

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM

Rapport annuel

Octobre 2019 - Édition scientifique

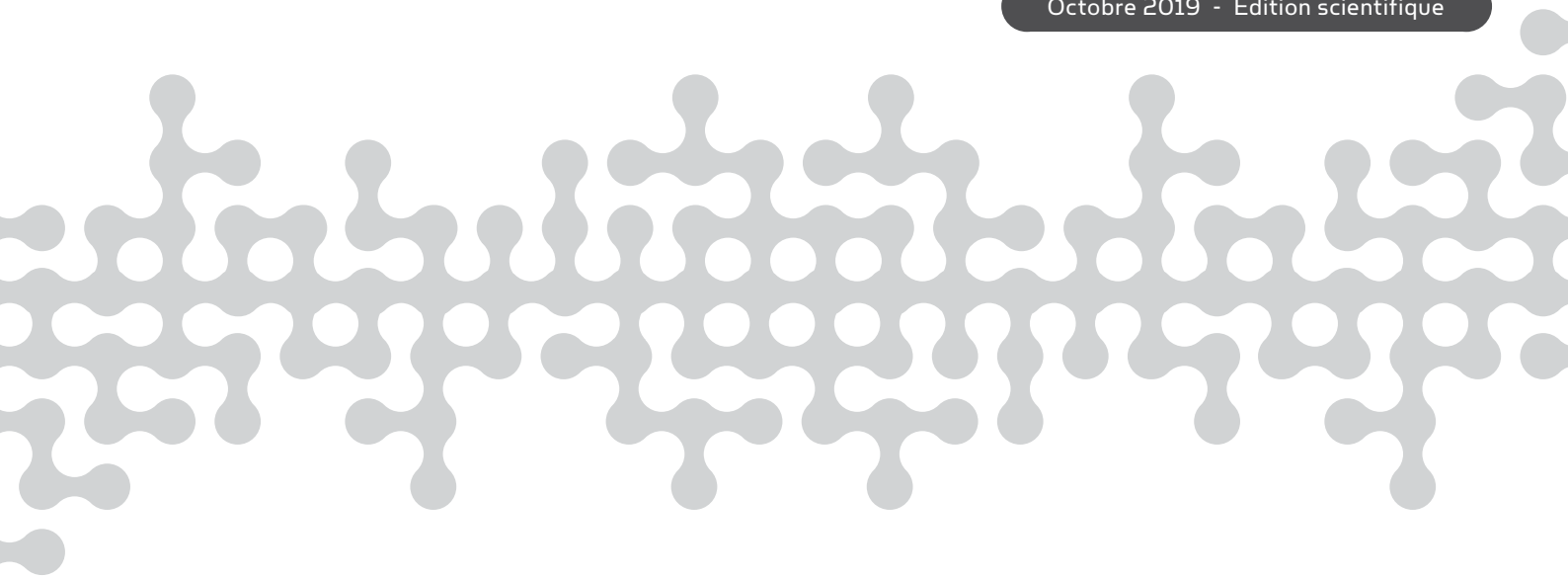




# Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM

Rapport annuel

Octobre 2019 - Édition scientifique





# SURVEILLANCE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES EN POST-AMM

## Rapport annuel 2018

### A/ Introduction

L'Anses-ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire), au sein de l'Anses est l'autorité compétente en matière d'évaluation et de gestion du risque pour les médicaments vétérinaires en France. Ses missions s'articulent autour de trois thématiques que sont : l'évaluation, l'autorisation et la surveillance. Elle a pour mission de veiller à la mise à disposition des prescripteurs et des détenteurs d'animaux des médicaments vétérinaires **sûrs, efficaces et de bonne qualité**.

Pour cela, elle évalue les dossiers nationaux ou européens de mise sur le marché de médicaments vétérinaires et participe à l'évaluation des dossiers européens sur les limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées animales.

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

Elle surveille le risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments vétérinaires et les problèmes de disponibilité sur le marché français. Elle contrôle la qualité à travers la réalisation d'analyses, l'évaluation des déclarations de défaut de qualité et la publicité des médicaments vétérinaires. L'agence assure également la surveillance du fonctionnement des établissements pharmaceutiques vétérinaires.

Evaluation/autorisation

Surveillance

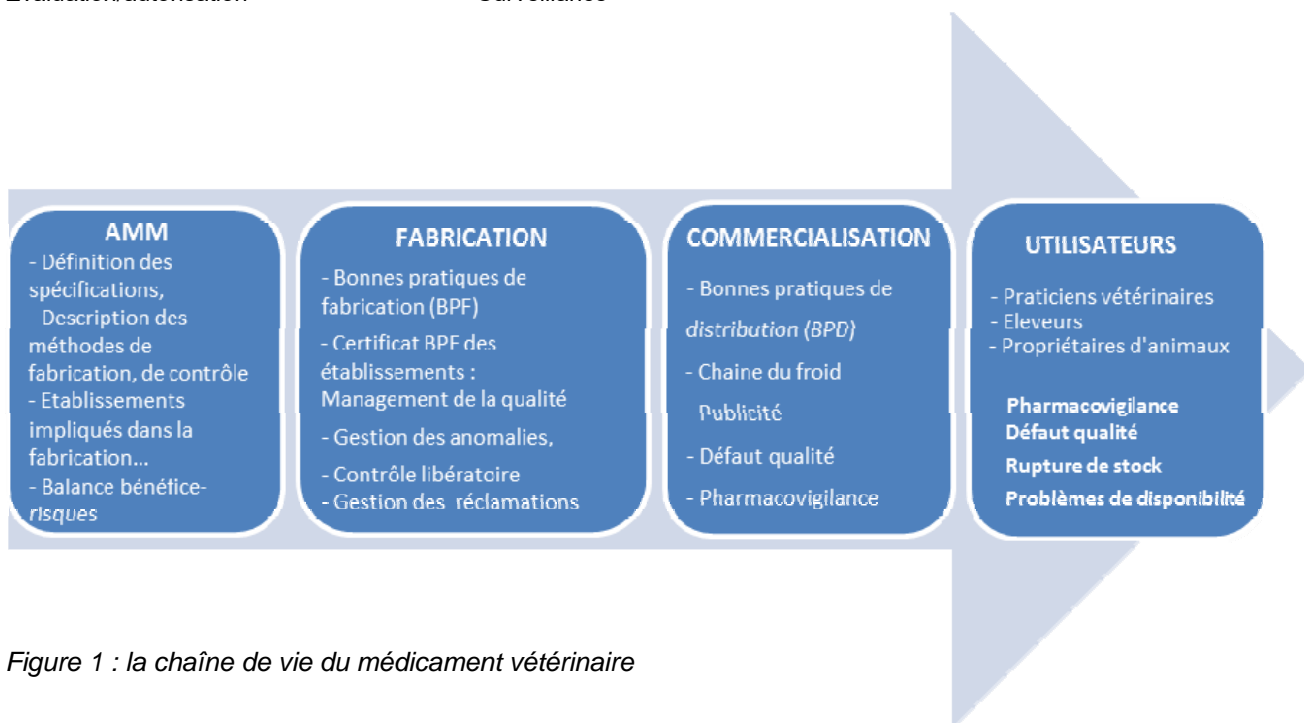


Figure 1 : la chaîne de vie du médicament vétérinaire

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

- L'inspection des établissements pharmaceutiques vétérinaires afin d'assurer la fabrication de médicaments de bonne qualité ;
- La surveillance de la qualité des médicaments vétérinaires via l'expertise et la gestion des défauts qualité, le contrôle analytique des médicaments vétérinaires, le contrôle de l'étiquetage et celui de la publicité ;
- La surveillance des effets indésirables via la pharmacovigilance vétérinaire.

Le présent rapport fait part de l'ensemble des résultats pour l'année 2018, liés à la surveillance des médicaments.

## B/ Inspection des Etablissements pharmaceutiques vétérinaires

Au 31 décembre 2018, 507 établissements pharmaceutiques vétérinaires bénéficient d'une autorisation d'ouverture pour une ou plusieurs activités. Hormis les établissements en charge des aliments médicamenteux pour lesquels une baisse d'une quinzaine du nombre d'établissements est observée, on note pour l'année 2018 une augmentation du nombre d'établissements « exploitant ». Quant aux autres catégories d'établissements, celles-ci sont stables par rapport à 2017.

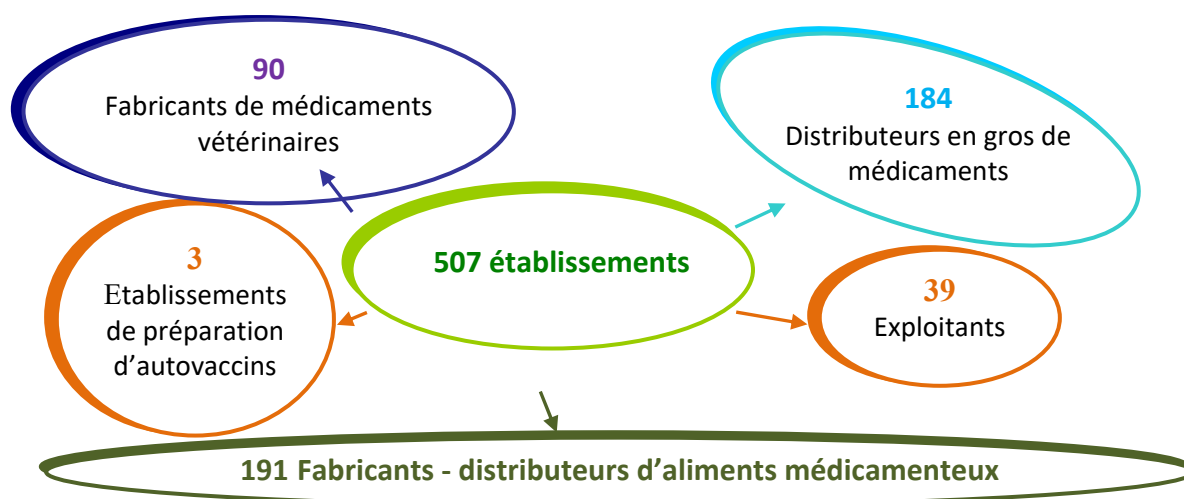


Figure 2 : Répartition des établissements pharmaceutiques vétérinaires autorisés en France en 2018, selon leur activité principale.

Afin de garantir la qualité des médicaments vétérinaires, le dispositif de surveillance repose sur l'inspection des établissements pharmaceutiques vétérinaires par l'ANSES afin de s'assurer du bon respect des bonnes pratiques inhérentes à leur activité et du maintien de leur certification.

En ce qui concerne la gestion administrative des établissements, les chiffres-clés de l'activité sont les suivants:

- 22 demandes d'autorisation d'ouverture,
- 70 demandes de modification,
- 9 demandes de transfert,
- 22 fermetures,
- 2678 certificats pour l'exportation des médicaments.

En 2018, le nombre d'établissements toutes catégories confondues ayant fait l'objet d'une inspection était de 71, contre 63 en 2017. Ce rythme d'inspection permet d'assurer le respect des périodicités réglementaires d'inspection, de maintenir à jour les validités des certifications délivrées pour les établissements pharmaceutiques vétérinaires. Il intègre également des missions visant à satisfaire les demandes inopinées en matière d'inspection ou d'enquête urgente à caractère de sécurité sanitaire : 8 inspections ont été effectuées à ce titre en 2018. Enfin, 5 inspections ont été réalisées en Pays-Tiers à la demande de l'EMA ou de fabricants français.

Dans le cadre de la recherche et du développement de médicament vétérinaire, 32 établissements sont inscrits au programme « Installation d'essai ». 9 d'entre eux ont fait l'objet d'une inspection Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). A travers ces inspections, il s'agit de vérifier les bonnes

pratiques suivies pour la réalisation des essais en laboratoire. Ces essais permettent notamment de garantir la sécurité des médicaments vétérinaires ainsi testés.

Aucune mise en demeure n'a été adressée en 2018 pour des établissements inspectés par les inspecteurs de l'Anses-ANMV.

Le bilan 2018 en matière d'inspection montre des écarts chez les fabricants principalement en ce qui concerne la rédaction de contrats de sous-traitance, la validation des nettoyages et la maîtrise des contaminations croisées. Chez les exploitants, ainsi que chez les distributeurs en gros, une nette amélioration de la maîtrise de la chaîne du froid et de la gestion du risque qualité a été constatée. Les efforts doivent être poursuivis. La gestion des réclamations reste un point de vigilance pour ces catégories d'établissement.

Au cours de l'année 2018, la réalisation du plan d'inspection a permis de poursuivre la formation et l'habilitation après supervision de 4 inspecteurs. En 2019, cette supervision sera poursuivie notamment pour un inspecteur récemment recruté.

En 2018, l'Agence nationale du médicament vétérinaire a reçu, du 5 au 9 novembre, une équipe de trois inspecteurs dans le cadre du Joint Audit Program de HMA : il s'agit d'une évaluation européenne entre autorités compétentes au sein du réseau des agences humaines et vétérinaires couvrant le champ de l'inspection, du contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires (incluant la gestion des défauts qualité et rappels de lots) et des certifications à l'export. L'équipe d'auditeurs était composée de 2 évaluateurs travaillant dans des agences humaines (grecque et britannique) et 1 évaluateur de l'agence vétérinaire hongroise. L'objectif de ces audits est de s'assurer du bon niveau des systèmes d'inspection des divers Etats membres et renouveler la confiance quant à l'équivalence des inspections entre Etats membres de l'Union européenne.

Par ailleurs, 3 inspecteurs de la US-FDA (Food and Drug Administration of United States of America) accompagnaient cet audit en observateurs dans le cadre de la mise en place de l'Accord de reconnaissance mutuelle entre l'Union Européenne et les Etats- Unis d'Amérique dont le champ sera étendu au médicament vétérinaire chimique pour une perspective à fin 2019.

Cet accord majeur conclu entre l'Union Européenne et l'US FDA actualise le texte historique de 1998 et renforce les relations de part et d'autre de l'Atlantique afin de mieux rationaliser les ressources consacrées aux inspections pour déployer davantage de moyens dans d'autres régions du monde où les substances actives et les médicaments sont produits. Il permettra une reconnaissance des missions d'inspections et des autorisations des établissements pharmaceutiques fabriquant des médicaments vétérinaires entre les pays de l'Union Européenne et les Etats Unis. Il renforcera l'accès à des médicaments de qualité, sûrs et efficaces indépendamment de leur lieu de fabrication et facilitera la priorisation des inspections pour les sites présentant les risques les plus élevés.





Cet exercice s'est déroulé en 2 parties : d'une part, une revue des 78 indicateurs européens par 2 auditeurs européens et 2 observateurs FDA. Cette revue a eu lieu sur le site de l'Agence et avait nécessité une phase préparatoire intense pour compléter un questionnaire support. D'autre part, en seconde partie, une inspection sur site industriel constituée d'une équipe de 2 inspecteurs de l'agence, un auditeur européen et un observateur FDA. Les résultats de cet audit ont été très positifs puisqu'aucun écart critique n'a été mentionné mais quelques pistes d'amélioration ont été proposées. La qualité du travail de l'Agence et la robustesse de notre système ont ainsi été mises en valeur.

## **C/ Surveillance du marché**

### **C1 - Défauts Qualité**

En 2018, 88 défauts qualité ont été enregistrés, ce qui correspond à un nombre de déclarations similaire aux années précédentes. Comme pour les années précédentes, la cause première de déclaration de défauts qualité est celle relative aux mesure administratives (31%). Il s'agit des médicaments présents sur le marché mais présentant des non-conformité d'étiquetage avec leur autorisation de mise sur le marché suite à une modification introduite dans leur dossier : il peut s'agir d'une modification de spécifications telles que le temps d'attente ou la durée de péremption. Les problèmes de teneur en substance active, les erreurs d'étiquetage et de notice et les non-conformités portant sur des spécifications physico-chimiques autres que celles concernant le principe actif représentent les 3 autres grandes causes de défauts qualité et couvrent près de 90% de ceux-ci. La répartition des défauts qualité est présentée dans la figure ci-dessous :

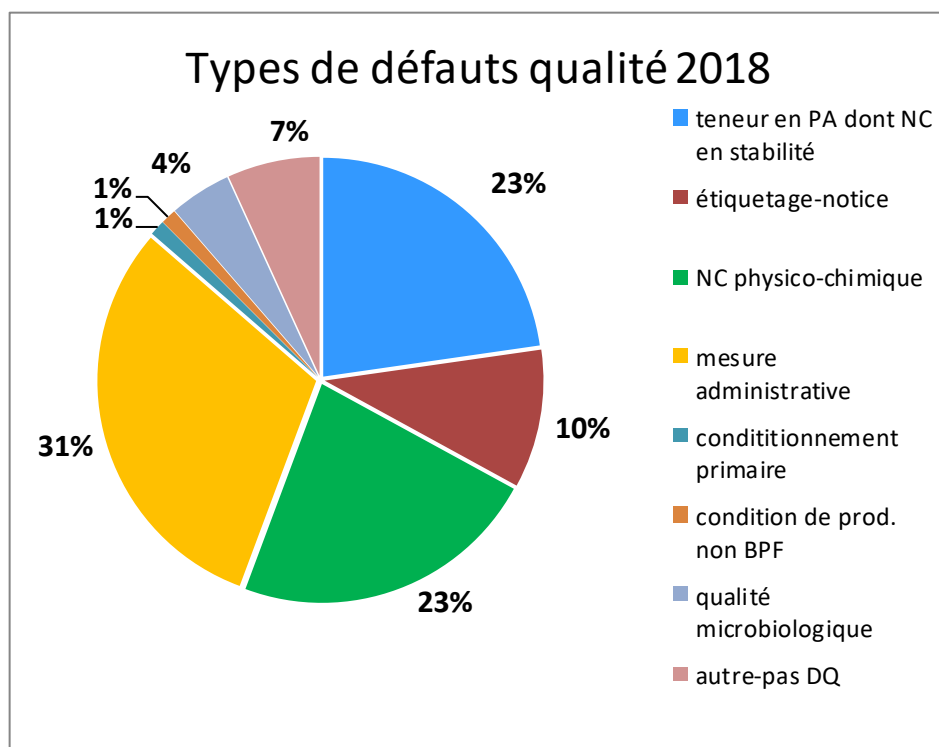


Figure 3 : Répartition des défauts qualité suivis en 2018 (88) par type de non-conformité

Les défauts qualité enregistrés en 2018 ont donné lieu à 34 rappels de lots soit un nombre équivalent par rapport à 2017 (26 rappels) et 2016 (32 rappels). 17 rappels de lots ont eu lieu au niveau fabricant-dépositaire, 14 au niveau distributeurs en gros et 3 au niveau détaillant.

En 2017, l'Anses-ANMV avait participé activement au groupe de travail européen visant à harmoniser les pratiques de gestion des défauts qualité et rappel de lot dans les différents Etats-membres. Ce travail a été poursuivi en 2018 avec la mise en place d'un outil commun de cotation des défauts qualité largement inspiré du système déjà mis en place au niveau national depuis plusieurs années. L'Unité de surveillance du marché de l'Anses-ANMV a également activement participé à la révision documentaire de la ligne directrice sur la gestion des défauts qualité et le système d'alerte rapide. La gestion des défauts qualité était dans le champ d'évaluation de l'audit JAP qui s'est déroulé en novembre 2018 au sein de l'unité inspection. Il n'a pas été fait de remarque particulière sur la gestion des défauts qualité, des pistes d'amélioration ont été suggérées.

## C2 - Contrôle analytique des médicaments vétérinaires

Le contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires consiste en un contrôle analytique des médicaments vétérinaires sélectionnés selon une programmation annuelle.

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

Au niveau de l'Agence, l'outil a été décliné pour classer tous les médicaments vétérinaires commercialisés en France. Dans un premier temps, 6 paramètres ont été retenus pour évaluer le niveau de risque du médicament considéré. Les 6 critères de cotation retenus, conduisant à l'incrément d'une unité du score, sont les suivants:

- La voie d'administration (voie parentérale ou oculaire) ;

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

Les médicaments identifiés comme étant les plus à risque ont été intégrés en priorité au programme de contrôle annuel des médicaments vétérinaires par le laboratoire d'analyse de l'Anses-ANMV.

En 2018, 74 médicaments vétérinaires prélevés sur le marché national ont été analysés, représentant 248 analyses. 8 non-conformités aux spécifications de l'AMM ont été détectées soit 12,9% des médicaments du programme. La nature des non-conformités était essentiellement liée à la concentration en substance active, la sécabilité, la remise en suspension et l'uniformité de masse sur des pâtes orales. Il a ainsi été noté une augmentation des non-conformités par rapport à 2017 qui est liée à une multiplicité des formes galéniques introduite au programme 2018.

Le taux de réalisation du programme annuel est de 98%.

Le laboratoire fait partie du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (réseau OMCL). Il n'a pas été sollicité en 2018 pour analyser des médicaments prélevés sur d'autres marchés européens à la demande d'autres OMCL.

### **C3- Contrôle d'étiquetage**

Le contrôle des médicaments vétérinaires prélevés implique également un contrôle de l'étiquetage.

En plus des médicaments vétérinaires contrôlés au laboratoire, 54 contrôles ont été réalisés, suite à des prélèvements spécifiques, pour le suivi des modifications mineures d'AMM, le suivi de non-conformité de 2017 et/ou à la demande du département AMM. Ces étiquetages contrôlés se sont révélés conformes. Seulement 3 non-conformités d'étiquetage ont été détectées lors du contrôle sur les médicaments vétérinaires analysés au laboratoire, et aucune sur ceux prélevés sur site de distribution.

La mise en place des modifications par les laboratoires au cours de l'année précédente est bien effective dans les 6 mois qui suivent la notification.

### **C4 - Contrôle de la publicité**

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires est réglementée par le Code de la Santé Publique<sup>1</sup>. Elle ne peut concerner que des médicaments vétérinaires autorisés. La publicité auprès du public n'est autorisée que pour les médicaments non soumis à prescription.

En 2018, 589 dépôts de publicité ont fait l'objet de 1229 outils publicitaires à contrôler.

---

<sup>1</sup> CSP article R. 5141-82 et suivants

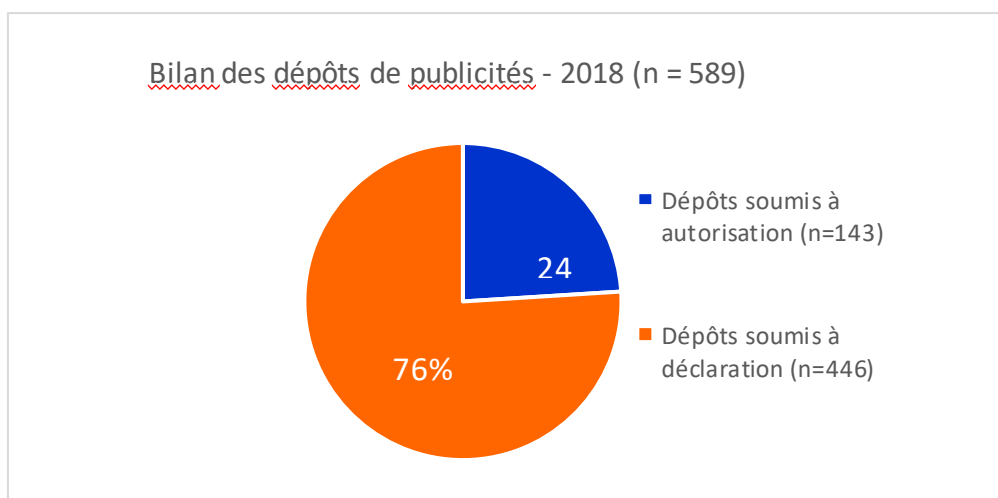


Figure 4 : Répartition des dépôts de publicité en 2018 (589) par type : autorisation / déclaration

Sur les 143 dépôts soumis à autorisation, 3 ont fait l'objet d'abandon. Sur les 446 dépôts soumis à déclaration, 23 ont fait l'objet d'abandon et 12 ont été classés sans objet.

Comme on peut le voir sur la figure ci-dessous, la grande majorité des dépôts soumis à autorisation concerne les médicaments destinés au grand-public ou les antibiotiques.

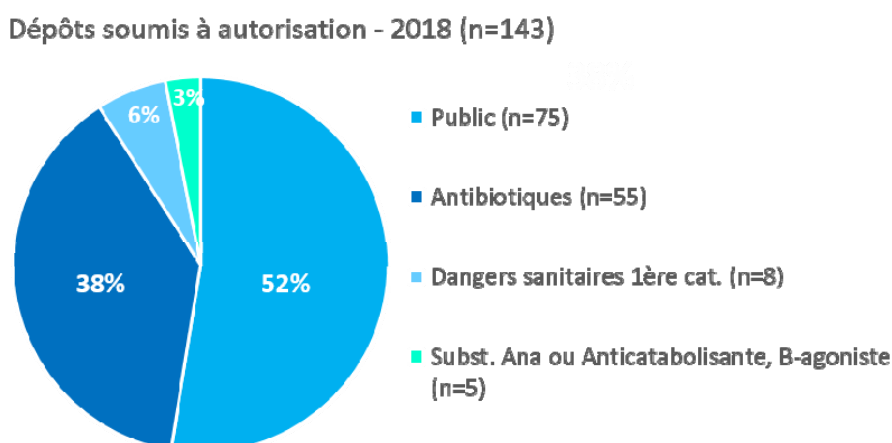


Figure 5 : Répartition des dépôts soumis à autorisation en 2018

En avril 2018, la version 4 du guide des BPP a été publiée. Cette modification a concerné l'ajout de nouvelles recommandations pour les mentions obligatoires, les procédures de demande d'autorisation de publicité, les précisions terminologiques, les données connexes, la remise d'objets et la promotion d'offres et de services.

## C5 - Qualification des produits dits frontière

Lors de l'examen de dossier publicité ou à l'occasion de plaintes faites auprès de l'Anses-ANMV, une activité de qualification des produits dits frontière est assurée par l'Anses-ANMV. Il s'agit de définir,

compte tenu des présentations faites, des allégations revendiquées, si les produits en question relèvent du statut juridique du médicament vétérinaire ou non. Cela concerne, dans bon nombre de cas, les produits à la frontière avec les biocides ou les additifs alimentaires. Cette activité a été structurée au sein de l'Unité de surveillance du marché notamment au travers d'une grille générique d'évaluation.

En 2018, l'Anses-ANMV a reçu 80 demandes concernant environ 450 produits (soit une augmentation de 12% par rapport à l'année précédente).

Parmi les demandes, 9 étaient des signalements provenant d'industriels, 37 provenaient d'autres entités de l'Anses ou de divers services de l'état. Le reste des demandes, soit 34 dossiers, étaient des demandes d'avis réglementaire des industriels (avant mise sur le marché de leurs produits par exemple).

Suite à ces signalements, dans la majorité des cas, le simple rappel à la réglementation en vigueur suffit pour que les industriels se mettent en conformité avec celle-ci (retrait du produit du support promotionnel, modifications des allégations du produit...). Néanmoins, en 2018, 13 courriers de mise en demeure ont été rédigés, concernant 1 ou plusieurs produits.

La majorité des courriers de mise en demeure (7 sur 13) concernait un secteur sensible depuis 2016 pour l'activité de qualification : la problématique des produits abeilles. Les actions vont se poursuivre en 2019 concernant notamment des produits luttant contre la nosérose.

Une vingtaine de signalements ont également mis en évidence la problématique des produits naturels à base de plantes (herbes, huiles essentielles...) possédant parfois des allégations thérapeutiques.

En 2018, aucune suspension de mise sur le marché de produits qualifiés de médicaments par présentation ou par fonction n'a été notifiée.

Enfin, la note de position sur la qualification juridique des produits frontières a été revue et proposée aux différentes entités nationales pour avis et commentaires. Elle a fait l'objet d'une publication sur le site internet de l'Anses en 2019.

## **C6 - Gestion des ruptures – disponibilité des médicaments vétérinaires**

Tout comme les défauts qualité, les ruptures font l'objet de déclaration auprès de l'Anses-ANMV. A travers ces déclarations, l'enjeu est de réduire le nombre, la durée, la fréquence et l'impact des ruptures avérées pour les praticiens et propriétaires d'animaux en mettant en place des solutions palliatives le plus rapidement possible. En 2018, 73 cas de ruptures ont été déclarés. Leur répartition par type de médicaments est présentée sur la figure ci-dessous :

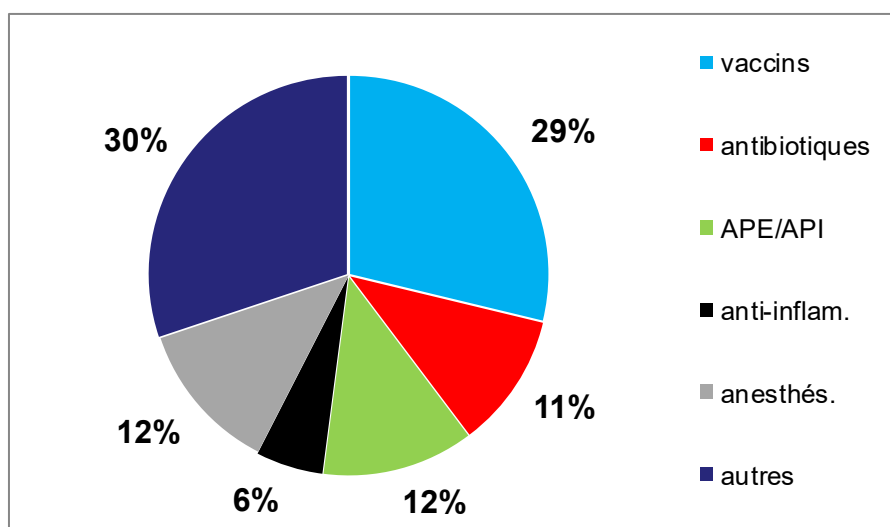


Figure 6 : Répartition des ruptures suivies en 2018 par types de médicament

La répartition est similaire aux années précédentes. Les déclarations de rupture concernent principalement les vaccins et les antibiotiques. Comme en 2017, ce sont les filières volailles-lapins (38%) et bovins-ovins-caprins (24%) qui sont les plus touchées.

Sur les ruptures en 2018, une vingtaine d'actions particulières a été engagée (30% des cas) :

- Échanges avec les autres laboratoires pour anticiper d'éventuels risques de cascades ;
- Autorisation d'importation ;
- Libérations de lots particuliers ;
- Préparations d'autovaccins ;
- Prolongation de durée de vie d'un lot ;
- Information des vétérinaires.

Ces actions s'inscrivent dans la continuité des engagements pris suite au groupe de travail sur les Bonnes Pratiques pour la gestion des ruptures d'approvisionnement d'un médicament vétérinaire.

Ces bonnes pratiques précisent les actions à mener par chaque professionnel pour assurer la meilleure gestion possible des stocks des médicaments vétérinaires en situation de rupture. Elles portent également sur les échanges d'information entre les différents acteurs de la chaîne du médicament vétérinaire. Un des volets précise que les ruptures d'approvisionnement critiques feront l'objet d'une communication sur le site internet de l'Anses-ANMV.

Ces bonnes pratiques ont été soumises à l'approbation du Conseil national de l'ordre des vétérinaires, celle des différents syndicats professionnels de l'industrie, de la distribution en gros et des vétérinaires et ont été publiées sur le site internet de l'Anses (novembre 2018).

Au niveau de l'Agence européenne du médicament (EMA), l'Unité de surveillance du marché de l'Anses-ANMV participe à des groupes de travail sur les thématiques « Ruptures » et « Disponibilité », qui ont notamment entrepris la rédaction de procédures européennes pour une gestion harmonisée des ruptures et la mise en place d'un guide « Best practices for communication on medicines' availability issues » pour une meilleure communication entre agences sur les ruptures.

#### Disponibilité et gaps thérapeutiques

Suite à l'établissement des tableaux recensant les gaps thérapeutiques par filières dont une première version datait de 2013, une actualisation a été réalisée par l'Anses-ANMV avec la collaboration du département AMM et au travers de l'organisation de 3 réunions filières sur 2018 : volaille (janvier 2018), équin (juillet 2018), petits ruminants (novembre 2018). A l'issue de ces réunions, des tableaux d'action ont été élaborés.

Des réunions avec les filières apicole, piscicole, bovine et porcine sont programmées sur 2019.

## **C7 – Travaux engagés en 2018**

### Vente des médicaments vétérinaires sur internet

L'USM est de plus en plus sollicitée pour des cas de vente de médicaments vétérinaires sur internet. L'unité a initié une veille des ventes de médicaments sur internet.

Au niveau national, les différentes entités publiques françaises (OCLAESP/ BNEVP/ DGAI/ DGS/ DGCCRF<sup>2</sup>/ Douanes) en lien avec les ventes de médicaments vétérinaires sur internet ont été réunies. Les objectifs de ces réunions sont d'établir un état des lieux sur les actions de chaque entité face à ces ventes et les interactions à mettre en place entre ces entités afin d'optimiser les interventions auprès des sites de vente illégaux.

Au niveau européen, l'USM participe à un groupe de travail WGEO (Working Group of Enforcement Officers) du réseau des agences. Les thématiques du groupe sont orientées sur les ventes de médicaments sur internet, les trafics d'animaux et de médicaments vétérinaires. L'objectif est notamment de mutualiser les informations et interventions de plusieurs états-membres afin de rendre plus efficaces les interventions auprès de ces sites internet, qui ont le plus souvent un rayonnement européen, voire international.

## **D/ Pharmacovigilance**

### **- D1 – Bilan 2018**

#### **- Evolution du nombre total de déclarations d'effets indésirables**

4750 déclarations de pharmacovigilance ont été rapportées à l'Anses-ANMV en 2018, ce qui représente une augmentation de 14 % du nombre total de déclarations par rapport à 2017. Ces données correspondent au nombre de déclarations d'effets indésirables survenus chez l'animal ou l'homme à la suite de l'administration/contact d'un médicament vétérinaire ou, dans le cadre de la « cascade », d'effets indésirables survenus chez l'animal à la suite de l'administration d'un médicament à usage humain.

---

<sup>2</sup> OCLAESP : Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique, BNEVP : Brigade nationale d'enquêtes vétérinaires et phytosanitaires, DGAI : Direction générale de l'Alimentation, DGS : Direction générale de la Santé, DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes

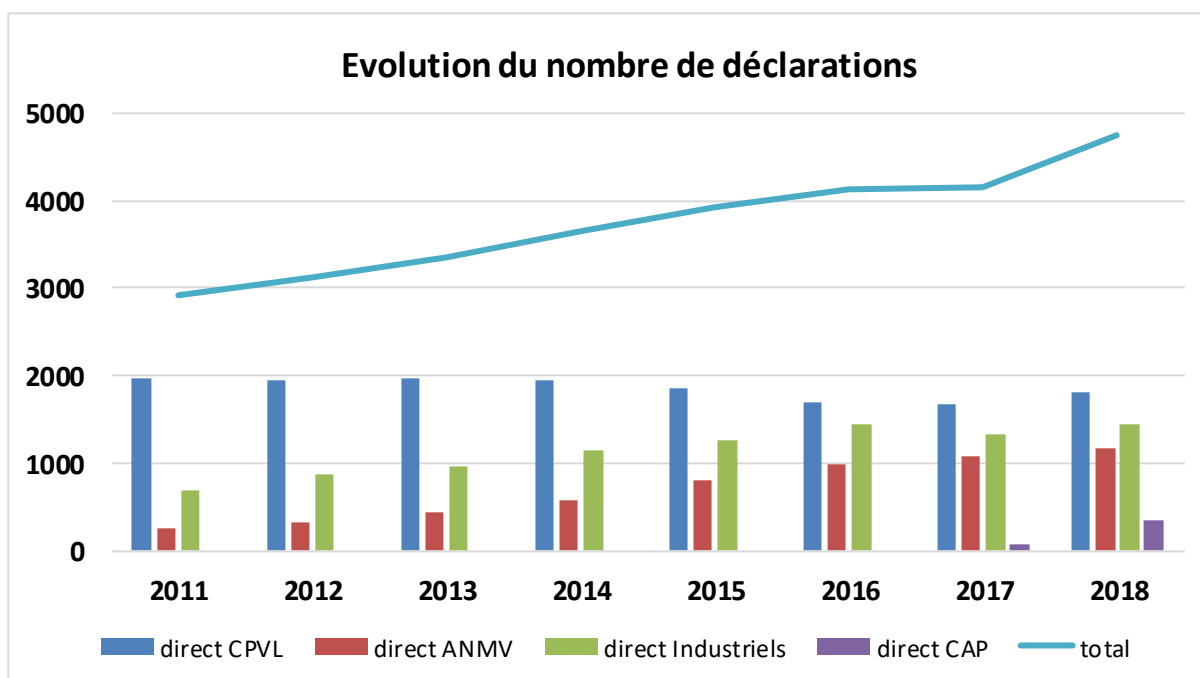


Figure 7 Evolution du nombre de déclarations de 2011 à 2018

L'augmentation la plus importante concerne les cas survenus chez l'homme suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires (+ 45% par rapport à 2017) mais elle est liée à une évolution de procédures et non à une augmentation soudaine du nombre d'effets indésirables chez l'homme en 2018. En effet, depuis fin 2017, les effets indésirables chez l'homme enregistrés par les centres antipoison humains (CAP) sont transmis au réseau de pharmacovigilance vétérinaire via le CPVL et 2018 est ainsi la 1<sup>ère</sup> année complète de réception de ces cas. Un bilan des cas humains enregistrés en 2018 suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires fera l'objet d'une publication spécifique séparée.

Chez les animaux, bien qu'à un degré moindre, le nombre total de cas a également augmenté par rapport à 2017 (+ 8 %) et ce quel que soit le circuit de déclarations (Anses-ANMV, CPVL ou industriels).

Même si le nombre de déclarations de suspicion de manque d'efficacité a augmenté pour la plupart des espèces en 2018, la typologie des déclarations est, à l'exception des cas humains (cf. supra), similaire à celles observées les années précédentes : chez l'animal, 88 - 90 % des déclarations concernent des effets indésirables au sens strict du terme et 8 - 10 % des suspicions de manque d'efficacité. :

Typologie des déclarations	
Effets indésirables chez l'animal	3822
Manque d'efficacité	519
Problèmes de résidus	14
Problèmes environnementaux	0
Effets indésirables chez l'homme	395
<b>Total</b>	<b>4750</b>

Figure 8 : Typologie des déclarations en 2018



- Les déclarations par espèce et par classe thérapeutique

Une déclaration pouvant concerner plusieurs médicaments, un total de 5599 médicaments a été impliqué dans les 4750 déclarations.

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

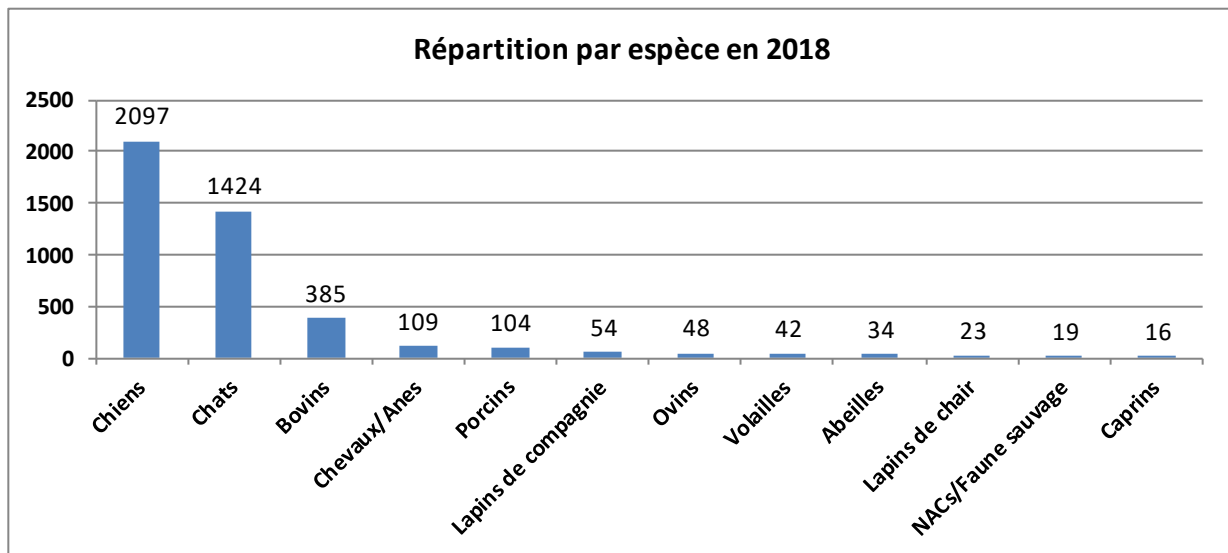


Figure 9 : Répartition par espèces en 2018

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

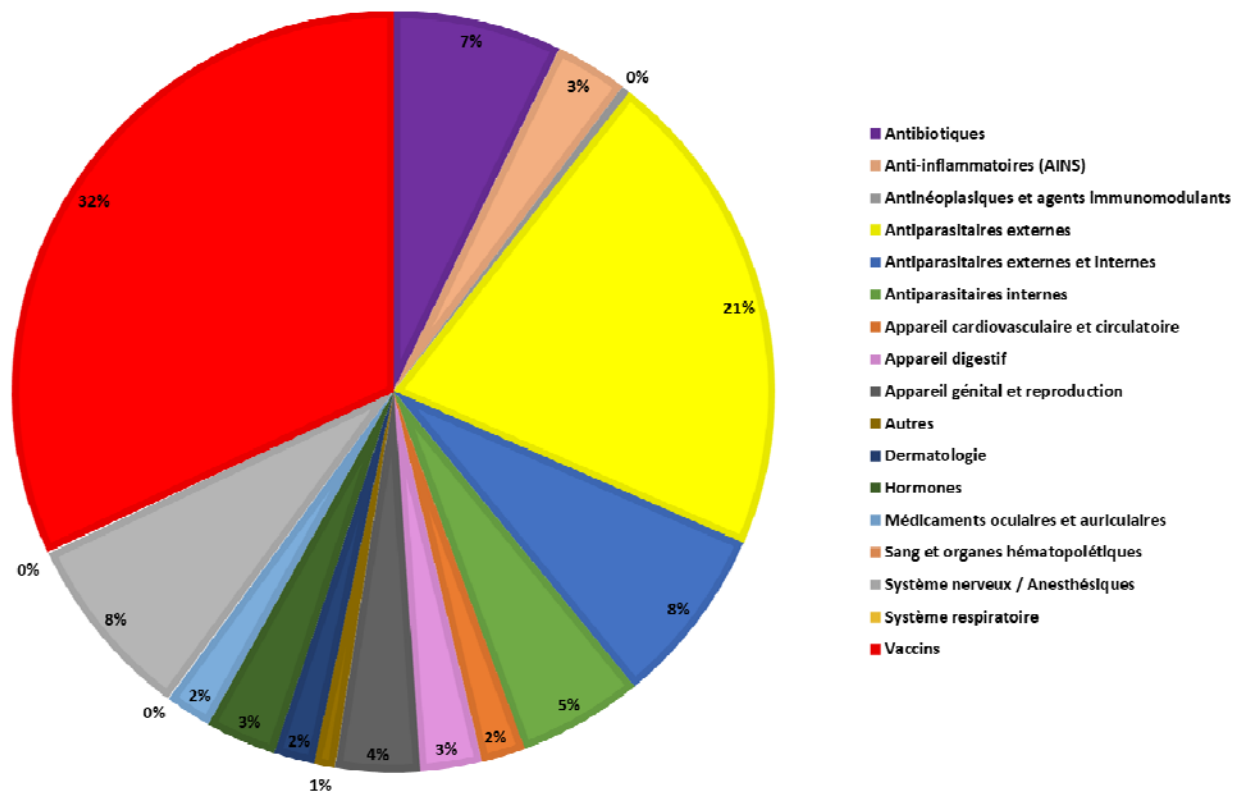


Figure 10 : Répartition globale des déclarations par classe thérapeutique

Figure 11 : Répartition par classe thérapeutique du nombre de déclarations selon les espèces en 2018

	Chiens	Chats	Bovins	Chevaux / Anes	Porcins	Lapins de compagnie	Ovins	Volailles	Abeilles	Lapins de chair	NAC / Faune sauvage	Caprins	Total général
Vaccins	944	289	264	50	122	28	24	32	0	23	1	10	1787
Antiparasitaires externes	590	510	7	3	1	18	4	0	34	0	3	1	1171
Antiparasitaires externes et internes	129	249	19	4	0	4	10	0	0	0	4	6	425
Antiparasitaires internes	121	108	34	4	3	2	12	10	0	0	3	0	297
Système nerveux / Anesthésiques	229	146	16	41	5	2	1	0	0	0	2	0	442
Antibiotiques	145	82	122	28	4	2	5	8	0	0	3	2	401
Anti-inflammatoires (AINS)	118	31	10	9	2	2	0	0	0	0	0	0	172
Appareil digestif	72	45	20	7	1	2	0	0	0	0	0	0	147
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	60	41	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	104
Hormones	93	70	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0	168
Appareil génital et reproduction	78	36	83	2	0	0	0	0	0	0	0	0	199
Médicaments oculaires et auriculaires	69	38	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	110
Dermatologie	71	23	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	96
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	6	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21
Sang et organes hématopoïétiques	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Système respiratoire	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Autres*	38	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50
<b>Total général</b>	<b>2765</b>	<b>1698</b>	<b>582</b>	<b>154</b>	<b>138</b>	<b>61</b>	<b>56</b>	<b>50</b>	<b>34</b>	<b>23</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>5599</b>

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

- Les modifications d'AMM

Grâce aux déclarations et à leur exploitation, que ce soit au niveau national ou européen, les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) sont complétés pour tenir compte des informations nouvelles obtenues par le biais de la pharmacovigilance. Ces modifications ont concerné 71 médicaments en 2018 contre 43 en 2017. Cette évaluation des données de pharmacovigilance a permis principalement de compléter la rubrique « Effet indésirables » du RCP en ajoutant de nouveaux effets indésirables ou en modifiant leur incidence d'apparition, mais ces données ont également permis d'ajouter des mises en gardes / contre-indications et précautions d'emploi.

## **D2 – Travaux réalisés autour de la communication en pharmacovigilance vétérinaire**

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

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

Parmi les articles publiés sur la pharmacovigilance en 2018, on peut citer un dossier sur les effets indésirables graves post vaccination chez le chien :

- o Effets indésirables graves des vaccins chez le chien : réalité chiffrée ;
- o Vaccination : mise en place de la réponse immunitaire protectrice et risque d'effets indésirables ;
- o Les bonnes pratiques de la vaccination et la prise en charge des effets indésirables chez le chien ;

mais également un article sur l'apport de la pharmacovigilance dans la surveillance des médicaments : exemple des antiparasitaires destinés aux animaux de rente.

### **Publication mensuelle de cas cliniques**

Enfin, afin d'améliorer la compréhension du travail d'analyse réalisé sur chaque déclaration par les experts vétérinaires de l'Anses-ANMV et du CPVL, l'étude d'un cas individuel d'effet indésirable déclaré est publié chaque mois dans la Dépêche Vétérinaire depuis l'été dernier.

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

### **Définition des cas graves dans la filière apicole**

De par la réglementation, les différents acteurs de la pharmacovigilance vétérinaire ont des obligations qui varient selon le caractère de gravité des effets indésirables. Les déclarants (les vétérinaires et les professionnels de santé) ont une obligation de déclaration de ces effets indésirables graves. Pour les

industriels comme pour les acteurs institutionnels (l'Anses-ANMV et le CPVL), les cas graves doivent faire l'objet d'une transmission par voie électronique dans les 15 jours dans le réseau européen.

La définition du code de la santé publique s'applique bien à une médecine individuelle, mais peu à une médecine de groupe où c'est davantage une augmentation du taux de mortalité ou une dégradation des performances zootechniques qui alertent le vétérinaire. Un 1<sup>er</sup> travail initié à l'automne 2014 avec les vétérinaires correspondants/sentinelles des filières cunicole, aviaire et porcine de la SNGTV avait permis de définir dans chacune de ces filières les seuils d'alerte au-delà desquels un évènement est à considérer comme grave et à déclaration obligatoire.

Ce travail a été poursuivi en 2018 avec la filière apicole et une nouvelle note actualisée est disponible sur le site de l'Anses : <https://www.anses.fr/fr/system/files/Cas%20grave%20indus%20ANSES-ANMV%20aout%202018.pdf>

**CAS GRAVE CHEZ UN ANIMAL**

**Définition réglementaire**

Lorsqu'il survient chez l'animal, un effet indésirable grave est un effet indésirable qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importante chez l'animal traité, qui est susceptible de mettre la vie de l'animal en danger ou qui entraîne la mort.

### **Une communication directe vers les éleveurs**

Les vétérinaires étant à l'origine de plus de 90 % des déclarations, ils sont pour l'Anses-ANMV la cible prioritaire en matière de promotion de la pharmacovigilance. Toutefois, les données de pharmacovigilance peuvent également permettre de sensibiliser les éleveurs sur l'importance d'une bonne utilisation des médicaments. C'est ainsi qu'à partir de cas individuels d'effets indésirables survenus chez les porcins, un article a rappelé aux éleveurs l'importance de bonnes pratiques d'injection<sup>3</sup>. Des articles pour d'autres filières devraient être publiés dès 2019.

## **E/ Perspectives 2019**

### La nouvelle réglementation européenne :

En janvier 2019, après 4 ans de discussion, les règlements suivants ont été publiés :

- Règlement (UE) 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires
- Règlement (UE) 2019/4 concernant les aliments médicamenteux
- Règlement (UE) 2019/5 modifiant le règlement (CE) n°726/2004

L'entrée en vigueur de ces textes est intervenue le 28 janvier 2019 et leur entrée en application sera effective le 28 janvier 2022.

Ces règlements prévoient la publication de 27 actes secondaires (9 actes délégués et 18 actes d'exécution) pour le règlement n°2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires et 4 actes secondaires (2 actes délégués et 2 actes d'exécution) pour le règlement n°2019/4 relatif aux aliments médicamenteux. La Commission européenne a donné mandat à l'Agence européenne du médicament pour établir des propositions techniques pour la rédaction de ces actes secondaires. Des experts de l'Anses-ANMV participent à ce travail et seront force de proposition pour la préparation des actes secondaires.

---

<sup>3</sup> X. Sauzea, E. Fresnay, S. Laurentie – Mieux utiliser les médicaments avec la pharmacovigilance – Réussir Porc N°261 – Septembre 2018

En parallèle, une étude interne a été lancée dès mars 2018, en vue d'identifier chacune des mesures ayant un impact sur les activités de l'Anses-ANMV. Chaque thématique fait l'objet d'une revue par les départements métiers et les missions support afin de déterminer les plans d'action spécifiques à mettre en œuvre. Cela concerne le champ des missions de l'Anses-ANMV, l'adaptation de son organisation et de ses procédures internes, l'apport d'une expertise dans la négociation des actes secondaires auprès des instances européennes concernées. A titre d'exemple, une réflexion sur l'activité d'« autorisation de sites de vente à distance de médicaments vétérinaires » a été initiée au sein de l'USM. Celle-ci sera poursuivie au cours de 2019. L'Anses-ANMV s'impliquera également dans les travaux de révision du droit national pour mettre le Code de la santé publique et le Code rural et de la pêche maritime en cohérence avec le droit communautaire.

#### La libération officielle des lots

L'Anses-ANMV est l'autorité compétente en France pour délivrer des certificats permettant la libération officielle de produits immunologiques, selon une procédure reconnue par l'ensemble des Etats membres. Jusqu'alors, l'Anses-ANMV délivrait uniquement des certificats officiels de libération de lots pour les vaccins antirabiques après un contrôle analytique réalisé par le laboratoire de Nancy de l'Anses (certificats OCABR). En 2019, dans le contexte de la sortie du Royaume-Uni de l'Union européenne, l'Anses-ANMV va désormais également délivrer des certificats officiels de libération de lots basés sur une revue documentaire du protocole (OBPR).

## **F/ CONCLUSION**

Les principales perspectives 2019 dans le domaine de la surveillance des médicaments vétérinaires s'inscrivent dans le programme général d'activités de l'Anses-ANMV et concernent plus particulièrement 2 sujets.

Le premier sujet concerne le positionnement européen de l'agence avec, comme évoqué dans le paragraphe précédent, la révision de la législation européenne dans le domaine des médicaments vétérinaires ; mais également l'activité relative au Brexit, pour lequel l'Anses-ANMV continuera à suivre les conditions de sortie du Royaume Uni.

Le 2<sup>ème</sup> axe prioritaire concerne la communication qui est un élément clef de réussite et de reconnaissance des travaux de l'Anses-ANMV. Dans ce cadre, les actions de l'Anses-ANMV vont s'articuler autour de plusieurs thématiques : augmenter les publications dans les revues spécialisées, améliorer l'information disponible sur le site internet, une présence de l'Anses-ANMV plus importante et plus visible dans les congrès, salons et séminaires.

La promotion de la pharmacovigilance reste toujours une priorité pour l'Anses-ANMV. Dans ce cadre, après la simplification des modalités de déclaration, les efforts vont être concentrés sur la communication relative aux données de pharmacovigilance et sa diversification (public ciblé, type de donnée, espèce concernée, ...).

Enfin, l'organisation, fin 2019, d'une 2<sup>ème</sup> journée ouverte aux parties prenantes dédiée aux travaux de l'Anses-ANMV s'inscrit également dans cette volonté d'ouverture et de partage.

De nouveau, les résultats quantitatifs exposés dans ce 4<sup>ème</sup> rapport annuel mettent en avant des activités de surveillance des médicaments en post-AMM stables d'une année sur l'autre. Concernant la surveillance du marché, le contrôle de la vente des médicaments vétérinaires (vente ou promotion non autorisée ou vente de produits contrefaits) va rester un point de vigilance pour l'année à venir. Il

va en être de même pour la surveillance de la disponibilité des médicaments vétérinaires qui était déjà un axe majeur de l'année 2018 et pour la communication en cas de rupture critique. Cette démarche s'inscrit dans une volonté de tous les acteurs de la chaîne du médicament vétérinaire de s'impliquer et d'apporter les meilleures solutions possibles dans les situations critiques de rupture, y compris en partageant les alternatives pouvant exister au niveau européen.



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