABLES DES ILLUSTRATIONS	68
7.1	Table des figures	68
7.2	Table des tableaux	68
8.	BIBLIOGRAPHIE.....	68
9.	LISTE DES ANNEXES.....	75

1. ABBREVIATIONS

AC	Articles de conditionnement
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BAT	Bon à tirer
CCDS	Company Core Date Sheet
CCSI	Company Core Safety Information
CE	Commission européenne
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
CPPI	Core Patient Package Insert
CRPV	Centre régional de Pharmacovigilance
CSP	Core Safety Profile
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
DMI	Demande de modification(s) de l'information
EMA	European Medicines Agency
GEMME	Générique même médicament
LAPD	Logiciels d'aide à la prescription et à la délivrance
LEEM	Les entreprises du médicament
PASS	Post-Authorisation Safety Studies
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PGR	Plan de gestion des risques
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
UE	Union européenne
WS	Worksharing

2. INTRODUCTION

La tenue à jour de l'information produit est au cœur du métier des Affaires Réglementaires de l'industrie du médicament. On entend par information produit - de l'anglais, *Product information* - l'ensemble des annexes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à savoir, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) – annexe I –, l'étiquetage – annexe IIIa – et la notice d'information –annexe IIIb –. L'information produit est validée par les autorités de santé au moment de l'octroi de l'AMM. Elle est régulièrement mise à jour pendant toute la durée de vie du médicament selon l'évolution des connaissances scientifiques et la collection de données post-AMM relatives à la sécurité d'emploi du médicament.

Cette obligation d'actualisation de l'information produit par le titulaire d'AMM est écrite dans la législation française à l'article R.5121-37-1 du code de la santé publique récemment modifié par l'article 1 du décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance (1). Cet article énonce notamment que « [...] Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les informations sur le médicament ou le produit soient mises à jour d'après les connaissances scientifiques actuelles, y compris les conclusions des évaluations et les recommandations rendues publiques par l'intermédiaire du portail Web européen sur les médicaments, institué par l'article 26 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004. Le titulaire informe le directeur général de l'agence et l'Agence européenne des médicaments lorsque des risques nouveaux, des changements de risques existants ou des modifications du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament ou au produit sont constatés. [...] Il est responsable de l'exactitude et de la sincérité des documents fournis à l'agence dans ce cadre. » (2)

Cette thèse a pour objectif de répondre à la problématique suivante : En quoi la tenue à jour de l'information produit d'un médicament dit « mature » constitue-t-elle un challenge réglementaire en France ? D'un point de vue réglementaire, la mise à jour des annexes de l'AMM et par conséquent des éléments d'information diffusés aux professionnels de santé et au patient génère beaucoup d'activités pour le service Affaires Réglementaires. Nous aborderons dans un premier temps les procédures réglementaires qui peuvent aboutir à la mise à jour de l'information produit. Puis, nous soulignerons la complexité de ces procédures en prenant l'exemple de DUROGESIC, dispositif transdermique, spécialité dont j'ai eu la charge durant mon apprentissage au sein du laboratoire Janssen. Enfin, la dernière partie s'attachera aux diverses problématiques rencontrées pour tenir à jour l'information produit et nous détaillerons les solutions envisagées conjointement par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le syndicat 'Les entreprises du médicament' (LEEM).

3. COMMENT TENIR A JOUR L'INFORMATION PRODUIT ?

3.1 Environnement réglementaire

Une fois l'AMM obtenue pour une spécialité, le titulaire d'AMM, en accord avec l'article 16.3 du règlement (CE) n°726/2004 (3) et l'article 23.3 de la directive 2001/83/CE (4), doit mettre à jour les informations en lien avec le dossier d'enregistrement du produit afin de refléter les connaissances scientifiques actuelles et l'évolution des techniques.

La mise à jour de ces informations se fait par l'intermédiaire de variations du dossier d'AMM. C'est le règlement européen n° 1234/2008 de novembre 2008 (5) qui pose le cadre réglementaire de l'évaluation des modifications d'AMM dans l'ensemble des Etats membres de l'Union européenne (UE). Ce texte a été récemment modifié par le règlement (UE) n°712/2012 de la commission (6) publié le 3 août 2012 afin d'étendre le premier règlement aux AMM purement nationales depuis le 4 août 2013. Le règlement n° 1234/2008 (5) ainsi modifié concerne l'ensemble des modifications apportées aux AMM en excluant les changements d'exploitant de l'AMM en France, les changements de titulaire d'AMM ainsi que tout changement de l'étiquetage et/ou de la notice sans impact sur le RCP. Ce dernier type de modification est encadré par le groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh pour *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*) et suit la procédure article 61(3) de la directive 2001/83/CE (4). (7)

Par ailleurs, l'article 4 du règlement fait références à des lignes directrices qui ont été publiées le 2 août 2013 afin d'apporter des précisions vis à vis des caractéristiques des différentes catégories de modifications et du déroulement des procédures d'évaluation des variations prévues par ces deux règlements. (8)

Tableau 1 : Références complètes des textes réglementaires communautaires encadrant l'examen des modifications d'AMM (5) (6) (8)

Type et n°	Date du texte	Publication au Journal Officiel	Titre
RÈGLEMENT (CE) N°1234/2008 DE LA COMMISSION	24 novembre 2008	12 décembre 2008	Concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires
RÈGLEMENT (UE) N°712/2012 DE LA COMMISSION	3 août 2012	4 août 2012	Modifiant le règlement (CE) n°1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires
COMMUNICATIONS PROVENANT DES INSTITUTIONS, ORGANES ET ORGANISMES DE L'UNION EUROPÉENNE - COMMISSION EUROPÉENNE - 2013/C 223/01	/	2 août 2013	Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, IIbis, III et IV du règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures

Plusieurs types de modifications sont mentionnés par le règlement n°1234/2008 (article 2) (5) selon la nature et l'importance des modifications envisagées :

- Modification mineure de type **IA** (ou IA_N) : « toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles » ;
- Modification majeure de type **II** : « toute modification qui n'est pas une extension d'une AMM et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné » ;
- Modification mineure de type **IB** : « toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA ni une modification majeure de type II ni une extension ».

A côté de ces trois principaux types de modifications, le règlement n°1234/2008 encadre également les « extensions d'AMM » ainsi que les « mesures de restriction urgente pour des raisons de sécurité ». (5)

Selon le type de variations, la gestion de la variation et le calendrier d'évaluation sont différents.

Tableau 2 : Calendrier d'évaluation par type de variation selon le règlement n°712/2012 (6)

	Type IA	Type IB	Type II
Modifications	mineures « do & tell »	mineures « tell & do »	majeures « tell & do »
Recevabilité	pas d'obligation	oui mais pas de délai maximal	oui mais pas de délai maximal + calendrier d'évaluation envoyé
J0 (démarrage)	pas d'obligation de prévenir	oui	oui
Avis	en 30 jours	en 30 jours	en 60 jours
Arrêt d'horloge	non	possible : le laboratoire a un délai de 30 jours pour répondre puis nouvel avis en 30 jours	possible : délai de réponse fixé par l'autorité puis évaluation en 30-60 jours. Avis sous 30 jours
Notification	sous 6 mois au plus tard	sous 6 mois au plus tard 'accord tacite'	sous 2 mois au plus tard

Par ailleurs, on distingue, parmi les variations, deux grandes familles, selon le champ de la modification. On parle de variation pharmaceutique lorsque la modification concerne le module 3 « qualité » du dossier d'enregistrement avec plus ou moins un impact sur le RCP – rubrique 6 « données pharmaceutique » –, sur la notice et/ou l'étiquetage. A contrario, on entend par variation clinique toutes modification concernant le module 4 « non-clinique » et/ou 5 « clinique » du dossier d'enregistrement avec un impact sur le RCP – rubrique 4 « données cliniques » et/ou rubrique 5 « propriétés pharmacologiques » – et/ou sur la notice. Dans le cas présent, ce sont les variations cliniques qui nous intéressent particulièrement, dans le sens où elles sont utilisées pour l'ensemble des modifications relatives à la sécurité d'emploi ayant un impact sur l'information produit.

3.2 Le circuit de mise à jour de l'information

Cette partie vise à présenter en pratique, les différentes étapes du circuit réglementaire que suit une modification de l'information produit : de la préparation au dépôt, de la recevabilité à l'évaluation, du rectificatif d'AMM à l'implémentation. Le délai d'implémentation des modifications de l'information produit par le laboratoire doit se faire dans les plus brefs délais, et en cas d'urgence de santé publique (mesures de restriction urgente pour des raisons de sécurité), la mise en œuvre doit être immédiate.

La mise à jour peut avoir plusieurs origines :

- une mise à jour de la *Core Company Data Sheet* (CCDS) concernant de nouvelles données d'efficacité ou de sécurité ;
- un rapport final d'évaluation d'un *Periodic Safety Update Report* (PSUR) *Worksharing* (WS) ;
- des recommandations émanant du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ;
- un alignement au Thesaurus des interactions de l'ANSM ;
- la réalisation d'un test de lisibilité de la notice ;
- ou suite aux signalements d'erreurs médicamenteuses à l'ANSM.

Ces éléments déclencheurs sont détaillés plus loin dans la thèse. Essayons de voir tout d'abord le travail réalisé en pratique par les Affaires Réglementaires dans ce processus d'actualisation de l'information produit.

Quel que soit le motif de déclenchement, le dossier de variation est préparé par les Affaires Réglementaires. Pour connaître le type de variation à soumettre, il est important de se référer au règlement de la commission (CE) n°1234/2008 (5) qui, comme nous l'avons vu précédemment, détaille les trois grands types de variation à savoir : IA et IA_{IN}, IB, II et s'applique quelle que soit la procédure d'AMM (centralisée, nationale, reconnaissance mutuelle et décentralisée). Les Affaires Réglementaires consultent ensuite les lignes directrices (8) afin de retrouver la catégorie correspondante à la variation que l'on souhaite soumettre en fonction des caractéristiques. Selon les caractéristiques de la variation, certaines conditions doivent être remplies et il est indiqué le type de documents devant être fournis lors de la soumission du dossier.

Le dossier est construit sur le même modèle que le dossier de demandes d'AMM selon une organisation spécifique en cinq modules et ce conformément au « *Notice to applicant – Volume 2B* » (version mai 2008) disponible sur le site de la Commission européenne (9). Cette structuration en un document unique, appelé *Common Technical Document* (CTD) est un héritage de l'*International Conference on Harmonisation* (ICH) afin de satisfaire aux exigences technico-réglementaires de trois grandes régions

dans le monde, à savoir l'Europe, les Etats-Unis et le Japon. Depuis 1990, l'ICH continue d'adapter le CTD pour répondre aux mieux aux attentes des autorités de santé dans le monde. (10)

Le dossier comporte tout d'abord une partie administrative spécifique à la région, représentée par le module 1. On y retrouve une « *cover letter* » (ou lettre de demande) qui permet d'introduire la demande, un « *application form* » (ou formulaire de demande) qui accompagne tous types de variations. Un modèle, dont la dernière version date de juin 2014, est disponible sur le site de la Commission européenne (11). Les annexes d'AMM modifiées ainsi que les tableaux comparatifs sont également intégrées au module 1 du dossier. Le tableau comparatif est un document de travail qui permet de réaliser une comparaison entre le RCP/notice actuellement en vigueur (colonne 1) et le RCP/notice avec les modifications proposées (colonne 2). Une colonne est laissée vide pour laisser la place à d'éventuels commentaires. Le département Affaires Réglementaires doit ainsi ajouter dans le RCP/notice les nouvelles informations en procédant à des ajouts, suppressions et/ou modifications pour être en conformité avec les éléments à l'origine du changement. Les propositions insérées dans le tableau récapitulatif doivent ensuite être revues par le département Pharmacovigilance pour les modifications concernant les aspects de sécurité d'emploi et de tolérance (effets indésirables, contre-indications, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi, etc..) et par les Affaires Médicales dès que la mise à jour concerne des données cliniques. Après avoir été validées en interne, les modifications proposées dans le tableau comparatif sont incorporées dans le RCP et la notice des annexes de l'AMM actuellement en vigueur de la spécialité correspondante. Cette opération doit être effectuée en deux versions, l'une avec annotation (pour mettre en évidence les changements proposés) et l'autre sans annotation, et ceci pour chaque dosage existant du médicament.

Le module 2 comporte un résumé des données cliniques et pré-cliniques. Dans le cadre d'une demande de modification d'information produit relative à la sécurité d'emploi, on ne trouvera pas de module 3 qui concerne l'aspect qualité du médicament. En revanche, le dossier comportera un module 4 et/ou un module 5, concernant respectivement les aspects non cliniques, et cliniques. Le travail des Affaires réglementaires consiste à préparer, ou vérifier si ces données sont fournies par la maison mère, l'ensemble des informations pertinentes permettant de justifier les modifications sollicitées.

Le dossier est ensuite compilé en suivant l'architecture CTD et est soumis auprès de l'autorité locale pour les AMM nationales, soit à l'ANSM pour la France. L'envoi du dossier est assorti d'un nombre suffisant de redevances dont le montant actuel est fixé à 1400€ par modification et par AMM. (12)

Le dossier est adressé au pôle de gestion des flux de l'ANSM chargé d'évaluer la recevabilité réglementaire du dossier, notamment au niveau des redevances, avant d'être dirigé vers la direction

produit concernée pour l'évaluation. Nouveauté de cet été 2014, un email est envoyé aux Affaires Réglementaires du laboratoire pour informer de la recevabilité du dossier et de la date de début d'évaluation, on parle d'e-recevabilité. Nous en reparlerons en dernière partie.

L'évaluation de la demande de mise à jour de l'information est réalisée par l'évaluateur vigilance de la direction produit associée. Parfois, il arrive qu'un passage dans un groupe de travail spécifique au sein de l'ANSM soit programmé. Lorsqu'il s'agit d'une mise à jour de la CCDS dans un contexte de demande de modifications de l'information (DMI), le dossier est transmis en parallèle à un Centre régional de pharmacovigilance (CRPV). Celui rend ses conclusions. Puis, un projet de rectificatif est envoyé au laboratoire.

En cas d'avis défavorable sur tout ou une partie des modifications demandées l'ANSM adresse au laboratoire un projet d'avis défavorable et laisse au laboratoire un délai de 60 jours pour faire part de ses observations. En l'absence de réponse du laboratoire ou si les éléments de réponse sont insuffisants le refus est confirmé.

Les Affaires Réglementaires analysent ce projet de rectificatif pour s'assurer que l'ensemble des modifications demandées ont été acceptées. Ainsi, si tous les changements sont pris en compte, le pharmacien Affaires Réglementaires peut donner son accord sur ce rectificatif. Si des différences sont observées, il est nécessaire de hiérarchiser les propositions de l'ANSM. S'il s'agit d'un changement mineur concernant la transcription en français, les Affaires Réglementaires locales se charge de faire une nouvelle proposition à l'ANSM après consultation du département Pharmacovigilance voire des Affaires Médicales. Si, en revanche, une déviation est observée, il faut informer en interne l'équipe en charge de l'information produit au niveau de la maison mère (*Labelling committee*) afin qu'il valide les modifications de l'ANSM ou fournisse un argumentaire visant à argumenter auprès de l'ANSM sur le maintien de certaines mise à jour demandées initialement.

Une fois le rectificatif final envoyé par l'ANSM, les Affaires Réglementaires se chargent de diffuser les annexes AMM aux différentes personnes concernées en interne à savoir le département logistique pour la modification des articles de conditionnement, l'équipe d'Information Médicale, celles de la Promotion et du Marketing pour les documents promotionnels, la Pharmacovigilance, les Affaires Médicales. Les nouvelles annexes AMM validées par l'ANSM sont enregistrées sur le système d'information du laboratoire, celles qui sont obsolètes sont archivées. La nouvelle notice est mise en ligne sur le site internet grand public du laboratoire et , le site à destination des professionnels de santé et est envoyée à HandiCaPZéro. Cette association se charge ensuite de la mise à disposition des notices sous formats adaptés (braille, écriture agrandie, CD audio) pour les malvoyants et non-voyants (13). Les mentions

légalles sont quant à elles préparées par les Affaires Réglementaires à partir du RCP validé et sont aussi mises en ligne sur les sites internet du laboratoire. Les mentions légales serviront aux futurs documents promotionnels (Aide de visite, brochure efficacité/tolérance, disque de posologie, etc.). Un envoi des nouvelles annexes AMM est également réalisé pour le Vidal (pour mise à jour Vidal support papier ou numérique ou publication Vidal News).

La gestion des articles de conditionnement (AC) représente la dernière étape de ce circuit de modification afin d'aboutir à une nouvelle notice pour le médicament. Cette ultime étape est réalisée au sein du département des Affaires Réglementaires. L'idée est de vous présenter ci-après la gestion des AC appliqué au laboratoire Janssen afin de mieux comprendre les subtilités d'un tel système. (14)

Pour rappel, on entend par articles de conditionnement : la notice, l'étiquetage, le conditionnement primaire, directement en contact avec le médicament (plaquette thermoformée, flacon,...) et le conditionnement secondaire (l'étui généralement).

Les demandes de modifications des AC liées à des modifications d'AMM sont initiées à réception des annexes AMM validées par l'autorité compétente. Les Affaires Réglementaires se chargent de la diffusion de ces documents au département logistique (*Supply Chain*). Conformément à la procédure interne, la *Supply Chain* prend contact avec le service 'Text & Design' basé à Beerse (en Belgique). Ce service génère un bon à tirer (BAT) du/des AC demandés. Les Affaires Réglementaires ont plusieurs responsabilités. Elles doivent compléter les parties concernant les Affaires Réglementaires du tableau de suivi des AC dès l'initiation du circuit des AC. Une fois le BAT généré, il faut relire attentivement le BAT pour assurer la conformité aux exigences réglementaires et aux textes de l'AMM. Cette mission demande beaucoup de patience et de rigueur afin de s'assurer que l'information produit mise à disposition du public soit parfaitement correcte. Pour se faire, la vérification du BAT est réalisée manuellement, par une double relecture. De nouveaux outils sont disponible depuis le 1^{er} juillet 2014 au sein de Janssen, il s'agit de l'application « *TVT tools* ». Elle est utilisée pour réaliser une vérification supplémentaire afin d'écartier toute erreur potentielle. Le BAT final est approuvé par le Directeur Affaires Réglementaires. Les assistantes du département classent et archivent les dossiers de validation des AC contenant les versions de travail, le BAT final ainsi que les éléments définitifs imprimés des nouveaux AC (14). Au niveau de l'usine, l'impression des AC peut alors être lancée en vue de leur utilisation en production.

Les délais d'implémentation des changements d'AC et en particulier de notice doivent être les plus brefs possibles. Un délai de 6 mois est accepté afin de procéder aux modifications nécessaires de la notice et

de l'étiquetage. En pratique, on distingue trois délais selon le type de modifications : 1 mois, 4 mois ou 6 mois. (14)

Tableau 3 : Distinction des délais d'implémentation en fonction du type de modifications (14)

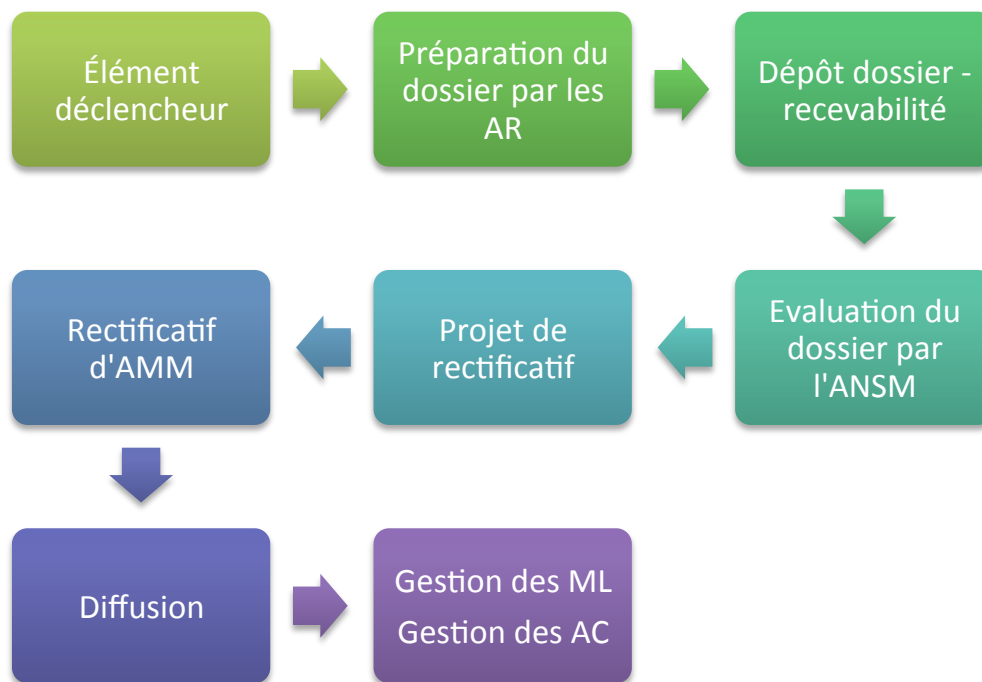
1 mois	Modification de sécurité d'emploi associée à une « <i>Urgent Safety Restriction</i> »
4 mois	Toute autre modification de l'AMM relative à la sécurité d'emploi
6 mois	Toute autre modification de l'AMM

Les délais indiqués correspondent à la durée entre la date à laquelle les Affaires Réglementaires ont connaissance de l'approbation du nouveau texte de l'étiquetage et/ou de la notice par les autorités de santé et la date de mise en stock chez le dépositaire du premier lot de produit fini conditionné avec les nouveaux AC. L'approbation des annexes de l'AMM correspond à la date de réception du rectificatif d'AMM de l'ANSM pour les médicaments enregistrés nationalement (14). Ces délais constituent une problématique majeure dans le circuit des AC. Il est en effet très difficile de les respecter compte tenu du grand nombre d'intermédiaires et d'opérations entre l'initiation de la demande et la mise en œuvre des notices dans les boîtes de médicaments. Par ailleurs, lorsque ces changements ne coïncident pas avec une nouvelle production de médicament, une opération de retraitement a lieu pour minimiser les délais.

Les médicaments sont libérés dès lors que les contrôles répondent aux différents critères d'acceptabilité et aux spécifications figurant dans le dossier d'AMM. Les spécialités sont alors distribuées en ville via le canal grossiste et/ou à l'hôpital selon les conditions de prescription et de délivrance du produit. Le patient pourra finalement récupérer son médicament auprès de sa pharmacie d'officine ou de la pharmacie à usage intérieur. Il trouvera à l'intérieur de la boîte de son médicament, la notice comportant des informations actualisées. Lorsque le patient est hospitalisé, il a la possibilité de demander la notice du médicament qu'il prend aux professionnels de santé du service dans lequel il séjourne. En fin de notice, il est toujours précisé la date à laquelle elle a été mise à jour. Cette information permet au patient d'avoir une idée de l'ancienneté de l'information produit.

Le schéma ci-après reprend les différentes étapes clés de la mise à jour de l'information produit au sein d'un laboratoire pharmaceutique.

Figure 1 : Circuit de mise à jour de l'information produit



3.3 Éléments déclencheurs

Le circuit de mise à jour étant défini. Détaillons à présent l'ensemble des éléments qui sont à l'origine d'une modification de l'information concernant le médicament.

3.3.1 Mise à jour de la *Company Core Data Sheet* (CCDS)

La mise à jour de la *Company Core Data Sheet* (CCDS), soumise dans un contexte de DMI, représente le cas le plus classique de l'actualisation de l'information produit.

La CCDS est un document, rédigé en anglais, qui représente la position du laboratoire sur les données d'efficacité et de tolérance, le bon usage du produit et qui sert à l'élaboration des RCP dans les différents pays. La CCDS est communiquée à l'ensemble des filiales du laboratoire dès qu'elle mise à jour et ce tout au long du cycle de vie du médicament. Les Affaires Réglementaires locales sont chargées d'adapter les informations de la CCDS dans le RCP et la notice du produit.

Au sein de la CCDS, toutes les informations pertinentes relatives à la sécurité d'emploi du produit constitue la *Company Core Safety Information* (CCSI). Chaque filiale a l'obligation de faire apparaître les

éléments de la CCSI au sein de l'information produit de son pays où le médicament possède une AMM, sauf si l'autorité compétente locale en demande la modification. (15)

Au niveau local, la mise à jour de la CCDS se traduit par la soumission d'une demande de modification de l'information produit à l'ANSM. Les DMI représentent une particularité française. Il s'agit de variations cliniques avec un champ plus restreint. En effet, les modifications dans le cadre d'une DMI portent sur les rubriques 4.3 à 4.9 du RCP avec ou sans impact sur la notice. Elles sont déposées selon une variation de type II.

Les Affaires réglementaires de la filiale France d'un laboratoire se chargent de préparer les dossiers de DMI. Le contenu d'une DMI est fixé par une procédure de l'ANSM datant de 2000 et qui n'a toujours pas été mise à jour depuis. (16) Quant à l'avis au demandeur d'AMM publié en septembre 2014, il ne détaille pas les caractéristiques relatives à l'examen des DMI.

Au-delà de la CCDS, chaque dossier de DMI contient dans son module 1 les éléments indiqués dans la section précédente à savoir ; une *cover letter*, un *application form*, des tableaux comparatifs, les annexes de l'AMM annotées et non annotées, les redevances nécessaires.

D'autres documents font également partis du dossier de DMI (16) :

- Le rapport d'expert (*clinical overview*) réalisé par un expert interne. Il contient à la fois les sources, une analyse ainsi qu'une synthèse des données de pharmacovigilance justifiant la DMI.
- L'estimation du nombre de patients exposés en France et dans le monde. Cette estimation est fournie par le département Pharmacovigilance à partir des unités vendues.
- Le(s) rapport(s) d'étude(s) clinique(s).
- Les fiches CIOMS (formulaire de déclaration d'effets indésirables). Elles sont remplies par le laboratoire à la réception de cas de pharmacovigilance. On distingue les fiches CIOMS I (cas graves) et les fiches CIOMS II (cas non graves).
- Les articles publiés, le cas échéant.

3.3.2 Periodic Safety Update Report Worksharing (PSUR-WS)

A côté des DMI, les Affaires Réglementaires peuvent être amenées à mettre en conformité le RCP et la notice du médicament concerné à la suite d'une procédure de PSUR-WS.

Un PSUR est un rapport comportant une évaluation du rapport bénéfices/risques du médicament. Ce rapport est soumis de manière périodique par le titulaire d'AMM aux autorités compétentes. Le PSUR

résume l'ensemble des données relatives à la sécurité d'emploi du médicament et inclus les résultats de toutes les études menées avec ce médicament que ce soit dans des indications déjà autorisées ou non.

Ainsi, on entend par PSUR Worksharing, l'évaluation, par une seule autorité, appelée « autorité de référence » choisie par le CMDh, en tenant compte de la proposition du titulaire de l'AMM, des PSUR de différents titulaires d'AMM pour une substance active identique (princeps et générique). Cette procédure est encadrée par le groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées ou CMDh qui se réunit une fois par mois.

A l'issue de la procédure de PSUR-WS, le CMDh adopte les conclusions du rapport de PSUR-WS et rend public les résumés sur son site internet (17). Les titulaires d'AMM concernés par la procédure devront déposer un dossier de variation auprès de l'autorité compétente afin de mettre à jour l'information de leur produit conformément aux résultats de cette évaluation. Ils disposent d'un délai de 90 jours à compter de la publication des conclusions du CMDh. Pour se faire, les Affaires Réglementaires des laboratoires prennent référence sur le *Core Safety Profile* (CSP), qui fait partie des conclusions adoptées (*Assessment Report*).

Cette procédure présente l'avantage de gagner du temps grâce à une évaluation concomitante de l'ensemble des données de sécurité et d'efficacité via les PSURS de plusieurs produits ayant la même substance active.

En 2012, en accord avec la nouvelle réglementation européenne de Pharmacovigilance, une phase pilote a été ouverte pour l'évaluation centralisée des PSUR par le PRAC. A l'origine (au 1 juillet 2012), elle ne concernait que les médicaments issus de procédures européennes centralisées. Puis, elle a été ouverte le 1^{er} avril 2013 aux substances actives qui sont enregistrées à la fois en procédures centralisée et nationale. D'ici la fin de l'année 2014, cette phase pilote sera accessible pour l'ensemble des substances actives ayant une AMM nationale ou issues d'une procédure de reconnaissance mutuelle. Dans ce contexte, les PSUR des produits nationalement enregistrés devront être envoyés non seulement aux États membres où le produit a été autorisé, mais également au PRAC et à l'EMA.

3.3.3 Tests de lisibilité des notices

La directive 2001/83/CE (4) (modifiée par la directive 2004/27/CE), et plus précisément l'article 59.3, a rendu obligatoire la réalisation d'un test de lisibilité des notices des médicaments dans le cadre de l'obtention d'une AMM. Cette disposition est en vigueur pour les AMM européennes depuis le 30 octobre 2005. La directive a ensuite été transposée en droit français par le décret n° 2008-435 du 6 mai 2008

qui, par son article 56, a élargi cette mesure aux procédures nationales (entrée en vigueur le 8 mai 2008) (18). Les dossiers de renouvellement d'AMM et les variations ayant un impact significatif sur la notice remplissent également cette exigence de test.

L'ANSM a mis en ligne sur son site un guide à destination des titulaires d'AMM regroupant les « conseils pour l'élaboration des notices destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité ». La dernière mise à jour a été effectuée en juillet 2014. (19)

D'après ce document, la notice doit comporter l'ensemble des informations essentielles dont le patient doit avoir connaissance avant de prendre son traitement. Ces informations doivent être compréhensibles et promouvoir le bon usage du médicament d'où la nécessité de rédiger ce document en termes courants non spécialisés, on parle de "langage patient". Au-delà du choix du libellé des informations, la présentation graphique doit être soignée, faciliter la lecture et l'accès rapide aux messages importants de la notice. Ces deux éléments participent à la qualité de la notice du médicament et doivent être soigneusement examinés avant le test de lisibilité. De plus, il est nécessaire de s'assurer que le format de la notice suit le modèle de "feuilles de style" et est conforme au format européen en vigueur. (20)

Le test de lisibilité a pour objectif principal d'identifier les difficultés posées par la notice, puis de valider les éventuelles adaptations à apporter pour en améliorer la lisibilité. La réalisation du test se fait généralement par consultation de groupes de patients cibles. En effet, l'article R.5121-148 du code de la santé publique (modifié par l'article 3 du décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012) (1) mentionne que la notice doit être " rédigée en français, en termes aisément compréhensibles pour l'utilisateur et suffisamment lisibles, compte tenu des résultats de la consultation de groupes de patients" (21). La version de la notice à tester est soit celle qui accompagne le dossier de soumission d'une nouvelle AMM, soit celle présente dans le dossier de renouvellement d'AMM ou encore celle dans le cadre d'une DMI.

Préalablement au test, l'industriel avec l'aide d'un prestataire (en charge de réaliser le test) identifie les messages essentiels de sécurité d'emploi. Il est aussi possible de faire appel à des pharmaciens ou des médecins afin de recueillir leurs commentaires sur la notice avant la consultation du groupe de personnes. Pour le test, l'échantillon des participants au test est choisi en fonction de l'âge et du sexe des personnes susceptibles de recevoir le médicament. Les participants ne souffrent donc pas nécessairement de l'affection concernée par le médicament. Toutefois, elles ne doivent pas occuper des professions médicales ni étudier dans le domaine de la santé. Les participants devront répondre à un questionnaire d'une quinzaine de questions spécifiques visant à étudier les points clés de la notice relatifs à la sécurité d'emploi (rubriques 1 à 4). Le temps mis pour localiser l'information et la réponse-type représentent les critères de validité généralement utilisés. Dès que le nombre de réponses

correctes est insuffisant pour une question, le libellé devra être changé, et le test devra être renouvelé avec au moins 10 nouveaux participants. Par ailleurs, quelques questions d'ordre qualitatif doivent être posées afin de recueillir les impressions générales des participants sur la facilité d'utilisation de la notice, sa présentation, sa facilité de compréhension.

Pour satisfaire aux exigences réglementaires, il est nécessaire que, pour chaque question, 90 % des participants soient capables de localiser l'information recherchée et que 90 % d'entre eux puissent les comprendre. Au total, il faut donc parvenir à un minimum de 80% de réponses positives.

Le guide de l'ANSM liste l'ensemble des éléments que doit contenir le rapport du test de lisibilité soumis à l'Agence, à savoir :

- La maquette de la version finale de la notice ainsi que celles des versions annotées des notices ayant fait l'objet du test ;
- Le questionnaire utilisé pour le test avec les réponses attendues ;
- L'identification des messages essentiels relatifs à la sécurité d'emploi ;
- Un résumé avec des graphiques pour chaque session de test en soulignant les questions pour lesquelles il y a eu des difficultés, en donnant des solutions, notamment pour améliorer le repérage des informations et en décrivant leur attitude face aux questions d'ordre général ;
- Les résultats du test avec les verbatims ;
- La justification de la sélection des participants.

3.3.4 Recommandations du PRAC

3.3.4.1 Qu'est-ce que le PRAC ?

Le PRAC – de l'anglais, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – est le comité européen de pharmacovigilance qui se trouve au sein de l'Agence européenne des médicaments (EMA pour *European Medicines Agency*) à Londres. Créé en juillet 2012 dans le cadre de l'entrée en application de la nouvelle réglementation sur la pharmacovigilance – Règlement n°1235/2010 –, le PRAC est en charge de l'évaluation et de la surveillance de la sécurité des médicaments à usage humain. Il joue un rôle pivot pour délivrer au public les bénéfices qu'apporte ce nouveau règlement européen de pharmacovigilance concernant le renforcement de la protection de la santé des citoyens européens. (22)

Rentrent dans le champ d'application du PRAC : la détection, l'évaluation, la minimisation et la communication liées aux risques d'effets indésirables par rapport à l'effet thérapeutique du médicament.

Il est aussi de sa responsabilité de concevoir et évaluer les études de sécurité post-AMM (PASS pour *Post-Authorisation Safety Studies*) et de réaliser des audits de pharmacovigilance. (23)

La mission principale du PRAC est d'élaborer des recommandations sur les questions relatives aux activités de pharmacovigilance des médicaments à usage humain et des systèmes de gestion de risques, y compris la surveillance de l'efficacité de ces systèmes.

Ce comité se compose de membres (et suppléants) dotés d'une expertise en pharmacovigilance et dans l'évaluation des risques des médicaments. Ils sont désignés pour une durée de trois ans par les 28 Etats membres de l'Union européenne (un membre par pays) en concertation avec le conseil d'administration de l'Agence. L'Islande et la Norvège désignent aussi un membre et un suppléant. La Commission européenne nomme quant à elle deux membres (et deux suppléants) en accord avec le Parlement européen afin de représenter les professionnels de santé et les associations de patients, ainsi que six experts scientifiques indépendants. L'actuel président du PRAC est June Raine (Royaume-Uni) et le poste de vice-président est occupé par Álmath Spooner (Irlande). Ces deux mandats courent sur une durée de 3 ans (de septembre 2012 à septembre 2015). (24)

Le PRAC se réunit la deuxième semaine de chaque mois (sauf au mois d'août). Bien que les réunions ne soient pas ouvertes au public, les ordres du jour (*agenda*) et compte-rendus (*minutes*) des réunions sont publiés sur le site de l'EMA (25). De même, quelques jours après chaque réunion, l'EMA publie un document exposant les points forts et les décisions prises par le comité (*meeting highlights*). La publication de l'« *agenda* », des « *minutes* » et des « *meeting highlights* » du PRAC s'inscrit dans une politique de transparence. Elle présente un intérêt majeur pour l'ensemble des entreprises du médicament qui peuvent ainsi se tenir au courant, au fil de l'eau, des signaux de pharmacovigilance en cours d'évaluation au niveau européen et leur permet de suivre de près les médicaments des laboratoires concurrents. Cette mission de veille réglementaire est généralement effectuée par les Affaires Réglementaires dans chaque laboratoire pharmaceutique.

Chaque mois, le PRAC analyse, définit les priorités et évalue les signaux de sécurité des médicaments autorisés dans l'Union européenne. Cette évaluation peut aboutir à différents types de recommandations, y compris une mise à jour de l'information produit (Résumé des caractéristiques du produit et notice patient).

Depuis sa création en 2012, 272 signaux de sécurité ont été discutés par le PRAC (26). Parmi eux, 195 signaux n'ont pas entraîné de mise à jour de l'information produit ; tandis que dans 28% des cas (soit 77

sur 272), le PRAC a recommandé une mise à jour de l'information produit. L'objectif est ainsi d'actualiser le RCP et/ou la notice avec de nouveaux éléments de sécurité.

3.3.4.2 Qu'est-ce qu'un signal de sécurité ?

Selon le PRAC (27), un signal de sécurité est une information sur un événement indésirable nouveau ou insuffisamment documenté qui pourrait être lié à un médicament et qui mériterait des études plus approfondies. Ces signaux peuvent provenir de différentes sources telles que la déclaration d'effets indésirables par les professionnels de santé ou par les patients, les études cliniques et les données de la littérature scientifique. L'évaluation des signaux de sécurité fait partie du quotidien de la pharmacovigilance et est essentiel pour permettre aux autorités compétentes d'avoir une connaissance la plus exhaustive possible des bénéfices et des risques d'un médicament.

L'existence d'un signal de sécurité ne veut pas dire qu'un médicament est à l'origine de l'effet indésirable rapporté. Celui-ci peut être un symptôme d'une autre maladie ou être lié à l'utilisation par le patient d'un autre médicament. L'évaluation des signaux de sécurité est donc nécessaire afin d'établir s'il existe une relation de causalité entre le médicament et l'évènement indésirable rapporté.

Après l'évaluation, dans le cas où la relation de causalité est confirmée ou considérée comme fortement présumée, des actions réglementaires doivent être mises en place. Elles résultent généralement en une mise à jour de l'information produit. Par ailleurs, il arrive que l'information sur ces signaux soit complétée, lorsqu'elle est disponible, par une information sur l'exposition de la population à l'échelle mondiale.

3.3.4.3 Bases réglementaires

Les recommandations adoptées par le PRAC s'inscrivent dans un cadre réglementaire défini par le règlement (CE) n°726/2004 (3) et la directive 2001/83/CE (4). En effet, les titulaires d'AMM, en accord avec l'article 16.3 du règlement (CE) n°726/2004 et l'article 23.3 de la directive 2001/83/CE, doivent s'assurer de la tenue à jour de l'information produit en fonction des connaissances scientifiques actuelles, ce qui comprend les conclusions d'évaluations et les recommandations publiées sur le site internet de l'EMA.

Les recommandations du PRAC sont d'application directe pour le titulaire d'AMM concerné lorsqu'il s'agit de fournir des données complémentaires, comme cela a été le cas à la suite de la réunion du PRAC de décembre 2013 où le laboratoire Janssen a dû fournir une synthèse avec tous les cas d'expositions accidentelles liées à l'utilisation de fentanyl transdermiques, rapportées en Europe et dans le monde. (28)

En revanche, celles qui entraînent une action réglementaire (par exemple, une modification de l'information produit) sont soumises soit au CHMP pour approbation lorsqu'il s'agit d'un signal concernant des médicaments autorisés selon la procédure centralisée, soit au CMDh pour information dans le cas de médicaments autorisés selon une procédure nationale. Nous détaillerons ce cas, plus tard, avec DUROGESIC et le risque d'exposition accidentelle où le PRAC a émis des recommandations visant à actualiser le RCP et la notice pour mettre en garde vis-à-vis de ce risque (29). Lorsqu'il le juge nécessaire, le PRAC peut demander de mener une analyse plus approfondie par l'EMA ou les Etats membres.

3.3.4.4 Quel type de variation pour implémenter les recommandations du PRAC ?

Pour connaître le type de variation qu'il faut soumettre, l'industriel consulte les lignes directrices (8) rattachées au règlement n°1234/2008 (5). Toutefois, lorsque la classification n'est pas prévue par le présent règlement, on parlera de modifications non prévues ou *unforeseen variation*. L'article 5 du règlement prévoit que le titulaire ou l'autorité compétente d'un Etat membre a la possibilité de demander au CMDh ou à l'EMA (si AMM centralisée) d'émettre une recommandation sur la classification de la modification. Un document de questions-réponses, disponible sur le site du CMDh (version de mars 2014), reprend dans sa partie 3, les questions relatives à la classification des modifications non prévues. La question 3.19 concerne l'implémentation des conclusions des recommandations du PRAC et mentionne que selon les recommandations du CMDh pour la classification des modifications non prévues (article 5 du règlement CE n°1234/2008) (5), l'implémentation des mises à jour de l'information produit suite à des recommandations du PRAC doit être soumise comme une variation de type IB de catégorie C.I.z. Dans ce cas, aucune nouvelle donnée complémentaire n'est à soumettre par le titulaire d'AMM. Le tableau ci-après reprend les éléments permettant de classer la variation et doit être intégré à l'*application form* au sein du module 1 du dossier déposé.

Tableau 4 : Classification d'une variation de type IB, catégorie C.I.z (5)

CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008				
Section of the Classification Guideline	Date issued	Summary of the proposed change	Proposed classification	Proposed conditions, where relevant
C.I.z	01.07.2013	Change(s) in the Summary of product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a PRAC signal recommendation: implementation of wording agreed by the competent authority that require additional minor assessment, e.g. translations are not yet agreed upon	IB	N/A

3.3.5 Thesaurus des interactions de l'ANSM

3.3.5.1 Qu'est-ce que le Thesaurus ?

Le Thesaurus est un document qui regroupe l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail Interactions médicamenteuses au sein de l'ANSM. Ce référentiel national est destiné aux pharmaciens et aux médecins, et plus largement à l'ensemble des professionnels de santé qui ont un lien avec le médicament (30). Le Thesaurus des interactions médicamenteuses est mis à jour bi-annuellement, généralement en début d'année puis durant l'été. La publication se fait sur le site de l'Agence. La première publication remonte à mars 2005 tandis que la dernière mise à jour du Thesaurus différentiel date du mois d'août 2014. (31)

L'objectif de ce Thesaurus est de fournir une information exacte, complète et actualisée aux professionnels de santé. Pour se faire, les libellés utilisés sont harmonisés, simples à comprendre et comportent des mots clés. L'ANSM affirme que ce Thesaurus « doit être utilisé comme un guide pharmaco-thérapeutique d'aide à la prescription. » (30)

3.3.5.2 Classification des interactions selon le Thesaurus

Pour rappel, on parle d'interaction médicamenteuse lorsque la co-administration de plusieurs médicaments modifie l'effet d'un ou plusieurs de ces médicaments, soit en majorant ou provoquant des effets indésirables, soit en diminuant leur activité entraînant une perte (totale ou partielle) de l'efficacité des traitements. Ainsi, seules les interactions ayant des conséquences cliniquement significatives qui sont décrites ou potentiellement graves peuvent figurer dans le Thesaurus de l'ANSM. (30)

L'Agence classe ces interactions selon quatre niveaux, du moins contraignant (à prendre en compte) au plus contraignant (contre-indication) (32):

- **À prendre en compte** : c'est le niveau d'interaction le plus faible. Le médecin devra évaluer si l'association des médicaments est envisageable chez le patient. Souvent, ce type d'interaction correspond à l'addition des effets indésirables des deux molécules utilisées.
- **Précaution d'emploi** : il s'agit du cas que l'on retrouve le plus couramment. Les substances actives peuvent être utilisées conjointement à partir du moment où les recommandations pour empêcher l'interaction sont respectées. On peut citer l'exemple de l'adaptation de la posologie et la surveillance particulière pour certaines populations (insuffisants rénaux/hépatiques).
- **Association déconseillée** : dans ce cas, il faut éviter au maximum d'associer les médicaments. Toutefois, si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus, les médicaments peuvent alors être co-administrés à condition que le patient soit étroitement surveillé.

- **Contre-indication** : elle ne doit pas être enfreinte. Les médicaments doivent en aucun cas être associés.

Chaque libellé d'interaction de la même façon. Tout d'abord, on retrouve la nature du risque (augmentation des effets indésirables ou diminution de l'efficacité) et le mécanisme d'action lorsqu'il est connu. Puis, le niveau de contrainte (de contre-indication à prendre en compte). Enfin, une conduite à tenir est généralement ajoutée pour les interactions "précaution d'emploi" sous la forme de simples recommandations afin de dicter le bon comportement pour éviter l'apparition de l'interaction. (32)

3.3.5.3 Comment utiliser le Thesaurus ?

Les interactions décrites dans le Thesaurus concernent aussi bien des classes pharmacothérapeutiques que des substances actives. Chaque interaction est définie pour un couple, qui est représenté soit par deux molécules, par deux classes thérapeutiques, ou par une molécule et une classe thérapeutique. Le premier acteur est écrit dans un cadre gris, et l'ensemble des molécules/classes thérapeutiques avec lequel il a une interaction sont mentionnées en dessous, précédé à chaque fois du symbole « + ». Les interactions y sont classées par ordre alphabétique. (33)

Si l'interaction concerne une substance active, il est fait référence à l'ensemble des classes pharmacothérapeutiques dans le cadre gris après la mention « voir aussi ».

Figure 2 : Extrait du Thesaurus pour la substance active « Fentanyl » (34)

FENTANYL	
Voir aussi : analgésiques morphiniques agonistes - analgésiques morphiniques de palier III - morphiniques - médicaments sédatifs - substrats à risque du CYP3A4	
+ ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES	
Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant.	Association DECONSEILLÉE Préférer un autre morphinique.
+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4	
Augmentation de l'effet dépressur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.	Précaution d'emploi Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
+ RIFAMPICINE	
Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.	Association DECONSEILLÉE Préférer un autre morphinique.

Lorsqu'il s'agit d'une interaction de « classe », l'ensemble des substances actives appartenant à la classe thérapeutique sont mentionnées dans le cadre gris.

Figure 3 : Extraction du Thesaurus pour la classe thérapeutique « Analgésiques morphiniques agonistes » (34)

ANALGÉSIFIQUES MORPHINIQUES AGONISTES	
<small>(alfentanil, codeïne, dextromoramide, dihydrocodeïne, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, pethidine, phenoperidine, remifentanyl, sufentanyl, tapentadol, tramadol)</small>	
+ AUTRES ANALGÉSIFIQUES MORPHINIQUES AGONISTES	
Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.	A prendre en compte
+ ANTITUSSIFS MORPHINE-LIKE	
Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.	A prendre en compte
+ ANTITUSSIFS MORPHINIQUES VRAIS	
Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.	A prendre en compte

Pour lire le Thesaurus, il est donc nécessaire d'adopter une double lecture, à la fois en recherchant la substance active, mais aussi par classe thérapeutique en s'aidant des deux index qui accompagnent le Thesaurus : le premier portant sur toutes les classes pharmaco-thérapeutiques que l'on retrouve dans le référentiel, le second pour les substances actives citées dans le Thesaurus avec les classes thérapeutiques auxquelles elles appartiennent. (33)

Auparavant, le groupe de travail Interaction médicamenteuse soumettait aux industriels du médicament chaque projet de mise à jour du Thesaurus avant la publication. Ceci permettait aux laboratoires de fournir leurs commentaires et de discuter autour de certaines interactions pour lesquelles il n'est pas justifié de les ajouter. Depuis quelques années, cette phase contradictoire n'existe plus ; le Thesaurus est désormais publié sans concertation préalable avec l'industriel.

3.3.5.4 Point de vue réglementaire

Le Thesaurus est un document dit opposable ; c'est à dire qu'une fois ce document publié, personne ne peut en ignorer l'existence et il s'impose à qui de droit. Ainsi, les industriels du médicament ont l'obligation de refléter dans l'information produit de l'ensemble des médicaments qu'ils exploitent, toutes nouvelles interactions médicamenteuses apparaissant dans le Thesaurus. Cette opération de mise à jour de la rubrique 4.5 "Interactions médicamenteuse" du RCP (et rubrique correspondante de la notice) doit être réalisée à chaque nouvelle publication du Thesaurus, soit deux fois par an. De plus, il est important de noter que la modification de la rubrique 4.5 est susceptible d'entraîner la mise à jour soit de la rubrique 4.3 lorsqu'il s'agit d'une interaction médicamenteuse contre-indiquée, soit de la rubrique 4.4 consacrée aux mises en gardes spéciales et précautions d'emploi pour les autres interactions.

Selon les procédures internes au laboratoire, les Affaires Réglementaires identifient les nouvelles interactions médicamenteuses par rapport à celles qui figurent déjà dans l'information produit validée.

Elles consultent ensuite le département Pharmacovigilance pour confirmer l'ajout de tel ou tel libellé en rubrique 4.5 du RCP, voire en rubrique 4.3 et/ou 4.4, et leur transcription en langage patient dans la notice. Dans le cas d'une filiale France d'un laboratoire internationale étranger, il est aussi nécessaire de se rapprocher de la maison mère pour valider l'ajout de ces nouvelles interactions surtout si elles ne figurent pas dans la CCDS du produit. Si les interactions mentionnées dans le Thésaurus font l'objet d'un accord interne, elles sont soumises dans le cadre d'une DMI pour mise à jour des annexes AMM incluant ces interactions voire elles sont mises en œuvre au niveau de l'information diffusée aux professionnels de santé (mentions légales, et Vidal) et de la notice sans attendre l'évaluation de la DMI par l'ANSM. En effet, si le niveau d'interaction est jugé critique (ex contre-indication) et que l'évaluation de la DMI n'est pas suffisamment rapide (l'évaluation des DMI par l'ANSM durant parfois plusieurs années), le laboratoire peut prendre la responsabilité d'appliquer le Thésaurus dans les documents de référence produit sans attendre de rectificatif d'AMM.

3.3.6 Erreurs médicamenteuses

L'ANSM définit une erreur médicamenteuse comme « l'omission ou la réalisation d'un acte non intentionnel impliquant un médicament durant le processus de soins. Elle peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient » (35). L'erreur médicamenteuse est soit inhérente au médicament et à son information, soit le fait d'une défaillance dans la prise en charge du patient. Enfin, selon que l'erreur soit réalisée ou non, on distingue trois niveau : avérée, potentielle et latente.

Dès 2002, un groupe de travail au sein de l'Agence s'est intéressé aux erreurs médicamenteuses. Ce groupe s'est composé de professionnels de santé provenant des Centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins et comprend des pharmaciens hospitaliers. La mission principale de réfléchir à une « procédure de prise en charge des erreurs médicamenteuses liée à la présentation des médicaments » (36). C'est dans ce contexte, qu'en 2005, le guichet erreurs médicamenteuses a été créé par l'ANSM à la fois pour récolter les signalements d'erreurs médicamenteuses ou les risques d'erreurs liés à la dénomination ou à la présentation du médicament, mais aussi pour gérer et analyser ces erreurs selon leur type, leur gravité, leurs conséquences. Durant les 30 premiers mois de fonctionnement du guichet, 634 signalements ont été enregistrés. Il s'agissait en grande partie de confusion entre des spécialités de dénominations proches ou entre plusieurs médicaments présentés en conditionnement unitaire similaires (ampoules, unidose), d'information manquante dans la notice patient ou le RCP du produit. (36)

Dès lors qu'un risque présente un danger pour la santé publique, l'Agence peut prendre diverses mesures afin de maîtriser le risque et de le réduire. Il peut s'agir d'harmonisation de l'étiquetage avec par exemple une révision de la charte graphique, l'amélioration de la visibilité de la dénomination de la spécialité sur le conditionnement primaire ou directement sur la forme pharmaceutique, d'un changement de conditionnement, ou de mise à jour de l'information produit. Parfois, l'ANSM peut prendre des mesures plus restrictives en retirant un lot du marché, en procédant à la modification des conditions de l'AMM voire en diffusant une lettre d'information aux professionnels de santé pour prévenir du risque et/ou de la modification mise en œuvre.

Ce guichet est devenu en quelques années « un lieu unique d'enregistrement et de centralisation des signalements d'erreurs médicamenteuses » (36). Cette initiative fonctionne grâce aux médecins, pharmaciens et infirmiers/ères qui sont sensibilisés à l'importance de signaler les erreurs médicamenteuses ou les risques d'erreurs dans un objectif de prévention. Ils peuvent le faire en se connectant sur le site de l'ANSM, dans la rubrique « déclarer un effet indésirables », puis « médicament » et « vous êtes un professionnel de santé ». Il suffit ensuite de cliquer sur « signaler une erreur ou risque d'erreur médicamenteuse » pour accéder à la fiche de signalement et la transmettre au guichet erreur médicamenteuse de l'ANSM (35). Toutefois, dès lors qu'une erreur médicamenteuse entraîne un effet indésirable, elle doit être déclarée selon le circuit habituel de pharmacovigilance.

Le groupe de travail erreurs médicamenteuses se réunit plusieurs fois par an et émet des recommandations. Ainsi, en novembre 2013, suite aux nombreuses erreurs médicamenteuses signalées avec l'utilisation des pipettes, cuillères mesures ou compte-gouttes pour les médicaments sous forme de suspension buvable, une information a été diffusée via le site de l'ANSM auprès du grand public et des professionnels de santé. L'objectif était d'alerter cette cible via la réalisation d'une affiche intitulée « Ne vous mélangez pas les pipettes, un dispositif d'administration = un médicament ». (37)

Actuellement, l'ANSM reste active sur le sujet des erreurs médicamenteuses, en démontre la mise en ligne récente (le 1^{er} octobre 2014) de deux posters scientifiques coréalisés par des membres de l'ANSM et de CRPV. L'un porte sur les erreurs médicamenteuses liées au conditionnement sous forme unidose (38) tandis que le deuxième s'attache aux erreurs médicamenteuses liées aux dispositifs transdermiques (patchs). Sur 35 signalements d'erreurs ou risques d'erreurs médicamenteuses liés aux patchs qui ont été rapportés au guichet de l'ANSM, 20 ont conduit à des effets indésirables dont une majorité mettaient en jeu le pronostic vital. Les situations auxquelles correspondent ces signalements sont par exemple des patchs découpés alors que la forme ne le permet pas, l'oubli de retrait du patch du fait de sa couleur beige ou transparente, l'absence d'écriture du nom du médicament sur le dispositif ne

permettant pas l'identification notamment dans lors d'admission aux urgences, etc. Une analyse bibliographique a permis quant à elle de mettre en évidence d'autres situations à risque telles que l'exposition à la chaleur, la méconnaissance des règles d'application ou d'élimination des patchs. En France, les produits commercialisés sous forme de patchs sont au nombre de 44 soit 129 AMM. Sur ces 44 produits, 11 sont des stupéfiants. D'après les annexes de l'AMM, le nom du patch n'est pas mentionné sur celui-ci pour 29 des 44 produits, et la mention concernant la découpe (possible ou non) du dispositif n'est pas indiqué dans presque la moitié des cas (21 sur 44 cas), or elle est souvent impossible. Suite à ces différentes analyses, des mesures de minimisations ont été proposées par l'ANSM à savoir sensibiliser les professionnels de santé d'une part, et les patients d'autre part sur les risques liés à l'utilisation des patchs via une communication adaptée. Pour les industriels du médicament, des recommandations seront émises et viseront à ajouter dans le RCP et la notice des spécialités sous forme de patch, des informations concernant la possibilité de découpe ou non, les précautions en cas d'exposition à la chaleur, les modalités d'administration, de retrait et d'élimination à l'aide de figures explicatives. (39)

4. CAS PRATIQUE SUR DUROGESIC

Ce cas pratique que j'ai choisi de présenter, concerne DUROGESIC, un médicament enregistré par procédure nationale en 1997, dont j'ai eu la charge au sein du département Affaires Réglementaires du laboratoire Janssen. Avec cette spécialité, on dispose d'une parfaite illustration de la difficulté de tenir à jour l'information produit. En effet pour cette spécialité plusieurs actualisations ont été déposées successivement au cours des dernières années par le laboratoire, basées sur des changements de la CCDS, des mises à jour du Thésaurus interactions de l'ANSM, des résultats de tests de lisibilité de la notice, des conclusions de procédures PSUS WS et des recommandations du PRAC. Aucun de ces dossiers n'a abouti à la date de rédaction de cette thèse. Il est intéressant de comparer cette situation à aux spécialités génériques de DUROGESIC dont certaines enregistrées selon une procédure européenne de reconnaissance mutuelle ont des textes d'information beaucoup plus récents. Auparavant, il semble essentiel de revenir sur les caractéristiques principales de ce médicament puis de détailler l'historique des dossiers de modification de l'information produit actuellement en cours d'évaluation à l'ANSM, afin de comprendre le challenge que représente la gestion réglementaire de DUROGESIC.

4.1 Principales caractéristiques de DUROGESIC

DUROGESIC est une spécialité qui contient du fentanyl comme substance active et se présente sous forme de dispositif transdermique. DUROGESIC est disponible sous 5 dosages : 12, 25, 50, 75 et 100 microgrammes/heures. Il s'agit d'un stupéfiant, opioïde de palier III selon la classification de l'OMS. Le fentanyl quitte lentement le dispositif transdermique, traverse la barrière cutanée et rejoint la circulation générale. Ses principaux effets thérapeutiques types analgésie et sédation sont principalement dus à l'interaction du fentanyl sur les récepteurs μ . (40)

DUROGESIC est considéré comme un produit mature. Les médicaments matures sont des spécialités pharmaceutiques qui ont été enregistrées, il y a de nombreuses années, selon une procédure nationale. Un médicament mature possède alors une AMM ancienne et le brevet de la molécule est désormais tombé dans le domaine public. Cette caractéristique explique donc la présence de génériques pour cette substance active dans la plupart des cas. Ce type de produit ne fait généralement plus l'objet de promotion, ni même d'études cliniques. Pourtant, d'un point de vue réglementaire, les produits matures génèrent une très grande activité.

En parcourant le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité DUROGESIC, on peut noter de nombreux points de vigilance tels que les indications, la posologie (initiation, durée

d'administration, arrêt traitement), le mode d'administration, certaines précautions d'emploi, le surdosage, le stockage, l'élimination...

4.1.1 Indications et modalités d'administration

DUROGESIC est indiqué chez l'adulte dans le traitement des douleurs chroniques sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. Il est également indiqué dans le traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant des analgésiques opioïdes.

L'initiation du traitement chez les patients naïfs d'opioïdes doit se faire avec le plus petit dosage 12 µg/h et chez les patients ayant déjà reçu des opioïdes en tenant compte des équivalences de doses analgésiques entre les différents opioïdes. Une attention particulière doit être portée aux enfants et aux personnes très âgées et faibles.

Ce dispositif doit s'appliquer sur peau glabre, propre et sèche, du haut du corps (thorax, dos, partie supérieure du bras). La zone cutanée d'application ne doit présenter ni microlésion, ni irritation.

Le patch de DUROGESIC doit être renouvelé au bout de 72 heures. Un remplacement plus rapide peut être envisagé dans certains cas, mais il faut au minimum attendre 48 heures faute de quoi les quantités de fentanyl atteindraient un pic au lieu de délivrer des concentrations constantes.

Le RCP de DUROGESIC indique qu'il ne faut pas découper le dispositif transdermique car il n'existe aucune information sur la qualité, l'efficacité et la tolérance des fragments de patches. Plusieurs cas de mésusage ont été rapportés dans les rapports de pharmacovigilance. Parmi les cas d'erreurs médicamenteuses identifiées, il s'agit en majorité d'erreurs de prescription mentionnant de couper le patch en deux.

Enfin, une fixation supplémentaire du patch peut s'avérer nécessaire dans certains cas afin d'éviter le risque de décollement. Ce risque génère 14% des appels concernant DUROGESIC reçus par le département d'information médicale de Janssen et représente 40% à 50% des réclamations qualité pour manque d'adhésion.

4.1.2 Conditions particulières de délivrance et d'élimination

DUROGESIC est soumis à la réglementation des stupéfiants du fait de la présence de fentanyl. La prescription est limitée à 4 semaines. La délivrance par le pharmacien est fractionnée et ne doit pas dépasser 14 jours de traitement.

Enfin, l'élimination et la destruction de ce stupéfiant suivent des règles particulières. Une fois utilisé, le patch contient encore une quantité importante de substance active. C'est pour cette raison que le dispositif comporte dans son étiquette verso, un système de récupération dans lequel le dispositif usagé devra être placé avant d'être rapporté au pharmacien. Le pharmacien se chargera de la destruction selon le décret n° 2007-157 du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses fixant les conditions de destruction. (41)

4.1.3 AMM

Janssen-Cilag est le titulaire des autorisations de mise sur le marché en France de DUROGESIC. Ce médicament a été enregistré selon la procédure nationale (la plus ancienne des procédures d'enregistrement).

Les AMM de DUROGESIC 25, 50, 75 et 100 microgrammes/heure ont été octroyées le 17 février 1997. La commercialisation de ces spécialités remonte au 19 mars 1998 soit environ un an après l'AMM. La spécialité DUROGESIC 12 microgrammes/heure a, quant à elle, obtenu une AMM le 17 novembre 2005 et a été commercialisée à partir du 4 mai 2006. Le dossier d'AMM pour le 12 microgrammes/heure a été déposé afin de répondre aux demandes des praticiens concernant la mise à disposition d'un dosage plus faible en fentanyl. DUROGESIC est commercialisé en boîte de 5 dispositifs transdermiques dans des sachets individuels.

4.1.4 La présence des génériques

Le brevet de DUROGESIC a expiré en 2008, et les premiers génériques de fentanyl transdermique ont été commercialisés la même année. On compte aujourd'hui 10 médicaments génériques de la spécialité de référence DUROGESIC. Le tableau ci-après détaille pour chaque générique, la procédure d'enregistrement ainsi que les dates d'AMM, de commercialisation et du RCP en vigueur. (42)

Tableau 5 : Données réglementaires concernant les génériques de fentanyl transdermiques (42)

Nom du laboratoire	Procédure	Date d'AMM	Date de commercialisation	Date du RCP en vigueur
Actavis*	Nationale	20/08/2009	08/01/2010	11/02/2010
Biogaran*	Nationale	08/01/2009	03/11/2009	05/08/2011
EG Labo	MRP	29/10/2009	23/03/2010	23/05/2013
Mylan	Décentralisée	12/03/2013	16/12/2013	12/03/2013

Ranbaxy	Décentralisée	24/11/2010	18/07/2013	30/04/2013
Ratiopharm	MRP	28/07/2008	11/12/2008	25/03/2014
Sandoz		30/03/2009 04/09/2007(12µg/h)	24/08/2009 24/08/2009 (12µg/h)	07/07/2009 29/06/2009 (12µg/h)
Sanofi/Zentiva (anciennement Winthrop)	MRP	28/07/2008 22/01/2010 (12µg/h)	02/04/2009 07/05/2010 (12µg/h)	11/03/2014 08/01/2014 (12µg/h)
Takeda	MRP	25/06/2008	02/04/2009 (x5) 14/09/2012 (x20)	21/12/2012
Teva	Nationale	17/02/2009	30/03/2010	27/03/2014

**absence du dosage 12 µg/h pour les laboratoires Actavis et Biogaran*

DUROGESIC a fait l'objet le 10 décembre 2008 d'une inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du code de la santé publique (43) (44). Son inscription dans ce répertoire autorise la substitution par des spécialités génériques. Toutefois, compte tenu des caractéristiques de la substance active (antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite) et de la formulation du médicament (patch), l'Agence a décidé pour la 1^{ère} fois de faire figurer une mise en garde spéciale dans le répertoire des groupes génériques de façon à ce que la substitution puisse être pratiquée dans les meilleures conditions. (45)

Il est rappelé que :

- Des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi, les patients fébriles doivent être surveillés, à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes.
- Les patients âgés et les enfants (de 2 à 16 ans) risquent d'être plus sensibles à la substance active.

Ainsi, compte-tenu des variations interindividuelles qui pourraient survenir chez certains patients âgés ou certains enfants et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance attentive du patient en cours de traitement est particulièrement nécessaire en cas de changement de spécialité à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique).

Cette mise en garde permet d'alerter les professionnels de santé sur les risques liés à la substitution chez certains patients. De fait, la substitution des dispositifs transdermiques de fentanyl ne peut se faire uniquement lorsqu'une surveillance appropriée est mise en place.

Par ailleurs, le prix de DUROGESIC est aligné sur le prix des génériques qui sont soumis au Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR). Du fait de cet alignement des prix, il n'y a donc pas de différence de prix entre le médicament de référence et les génériques. L'ensemble des médicaments contenant du fentanyl transdermique sont par conséquent tous remboursés de la même façon.

Ces éléments contribuent à expliquer le maintien de la forte part de marché en ville (environ 75%) comme à l'hôpital pour la spécialité de référence DUROGESIC malgré son inscription au répertoire des groupes génériques depuis 6 ans. Les deux graphiques ci-après présentent les parts de marché (en unité) de DUROGESIC et des génériques pour l'année 2013 en ville et à l'hôpital (46). Il faut toutefois interpréter avec précaution la part de marché à l'hôpital étant donné que le marché hospitalier est régi par des appels d'offre. Seulement trois laboratoires sont représentés à l'hôpital dont plus des deux tiers des unités correspondent à DUROGESIC.

Les tableaux présentant les parts de marché pour DUROGESIC et ses génériques sur les cinq dernières années (de 2009 à 2013), pour la ville d'une part, et l'hôpital d'autre part, figurent en annexe 1 et annexe 2 de cette thèse. (46)

Figure 4 : Part de marché (en unités) de DUROGESIC et de ses génériques en 2013 en ville (exprimée en % pour chaque laboratoire) (46)

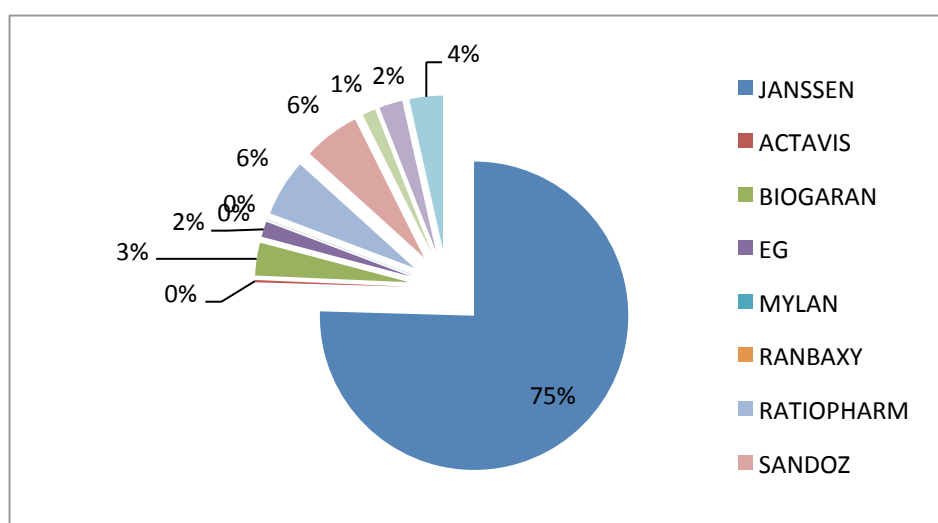
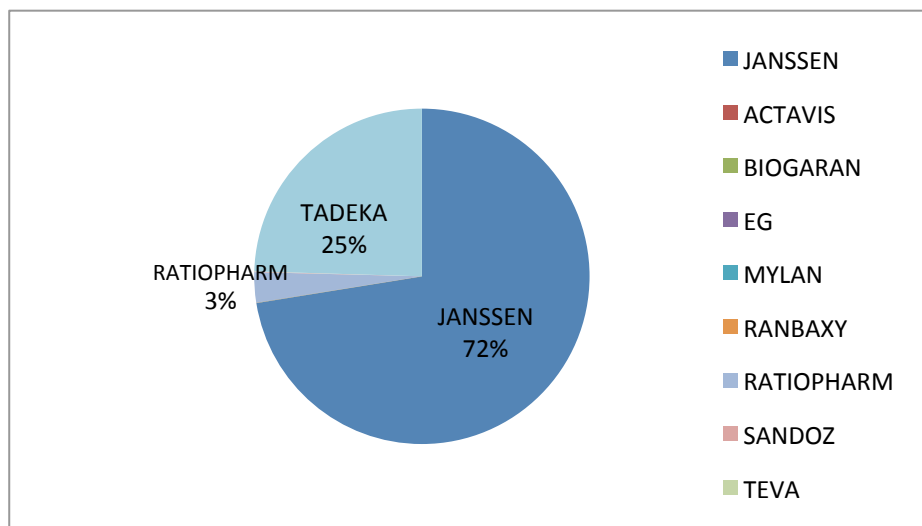


Figure 5 : Part de marché (en unités) de DUROGESIC et de ses génériques en 2013 à l'hôpital (exprimée en % pour chaque laboratoire) (46)



4.2 Une information produit non actualisée

L'information produit de DUROGESIC actuellement en vigueur a été approuvée par l'ANSM le 14 octobre 2011 (47), c'est-à-dire il y a 3 ans, et ce malgré la volonté du laboratoire Janssen à demander la mise à jour du RCP et de la notice. L'objectif est de retracer ci-après l'historique des dossiers de demande d'actualisation de l'information produit afin de comprendre la complexité de l'activité réglementaire pour ce produit.

Depuis octobre 2011, le laboratoire Janssen a déposé plusieurs demandes de modifications de l'information afin d'intégrer des nouvelles données de sécurité dans le RCP et la notice de DUROGESIC. Différentes DMI déposées les 14 avril 2010, 12 octobre 2012, 25 janvier 2013 et 21 novembre 2013 basées sur des changements de CCDS et une variation consécutive à une procédure de PSUR Worksharing déposée le 23 décembre 2010 n'ont pas été évaluées par l'ANSM.

La DMI déposée le 14 avril 2010 (48) visait à implémenter les mises à jour des CCDS datant du 25 février 2008 et du 17 septembre 2009, DMI ayant fait l'objet d'un rectificatif le 23 décembre 2010 (49). De même, suite au PSUR-WS n°NL/H/PSUR/0030/001, une variation a été soumise à l'ANSM (50) afin d'actualiser l'information produit conformément au *Core Safety Profile* validé datant du 14 septembre 2010. Dans ces trois dossiers, les modifications concernant la sécurité d'emploi étaient nombreuses puisque l'ensemble des rubriques 4.2 à 5.3 étaient impactées (sauf la rubrique 5.1).

Parmi les principales modifications, on peut noter :

- Rubrique 4.2 : modification de la dose orale par 24h de morphine à prendre en compte pour l'initiation par DUROGESIC 12 µg/h pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré et avertissement qu'un remplacement de patch avant les 72 heures préconisées peut augmenter le taux de fentanyl dans le sang ;
- Rubrique 4.3 : remplacement de la contre-indication « perturbation grave du système nerveux central » par « dépression respiratoire sévère » ;
- Rubrique 4.4 : de nombreuses mises en garde ont été ajoutées ;
 - « DUROGESIC doit être conservé hors de portée des enfants avant et après utilisation »
 - « Un dispositif transdermique découpé, dédoublé ou abimé ne doit pas être utilisé »
 - « L'utilisation de DUROGESIC chez les patients naïfs d'opioïdes a été associée à de très rares cas de dépression respiratoire grave et/ou fatale lors de son utilisation en initiation dès la dose de 25 µg/h. »
 - Mention sur les risques de mésusage comme pour tous les opioïdes pouvant « entraîner des surdosages et/ou le décès du patient ». « Une surveillance particulière des signes de mésusage, abus ou dépendance » est nécessaire « chez les patients ayant des antécédents d'usage abusif de médicaments ou alcool »
 - « DUROGESIC doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de tumeurs cérébrales »
 - Mise en garde sur les risques de surdosage et de décès chez les patients fébriles et a les patients exposés à une chaleur extérieur du fait de l'augmentation des concentrations sériques
 - Interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4
- Rubrique 4.5 : précision de la non recommandation de « l'utilisation de DUROGESIC avec les IMAO » du fait d'« interactions graves et imprévisibles » ;
- Rubrique 4.8 : réorganisation globale de la rubrique effets indésirables avec mise à jour des fréquences, classification MedDRA par système-organe, ajout de nouveaux effets indésirables (exemples : “palpitations”, “hypersensibilité”, “douleurs abdominales”, “fatigue”, “malaise” dont la fréquence est $\geq 1/100$ et $< 1/10$ personnes) ;
- Rubriques 4.9 : révision de la conduite à tenir pour l'administration d'antagoniste ;
- Rubrique 5.2 : nouvelles données pharmacocinétiques chez les sujets âgés, insuffisants hépatiques et rénaux ;
- Rubrique 5.3 : ajout de nouvelles données de carcinogénicité chez le rat.

Suite à ces demandes, l'évaluation a été menée conjointement par l'ANSM et le CRPV de Nancy qui a fait parvenir son rapport final le 3 août 2011. Le 23 mai 2012, l'ANSM a notifié au laboratoire un projet d'avis défavorable sur certaines des modifications sollicitées considérant que certaines mentions étaient des répétitions de mentions déjà présentes ou étaient non justifiées par de nouvelles données. Bénéficiant d'un droit de réponse, le laboratoire Janssen a fait parvenir ses commentaires le 24 juillet 2012 après consultation de la maison mère. A ce jour, aucune suite n'a été donnée à ces dossiers de DMI et de PSUR-WS malgré l'importance des changements demandés sur le bon usage du produit.

Le 12 octobre 2012, le laboratoire a sollicité une autre actualisation de l'information de la spécialité DUROGESIC dans le contexte d'une DMI suite à la CCDS reçue le 29 mai 2012 (51). Les points majeurs d'actualisations concernaient :

- Rubrique 4.2 : avertissement sur le fait que les tableaux de conversion des doses (morphine vers DUROGESIC) ne doivent pas être utilisés pour passer de DUROGESIC à d'autres analgésiques au risque d'entraîner un surdosage avec le nouvel analgésique ;
- Rubrique 4.4 : les mises en gardes ajoutées concernent la surveillance des patients après retrait du patch en cas d'effets indésirables graves, l'exposition accidentelle par transfert de patch lors de contacts physiques rapprochés ou lors du partage d'un même lit, et la préconisation d'utiliser des laxatifs en prévention de l'effet constipant du fentanyl ;
- Rubrique 4.5 : ajout d'un paragraphe sur les interactions avec les inducteurs du CYP3A4.

Cette DMI n'a jamais obtenue de réponse de la part de l'Agence. Nous verrons après que l'ajout d'un paragraphe pour alerter des risques expositions accidentelles était justifié. Au vu du grand nombre de remontées de pharmacovigilance vis à vis de ce risque, il semble peu compréhensible que l'ANSM soit restée muette quant au souhait du laboratoire d'actualiser les mises en garde.

En 2013, Janssen a déposé une demande de modification pour ajouter des nouveaux libellés en rubrique 4.4 et 4.5 concernant l'interaction médicamenteuse entre le fentanyl transdermiques et les médicaments sérotoninergique pouvant conduire à un syndrome sérotoninergique en cas de co-administration (52). Il s'agissait d'implémenter la CCDS du 27 novembre 2012. Ce dossier était même accompagné, à la demande de la maison mère d'un projet de lettre d'information visant à alerter les professionnels de santé sur ce risque. Le dépôt initial a été réalisé le 25 janvier 2013, puis plusieurs compléments de dossiers ont été envoyés les 11 et 16 juillet 2013 ainsi que le 26 septembre de la même année (53) en réponse à la demande du groupe de travail interactions médicamenteuses. En effet, suite au premier dépôt, l'ANSM s'est montrée opposée à l'ajout de cette interaction se référant à un récent avis du groupe de travail interactions médicamenteuses n'ayant pas accepté d'ajouter l'interaction entre la paroxétine et le fentanyl pour le produit d'un autre laboratoire. Janssen a donc fourni

des éléments complémentaires à l'aide de publications pour justifier sa demande.. A ce jour, cette interaction entre le fentanyl et les médicaments sérotoninergiques n'apparaît pas dans le Thesaurus de l'ANSM et la demande du laboratoire n'a pas donné lieu à réponse.

Enfin, une DMI a été soumise le 21 novembre 2013 auprès de l'ANSM au vu de la mise à jour de la CCDS le 24 juillet 2013 (54). Le champ de cette demande était l'ajout de trois effets indésirables (vision trouble, perte de connaissance et diminution du niveau de conscience – peu fréquents). Par ailleurs, nous avons profité de ce dépôt pour demander d'ajouter la phrase d'incitation à la déclaration des effets indésirables en rubrique 4.8 du RCP et rubrique 4 de la notice dans le cadre de l'application de la réglementation de pharmacovigilance de 2011 qui est entrée en vigueur en 2012. Ces phrases ont pour objectif d'encourager les professionnels de santé et les patients à notifier les effets indésirables et de décrire par quel moyen cette déclaration peut être réalisée. Ainsi, la version 9 du « *Quality Review Document* » pour les médicaments (20) sur laquelle le titulaire d'AMM doit s'appuyer pour rédiger les annexes d'une AMM, mentionne les éléments suivants:

- Dans le RCP, rubrique 4.8 Effets indésirables :

Déclaration des effets indésirables suspectés

« La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V. »

- Dans la notice, rubrique 4. Quelles sont les effets indésirables éventuels ?

Déclaration des effets secondaires

« Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à <votre médecin> <ou> <,> <votre pharmacien> <ou à votre infirmier/ère>. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament. »

Pour la France, la phrase surlignée en gris doit être remplacée par « Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr » en se référant à l'Annexe V disponible sur le site de l'EMA. (55)

En février 2014, après décision de son Comité de management des risques, le laboratoire a alerté l'ANSM sur les conséquences sur le bon usage du produit liées au retard de mise à jour de l'information produit DUROGESIC et à l'absence d'évaluation des DMI déposées depuis 2010 (56). Au-delà des

risques sur le plan médical, ce retard pourrait comporter des risques de nature juridique voire impacter de manière négative la réputation du laboratoire. Du point de vue réglementaire, ce retard dans l'évaluation des dossiers pose également les problèmes suivants :

- La préparation des nouvelles DMI devient très complexe (plusieurs versions de RCP et notice déposées et en cours d'évaluation) ;
- Un retard sur l'alignement de la rubrique 4.5 du RCP avec le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM notamment pour l'utilisation concomitante avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP 3A4 ;
- Un retard dans la mise en œuvre des tests de lisibilité de la notice ;
- Des disparités entre l'information produit des génériques et celle de la spécialité de référence.

Tableau 6 : Synthèse des rubriques impactées dans les dossiers en cours d'évaluation à l'ANSM visant à modifier l'information produit de la spécialité DUROGESIC, dispositifs transdermiques

Rubriques impactées du RCP \ Dépôt variations	DMI déposée le 14/04/2010 + Rectificatif du 23/12/2010	PSUR-WS ¹ du 14/09/2010 Dossier déposé le 23/12/2010	DMI déposée le 12/10/2012	DMI déposée le 25/01/2013 + Compléments envoyés le 11/07/2013, 16/07/2013 & 26/09/2013	DMI déposée le 21/11/2013	CRITICITÉ selon la rubrique impactée
4.2	X	X	X			+++
4.3	X					++++
4.4	X	X	X	X		++++
4.5	X	X	X	X		++++
4.6	X	X				+++
4.7	X	X				++
4.8	X	X	X	X	X	++++
4.9	X					++
5.2	X					+
5.3	X					+
CCDS²	25/02/2008 17/09/2009	NA, CSP ³ 14/09/2009	29/05/2012	27/11/2012	24/07/2013	
CRITICITÉ selon le dossier	++++	++++	+++	+++	++	

1. Periodic Safety Update Report – Worksharing ; 2. Company Core Data Sheet ; 3. Core Safety Profile

4.3 DUROGESIC et le risque d'exposition accidentelle

L'exemple particulier de la mise à jour de la mention relative au risque d'exposition accidentelle permet de rendre compte de la difficulté réglementaire de l'actualisation de l'information produit. Ce risque a tout d'abord été signalé par les autorités au niveau international. Il est intéressant de comparer la façon dont cette mise à jour a eu lieu aux États-Unis, dans l'Union européenne et en France.

4.3.1 Contexte

4.3.1.1 Contexte aux Etats-Unis

Le 18 avril 2012, l'Agence américaine des médicaments et des produits alimentaires (FDA, Food and Drug Administration) a rappelé aux patients, soignants et professionnels de santé, l'importance d'une application, d'une utilisation, d'un stockage et d'une élimination appropriés des dispositifs transdermiques de fentanyl afin de prévenir le risque d'exposition accidentelle pouvant mettre en jeu le pronostic vital (57). Cette annonce publique sur le site de la FDA fait suite à l'évaluation de 26 cas d'exposition accidentelle aux patchs de fentanyl chez les enfants durant les 15 dernières années. Parmi les 26 cas, dix ont conduit à la mort de l'enfant, tandis que douze ont nécessité une hospitalisation. De plus, la majorité des enfants exposés (16 sur 26) étaient âgés de deux ans ou moins.

Le 9 Juillet 2012, la FDA a approuvé une stratégie de minimisation et d'évaluation du risque (REMS, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) (58) pour l'ensemble des analgésiques opioïdes à libération prolongée/action prolongée dont fait partie le fentanyl, dispositifs transdermiques (DURAGESIC™). Ces médicaments très puissants sont utilisés pour traiter des douleurs persistantes graves dans le cadre d'affections chroniques. Le mésusage et l'abus de ces produits ont entraîné une crise de santé publique importante aux Etats-Unis avec de nombreux cas de dépendance, de surdosage et de mort.

La stratégie de minimisation des risques, portée par la FDA, s'inscrit dans une volonté de remédier au problème croissant de mésusage, de toxicomanie et de prescription inappropriée de tels médicaments. L'objectif est de réduire les effets indésirables qui peuvent résulter de ces comportements. De nouvelles mesures de sécurité ont été introduites afin de minimiser les risques et de favoriser le bon usage des analgésiques opioïdes à libération prolongée/action prolongée tout en continuant de permettre l'accès de ces molécules aux patients souffrant de douleurs chroniques. Parmi ces mesures, on peut noter l'instauration de programmes de formation pour les médecins prescripteurs, la mise à disposition de matériel éducatif comportant les renseignements sur les conseils à donner aux patients, et la remise d'un manuel de médicament (un par spécialité) à destination du patient avec les informations clés à

connaître. Le REMS est actualisé par la FDA dès que nécessaire à l'image d'un plan de gestion des risques (PGR).

Le 10 septembre 2013, la FDA a envoyé une lettre de notification à l'ensemble des laboratoires princeps de médicaments opioïdes à libération prolongée/action prolongée concernant le mésusage, la toxicomanie, le surdosage ainsi que le syndrome de sevrage néonatal. Les exigences de l'Agence américaine étaient les suivantes :

- Mettre en place une série de nouvelles études post-AMM, à la fois des études cliniques et des études observationnelles
- Procéder à des modifications de l'étiquetage vis-à-vis des aspects de sécurité et mettre à jour l'encadré des mises en garde

Cette action de la FDA confirme son engagement pour combattre le mauvais usage de tels produits.

Le 23 septembre 2013, la FDA a réalisé une nouvelle communication (59) dans laquelle elle revient sur le risque d'exposition accidentelle aux patchs de fentanyl avec un nombre de cas fatals qui continue d'augmenter (2 nouveaux cas mortels chez l'enfant depuis la communication d'avril 2012) (60). Afin de minimiser ce risque, la FDA a demandé au fabricant de DURAGESIC™ (Janssen) ainsi qu'aux génériqueurs de faire apparaître le nom et le dosage sur le patch dans une couleur clairement visible pour les patients et les soignants car les couleurs varient d'un dosage à un autre et ne sont pas toujours facilement lisible (61). La FDA a alerté les patients du fait que les patchs qui ne sont pas bien collés peuvent accidentellement se décoller, tomber voire se coller sur une autre personne en contact rapproché. Il est également rappelé que les patchs, une fois utilisé, doivent être éliminés de la façon suivante : replier le patch sur lui-même, le jeter aux toilettes et tirer la chasse immédiatement (62). Il est en effet très important d'éliminer le patch utilisé car celui-ci contient encore une proportion non négligeable de fentanyl.

4.3.1.2 Décision du laboratoire

La situation du risque d'exposition accidentelle était connue depuis 2012 par Janssen du fait des remontées de pharmacovigilance aux USA et des mesures consécutives prises par la FDA.

Le comité « *labelling* » du groupe Janssen a mis à jour la CCDS le 29 mai 2012 pour inclure un paragraphe sur l'exposition accidentelle par transfert de patch au sein de la rubrique 'Mises en gardes spéciales et précaution d'emploi'. En suivi de cette mise jour de la CCDS et selon les procédures internes, Janssen-Cilag a déposé en France, une DMI auprès de l'ANSM le 12 octobre 2012 afin de s'aligner avec la CCDS en vigueur (51). Mais comme nous l'avons énoncé précédemment, cette DMI n'a

toujours pas fait l'objet d'une évaluation de la part de l'ANSM. Ainsi, l'information sur l'exposition accidentelle par transfert de patch ne figure ni dans le RCP, ni dans la notice en vigueur datant du 14 octobre 2011.

Tableau 7 : Comparaison du CCDS du 29 mai 2012 avec la traduction proposée déposée le 12 octobre 2012 concernant le paragraphe sur l'exposition accidentelle par transfert de patch (51)

CCDS du 29 mai 2012	Paragraphe traduit proposé dans le cadre de la DMI déposée le 12 octobre 2012
<p><i>Accidental Exposure by Patch Transfer</i></p> <p>Accidental transfer of a fentanyl patch to the skin of a non-patch wearer (particularly a child), while sharing a bed or being in close physical contact with a patch wearer, may result in an opioid overdose for the non-patch wearer. Patients should be advised that if accidental patch transfer occurs, the transferred patch must be removed immediately from the skin of the non-patch wearer. (See Section 4.9, Overdose).</p>	<p><i>Exposition accidentelle par transfert de patch</i></p> <p>Le transfert accidentel d'un patch de fentanyl d'un porteur de patch à la peau d'une personne qui n'en porte pas (particulièrement un enfant), en partageant un lit ou en étant en contact physique proche, peut aboutir à un surdosage opioïde pour la personne qui n'en porte pas. Les patients doivent être informés qu'en cas de transfert accidentel, celui-ci doit être immédiatement retiré de la peau de la personne ne portant pas de patch. (Voir rubrique 4.9).</p>

En décembre 2013, le groupe a décidé de diffuser aux professionnels de santé un courrier d'information sur les risques liés à l'exposition accidentelle. En France, cette information n'a pas été diffusée car elle était liée à la DMI en cours d'évaluation par l'ANSM.

Au final, la situation concernant DUROGESIC et la modification de l'information relative à l'exposition accidentelle évoluera en France sous l'influence du comité de pharmacovigilance européen.

4.3.2 Le PRAC et l'évaluation du risque d'exposition accidentelle

Au niveau européen, c'est le PRAC qui s'est chargé de l'évaluation du signal concernant le fentanyl transdermique et le risque d'exposition accidentelle. Le sujet a été inscrit à l'ordre du jour d'une première réunion qui s'est tenue du 2 au 5 décembre 2013 (28). Les discussions du PRAC se sont ensuite poursuivies quelques mois plus tard, avec une nouvelle réunion début avril 2014. (29)

Ces discussions ont été menées sous l'item « priorisation et évaluation des risques » avec dans un premier temps, la détection d'un nouveau risque, puis le suivi de ce risque. Cette deuxième réunion a conclu en faveur de la mise en place de mesures réglementaires.

4.3.2.1 Réunion PRAC de décembre 2013 (28)

Contexte

Le fentanyl est un analgésique opioïde utilisé sous forme de patch pour le traitement des douleurs chroniques insolubles.

Entre 2009 et 2012, l'exposition du fentanyl transdermique est estimée à plus de 500 millions de séjours-patients dans le monde d'après les données du PSUR le plus récent.

Un risque d'erreurs médicamenteuses, y compris le risque d'exposition accidentelle à la suite de l'utilisation de patches, a été soulevé pour discussion par Sabine Straus (Pays-Bas), rapporteur du PRAC pour ce dossier. Ce risque est basé sur 19 cas rapportés dans l'Union européenne. Cette recherche a été effectuée à la suite des récentes communications de la FDA, notamment celle datée du 23 septembre 2013, dans laquelle la FDA exigeait des modifications de la couleur imprimée sur les patches de DUROGESIC afin de contribuer à la sécurité du patient et en soulignant que l'exposition accidentelles à des patches usagés pouvait entraîner la mort.

Discussion

Le PRAC a examiné les informations sur les cas rapportés d'exposition accidentelle, dont certains ont connu une issue fatale. Le PRAC a constaté que les cas rapportés dans l'Union européenne étaient comparables à ceux rapportés aux Etats-Unis. Ces cas incluaient des expositions accidentelles chez l'enfant en raison d'une manipulation inappropriée des patches par les patients et les soignants. D'après le titulaire d'AMM du fentanyl transdermique -c'est à dire Janssen-, il semblait que dans certains cas, une manipulation inappropriée était la cause de ce risque mais il n'apparaissait pas clairement dans quelle proportion un manque de visibilité sur les patches conduisait à une exposition accidentelle. Par conséquent, afin de pouvoir conclure sur une mesure appropriée de minimisation du risque, le PRAC a donné son accord sur le fait que des informations complémentaires sur ce risque étaient requises.

Résumé des recommandations

A l'issue de cette discussion, il a été décidé que Janssen devrait soumettre au rapporteur du PRAC une synthèse cumulée de l'ensemble des cas (européens/non-européens et ceux issus de la littérature) d'erreurs médicamenteuses, d'exposition accidentelle et de manipulation inappropriée lors de l'élimination pour le fentanyl, dispositifs transdermiques. Cette soumission doit intervenir sous un délai de 60 jours. Le rapporteur du PRAC dispose ensuite de 60 jours pour l'évaluation de cette synthèse de cas qui conduira à l'élaboration de nouvelles recommandations du PRAC.

A la suite de cette réunion, Janssen a demandé de prolonger le temps nécessaire pour fournir une réponse. Toutefois, le PRAC a considéré qu'il était important de respecter les calendriers établis et a finalement maintenu le calendrier approuvé lors de la réunion.

4.3.2.2 Réunion PRAC d'avril 2014 (29)

Contexte

La réunion du 7-10 avril s'inscrit dans la continuité de celle de décembre 2013. Janssen, en tant que titulaire des AMM DUROGESIC (fentanyl), dispositifs transdermiques a répondu à la demande d'informations complémentaires du PRAC relatives au risque d'exposition accidentelle. Cette réponse a ensuite fait l'objet d'une évaluation par le rapporteur.

Discussion

Le PRAC a été rassuré de voir que la CCDS des patchs de fentanyl contenait les mises en garde et précautions particulières en ce qui concerne l'exposition accidentelle et les instructions sur la manipulation et l'élimination des patchs usagés et de ceux non utilisés. Il a été noté par le PRAC que des cas d'exposition accidentelle et d'erreurs médicamenteuses continuent de se produire et que certains connaissent une issue fatale, y compris chez l'enfant. Le manque de lisibilité des patchs a pu avoir joué un rôle dans ces cas rapportés. Par conséquent, le PRAC a proposé d'examiner la mise en œuvre de mesures de minimisation de risque en ligne avec celles imposées aux Etats-Unis par la FDA vis à vis de l'amélioration de la visibilité des patchs de toutes les spécialités de fentanyl transdermiques. Le titulaire Janssen-Cilag devra évaluer l'efficacité de ces mesures de minimisation de risque une fois implémentées. Par ailleurs, des mesures supplémentaires pourront s'avérer nécessaires en fonction des résultats de l'évaluation.

Le PRAC a également examiné l'utilité de réaliser une lettre d'information à destination des professionnels de santé, mieux connue sous le nom de DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*). Cette DHPC serait une mesure supplémentaire de minimisation de risque dans le but de souligner le risque d'exposition accidentelle notamment chez l'enfant. Une telle communication permettrait de renforcer la vigilance des professionnels de santé quant à l'exposition accidentelle et l'élimination appropriée des patchs (usagé ou non). Au final, la diffusion d'une DHPC a été approuvée.

Enfin, les autres mesures habituelles de pharmacovigilance actuellement en place ont été jugées suffisantes pour permettre la surveillance des expositions accidentelles et des erreurs médicamenteuses rapportées pour le fentanyl sous forme de dispositifs transdermiques.

En France, aucun PGR n'est actuellement en place pour DUROGESIC. Ce dispositif a été créé en 2005, soit bien après l'octroi des AMM de DUROGESIC. Pourtant, cet outil qui participe à la surveillance des médicaments n'est pas exclusivement réservé aux nouvelles molécules. En effet, il peut aussi être mis en place après la commercialisation du produit si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché (63). Le PGR permet de surveiller les conditions réelles d'utilisation du médicament, de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament et de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché, Il implique, si besoin, des mesures complémentaires comme :

- une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence dans le PGR,
- des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation,
- des mesures de minimisation du risque (documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients).

Résumé des recommandations

A la suite de cette deuxième réunion du PRAC, plusieurs actions ont été décidées. Janssen-Cilag, en tant que titulaire d'AMM princeps, devra soumettre à l'autorité compétente nationale :

- Des propositions concernant les modalités pour améliorer la visibilité des patchs et le calendrier pour la mise en œuvre.
- Une mise à jour de l'information produit pour mettre en garde quant aux risques associés à l'exposition accidentelle chez l'enfant, pour informer de l'importance de l'élimination, du stockage et de la manipulation en toute sécurité des dispositifs transdermiques de fentanyl. Les laboratoires génériqueurs du fentanyl transdermiques devront également mettre à jour l'information produit pour qu'elle soit en ligne avec celle du produit de référence.
- La diffusion d'une DHPC a été décidée en tant que mesure additionnelle de minimisation de risque. Le titulaire d'AMM devra surveiller dans le PSUR, l'efficacité des mesures de minimisation de risque citées plus haut (mise à jour du RCP et de la notice, DHPC et amélioration de la visibilité des patchs) afin de prévenir le risque d'exposition accidentelle.
- Selon le résultat de l'évaluation, des mesures plus approfondies pourraient être nécessaire, notamment l'instauration de matériels éducationnels pour les patients. Au final, cette mesure de minimisation du risque d'exposition accidentelle n'a pas été demandée par le PRAC.

Dans le cas présent, comme le fentanyl transdermique de référence a fait l'objet d'autorisations nationales, les recommandations du PRAC issues de la seconde réunion ont été transmises pour information au CMDh. C'est ensuite aux autorités compétentes nationales de chaque Etat membre

d'assurer la mise en œuvre des recommandations sur le territoire national. En France, c'est donc l'ANSM qui est en charge du suivi.

4.3.3 Communications aux professionnels de santé

Comme nous venons de le voir, le PRAC a recommandé la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé afin de souligner le risque d'exposition accidentelle du fentanyl sous forme de dispositifs transdermiques. Cette partie va donc définir dans un premier temps à quoi correspond une DHPC et dans quel cadre réglementaire elle s'inscrit. Puis, nous allons nous intéresser à l'aspect pratique de la mise en œuvre d'un tel dispositif.

4.3.3.1 Qu'est-ce que la DHPC ? (64)

La DHPC pour « Direct Healthcare Professional Communication », anciennement appelée « Dear Doctor Letter » puis « Dear Health Professional Letter » correspond à l'envoi des messages importants aux professionnels de santé. Cette lettre a pour objectif de communiquer sur un risque particulier auprès des médecins, pharmaciens, infirmières, kinésithérapeutes, sages-femmes, etc. Cette communication peut être le fait d'un laboratoire en particulier, mais peut également concerner plusieurs laboratoires, on parle dans ce cas d'une DHPC mutualisée.

Avant mai 2013, les modalités d'envoi des messages étaient assez variables d'un laboratoire à un autre. Lorsque les messages importants de sécurité sanitaire sur les médicaments concernent plusieurs laboratoires, les autorités sanitaires nationales ou européennes demandaient de diffuser ces messages nominativement aux professionnels de santé avec l'accord de l'ANSM, au nom du laboratoire.

Depuis le 21 mai 2013, un nouveau dispositif s'est mis en place dans un objectif d'harmonisation. Cette évolution est le fruit d'un travail conjoint entre l'ANSM et les entreprises du médicament. Elle s'inscrit dans le cadre de la loi Bertrand n°2011-2012 du 29 décembre 2011 afin de renforcer la sécurité sanitaire des médicaments en France. Désormais, l'ensemble des messages importants de sécurité sanitaire concernant les médicaments devra être communiqué sous le logo commun « Informations Sécurité Patients ». Cette identité visuelle permet ainsi une identification immédiate de la part des professionnels de santé, et vient remplacer les logos de l'ANSM ou des laboratoires. Toutefois, dans le cas d'une communication concernant un seul laboratoire, ce dernier est autorisé à ajouter son propre logo en plus du logo commun.



Ce dispositif repose sur un accord-cadre signé entre l'ANSM et CEGEDIM. Ce dernier représente le prestataire de service chargé de l'envoi de ces DHPC. Le premier accord-cadre a été signé en mai 2013. Il a pu être renouvelé en mai 2014, soit un an après, suite à un appel d'offre, ce qui a permis une révision des tarifs à la baisse. Cet accord définit notamment les délais de réalisation des prestations et de disponibilité du service. Ainsi, il a été convenu de privilégier la dématérialisation, c'est à dire favoriser l'envoi de fax (faxing) et l'envoi par email (on parle d'émailing). Ces solutions présentent le triple intérêt suivant : elles sont moins coûteuses, utilisent moins de ressources papiers, et permettent de toucher la cible définie de façon très rapide (voire quasi-instantanément). La diffusion se fait suivant un rythme dit « en cascade ». L'envoi de la DHPC commence par un faxing, Puis un emailing 72 heures après le début du faxing et selon le rapport de diffusion. Puis envoi par courrier (on parle de mailing postal) 6 à 7 jours ouvrés après l'émailing et la réception des rapports de diffusion. A la fin de cet envoi en cascade, un compte-rendu de diffusion est envoyé par le prestataire CEGEDIM et contient les différents pourcentages d'aboutissement des envois selon les cibles définies préalablement.

Voici quelques chiffres concernant la première année de mise en place du dispositif d'harmonisation pour l'envoi des DHPC mutualisées. Entre mai 2013 et avril 2014, on compte 17 DHPC envoyées aux professionnels de santé. Le nombre moyen de laboratoires impliqués s'élève à 8 avec une oscillation entre 3 laboratoires pour les DHPC concernant les nouveaux anticoagulants oraux, l'antiémétique ondansetron (Zophren) et l'anticancéreux temozolomide utilisé dans la prise en charge de tumeurs cérébrales malignes ; et peut concerner un grand nombre de laboratoires comme cela a été le cas pour la DHPC « Clopidogrel et risque d'hémophilie acquise » (16 laboratoires) ou encore pour les « Contraceptifs oraux combinés et le risque de thrombose veineuse » (impliquant 15 laboratoires). (64)

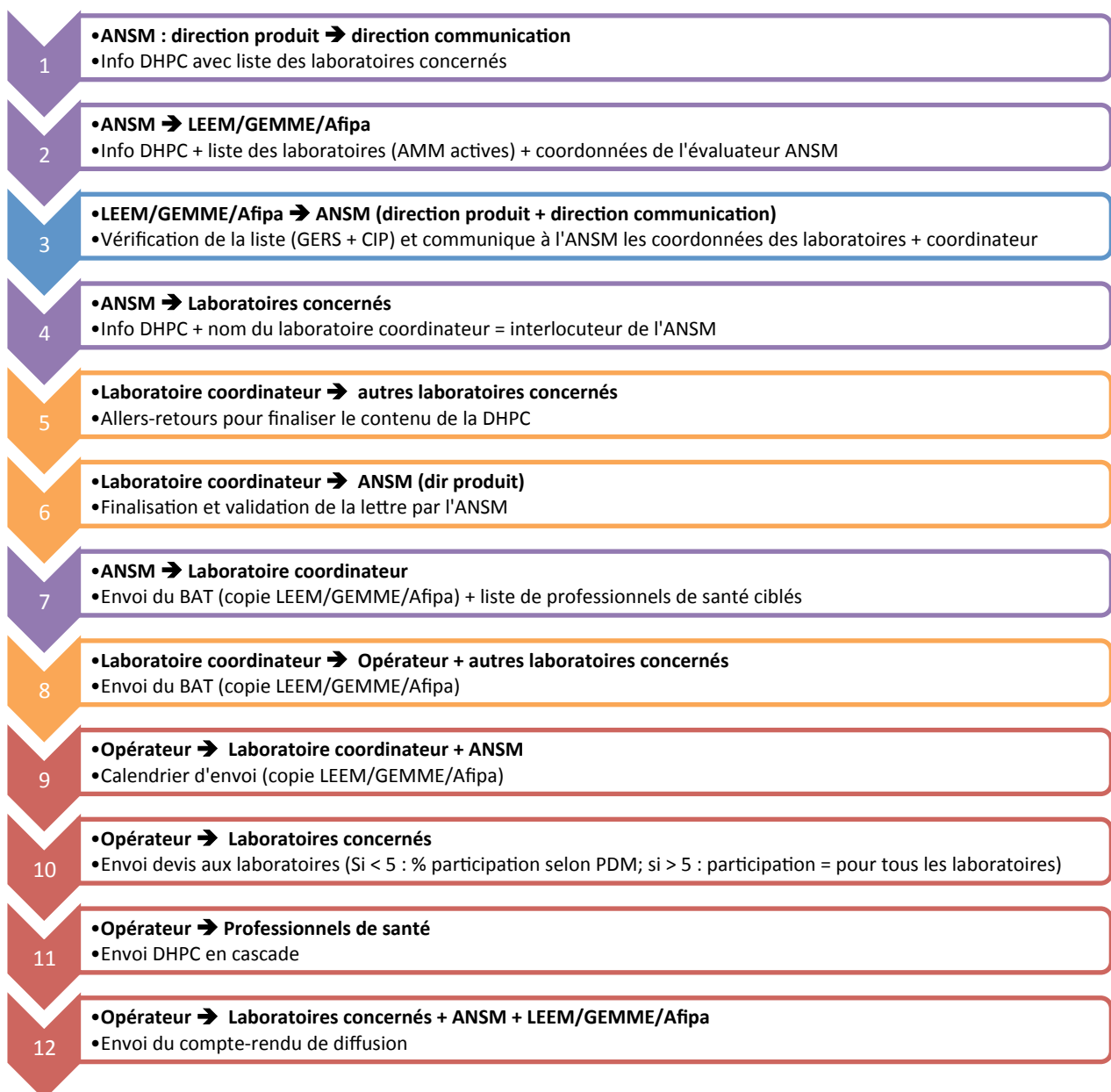
Tableau 8 : Liste des DHPC mutualisées de mai 2013 à avril 2014 (64)

DDL Mutualisées	Laboratoire coordinateur	Nombre de laboratoires concernés	Date de diffusion
Tetrazepam	Mylan	10	juin-13
Diclofenac	Novartis	9	août-13
NOAC's	Bayer Santé	3	sept-13
Dérivés ergotés	UCB	11	sept-13
Risperdal (Risperidone)	JNJ	13	sept-13
Eliquis/Pradaxa/Xarelto	Bayer	4	sept-13
Ondansetron (Zophren)	GSK	3	oct-13
Clopidogrel	Sanofi	16	nov-13
Fer injectable	Vifor	5	nov-13
Hydroxyéthylamidon	Fresenius Kabi	4	nov-13
Naftidrofuryl	Merck Serono	6	dec-13
Terbutaline/salbutamol	AstraZeneca	4	dec-13
Temozolomide	MSD	3	dec-13
Ethinylestradiol/Cyproterone	Bayer	12	janv-14
Metoclopramide	Sandoz	7	fev-14
Contraceptifs oraux combinés	MSD	15	fev-14
Thiocolchicoside	Biogaran	11	avr-14

4.3.3.2 Les étapes de la procédure d'envoi d'une DHPC mutualisée

Dans cette partie, je vous propose de détailler les différentes étapes du dispositif pour comprendre comment est élaborée une DHPC mutualisée entre plusieurs laboratoires. Nous allons le voir à travers l'exemple de la DHPC sur le fentanyl transdermique et le risque d'exposition accidentelle pour laquelle Janssen a été le laboratoire coordinateur.

Figure 6 : Étapes de la procédure d'envoi d'une DHPC mutualisée (64)



L'ANSM est impliquée à plusieurs niveaux. C'est elle qui initie le processus de DHPC.

Le PRAC détermine un calendrier (disponible ci-après) pour l'élaboration de la DHPC fentanyl transdermique avec une diffusion prévue le 16 juin 2014 afin de s'assurer d'un envoi simultané dans l'ensemble des Etats membres concernés. (65)

Tableau 9 : Calendrier établi par le PRAC concernant la DHPC Fentanyl transdermique (65)

Accord du PRAC sur la DHPC en version anglaise	8 mai 2014
Soumission de la DHPC aux autorités compétentes pour validation (le texte approuvé au niveau européen par le PRAC peut être adapté/complété au niveau national)	29 mai 2014 (un délai supplémentaire est accordé aux titulaires d'AMM afin de coordonner dans chaque Etat membre la diffusion d'une DHPC commune)
Retour de l'autorité compétente au titulaire d'AMM sur la traduction de la DHPC	5 juin 2014
Diffusion de la DHPC	16 juin 2014

En France, l'ANSM doit prendre contact avec les organisations professionnelles du monde de l'industrie pharmaceutique. En effet, au-delà de l'ANSM, trois organisations professionnelles sont impliquées dans ce dispositif. On retrouve tout d'abord le LEEM qui correspond au syndicat « Les entreprises du médicament », le GEMME pour « Générique même médicament » qui est l'association des professionnels du médicament générique et l'Afipa qui représente les industriels des médicaments d'automédication (c'est-à-dire l'ensemble des produits de santé disponibles en pharmacie sans ordonnance). Dans le cas de la DHPC fentanyl patches, le LEEM et le GEMME ont été impliqués.

Le LEEM a pour mission de fournir à l'ANSM et au laboratoire coordinateur l'ensemble des contacts des laboratoires concernés, c'est-à-dire des laboratoires qui commercialisent des spécialités à base de fentanyl transdermique en excluant les laboratoires qui ne commercialisent plus de spécialités depuis plus de 6 mois. Pour la DHPC, dix laboratoires étaient concernés après avoir exclu deux laboratoires pour non commercialisation.

En tant que laboratoire coordinateur, les Affaires réglementaires de Janssen France ont réalisé immédiatement une première version en français de la DHPC à partir de la version anglaise validée par

le PRAC. Ce projet a été envoyé le 15 mai 2014 à l'ANSM. L'évaluateur vigilances – Antalgie du pôle DOLORH de l'ANSM a renvoyé à Janssen, le 30 mai 2014, la DHPC entièrement revue par leur soin avec l'intervention de la cellule Erreurs médicamenteuses. Cette lettre a ensuite été envoyée à l'ensemble des laboratoires pour commentaires. Les laboratoires concernés par cette DHPC ont donc pu échanger leurs commentaires avec Janssen. Une fois l'ensemble des commentaires fusionnés par Janssen dans un unique document, une nouvelle version consolidée a été envoyée à l'ANSM pour validation finale.

En parallèle, les Affaires Réglementaires de Janssen ont pris contact avec CEGEDIM, pour les informer de ce projet de diffusion.

Pour ce qui est de la cible de diffusion, DUROGESIC étant disponible en ville comme à l'hôpital, Janssen a fait la proposition suivante à l'ANSM : médecins généralistes, oncologues, médecins de soins palliatifs, médecins exerçant dans les centres de prise en charge du cancer ou dans les centres de prise en charge de la douleur, aux infirmières, aux pharmaciens d'officine et hospitaliers.

L'ANSM a validé la cible et a renvoyé la version finalisée le 16 juin, avant signature par la Direction Générale, pour obtenir l'accord du laboratoire sur cette ultime version. Le 20 juin 2014, Janssen a finalement reçu la DHPC signée par l'ANSM disponible en annexe 3.

A partir de cette date, la préparation de la diffusion avec CEGEDIM a pu réellement commencer. Les Affaires Réglementaires de Janssen ont envoyé la version du courrier validé et signé par l'ANSM en précisant la cible. CEGEDIM a établi un rétro-planning d'envoi et un BAT qu'il a envoyé seulement au coordinateur. Le calendrier d'envoi a été communiqué à l'ANSM. Parallèlement, le prestataire fait parvenir à l'ensemble des laboratoires concernés un devis pour cette prestation. Pour donner un ordre d'idée, le devis global s'élevait à 74 000 euros TTC, soit un montant très conséquent. Cette somme a été divisée de façon équitable entre les laboratoires concernés soit 7 400 euros TTC chacun. Toutefois, la part exigible pour un laboratoire dont la part de marché dans la période courante sur les 12 derniers mois est inférieure à 2% du chiffre d'affaires total réalisé par le médicament visé par l'opération, et qui implique moins de 5 laboratoires, ne peut être supérieure à 10% du montant total.(65)

Suite à l'accord du laboratoire Janssen sur le BAT, la diffusion de la lettre a été initiée par email et faxing le 27 juin puis envoyée le 1^{er} juillet 2014 par voie postale.

A la fin des envois, un rapport de diffusion est envoyé par le prestataire aux laboratoires concernés afin de connaître les détails de réception ou d'échec de cette lettre. Les taux de réception, grâce à l'envoi en

cascade, atteignent généralement plus de 90% de la cible. Ce rapport est envoyé par nos soins à l'ANSM, le LEEM et le GEMME pour information. C'est à ce moment-là que le dispositif est clôturé.

Cette expérience de coordination de DHPC mutualisée nécessite une grande collaboration. La position de Janssen en tant que coordinateur permet d'être en contact direct avec les Pharmaciens Responsables/Pharmaciens Affaires Réglementaires des laboratoires concernés, avec l'ANSM, mais aussi avec le LEEM et le prestataire CEGEDIM. La rédaction d'une telle lettre exige de la rigueur et la capacité à délivrer un message clair et précis.

4.3.4 Dépôt de la variation/demande de modification d'information

4.3.4.1 Recommandations pour l'information produit

Suite aux recommandations concernant le fentanyl transdermique adoptées par le PRAC le 10 avril 2014 (66) et publiées à la fin du mois d'avril, il a été nécessaire de déposer un dossier de variation pour mettre à jour l'information produit de ces spécialités. Ces recommandations figurent en annexe 4. Janssen doit donc soumettre, auprès des autorités nationales, une variation type IB, C.I.z conformément au CMDh variation guideline afin d'implémenter, dans l'information produit, la formulation exacte recommandée par le PRAC sous un délai d'un mois. Les titulaires de médicaments génériques contenant du fentanyl sous format transdermique devront, quant à eux, mettre à jour et aligner leur information produit sur celle de la spécialité de référence.

La modification de l'information produit demandées par le PRAC concerne les rubriques 4.4 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 6.6 'Précautions particulières d'élimination et de manipulation' du RCP et les rubriques correspondantes de la notice patient.

Le texte du PRAC a été traduit et intégré dans le RCP France en accord avec le service Pharmacovigilance. Le dossier a inclus des tableaux comparatifs RCP/notice en vigueur (colonne 1) versus RCP/notice modifiés selon recommandations PRAC (colonne 2). Des extraits de ces tableaux comparatifs qui ont été soumis à l'ANSM sont disponibles ci-après.

Tableau 10 : Comparaison des RCP avec ou sans les modifications du PRAC (67)

RCP actuellement en vigueur (approuvé le 14/10/11)	RCP actuellement en vigueur (approuvé le 14/10/11) incluant les modifications du PRAC
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
<p>[...]</p> <p>[...] <i>Enfants (de 2 à 16 ans)</i> DUROGESIC ne doit pas être administré chez les enfants n'ayant jamais reçu d'opioïdes (voir rubriques 4.2 et 4.3). Il existe un risque d'hypoventilation grave ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital indépendamment de la dose de DUROGESIC administrée (voir rubrique 4.2). DUROGESIC n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans. DUROGESIC doit être administré uniquement aux enfants de 2 ans ou plus ayant déjà reçu et toléré des opioïdes (voir rubriques 4.2 et 4.3). DUROGESIC ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans.</p> <p>Afin de prévenir une ingestion accidentelle par l'enfant, choisir avec prudence le site d'application de DUROGESIC (voir rubrique 4.2) et vérifier attentivement la bonne adhésion du dispositif. Chez l'enfant il n'est pas recommandé d'utiliser DUROGESIC dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans le traitement des douleurs aiguës ou chez les patients nécessitant une analgésie opioïde de courte durée d'action ; - Dans le traitement de la douleur post-opératoire, y compris après la sortie du patient ou après des opérations effectuées sur une journée (par exemple amygdalectomie) ; - Dans le traitement des douleurs modérées ; - Dans le traitement des douleurs transitoires (par exemple utilisation en fonction des besoins). 	<p>[...]</p> <p>Exposition accidentelle par transfert du patch Un transfert accidentel du patch de fentanyl sur la peau d'une personne qui ne porte pas de patch (particulièrement un enfant) lors du partage d'un même lit ou à l'occasion d'un contact physique étroit avec une personne qui porte un patch, peut entraîner un surdosage en opioïde chez la personne qui ne porte normalement pas de patch. Les patients doivent être informés qu'en cas de transfert accidentel de patch, celui-ci doit être retiré immédiatement de la peau de la personne qui ne porte pas de patch. (Voir rubrique 4.9.)</p> <p>[...] <i>Enfants (de 2 à 16 ans)</i> DUROGESIC ne doit pas être administré chez les enfants n'ayant jamais reçu d'opioïdes (voir rubriques 4.2 et 4.3). Il existe un risque d'hypoventilation grave ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital indépendamment de la dose de DUROGESIC administrée (voir rubrique 4.2). DUROGESIC n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans. DUROGESIC doit être administré uniquement aux enfants de 2 ans ou plus ayant déjà reçu et toléré des opioïdes (voir rubriques 4.2 et 4.3). DUROGESIC ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans.</p> <p>Afin de prévenir une ingestion accidentelle par l'enfant, choisir avec prudence le site d'application de DUROGESIC (voir rubriques 4.2 et 6.6) et vérifier attentivement la bonne adhésion du dispositif. Chez l'enfant il n'est pas recommandé d'utiliser DUROGESIC dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans le traitement des douleurs aiguës ou chez les patients nécessitant une analgésie opioïde de courte durée d'action ; - Dans le traitement de la douleur post-opératoire, y compris après la sortie du patient ou après des opérations effectuées sur une journée (par exemple amygdalectomie) ; - Dans le traitement des douleurs modérées ; - Dans le traitement des douleurs transitoires (par exemple utilisation en fonction des besoins).
6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation	
<p>[...] <u>Élimination des dispositifs</u></p> <p>Le retrait et l'élimination du dispositif usagé doivent être effectués de la manière suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Retirer le dispositif usagé de la peau 2. Plier immédiatement le dispositif usagé en deux, la face collante étant tournée vers l'intérieur 3. Soulever le rabat autocollant du système de récupération situé dans l'étiquette au dos du sachet 4. Retirer le film protecteur 5. Placer le dispositif usagé replié au centre de la 	<p>[...] <u>Élimination des dispositifs</u></p> <p>Le retrait et l'élimination du dispositif usagé doivent être effectués de la manière suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Retirer le dispositif usagé de la peau 2. Plier immédiatement le dispositif usagé en deux, la face collante étant tournée vers l'intérieur collée sur elle-même 3. Soulever le rabat autocollant du système de récupération situé dans l'étiquette au dos du sachet 4. Retirer le film protecteur

<p>face collante du rabat du système de récupération</p> <p>6. Refermer le rabat autocollant</p> <p>7. Tenir le sachet contenant le dispositif usagé hors de la portée et de la vue des enfants et le rapporter à la pharmacie</p>	<p>5. Placer le dispositif usagé replié au centre de la face collante du rabat du système de récupération</p> <p>6. Refermer le rabat autocollant</p> <p>Tenir le sachet contenant le dispositif usagé hors de la portée et de la vue des enfants et le rapporter à la pharmacie</p>
--	--

Tableau 11 : Comparaison des notices avec ou sans les modifications du PRAC (67)

Notice en vigueur (approuvée le 14/10/11)	Notice en vigueur (approuvée le 14/10/11) avec modifications du PRAC
<i>Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales</i>	
Faites attention avec DUROGESIC, dispositif transdermique :	
<p>Mise en garde</p> <p>DUROGESIC est un médicament qui contient une quantité importante de fentanyl, même après utilisation, qui pourrait être dangereuse voire fatale si elle était ingérée, en particulier par les enfants.</p> <p>N'oubliez pas que, par sa présentation, ce médicament pourrait tenter des enfants.</p> <p>DUROGESIC peut avoir des effets indésirables fatals chez les personnes qui n'utilisent pas régulièrement des opioïdes sur prescription médicale.</p> <p>[...]</p>	<p>Mise en garde</p> <p>DUROGESIC est un médicament qui contient une quantité importante de fentanyl, même après utilisation, qui pourrait peut être dangereuse voire fatale si elle était ingérée, en particulier chez par les enfants.</p> <p>N'oubliez pas que, par sa présentation, ce médicament pourrait peut tenter des enfants ce qui dans certaines situations peut entraîner la mort.</p> <p>Vous devez donc conserver DUROGESIC hors de portée des enfants avant et après son utilisation.</p> <p>DUROGESIC peut avoir des effets indésirables fatals chez les personnes qui n'utilisent pas régulièrement des opioïdes sur prescription médicale.</p> <p>[...]</p> <p>Exposition accidentelle par transfert de patch sur la peau d'une autre personne.</p> <p>Le patch doit être exclusivement appliqué sur la peau de la personne pour laquelle il a été prescrit par le médecin. Des cas de transfert accidentel de patch sur la peau d'un membre de la famille du porteur du patch, lors d'un contact physique proche ou en partageant le même lit, ont été rapportés. Le transfert du patch sur la peau d'une autre personne (particulièrement un enfant) peut entraîner un surdosage. Dans le cas où le patch est collé sur la peau d'une autre personne, retirez-le immédiatement et consultez votre médecin.</p>
5. COMMENT CONSERVER DUROGESIC, dispositif transdermique ?	
<p>Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.</p> <p>De fortes quantités de principe actif restent dans les dispositifs transdermiques même après l'emploi.</p>	<p>Tenir les patchs usagés et non utilisés hors de la portée et de la vue des enfants.</p> <p>De fortes quantités de principe actif restent dans les dispositifs transdermiques même après l'emploi.</p> <p>Elimination des patchs</p> <p>Les patchs usagés doivent être pliés en deux de façon à ce que la face adhésive colle sur elle-même puis ils doivent être éliminés de façon sécurisée. Une exposition accidentelle à des patchs usagés ou non utilisés, en particulier chez les enfants, peut entraîner la mort. Les patchs non utilisés doivent être rapportés à votre pharmacien.</p>

4.3.4.2 Évaluation de la variation implémentant les recommandations du PRAC

Pour satisfaire au calendrier fixé par le PRAC, la variation de type IB, catégorie C.I.z a été envoyée une première fois à l'ANSM, par mail le 22 mai 2014 (69). L'envoi par mail, sans redevance, s'explique par le fait que la mise à jour de l'information demandée par le PRAC correspondait en grande majorité à une précédente DMI déposé en octobre 2012 et dont le laboratoire Janssen n'avait jamais reçu de retour d'évaluation. Finalement, l'ANSM a exigé un nouveau dépôt sous format papier avec le paiement des redevances nécessaires. Le dossier a donc été déposé le 16 juin dernier pour satisfaire à ces exigences. (67)

Bien que le délai réglementaire pour une variation de type IB est de 30 jours, ce n'est que le 15 septembre 2014 que l'ANSM a envoyé ses projets de rectificatifs des annexes de l'AMM, soit 3 mois après le dépôt du dossier papier.

A réception des projets de rectificatifs d'AMM, les Affaires Réglementaires du laboratoire disposent de 15 jours pour vérifier le projet de rectificatif reçu par rapport à ce qui avait été déposé. Toutes les différences dans le RCP et la notice doivent être mises en évidence dans un tableau comparatif à 4 colonnes : les recommandations du PRAC (colonne 1), le RCP et la notice proposés lors du dépôt du 16 juin 2014 (colonne 2), le projet de rectificatif de l'ANSM (colonne 3). La quatrième colonne sert pour nos commentaires, en indiquant « proposition acceptée » en cas d'accord avec la proposition de l'ANSM, ou « nouvelle proposition » avec les nouvelles modifications que nous souhaitons apporter par rapport au projet de l'ANSM. Ces nouvelles propositions peuvent être motivées pour une meilleure retranscription des recommandations du PRAC, pour maintenir une information déjà présente dans l'information produit en vigueur, pour éviter certaines redondances ou encore pour une meilleure harmonisation des termes utilisés. Le tableau ci-après présente les adaptations que nous avons proposées à l'ANSM par rapport au projet de rectificatif reçu.

Tableau 12 : Commentaires du laboratoire sur le projet de rectificatif envoyé par l'ANSM (70)

	Projet de l'ANSM	Commentaires/propositions du Laboratoire Janssen
RCP, rubrique 4.4 page 2	<i>Exposition accidentelle par transfert du patch</i> Un transfert accidentel du patch de fentanyl sur la peau d'une tierce personne non traitée lors de contacts physiques rapprochés, ou plus particulièrement chez un enfant au cours du sommeil, peut entraîner un surdosage en opioïde. Dans ce cas, il est	Un transfert accidentel du patch de fentanyl sur la peau d'une tierce personne non traitée lors de contacts physiques rapprochés, ou au cours du sommeil et plus particulièrement chez un enfant au cours du sommeil , peut entraîner un surdosage en opioïde chez

	nécessaire de retirer immédiatement le patch de la personne faisant l'objet de l'exposition accidentelle (Voir rubrique 4.9.).	<p>cette personne. Dans ce cas Les patients doivent être informés qu'en cas d'exposition accidentelle, il est nécessaire de retirer immédiatement le patch de la personne faisant l'objet de l'exposition accidentelle (Voir rubrique 4.9.).</p> <p><i>Nous proposons de rester aligné sur le texte du PRAC.</i></p>
<p>Notice, rubrique 2 Pages 12 et 13</p>	<p>Mise en garde</p> <p>DUROGESIC 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique est un médicament qui peut être dangereux voire fatal, pour les enfants, y compris si les patchs ont déjà servis ou sont usagés.</p> <p>Les patients doivent être avertis que les médicaments sous forme de patch peuvent être attractifs pour les enfants, et entraîner un risque pouvant être mortel en cas d'exposition accidentelle. Vous devez donc conserver DUROGESIC 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique hors de la portée et de la vue des enfants avant et après son utilisation.</p> <p>DUROGESIC 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique peut avoir des effets indésirables fatals chez les personnes qui n'utilisent pas régulièrement des médicaments opioïdes.</p> <p>[...]</p> <p>Exposition accidentelle par transfert de patch sur la peau d'une tierce personne. Le patch doit être exclusivement appliqué sur la peau de la personne pour laquelle il a été prescrit par le médecin. Des cas de transfert accidentel de patch sur la peau d'un membre de la famille du patient traité, au cours notamment du sommeil ou lors de contacts physiques rapprochés ont été rapportés. Le transfert du patch sur la peau d'une autre</p>	<p>Mise en garde</p> <p>DUROGESIC 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique est un médicament qui contient une quantité importante de fentanyl peut être dangereux voire fatal, pour les enfants, y compris si les patchs ont déjà servis ou sont usagés. Il peut être dangereux voire fatal, en particulier pour les enfants.</p> <p>Les patients doivent être avertis que les médicaments sous forme de patch peuvent être attractifs pour les enfants, et entraîner un risque pouvant être mortel en cas d'exposition accidentelle. Vous devez donc conserver DUROGESIC 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique hors de la portée et de la vue des enfants avant et après son utilisation.</p> <p>DUROGESIC XX microgrammes/heure, dispositif transdermique peut avoir des effets indésirables fatals chez les personnes qui n'utilisent pas régulièrement des médicaments opioïdes sur ordonnance.</p> <p>[...]</p> <p>Exposition accidentelle par transfert de patch sur la peau d'une tierce personne. Le patch doit être exclusivement appliqué sur la peau de la personne pour laquelle il a été prescrit par le médecin. Des cas de transfert accidentel de patch sur la peau d'un membre de la famille du patient traité, au cours notamment du sommeil ou lors de contacts physiques rapprochés ou au cours du sommeil ont été rapportés.</p>

	<p>personne (particulièrement un enfant) peut entraîner un surdosage. Dans le cas où le patch est collé sur la peau d'une autre personne, retirez-le immédiatement et consultez votre médecin.</p>	<p>Le transfert du patch sur la peau d'une autre-tierce personne (particulièrement un enfant) peut entraîner un surdosage. Dans le cas où le patch est collé sur la peau d'une autre personne, retirez-le immédiatement et consultez votre médecin.</p> <p><i>Nous proposons de maintenir « qui contient une quantité importante de fentanyl » car cette information nous paraît importante pour comprendre la dangerosité de DUROGESIC et de rester aligné sur le texte du PRAC.</i></p>
<p>Notice, rubrique 3 page 16</p>	<p>[...]</p> <p>Les patchs non utilisés doivent également être rapportés à la pharmacie à la fin du traitement.</p> <p>[...]</p>	<p><i>Nous proposons de supprimer cette phrase car redondance avec l'information figurant juste après en majuscules : NE PAS JETER LES DISPOSITIFS USAGES OU NON UTILISES OU TOUT A L'EGOUT OU AVEC LES ORDURES MENAGERES, RAPPORTEZ LES A VOTRE PHARMACIEN.</i></p>
<p>Notice, rubrique 4 page 17</p>	<p>[...]</p> <p>« Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien. »</p> <p>[...]</p>	<p><i>Nous proposons de supprimer cette phrase car redondance avec l'incitation à la déclaration des effets indésirables figurant juste après.</i></p>

Par ailleurs, l'ANSM a ajouté la mention d'incitation à la déclaration des effets indésirables dans le RCP (rubrique 4.8) et également dans la notice (rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels? » dans le but de se conformer à la nouvelle réglementation européenne de pharmacovigilance. Pour rappel, cette mention avait été ajoutée lors du dépôt d'une DMI en date du 21 novembre 2013, et n'avait fait l'objet d'aucun retour.

Ultérieurement, nous avons eu confirmation que nos commentaires avaient été acceptés. A la date de rédaction de cette thèse, le laboratoire est en attente de la notification des rectificatifs des AMM de DUROGESIC, dispositifs transdermiques.

Une fois cette étape, les laboratoires génériqueurs devront alors s'aligner sur les annexes des AMM de DUROGESIC, dispositifs transdermiques concernant les recommandations du PRAC vis-à-vis du risque d'exposition accidentelle.

4.3.5 Vers un arbitrage, article 30

Début juillet 2014, le laboratoire a été informé au travers de la publication sur le site du CMDh (disponible en annexe 5) que le fentanyl, sous forme transdermique figurait dans le projet de liste des substances actives sélectionnées pour une procédure d'arbitrage selon l'article 30(2) de la Directive 2001/83/CE modifiée. L'objectif de l'arbitrage est de conduire à une harmonisation du RCP, à l'exception des dénominations, du nom du titulaire, du statut légal et des particularités pharmaceutiques.

Selon l'article 30 de la Directive 2001/83/CE modifiée, cette procédure peut être déclenchée par un Etat membre, la Commission européenne, un demandeur ou un titulaire lorsque des décisions divergentes sur l'autorisation, la suspension ou l'abrogation d'une AMM ont été prises dans au moins 2 Etats. Cet arbitrage s'applique aux AMM nationales. A noter, qu'il ne peut être arrêté que si le titulaire retire ses AMM dans l'ensemble des Etats.

Lorsqu'un arbitrage, article 30 est déclenché, une évaluation scientifique est conduite par le CHMP et est suivi, quelques mois plus tard, de la décision de la Commission européenne. A la fin de cette procédure, l'ensemble des spécialités contenant du fentanyl, dispositifs transdermiques posséderont un RCP harmonisé. De plus, les AMM nationales de certaines des spécialités dont DUROGESIC seront transformées d'un point de vue « procédure d'enregistrement » en AMM de reconnaissance mutuelle.

Ainsi cet arbitrage représente une solution intéressante pour corriger les écarts d'information produit entre DUROGESIC et ses génériques puisque nous l'avons vu, certains génériques contenant du fentanyl transdermique possèdent une information plus à jour que celle de DUROGESIC, qui est pourtant, la spécialité de référence. De plus il va permettre de résoudre la problématique des DMI non évaluées, et d'aboutir à une information produit actualisée et harmonisée en dans l'Union européenne. Toutefois, le temps de mise en œuvre n'est optimal puisque la date de démarrage proposée par le CMDh à la CE est septembre 2015 et que cette procédure d'arbitrage article 30 est très longue, de l'ordre de 1 à 2 ans.

4.3.6 Conclusion du cas pratique

DUROGESIC est un produit dit « mature » pour lequel il n'y a plus d'activité de promotion. Toutefois, d'un point de vue réglementaire, ce médicament génère une très grande activité, en particulier pour la tenue à jour de l'information produit ceci dans un but de bon usage.

Ce cas montre les difficultés rencontrées par les AR à gérer les mises à jour de l'information produit exigées par la maison mère avec l'ANSM et le rôle du PRAC qui peut, par l'intermédiaire des recommandations qu'il émet, accélérer les évaluations nationales. Ce comité européen est essentiel à l'heure où plus de transparence sur la balance bénéfice/risque des médicaments est demandée de la part du public et des professionnels de santé. Comme nous l'avons vu, les recommandations du PRAC s'imposent face aux décisions des autorités nationales et peuvent aboutir à la diffusion de DHPC d'une part, mais également à la mise à jour de l'information produit, voire à la mise en place de d'autres mesures de minimisation.

Parallèlement, la spécialité DUROGESIC possède un historique assez important de DMI qui sont toujours en cours d'évaluation à l'ANSM. Malheureusement, il ne s'agit pas d'un cas isolé. La problématique de l'évaluation des DMI concerne l'ensemble des industriels du médicament.

5. LES PROBLEMATIQUES EN FRANCE VIS-A-VIS DE LA TENUE A JOUR DE L'INFORMATION PRODUIT

5.1 État des lieux

Selon les chiffres du tableau de bord OSCARS du LEEM (publiés le 15 janvier 2014) (71), le constat est alarmant. OSCARS est une base de données qui est alimentée quotidiennement par 142 entreprises du médicament. Elle permet de faire un état des lieux chiffré de nombreux sujets dont le nombre de dossier de variations en souffrance. Le terme « en souffrance » qualifie un dossier de demande de modification d'AMM (dont les DMI) pour lequel le traitement par l'ANSM n'est pas finalisé. Dans la plupart des cas, il s'agit de dossiers déposés il y a plusieurs années, pour lesquels l'ANSM n'a pas accepté toutes les modifications proposées, et après quoi le laboratoire ayant fourni un rationnel justifiant sa proposition de modification initiale, est resté sans nouvelle de l'Agence. Il peut également s'agir d'un dossier déposé par le laboratoire et dont l'évaluation n'a toujours pas démarré dans les délais réglementaires impartis.

Les DMI en souffrance, qui concernent aussi bien les médicaments princeps que génériques, soulèvent donc le problème de non-respect par l'ANSM du calendrier d'évaluation fixé par le règlement n°1238/2004 (5) modifié par le règlement n°712/2012 (6). En effet, selon le tableau de bord OSCARS n°6, « seules 128 DMI sur les 1499 demandes déposées à l'Agence depuis le 1^{er} janvier 2012 ont abouti ». Le délai médian entre le dépôt de la DMI et la notification de l'avis définitif s'élève à plus de 9,3 mois (281 jours). D'avril à décembre 2013, ce délai a connu une progression de 28 %, passant de 220 à 281 en l'espace de 6 mois. Il faut en plus garder en tête que le délai médian a été calculé à partir des seules DMI ayant abouti soit sur 8,5% des demandes. Ces délais sont largement au-delà des 90 jours réglementaires.

Une comparaison européenne de ces délais a été effectuée par le groupe de travail Affaires Réglementaires du LEEM en juin 2013. L'Allemagne et le Royaume Uni occupent la première place avec une évaluation et notification des DMI en procédure nationale dans des délais inférieurs à 90 jours. Les Pays-Bas font aussi figure de bon élève avec des délais inférieurs à 90 jours sauf dans de très rares cas où le délai est dépassé de quelques jours seulement. L'autorité compétente en Suède notifie dans un délai de 90 jours pour 61% des demandes, et il faut compter une moyenne de 150 jours pour les 39% restants. L'Espagne, quant à elle, affiche des délais entre 360 à 420 jours.

Le 9 octobre 2014, le LEEM a publié une nouvelle version du tableau de bord OSCARS (72). Ce document confirme la tendance enregistrée par le tableau de bord n°6 avec un aboutissement pour seulement 189 DMI sur 1887 dossiers déposés depuis le 1^{er} janvier 2012, soit 10% du volume. La notification moyenne pour ces 189 DMI intervient au bout de 11,6 mois. Ainsi, sur la période d'avril 2013

à juillet 2014, le délai pour ces DMI est passé de 220 à 348 jours, ce qui correspond à une augmentation de 58% en l'espace de 15 mois.

De plus, une synthèse du bilan annuel OSCARS sur l'année 2013 (73) a été publiée très récemment (le 15 octobre) par le LEEM en complément du tableau de bord. Ce bilan prend en compte l'ensemble des dossiers déposés en 2013 ainsi que ceux ayant fait l'objet d'un traitement durant l'année 2013 (fin de procédure ou date de réponse en 2013). Les délais pour les procédures de DMI s'élèvent à 13 mois pour 145 dossiers évalués en 2013. Par ailleurs, 86% des DMI déposées en 2013 n'étaient pas encore traitées en juillet 2014. Plus globalement, seulement 10% des dossiers concernant toutes modifications de type II en procédure nationale ont été évaluées dans les délais réglementaires (90 jours). Quant au rapport annuel d'activité de l'ANSM pour 2013 (74), il ne fait aucune mention de ces délais catastrophiques.

Au-delà des DMI en souffrance, l'évaluation des tests de lisibilité des notices pointe du doigt les difficultés de gestion au sein de l'ANSM. En effet, nous avons vu que chaque entreprise du médicament devait mettre à disposition une notice pour laquelle la compréhension par les patients avait été évaluée auprès d'un groupe de personnes (panel) lors de test de lisibilité. Mais l'Agence n'a fourni aucun retour sur ces tests pour la plupart des spécialités malgré l'envoi de nombreux dossiers contenant notamment les rapports de test de lisibilité. On peut ainsi se demander l'intérêt d'une telle obligation pour l'industriel si ces éléments envoyés ne sont ni commentés, ni validés par l'ANSM. L'objectif d'amélioration de la qualité des notices pour les patients ne peut être atteint qu'avec le retour de l'ANSM afin de pouvoir implémenter les changements de lisibilité proposés.

La non notification du « J0 » représente une autre problématique. En effet, les industriels du médicament, une fois la soumission de leurs dossiers à l'Agence, ne reçoivent aucun accusé de recevabilité. Pourtant, depuis l'entrée en vigueur du Règlement (UE) n°712/2012 (6), l'ANSM est tenue d'informer les demandeurs des modifications d'AMM du démarrage de la procédure d'évaluation et de la décision finale rendue. Mais l'application pratique de cette nouvelle réglementation n'est toujours pas effective en France bien qu'il s'agisse d'un règlement qui aurait dû s'appliquer, le 4 août 2013, sans transposition en droit national. Par ailleurs, une enquête a été réalisée pour les génériques (via le GEMME) afin de connaître le pourcentage de J0 envoyé par l'ANSM par rapport aux nombres dossiers déposés. Le résultat est sans appel avec 30% de J0 notifié pour les variations de type IA, 3,5% pour les IB et aucune notification du démarrage de la procédure pour les variations de type II.

Le Thesaurus des interactions médicamenteuses édité par l'ANSM vient quant à lui alourdir le processus pour les industriels du médicament en ajoutant plusieurs difficultés. Parmi ces difficultés on peut citer :

absence de notification modifiant les annexes de l'AMM en ligne avec le Thésaurus, absence de procédure contradictoire permettant aux industriels de donner leurs avis sur les décisions du Groupe de travail interactions médicamenteuses, absence d'information préalable à la publication du Thésaurus, tout ceci étant particulièrement critique lorsqu'il s'agit d'interactions du niveau contre-indications, contradiction avec les interactions mentionnées dans les AMM en particulier AMM centralisées, MRP évaluées par l'ensemble des autorités EU, discordance entre la rubrique IAM de spécialités enregistrées en procédure nationale et en procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, les demandes de mise à jour de cette rubrique dans le cadre des DMI ne sont pas systématiquement prises en compte. .

Par exemple, les logiciels d'aide à la prescription et à la délivrance (LAPD) utilisés par les médecins et les pharmaciens d'officine, s'appuient sur ce document de l'ANSM pour signaler notamment les associations de médicaments contre-indiquées. Les LAPD sont mis à jour dès la publication du nouveau Thésaurus, soit dans un délai beaucoup plus rapide que les RCP et les notices patient. Le problème suivant est susceptible de se poser : la détection par le LAPD d'une interaction entre deux médicaments peut apparaître sur l'écran d'ordinateur du médecin ou du pharmacien d'officine alors que l'interaction est absente du RCP et/ou de la notice en vigueur du/des médicaments. Ceci souligne une non cohérence des informations relatives au médicament et peut entraîner la confusion d'une part chez le professionnel de santé mais aussi chez le patient.

Ainsi, du côté des entreprises du médicament, la complexité réglementaire se situe en amont et en aval de l'évaluation de la demande de mise à jour des données de l'AMM par les autorités de santé. Cette complexité représente aussi un frein à la mise à disposition rapide d'une information actualisée pour les professionnels de santé et les patients. Cette difficulté de gestion concerne d'une part de la mise à jour de l'information suite à la réception de la CCDS et l'élaboration des articles de conditionnement comme en témoigne le tableau ci-après. En effet, ce tableau issu d'une enquête réalisée par WCI Consulting Limited entre février et mai 2012 a pour objectif de mettre en lumière les problématiques de délais rencontrées par les laboratoires pharmaceutiques vis à vis des exigences réglementaires pour la gestion des articles de conditionnement. (75)

Tableau 13 : Synthèse des taux de respect des délais définis pour la soumission et pour l'implémentation en fonction de l'importance du changement de la CCDS (75)

Délais	% ayant satisfait aux délais	Délai entre la réception de la CCDS et la soumission à l'autorité compétente	% ayant satisfait aux délais	Délai entre l'approbation par l'autorité compétente et l'implémentation de la « notice imprimé dans la boîte »
Importance du changement de la CCDS				
Modification urgente relative à la sécurité d'emploi	64%	<1 à 2 mois	36%	<1 à 3 mois
Modification importante relative à la sécurité d'emploi	100%	<1 à 6 mois	64%	<1 à 6 mois
Modification mineure relative à la sécurité d'emploi	91%	1 à <12 mois	55%	2 à 12 mois
Modification non liée à la sécurité d'emploi	18%	6 à 12 mois	36%	>12 mois
Autres modifications	9%	6 à 12 mois	18%	4 à >12mois

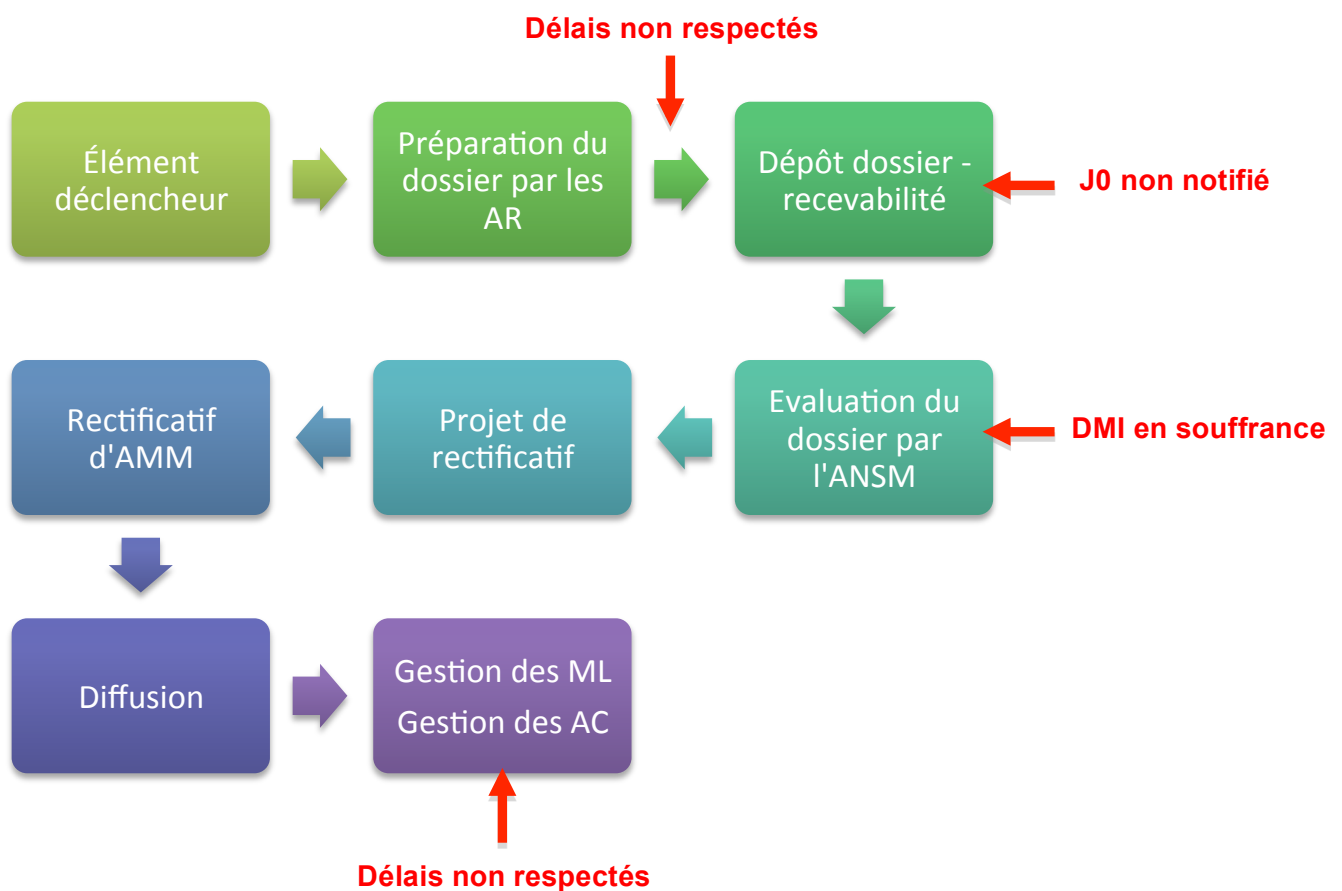
L'analyse de ce tableau révèle plusieurs éléments intéressants. Pour ce qui est des modifications importantes et mineures relatives à la sécurité d'emploi, les laboratoires respectent les délais de soumission des dossiers aux autorités compétentes. Néanmoins, les délais sont peu respectés dans le cadre de modifications non liées à la sécurité d'emploi et des autres modifications. La soumission des dossiers lors de changement urgent impactant la sécurité d'emploi satisfait aux délais dans deux cas sur trois.

La mise en œuvre de ces changements dans la notice est en revanche moins bien contrôlée. Les taux de respect des délais sont très bas, entre 18% pour les autres modifications et 55% pour les modifications mineures relatives à la sécurité d'emploi. Toutefois, l'implémentation des modifications importantes de sécurité d'emploi respecte les délais dans 64% des cas.

La problématique particulière du délai de mise à jour des notices est liée aux contraintes de production, aux volumes de ventes du médicament, comparée à la taille des lots. Au sein de Janssen, la règle fixée est de ne pas dépasser un délai d'un mois pour les modifications urgentes en termes de sécurité d'emploi et 6 mois pour les autres. Ce délai de 6 mois est difficile à respecter sans faire appel à un

retraitement. Le retraitement consiste une opération technique qui vise à remplacer la notice contenue dans les boîtes de médicaments (boîtes stockées mais pas encore distribuées) par la nouvelle notice contenant les changements approuvés. En pratique, cette opération n'est pas toujours possible (conditionnement inviolables, médicaments de la chaîne du froid par exemple). De plus, les coûts liés au retraitement sont généralement très élevés pour le laboratoire.

Figure 7 : Identification des points critiques dans le circuit de mise à jour de l'information produit



5.2 Solutions

Comme nous venons de le voir, il existe différentes problématiques autour de la mise à jour de l'information. Ces points critiques concernent le quotidien de différents acteurs que sont l'autorité compétente française et les laboratoires pharmaceutiques. Afin de trouver des solutions à ces problématiques réglementaires, des échanges réguliers et constructifs, entre les acteurs, au travers de différents groupes de travail s du comité d'interface entre l'ANSM et le LEEM (76) avec le groupe « Amélioration des processus » (77), et le groupe Affaires Réglementaires du LEEM au sein duquel se retrouvent les industriels du médicament.

5.2.1 Engagement de notification du « J0 »

L'un des points critiques identifiés concerne la non notification du J0 par l'ANSM, qui, par conséquent, n'applique pas le texte réglementaire communautaire. Ce n'est qu'en début d'année 2014, soit plus d'un an après la date d'application et suite aux nombreuses relances du LEEM inquiet de cette non application, que l'ANSM a présenté au LEEM les modalités de mise en œuvre du règlement à partir de février 2014 (78).

En pratique, les modalités sont différentes suivant le type de variation soumise. Intéressons-nous à celles concernant les variations de type II qui encadrent les demandes de modification d'AMM. L'ANSM s'engage à démarrer l'évaluation du dossier lorsqu'il est conforme à la phase de recevabilité. A ce jour, aucun délai maximum n'a néanmoins été fixé pour cette phase. Le titulaire sera informé par mail du démarrage de la procédure (J0) et du calendrier d'évaluation. Lors de l'évaluation, l'ANSM pourra faire la demande de données complémentaires. Réglementairement, cela se traduira par un arrêt d'horloge dont la durée ne pourra excéder 60 jours. Enfin, l'Agence tiendra informé le titulaire d'AMM de la décision finale rendue et lui notifiera le rectificatif d'AMM au même moment ou de manière différée.

L'ANSM a donc réalisé un premier pas en avant avec la notification du J0 par voie électronique. Cette e-recevabilité semble enfin effective depuis juillet 2014, mais seulement pour certains dossiers.

5.2.2 Propositions pour les DMI en souffrance

Ces derniers mois, l'ANSM affiche un réel souhait de modernisation et de mettre fin aux dossiers de variations « en souffrance ». Cette volonté a pu être exprimée à plusieurs reprises au sein du comité d'interface ANSM / organisations professionnelles représentatives des industries du médicament lors

des séances plénières les 27 février et 13 juin 2014 (76), puis a été relayée à travers le groupe Affaires Réglementaires du LEEM.

Lors des séances du groupe « Amélioration des processus » (77), il a notamment été proposé aux laboratoires :

- de fournir à l'ANSM un bilan avec l'historique des demandes de modifications d'AMM « en souffrance » pour chaque spécialité en précisant le type de procédure. L'envoi de ces bilans peut se faire soit au moment du dépôt d'une variation, soit en dehors du dépôt d'une variation si beaucoup de dossiers sont en attente. Après réception de ces bilans, l'Agence finalisera le traitement de ces dossiers et notifiera pour chaque spécialité, la totalité de ces modifications avec les annexes correspondantes de l'AMM.
- d'envoyer un tableau récapitulatif à chaque direction produit concerné de l'ANSM selon un format commun. Un tableau est actuellement en cours d'élaboration depuis cet été. Il est revu par l'ANSM et sera diffusé par le LEEM. Une case commentaire donnera la possibilité de mettre un ordre de priorité par exemple. L'ANSM souhaite savoir pour chaque variation, en cours d'évaluation, si elle a été implémentée ou non.

L'envoi de ces bilans et de ces tableaux récapitulatifs se font sur la base du volontariat à partir de septembre 2014. L'Agence souhaite véritablement se libérer de ces dossiers en souffrance car ces derniers l'empêchent de fonctionner correctement. L'objectif des récapitulatifs est triple : trier la volumétrie, établir un ordre de priorité, voire demander des ressources supplémentaires. Ceci permettra *in fine* d'avoir une meilleure visibilité du nombre et du type de dossiers en souffrance et d'accélérer leur évaluation. Il était prévu qu'une circulaire sur le sujet soit élaborée par le LEEM pour la fin du mois de juillet, mais à ce jour, rien n'a été publié. Par ailleurs, il n'est pas prévu que les industriels renvoient les dossiers déjà soumis. Enfin, l'ANSM rappelle, que pour faciliter son travail, les RCP et notices qui sont envoyés dans le cadre d'une nouvelle demande de modification, doivent continuer de mettre en évidence les changements avec un code couleur correspondant à chacun des dépôts antérieurs non évalués.

Les échanges menés dans ce groupe sont essentiels car ce sujet est une préoccupation majeure des industriels du médicament qui souhaitent voir diminuer le nombre de dossier de modifications d'AMM en souffrance dans les meilleurs délais. Ceci peut être menée par une priorisation de l'évaluation des dossiers en fonction de critères qui restent à définir à l'heure actuelle. Le critère de sécurité semble pouvoir guider la priorisation. Dans ce cas, les DMI en souffrance pourraient ainsi être évaluées plus rapidement.

5.2.3 Amélioration des processus internes du laboratoire

Les laboratoires pharmaceutiques, de leur côté, mettent également tout en œuvre pour optimiser les délais d'implémentation des changements relatifs à la notice patient dès lors que ces modifications sont approuvées. Ainsi, Janssen a mis en place une phase pilote pour tester pendant 6 mois (d'octobre 2013 à mars 2014) un nouveau processus de mise à jour des CCDS, des délais de dépôts des changements de CCDS par les filiales auprès de leurs autorités nationales et de mise en œuvre des changements après approbation des autorités (79). Les changements ont été classés selon cinq nouvelles catégories avec l'introduction de la notion de *Core Company Safety Information* (CCSI), correspondant à l'information minimale relative à la sécurité d'emploi devant apparaître dans l'information produit locale. Les catégories qui ont été proposées sont les suivantes :

- Catégorie 1 : Modification critique de la CCSI correspondant à un changement sérieux et inattendu de sécurité d'emploi ou d'efficacité et donc ayant un impact majeur.
- Catégorie 2 : Ajout de nouvelles informations dans la CCSI qui ne figuraient pas auparavant.
- Catégorie 3 : Mise à jour de la CCSI, correspondant à l'actualisation d'information déjà présente
- Catégorie 4 : Modification n'impactant pas la CCSI
- Catégorie 5 : Nouveau CCDS ou extension de gamme de produits

Selon cette nomenclature, les catégories 1, 2, 3 et 5 correspondent à des changements obligatoires alors que la catégorie 4 ne revêt qu'un caractère optionnel.

Pour les catégories 1, 2 et 3, les délais de dépôt imposés aux filiales sont respectivement de 2 semaines, 1 mois et 2 mois. Les délais d'implémentation des changements de notice sont de 1 mois pour la catégorie 1 et 6 mois pour les catégories 2, 3 et 4.

Ces nouveaux délais sont davantage en adéquation avec le rythme, généralement bi-annuel, des productions de médicaments. Le but de cette démarche est de rendre le processus plus compréhensible et plus efficient.

6. CONCLUSION

L'information produit (RCP et notice) des médicaments est régulièrement actualisée tout au long du cycle de vie du médicament et ceci jusqu'au retrait de l'AMM en tenant compte des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles que ce soit au travers des essais cliniques ou dans le cadre de l'utilisation en vie réelle. C'est le challenge quotidien des Affaires Réglementaires des laboratoires pharmaceutiques et ce quel que soit le statut du produit (produit récent, produit mature, produit promu ou non promu). Les éléments déclencheurs d'une mise à jour de l'information produit sont très nombreux comme la mise à jour de la CCDS, des recommandations émanant du PRAC dans le cadre de l'évaluation des PSUR ou de l'analyse de signaux de sécurité, l'alignement au Thesaurus interactions de l'ANSM. Grâce à mon apprentissage au sein de Janssen, au travers du cas pratique de DUROGESIC j'ai pu comprendre toute la complexité réglementaire de cette activité pour une spécialité avec une AMM nationale ancienne. Les différentes problématiques soulevées dans cette thèse, à savoir la non notification du J0, les retards d'évaluation des dossiers DMI au niveau de l'ANSM, les délais de mise en œuvre des changements au niveau du laboratoire notamment pour la notice patient, sont des situations concrètes auxquelles j'ai pu faire face.

Une des questions que l'on peut se poser est de savoir à quel risque s'expose un laboratoire qui n'actualise pas l'information produit de ses médicaments. Théoriquement, lorsqu'un laboratoire ne met pas à jour correctement l'information produit, il peut voir sa responsabilité engagée. En effet, le laboratoire se doit de toujours prévenir des risques encourus dès lors qu'il les connaît au travers de son information produit, afin que, tant les professionnels de santé que les patients, y aient un accès. Si l'entreprise ne met pas à jour l'information produit d'un médicament, on peut donc lui reprocher d'avoir commis une faute. Or, en droit, pour que la responsabilité de l'entreprise soit engagée sur le terrain délictuel, il faut que trois critères soient réunis : une faute, un préjudice, et un lien de causalité entre la faute et le préjudice ressenti. Ainsi, lorsqu'un patient demande une indemnisation suite au préjudice qu'il a subi du fait de la prise d'un médicament, la charge de la preuve lui revient et il doit démontrer le préjudice et la causalité avec la prise du produit. De son côté, si l'entreprise –à la date de la prise du médicament par le patient- n'avait pas mis à jour ses informations au regard des remontées de pharmacovigilance et de l'état de la science, alors on peut lui reprocher une faute. Les trois éléments constitutifs engageant la responsabilité de l'entreprise sont alors réunis et celle-ci peut être amenée indemniser le plaignant.

Alors, le laboratoire doit-il implémenter la mise à jour de l'information produit pour un médicament quand bien même l'ANSM n'a fourni aucun retour d'évaluation, ni aucun projet de rectificatif d'AMM ? C'est le

choix que font certains laboratoires de procéder à l'implémentation de l'information produit de leurs médicaments, modifiée mais non validée par l'autorité, en se basant sur l'article R.5121-41 du code de la santé publique (modifié par l'article 5 décret n°2012-597 du 27 avril 2012) (80) qui dit que « si le directeur général de l'agence ne s'est pas prononcé dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de présentation de la demande, le demandeur peut procéder à la mise en œuvre des modifications. » (81)

Ces questions de risque juridique d'une part, et de l'implémentation avec ou sans accord de l'ANSM d'autre part, font débat. Au travers d'échanges réguliers et constructifs, les industriels du médicament et l'ANSM doivent continuer leurs efforts pour mettre à disposition dans les meilleurs délais une information produit claire, cohérente, compréhensible et à jour, à la fois pour les professionnels de santé (prescripteurs et dispensateurs) mais également pour les patients et leur famille afin de renforcer le bon usage des médicaments.

Enfin, les nouveaux outils de communication et canaux d'informations comme par exemple le site des laboratoires pharmaceutiques, le site de l'ANSM et son répertoire des spécialités pharmaceutiques (42) et le site des autres autorités de santé, la nouvelle base de données gouvernementales sur les médicaments qui a été mise en ligne depuis le 1er octobre 2013 (82), le Vidal dans sa version électronique (83), la base de données Thériaque (84) représentent un moyen intéressant de relayer, auprès des patients et des professionnels de santé, le RCP actualisé et la notice mise à jour d'un médicament, dans une échelle de temps beaucoup plus courte que celle des documents papiers.

7. TABLES DES ILLUSTRATIONS

7.1 Table des figures

Figure 1 : Circuit de mise à jour de l'information produit	15
Figure 2 : Extraction du Thesaurus pour la substance active « Fentanyl »	24
Figure 3 : Extraction du Thesaurus pour la classe thérapeutique « Analgésiques morphiniques agonistes »	25
Figure 4 : Part de marché (en unités) de DUROGESIC et de ses génériques en 2013 en ville (exprimée en % pour chaque laboratoire)	33
Figure 5 : Part de marché (en unités) de DUROGESIC et de ses génériques en 2013 à l'hôpital (exprimée en % pour chaque laboratoire)	34
Figure 6 : Étapes de la procédure d'envoi d'une DHPC mutualisée	47
Figure 7 : Identification des points critiques dans le circuit de mise à jour de l'information produit	61

7.2 Table des tableaux

Tableau 1 : Références complètes des textes réglementaires communautaires encadrant l'examen des modifications d'AMM	8
Tableau 2 : Calendrier d'évaluation par type de variation selon le règlement n°712/2012	9
Tableau 3 : Distinction des délais d'implémentation en fonction du type de modifications	14
Tableau 4 : Classification d'une variation de type IB, catégorie C.I.z.....	22
Tableau 4 : Données réglementaires concernant les génériques de fentanyl transdermiques	31
Tableau 5 : Synthèse des rubriques impactées dans les dossiers en cours d'évaluation à l'ANSM visant à modifier l'information produit de la spécialité DUROGESIC, dispositifs transdermiques	38
Tableau 6 : Comparaison du CCDS du 29 mai 2012 avec la traduction proposée déposée le 12 octobre 2012 concernant le paragraphe sur l'exposition accidentelle par transfert de patch.....	41
Tableau 7 : Liste des DHPC mutualisées de mai 2013 à avril 2014	46
Tableau 8 : Calendrier établi par le PRAC concernant la DHPC Fentanyl transdermique.....	48
Tableau 9 : Comparaison des RCP avec ou sans les modifications du PRAC	51
Tableau 10 : Comparaison des notices avec ou sans les modifications du PRAC	52
Tableau 12 : Commentaires du laboratoire sur le projet de rectificatif envoyé par l'ANSM	53
Tableau 13 : Synthèse des taux de respect des délais définis pour la soumission et pour l'implémentation en fonction de l'importance du changement de la CCDS.....	61

8. BIBLIOGRAPHIE

1. **Code de la santé publique.** Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. *Legifrance*. [En ligne] 8 novembre 2012. [Citation : 2 octobre 2014.] http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20121109&numTexte=8&pageDebut=17558&pageFin=17567.
2. —. Article R.5121-37-1. *Legifrance*. [En ligne] 10 novembre 2012. [Citation : 2 octobre 2014.] http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=9C6E417679AF85415C7C5864D3A40A2D.tpdjo13v_2?idArticle=LEGIARTI000026596669&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20141014&categorieLien=id&oldAction=&nbResultRech=.
3. **Parlement européen et Conseil.** Règlement (CE) n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. *European Commission*. [En ligne] 31 mars 2004. [Citation : 23 juillet 2014.] <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:fr:PDF>.
4. —. Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *European Commission*. [En ligne] 6 novembre 2001. [Citation : 22 juillet 2014.] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_fr.pdf.
5. **Commission européenne.** Règlement (CE) n°1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. *European Commission*. [En ligne] 24 novembre 2008. [Citation : 23 juillet 2014.] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_fr.pdf.
6. —. Règlement (UE) n°712/2012 modifiant le règlement (CE) n°1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. *European Commission*. [En ligne] 3 août 2012. [Citation : 23 juillet 2014.] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2012_712/reg_2012_712_fr.pdf.
7. **CMDh.** CMDh standard operating procedure - Procedure for article 61(3) changes to patients information. *CMDh*. [En ligne] octobre 2011. [Citation : 1er octobre 2014.] https://www.lakemedelsverket.se/upload/foretag/humanlakemedel/CMDh-098-2005_2011_10_Rev3-Clean.pdf.
8. **Commission européenne.** Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures. *European Commission*. [En ligne] août 2013. [Citation : 23 juillet 2014.] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_fr.pdf.
9. —. Volume 2 B, Notice to applicants - Medicinal products for human use. *European Commission*. [En ligne] mai 2008. [Citation : 10 août 2014.] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf.

10. **ICH.** *ICH, harmonisation for better health.* [En ligne] 2014. [Citation : 7 octobre 2013.] <http://www.ich.org/>.
11. **Commission européenne.** APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION. *European Commission.* [En ligne] juin 2014. [Citation : 20 juillet 2014.] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2014-06_nta_apform.pdf.
12. **ANSM.** Avis aux demandeurs d'AMM. *ANSM.* [En ligne] 11 septembre 2014. [Citation : 17 septembre 2014.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf.
13. **HandiCaPZéro.** Notices de médicaments accessibles. *HandiCaPZéro.* [En ligne] 2014. [Citation : 29 septembre 2014.] <https://www.handicapzero.org/sante/notices-de-medicaments-accessibles/>.
14. **Janssen.** Création et modification des articles de conditionnement. *SOP-10867.* [Procédure interne]. 2014, août, 7 : s.n., 20 août 2012.
15. **ICH Expert Working Group.** Guideline ICH E2C(R2), Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER), Annex IV. *ICH.* [En ligne] 17 décembre 2012. [Citation : 10 octobre 2014.] http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/E2C_R2_Step4.pdf.
16. **AFSSAPS et SNIP (groupe pharmacovigilance).** Demande de modification de l'information (DMI). *Modalités de dépôt et d'évaluation.* [papier]. 22 mars 2000. p. 4.
17. **CMDh.** *CMDh.* [En ligne] [Citation : 30 septembre 2014.] <http://www.hma.eu/cmdh.html>.
18. **Code de la santé publique.** Décret n° 2008-435 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain. *Legifrance.* [En ligne] 6 mai 2008. [Citation : 3 octobre 2014.] http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20080507&numTexte=22&pageDebut=07638&pageFin=07644.
19. **ANSM.** Conseils pour l'élaboration des notices destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité. *ANSM.* [En ligne] 11 juillet 2014. [Citation : 8 octobre 2014.] <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Comment-rediger-les-projets-d-annexes-de-l-AMM/%28offset%29/3>.
20. **EMA.** QRD human product-information Template 9. *EMA.* [En ligne] avril 2007. [Citation : 25 juillet 2014.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp.
21. **Code de la santé publique.** Article R.5121-148. *Legifrance.* [En ligne] 10 novembre 2008. [Citation : 2 octobre 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000026596702&dateTexte=20130818>.
22. **EMA.** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). *European Medicines Agency.* [En ligne] [Citation : 23 juillet 2014.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18.

23. —. PRAC: overview. *EMA*. [En ligne] 2014. [Citation : 23 juillet 2014.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000538.jsp&mid=WC0b01ac058058cb19.
24. —. PRAC members. *EMA*. [En ligne] 2014. [Citation : 23 juillet 2014.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/PRAC/people_listing_000112.jsp&mid=WC0b01ac058058f328.
25. —. PRAC: Agendas, minutes and highlights. *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 23 juillet 2014.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf.
26. **PRAC**. List of safety signals discussed since September 2012. *EMA*. [En ligne] 30 septembre 2014. [Citation : 6 octobre 2014.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c#section2.
27. —. Minutes of the meeting on 5 - 8 May 2014. *EMA*. [En ligne] 13 juin 2014. [Citation : 24 juillet 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/06/WC500169468.pdf.
28. —. PRAC minutes of the meeting on 2 - 5 December 2013. *EMA*. [En ligne] 9 janvier 2014. [Citation : 9 janvier 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/01/WC500159614.pdf.
29. —. Final Minutes of the meeting on 7 - 10 April 2014. *EMA*. [En ligne] 8 mai 2014. [Citation : 13 mai 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/05/WC500167389.pdf.
30. **ANSM**. Le Thesaurus. *ANSM*. [En ligne] 2014. [Citation : 1er octobre 2014.] [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#paragraph_1798](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#paragraph_1798).
31. —. Actualisation du Thesaurus. *ANSM*. [En ligne] 2014. [Citation : 1er octobre 2014.] http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0#paragraph_1798.
32. —. Les différents niveau d'une interaction. *ANSM*. [En ligne] 2014. [Citation : 1er octobre 2014.] [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#paragraph_1798](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#paragraph_1798).
33. —. Mode d'utilisation du Thesaurus. *ANSM*. [En ligne] 2014. [Citation : 1er octobre 2014.] <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/Le-Thesaurus/Mode-d-utilisation-du-Thesaurus>.
34. —. Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses. *ANSM*. [En ligne] janvier 2014. [Citation : 1er octobre 2014.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf.
35. —. Votre déclaration concerne un médicament - Vous êtes un professionnel de santé. *ANSM*. [En ligne] 30 juillet 2012. [Citation : 10 octobre 2014.] <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante#erreur>.

36. —. Le Guichet Erreurs Médicamenteuses de l’Afssaps : bilan de 30 mois de phase pilote. *ANSM*. [En ligne] 25 mai 2008. [Citation : 10 octobre 2014.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Le-Guichet-Erreurs-Medicamenteuses-de-l-Afssaps-bilan-de-30-mois-de-phase-pilote/%28language%29fre-FR>.
37. —. Pipettes et autres dispositifs d’administration des solutions buvables : attention aux erreurs - Point d’Information. *ANSM*. [En ligne] 25 novembre 2013. [Citation : 6 octobre 2014.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pipettes-et-autres-dispositifs-d-administration-des-solutions-buvables-attention-aux-erreurs-Point-d-Information>.
38. **ANSM et CRPV**. Erreurs medicamenteuses liees aux conditionnements sous forme unidose : attention, une unidose peut en cacher une autre - Poster scientifique. *ANSM*. [En ligne] 1er octobre 2014. [Citation : 6 octobre 2014.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ab912d099a67f250f69164dca64301b8.pdf.
39. **ANSM**. Erreurs médicamenteuses liées aux dispositifs transdermiques (patches) : connaître les risques pour mieux les éviter et les minimiser- Poster scientifique. *ANSM*. [En ligne] 1er octobre 2014. [Citation : 6 octobre 2014.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4d0fb3c183546daa933fed7462832355.pdf.
40. **Janssen**. Résumé des caractéristiques du produit et notice de DUROGESIC, dispositifs transdermiques. 14 octobre 2011.
41. **Code de la santé publique**. Décret n°2007-157 relatif aux substances vénéneuses et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). *Legifrance*. [En ligne] 5 février 2007. [Citation : 21 juillet 2014.] http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20070207&numTexte=20&pageDebut=02328&pageFin=02333.
42. **ANSM**. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. *ANSM*. [En ligne] 26 septembre 2014. [Citation : 30 septembre 2014.] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>.
43. **Code de la santé publique**. Décision portant modification au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du code de la santé publique. *Legifrance*. [En ligne] 10 décembre 2008. [Citation : 17 juillet 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020129181>.
44. —. Article R.5121-5. *Legifrance*. [En ligne] 1er mai 2012. [Citation : 17 juillet 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIA RTI000006914719&dateTexte=&categorieLien=cid>.
45. **ANSM**. Point d’information sur les génériques de dispositifs transdermiques contenant du fentanyl. *ANSM*. [En ligne] 10 décembre 2008. [Citation : 17 juillet 2014.] <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Point-d-information-sur-les-generiques-de-dispositifs-transdermiques-contenant-du-fentanyl>.
46. **GERS**. Extraction de données de vente pour la ville et l’hôpital concernant DUROGESIC et ses génériques. juin 2014.
47. **ANSM**. *Décision concernant la modification des annexes d'AMM de DUROGESIC, dispositifs transdermiques*. 2011, octobre 14.

48. **Janssen**. Demande de modification de l'information des spécialités DUROGESIC, dispositifs transdermiques. [Dossier papier]. 14 avril 2010.
49. —. Complément - Demande de modification de l'information des spécialités DUROGESIC, dispositifs transdermiques. [Dossier papier]. 23 décembre 2010.
50. —. Variation dans le cadre d'un PSUR-WS visant à modifier l'information des spécialités DUROGESIC, dispositifs transdermiques. [Dossier papier]. 23 décembre 2010.
51. —. Demande de modification de l'information des spécialités DUROGESIC, dispositifs transdermiques. [Dossiers papiers]. 12 octobre 2012.
52. —. Demande de modification de l'information des spécialités DUROGESIC, dispositifs transdermiques. [Dossier papier]. 25 janvier 2013.
53. —. Compléments - Demande de modification de l'information des spécialités DUROGESIC, dispositifs transdermiques. [Dossiers papiers]. juillet/septembre 2013.
54. —. Demande de modification de l'information des spécialités DUROGESIC, dispositifs transdermiques. [Dossier papier]. 21 novembre 2013.
55. **EMA**. Annexe V. *EMA*. [En ligne] 26 juin 2014. [Citation : 9 octobre 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc
56. **Janssen**. Suivi des dossiers variations information produit pour les spécialités DUROGESIC, dispositifs transdermiques. *à l'intention de la direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants*. [Courrier]. 21 février 2014.
57. **FDA**. FDA Reminds the Public about the Potential for Life-Threatening Harm from Accidental Exposure to Fentanyl Transdermal Systems (“Patches”). *FDA*. [En ligne] 18 avril 2012. [Citation : 21 juillet 2014.] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm300747.htm>.
58. —. SUPPLEMENT APPROVAL - RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY REQUIREMENTS. *FDA*. [En ligne] 9 juillet 2012. [Citation : 21 juillet 2014.] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/019813Orig1s052ltr.pdf.
59. —. FDA Drug Safety Communication: FDA requiring color changes to Duragesic (fentanyl) pain patches to aid safety—emphasizing that accidental exposure to used patches can cause death. *FDA*. [En ligne] 23 septembre 2013. [Citation : 21 juillet 2014.] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm368902.htm>.
60. —. Fentanyl Patch Can Be Deadly to Children. *FDA*. [En ligne] 23 septembre 2013. [Citation : 21 juillet 2014.] <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm300803.htm>.
61. —. Duragesic (fentanyl) Patches: Drug Safety Communication - Packaging Changes to Minimize Risk of Accidental Exposure. *FDA*. [En ligne] 23 septembre 2013. [Citation : 21 juillet 2014.] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm369457.htm>.
62. —. Disposal of Unused Medicines: What You Should Know. *FDA*. [En ligne] novembre 2013. [Citation : 21 juillet 2014.] <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/SafeDisposalofMedicines/ucm186187.htm>.

63. **ANSM.** Surveillance des médicaments. *ANSM*. [En ligne] 2014. [Citation : 25 septembre 2014.] <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/%28offset%29/0>.
64. **LEEM.** *Circulaire n°14-062 - Envoi des messages importants aux professionnels de santé*. 2014, mai 26.
65. **PRAC.** *Planning for national implementation of DHPC in EU country*. 2014.
66. —. PRAC recommendations on signals. *EMA*. [En ligne] 10 avril 2014. [Citation : 13 mai 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2014/04/WC500165809.pdf.
67. **Janssen.** Variation de type IB, C.I.z - Dépôt concernant les AMM DUROGESIC, dispositifs transdermiques. *Implémentation des recommandations du PRAC (avril 2014)*. [Dossier papier]. 16 juin 2014.
68. **CMDh.** Q/A-LIST FOR THE SUBMISSION OF VARIATIONS ACCORDING TO COMMISSION REGULATION (EC) 1234/2008. CMDh/132/2009/Rev.27. *CMDh*. [En ligne] mars 2014. [Citation : 18 août 2014.] <http://www.hma.eu/265.html>.
69. **Janssen.** Variation de type IB, C.I.z - Dépôt concernant les AMM DUROGESIC, dispositifs transdermiques. *Implémentations des recommandations du PRAC (avril 2014)*. [email]. 22 mai 2014.
70. —. Variation de type IB, C.I.z - Commentaires du laboratoire sur projet de rectification d'AMM DUROGESIC, dispositifs transdermiques. [email]. 2 octobre 2014.
71. **LEEM.** *Chiffres clés du 6° tableau de bord OSCARS*. 2013, décembre 27.
72. —. *Chiffres clés du 7° tableau de bord OSCARS*. 2014, juillet 11.
73. —. *OSCARS BILAN ANNUEL 2013*.
74. **ANSM.** *Rapport d'activité 2013*. 2014, juillet 16.
75. **WCI Consulting Limited.** *Labelnet 2012 Benchmark Report – Results from 11 pharmaceutical companies*. 2012.
76. **ANSM.** Comité d'interface avec les représentants des industries des médicaments. *ANSM*. [En ligne] 1er août 2014. [Citation : 29 août 2014.] <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-d-interface/Comite-d-interface-avec-les-representants-des-industries-des-medicaments/%28offset%29/3>.
77. —. Séances du groupe Amélioration des processus. *ANSM*. [En ligne] 8 août 2014. [Citation : 29 août 2014.] http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-d-interface/Comite-d-interface-avec-les-representants-des-industries-des-medicaments/%28offset%29/3#paragraph_63637.
78. —. *Mise en oeuvre du Règlement (UE) N°712/2012 : Modifications d'AMM, procédure purement nationale*. 2014, janvier 13.
79. **Janssen.** *Pilot phase for CCDS track - Outcomes*. 2014.
80. **Code de la santé publique.** Décret n°2012-597 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Legifrance*. [En ligne] 27 avril 2012. [Citation : 13 octobre 2014.] http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20120429&numTexte=12&pageDebut=07653&pageFin=07659.

81. —. Article R.5121-41. *Legifrance*. [En ligne] 1 mai 2012. [Citation : 13 octobre 2014.] http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=EEFEED96195FB1AC45902DA5372B8536.tpdjo13v_1?idArticle=LEGIARTI000025788129&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20141015&categorieLien=id&oldAction=.
82. **Ministère de la Santé**. Base de données publique des médicaments. *MEDICAMENTS.GOUV.FR*. [En ligne] octobre 2014. [Citation : 10 octobre 2014.] <http://www.sante.gouv.fr/base-de-donnees-publique-des-medicaments.html>.
83. **VIDAL**. La base de données en lignes des prescripteurs libéraux. *VIDAL*. [En ligne] 2014. [Citation : 10 octobre 2014.] <http://www.vidal.fr>.
84. **CNHIM**. Thériaque - L'information par les professionnels pour les professionnels. *Thériaque*. [En ligne] 10 octobre 2014. [Citation : 10 octobre 2014.] <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>.

9. LISTE DES ANNEXES

- ANNEXE 1 : Données GERS à juin 2014 en ville pour DUROGESIC et ses génériques
ANNEXE 2 : Données GERS à juin 2014 à l'hôpital pour DUROGESIC et ses génériques
ANNEXE 3 : DHPC fentanyl transdermique et risque d'exposition accidentelle
ANNEXE 4 : Recommandations du PRAC relatives au fentanyl, dispositifs transdermiques (avril 2014)
ANNEXE 5 : Liste de produits sélectionnés dans le cadre de l'article 30 (2), publiée sur le site du CMDh

ANNEXE 1 : Données GERS à juin 2014 en ville pour DUROGESIC et ses génériques

UN en nombre de boîtes

Laboratoire	Produit	2009		2 010		2 011		2 012		2 013	
		UN	%	UN	%	UN	%	UN	%	UN	%
JANSSEN	DUROGESIC	1 596 116	93%	1 526 338	83%	1 583 939	82%	1 577 295	79%	1 460 960	75%
ACTAVIS	FENTANYL ACTAVIS	0	0%	0	0%	0	0%	4 157	0%	4 736	0%
BIOGARAN	FENTANYL BIOGARAN	1 087	0%	31 340	2%	35 908	2%	49 553	2%	66 573	3%
EG	FENTANYL EG	0	0%	8 304	0%	18 522	1%	26 137	1%	31 406	2%
MYLAN	FENTANYL MYLAN	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
RANBAXY	FENTANYL RANBAXY	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	157	0%
RATIOPHARM	FENTANYL RATIOPHARM	74 351	4%	95 658	5%	92 060	5%	98 036	5%	115 356	6%
SANDOZ	FENTANYL SANDOZ	20 467	1%	64 721	4%	73 466	4%	97 691	5%	114 378	6%
TEVA	FENTANYL TEVA	0	0%	12 385	1%	21 000	1%	25 100	1%	27 112	1%
ZENTIVA	FENTANYL ZENTIVA	4 288	0%	14 482	1%	20 187	1%	32 028	2%	47 648	2%
TAKEDA	MATRIFEN	24 401	1%	79 523	4%	82 079	4%	77 889	4%	67 922	4%
	Total marché	1 720 710	100%	1 832 751	100%	1 927 161	100%	1 987 886	100%	1 936 248	100%

ANNEXE 2 : Données GERS à juin 2014 à l'hôpital pour DUROGESIC et ses génériques

UN en nombre de boîtes

Laboratoire	Produit	2009		2 010		2 011		2 012		2 013	
		UN	%	UN	%	UN	%	UN	%	UN	%
JANSSEN	DUROGESIC	368 447	88%	331 069	76%	323 251	73%	301 856	69%	314 734	72%
ACTAVIS	FENTANYL ACTAVIS	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	5	0%
BIOGARAN	FENTANYL BIOGARAN	34	0%	259	0%	200	0%	207	0%	88	0%
EG	FENTANYL EG	0	0%	36	0%	125	0%	70	0%	108	0%
MYLAN	FENTANYL MYLAN	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
RANBAXY	FENTANYL RANBAXY	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
RATIOPHARM	FENTANYL RATIOPHARM	39 554	9%	66 221	15%	63 842	14%	36 550	8%	12 645	3%
SANDOZ	FENTANYL SANDOZ	42	0%	82	0%	106	0%	604	0%	213	0%
TEVA	FENTANYL TEVA	0	0%	14	0%	40	0%	102	0%	76	0%
ZENTIVA	FENTANYL ZENTIVA	25	0%	29	0%	8	0%	5	0%	23	0%
TAKEDA	MATRIFEN	9 182	2%	36 727	8%	54 308	12%	97 185	22%	106 560	25%
	Total marché	417 284	100%	434 437	100%	441 880	100%	436 579	100%	434 452	100%

ANNEXE 3 : DHPC fentanyl transdermique et risque d'exposition accidentelle



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Juin 2014

Fentanyl dispositifs transdermiques (patches) : Risque d'exposition accidentelle pouvant mettre en jeu le pronostic vital

Information destinée aux médecins généralistes, oncologues, médecins de soins palliatifs, médecins exerçant dans les centres de prise en charge du cancer ou dans les centres de prise en charge de la douleur, aux infirmières, aux pharmaciens d'officine et hospitaliers.

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les titulaires soussignés des autorisations de mise sur le marché des spécialités contenant du fentanyl sous forme de dispositifs transdermiques (patches) souhaitent vous informer des éléments suivants concernant des risques d'exposition accidentelle et leurs conséquences.

Résumé

Des cas d'exposition accidentelle au fentanyl transdermique, en particulier chez des enfants, ont été rapportés. Certains ont connu une issue fatale.

Aussi, différentes situations à risque pouvant entraîner une exposition accidentelle sont résumées dans le tableau ci-dessous. Y sont également précisées les recommandations pour les prévenir et la conduite à tenir en cas de d'exposition accidentelle :

Situations à risque	Précautions à prendre pour éviter les situations à risque	Conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle
Transfert du patch du patient traité vers un tiers		
	<ul style="list-style-type: none"> - Privilégier des sites d'application couverts. - S'assurer régulièrement de la bonne adhésion du patch. - Porter une attention particulière, notamment lors du sommeil ou de contacts physiques rapprochés. 	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait du patch de la personne faisant l'objet d'une exposition accidentelle, - Consultation médicale immédiate.
Ingestion accidentelle (notamment chez l'enfant)		
- d'un patch usagé	<ul style="list-style-type: none"> - Replier le patch sur lui-même car les patchs usagés contiennent encore une quantité importante de principe actif. - Placer ensuite le patch dans le système de récupération fourni, le placer hors de portée des enfants et le retourner à la pharmacie. 	Consultation médicale immédiate
- d'un patch qui s'est décollé du patient traité	<ul style="list-style-type: none"> - De manière générale, privilégier des sites d'application couverts et difficilement accessibles. De plus, chez l'enfant, favoriser la partie supérieure du dos pour éviter le retrait par l'enfant. 	
- d'un patch retiré par l'enfant traité	<ul style="list-style-type: none"> - S'assurer de la bonne adhésion du patch lors de l'application (couper les poils superflus, laver la zone à l'eau propre, sans produit nettoyant, s'assurer qu'elle est parfaitement sèche avant application) et régulièrement après la pose. 	

Par ailleurs, nous vous rappelons que les dispositifs transdermiques contenant du fentanyl ne doivent pas être découpés, divisés ou endommagés en raison :

- de l'absence de garantie de la dose délivrée en cas de découpage,
- du risque associé à un contact direct avec le principe actif,
- du risque majoré d'intoxication accidentelle.

Afin d'éviter toute exposition accidentelle au fentanyl, il est rappelé aux professionnels de santé l'importance d'informer et de sensibiliser les patients sur ce risque et les précautions à prendre pour le limiter.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Informations complémentaires sur l'exposition accidentelle au fentanyl transdermique

Des cas d'exposition accidentelle sont survenus, dont certains d'issue fatale. Tous concernaient des enfants. Récemment, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a réalisé une analyse au niveau européen et a observé que le manque de visibilité du patch pouvait avoir contribué à l'apparition de ces cas. En conséquence, le PRAC a recommandé que la visibilité des dispositifs transdermiques de fentanyl soit améliorée.

Des modifications destinées à améliorer la visibilité des patches sont en cours. Dans cette attente, il est important de partager cette information avec le personnel soignant et vos patients.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire, nous vous remercions de bien vouloir contacter les laboratoires concernés (voir liste ci-dessous).

Dénomination	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
DUROGESIC 12, 25, 50, 75 et 100 microgrammes par heure, dispositifs transdermiques	JANSSEN-CILAG Information médicale et Pharmacovigilance N° vert : 0 800 25 50 75 / +33 (0) 1 55 00 40 03 (DROM-COM et étranger)
FENTANYL ACTAVIS 25, 50, 75 et 100 microgrammes par heure, dispositifs transdermiques	ACTAVIS Tél 04 72 71 63 97
FENTANYL BIOGARAN 25, 50, 75 et 100 microgrammes par heure, dispositifs transdermiques	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance - Tel : 0811 907 917
FENTANYL EG 12, 25, 50, 75 et 100 µg/h, dispositifs transdermiques	EG Labo Information médicale et Pharmacovigilance - Tel : 01 46 94 86 96
FENTANYL MYLAN 12, 25, 50, 75 et 100 microgrammes par heure, dispositifs transdermiques	MYLAN SAS Information médicale et Pharmacovigilance - Tel : 0810 123 550
FENTANYL RANBAXY 12, 25, 50, 75 et 100 microgrammes par heure, dispositifs transdermiques	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES Tel : 01 41 44 44 50
FENTANYL RATIOPHARM 12, 25, 50, 75 et 100 microgrammes par heure, dispositifs transdermiques	TEVA Santé Information médicale et Pharmacovigilance - Tel (n°vert) : 0 800 51 34 11
FENTANYL SANDOZ 12, 25, 50, 75 et 100 microgrammes par heure, dispositifs transdermiques	SANDOZ Information médicale et Pharmacovigilance - Tel : 0800 455 799
FENTANYL TEVA 25, 50, 75 et 100 microgrammes par heure, dispositifs transdermiques	TEVA Santé Information médicale et Pharmacovigilance - Tel (n°vert) : 0 800 51 34 11
FENTANYL ZENTIVA 12, 25, 50, 75 et 100 microgrammes par heure, dispositifs transdermiques	SANOFI-AVENTIS France Information médicale et pharmacovigilance Numéro vert: 0 800 394 000 (métropole) / 0 800 626 626 (DOM TOM).
MATRIFEN 12, 25, 50, 75 et 100 microgrammes par heure, dispositifs transdermiques	Takeda France Tel 01 46 25 12 00

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Nous vous remercions de bien vouloir prendre en compte cette information.

ANNEXE 4 : Recommandations du PRAC relatives au fentanyl, dispositifs transdermiques (avril 2014)

1.3. Fentanyl patches – Accidental exposure

Substance (invented name)	Fentanyl
Authorisation procedure	Non-centralised
EPITT No	17778
PRAC rapporteur(s)	Sabine Straus (NL)
Date of adoption	10 April 2014

Recommendation

Following the assessment of the cumulative review performed by MAH, the PRAC endorsed the MAH's proposal to circulate a Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) to highlight to Healthcare Professionals (HCPs) the risk of accidental exposure leading to fatal outcomes especially in children. The initial draft should be submitted to the Reference Member State (RMS) within 2 weeks and should include measures to minimize the risk, provide clear instruction on how to inform the patient (including: always provide package leaflet) and reinforce the need for proper and safe disposal of the patches. In addition to the DHPC the PRAC also suggested educational material as an additional tool to further minimise the risk of accidental exposure to patients. The MAH – Johnson and Johnson Pharmaceutical – should submit within one month: proposals for educational material, proposals on how to improve patch visibility and timelines for implementation.

The PRAC agreed on the multifaceted nature of the risk and on the need to have a stepwise approach. The MAH should assess in the PSUR the effectiveness of the above risk minimisation measures evaluating spontaneous cases and the reporting rate. Based on the outcome of the evaluation, further measures might be warranted.

The PRAC recommended that Johnson and Johnson Pharmaceutical should submit within 1 month to the NCAs a variation or article 61.3 notification - as appropriate - to implement the strengthened wording in their Product Information (PI) as described below. The MAHs of generic products containing fentanyl TTS should update their PI in line with that of the reference product.

Summary of Product Characteristics (SmPC)**Section 4.4: Special warnings and precautions for use:****Accidental Exposure by Patch Transfer**

Accidental transfer of a fentanyl patch to the skin of a non-patch wearer (particularly a child), while sharing a bed or being in close physical contact with a patch wearer, may result in an opioid overdose for the non-patch wearer. Patients should be advised that if accidental patch transfer occurs, the transferred patch must be removed immediately from the skin of the non-patch wearer. (see section 4.9 Overdose)

Use in Children

[...]

To guard against accidental ingestion by children, use caution when choosing the application site for [invented name] (see Section 6.6, Instructions for use/handling) and monitor adhesion of the patch closely.”

Section 6.6: Instructions for use/handling

[...]

Used patches should be folded so that the adhesive side of the patch adheres to itself and then they should be safely discarded. Unused patches should be returned to the (hospital) pharmacy.

In line with the SmPC the wording in the PL should be, as follows

Package Leaflet (PL)

Section 2: Warning and precaution

[Product name] is a medicinal product that could be life threatening to children. This is also the case with used transdermal patches. Bear in mind that the design of this medicinal product could be tempting to a child which in some cases may lead to a fatal outcome. [Product name] can have life-threatening side effects in persons that are not using prescribed opioid medicines on a regular basis.

Patch sticking to another person

The patch should be used only on the skin of the person for whom it was ordered by the doctor. Cases have been reported where a patch was accidentally stuck to a family member while in close physical contact or sharing the same bed as the patch wearer. A patch sticking to another person (particularly a child) may result in an overdose. In case the patch sticks to the skin of another person, take the patch off immediately and seek medical attention.

Section 5: How to store

Keep unused and used [product name] patches out of children's reach.

Handling the patch

Used patches should be folded so that the adhesive side of the patch adheres to itself and then they should be safely discarded. Accidental exposure to used and unused patches particularly in children may lead to a fatal outcome. Unused patches should be returned to the (hospital) pharmacy.

ANNEXE 5 : Liste de produits sélectionnés dans le cadre de l'article 30 (2), publiée sur le site du CMDh



*Doc. Ref.: EMA/CMDh/384989/2014
June 2014*

Draft list of products for SmPC Harmonisation - 2014
In accordance with Article 30(2) of Directive 2001/83/EC

The medicinal products for harmonisation of the summaries of product characteristics have been selected taking into account the criteria agreed by the CMDh (published on the website), mainly with regards to significant differences in the core parts of the SmPC.

Product Name	Active Substance	MAH
Durogesic	fentanyl	Janssen - Cilag
Innohep	tinzaparin sodium	Leo Laboratories Limited
Etopophos / Vepesid	etoposide	Bristol-Myers Squibb Holdings Limited

Vu, le Président du jury,

Gaël Grimandi

Vu, le Directeur de thèse,

Jean-Michel Robert

Vu, le Directeur de l'UFR,

Virginie Ferré

Nom – Prénoms : BUSTAMENTE Anthony, Christophe, Eusebio

Titre de la thèse :

Tenue à jour de l'information produit, un challenge réglementaire en France

Résumé de la thèse :

L'information produit des médicaments (RCP et notice) est régulièrement actualisée tout au long de leur cycle de vie et ceci jusqu'au retrait de l'AMM. C'est le challenge quotidien des Affaires Réglementaires des laboratoires pharmaceutiques qui doivent, en plus, faire face à de nombreuses problématiques telles que les DMI « en souffrance », les « J0 » non notifiés, l'alignement au Thesaurus des Interactions.

Cette thèse a pour objectif de montrer toute la complexité de la tenue à jour de l'information produit, du déclenchement de la modification à la gestion des articles de conditionnement, en passant par la soumission du dossier auprès de l'autorité compétente. L'étude d'un cas pratique sur la spécialité DUROGESIC, dispositifs transdermiques permettra de mieux comprendre la situation critique dans laquelle nous sommes. Toutefois, des solutions sont à l'étude en particulier au sein du comité d'interface ANSM - industries du médicament afin d'améliorer les processus réglementaires.

Parce que la réglementation prime et que les informations sur le bon usage des médicaments doivent être à jour, l'ANSM et les laboratoires pharmaceutiques doivent réagir !

Mots clés : INFORMATION PRODUIT, AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES, DUROGESIC, TENUE À JOUR, DMI, PROBLÉMATIQUES

JURY

Président :

M. Gaël GRIMANDI, PU-PH, Pharmacie Galénique

Membres :

- M. Jean-Michel ROBERT, PH, Chimie Thérapeutique ; Directeur de thèse
 - Mme Nicole BARBÉ, Responsable Affaires Réglementaires, Janssen ; Co-encadrant
-

Adresse de l'auteur : Anthony BUSTAMENTE, 35 rue de Kerhuel, 44 420 LA TURBALLE