

# La surveillance des médicaments

Afin que les patients puissent bénéficier de médicaments de qualité, sûrs et efficaces, l'ANSM exerce une surveillance continue de ces produits depuis leur développement et tout au long de leur cycle de vie.

L'ANSM réceptionne ou détecte des signaux potentiels issus de sources variées (signalements de pharmacovigilance, d'erreurs médicamenteuses, de mésusage, des articles de la veille de la littérature scientifique, etc.). Elle catégorise chaque signal selon son niveau de risque et l'analyse en croisant les données à sa disposition pour le confirmer ou l'infirmier. Des échanges avec les réseaux de vigilances, les représentants des patients et des professionnels de santé, sont réalisés tout le long du processus d'évaluation des signaux.

En complément, l'ANSM établit un programme de surveillance renforcée sur certains médicaments basé sur une analyse des risques de certaines situations ou produits *a priori*, sans qu'il existe nécessairement un signal identifié.

Par ailleurs, l'ANSM assure la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments "essentiels" ainsi que le traitement et l'évaluation de l'ensemble des signalements de défauts qualité des médicaments qui lui sont transmis par les laboratoires pharmaceutiques.

Enfin, l'ANSM réalise le contrôle *a priori* de la publicité en faveur des médicaments.

En 2021, cette surveillance continue a conduit l'Agence à prendre de nouvelles mesures ou des mesures complémentaires à celles déjà existantes : l'année a été rythmée de recommandations, alertes, rappels, informations, nouvelles conditions de prescription et autres mises à jour.

Par ailleurs, sur fond de gestion de la crise Covid, 2021 a été marqué par de grandes avancées dans la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), avec notamment le stock de sécurité de 422 médicaments portés à 4 mois.

## Pour en savoir plus sur la surveillance des médicaments



## L'identification et le traitement des signaux

### LUTERAN ET LUTENYL ET RISQUE DE MÉNINGIOMES : REVUE INITIÉE À LA DEMANDE DE L'ANSM

En septembre 2021, le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a initié une réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de nomégestrol et chlormadinone. Ces substances sont utilisées, seules ou en combinaison avec des œstrogènes, dans certaines affections gynécologiques telles que l'endométriose et les troubles menstruels, ou bien comme contraceptifs.

Cette revue, initiée à la demande de l'ANSM, a été lancée suite aux résultats de deux études épidémiologiques conduites en France, dont l'objectif était de déterminer le risque de méningiome associé à l'exposition à ces médicaments.

Des mesures nationales pour réduire ce risque ont déjà été prises dans l'attente des conclusions de cette revue européenne attendues pour juillet 2022.

### CHIMIOTHÉRAPIES À BASE DE 5-FU OU CAPÉCITABINE : DES POP-UPS POUR ALERTER PHARMACIENS ET MÉDECINS SUR L'OBLIGATION D'UN DÉPISTAGE AVANT TOUT TRAITEMENT

L'ANSM a souhaité que les médecins et les pharmaciens concernés puissent disposer d'un outil capable de les alerter, en situation, *via* un message automatique ciblé, leur rappelant l'obligation de dépistage avant toute mise sous traitement par des chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine. Cette décision a été prise au regard des dernières données disponibles issues du rapport d'enquête nationale présenté à la formation expertise du CSP surveillance des médicaments et pharmacovigilance du 29 juin 2021. Après validation le 16 septembre 2021 par le Collège de la HAS, des messages d'information spécifiques ont été publiés sur le site de la HAS, en vue de leur intégration dans les logiciels certifiés d'aide à la dispensation (LAD) ou à la prescription (LAP). Ce dispositif, avec activation d'un message d'alerte, correspond à un système d'aide à la décision indexée par médicament (SAM).



## VITAMINE D CHEZ L'ENFANT : RECOURIR AUX MÉDICAMENTS ET NON AUX COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES POUR PRÉVENIR LE RISQUE DE SURDOSAGE

Des cas de surdosage à la vitamine D ont été rapportés chez des jeunes enfants, suite à la prise de compléments alimentaires enrichis en vitamine D. Ces cas se manifestent par une hypercalcémie (taux excessif de calcium dans le sang) qui peut avoir des conséquences graves, telles qu'une atteinte rénale à type de lithiase / néphrocalcinose (dépôt de calcium dans le rein).

En conséquence, en collaboration avec les sociétés savantes de pédiatrie, le collège national des sages-femmes, les centres antipoison et l'Anses, l'ANSM a alerté les professionnels de santé et les parents sur le risque de surdosage associé à la prise de compléments alimentaires à base de vitamine D par des enfants, et notamment des nourrissons.

Pour prévenir ce risque, il a été demandé aux professionnels de santé et aux parents de :

- privilégier les médicaments par rapport aux compléments alimentaires,
- contrôler les doses administrées (vérifier la quantité en vitamine D par goutte),
- ne pas multiplier les produits contenant de la vitamine D.



## MÉTHADONE ET RISQUE DE DÉCÈS CHEZ L'ENFANT OU L'ADOLESCENT EN CAS D'INGESTION ACCIDENTELLE

Suite à l'identification de deux nouveaux cas de décès chez des enfants, victimes d'intoxication après ingestion accidentelle de méthadone, l'ANSM a publié :

- un rappel des règles générales de bon usage des médicaments contenant de la méthadone et des risques associés à l'utilisation de ces produits, avec renvoi vers les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) de ces médicaments ;
- des informations aux patients permettant de réduire le risque d'ingestion accidentelle chez l'enfant ou l'adolescent comprenant : la description de mesures visant à empêcher l'accès à ces produits, les signes d'intoxication et des informations concernant la conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle (toujours prescrire ou proposer un kit de naloxone au patient sous méthadone).



- des informations de bon usage, de précaution d'emploi et de stockage, de conduite à tenir en cas d'ingestion accidentelle, à communiquer aux patients par les professionnels de santé à chaque prescription et dispensation.



## UTILISATION DES CONTRACEPTIFS EN FRANCE : POURSUITE DU REPORT DES PRESCRIPTIONS DES PILULES CONTRACEPTIVES DE 3<sup>ÈME</sup> ET 4<sup>ÈME</sup> GÉNÉRATIONS VERS LES PILULES DE 1<sup>ÈRE</sup> ET 2<sup>ÈME</sup> GÉNÉRATIONS

À l'occasion de la journée mondiale de la contraception le 26 septembre, l'ANSM a publié en collaboration avec Santé Publique France une actualisation des données d'utilisation des contraceptifs en France sur la base des données de vente du GIS EPI-PHARE.

L'actualisation de ces données de ventes a permis de constater que le report des prescriptions des pilules contraceptives de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations vers les pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations entamé en 2013 s'est poursuivi.

Depuis 2018, la répartition de l'utilisation entre les pilules contraceptives de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations et celles de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations s'est stabilisée. Elle est aujourd'hui respectivement de 14 % et 86 % sur la totalité des contraceptifs oraux combinés (COC) vendus.

Les dernières données de ventes confirment que les femmes et les prescripteurs privilégient les pilules contraceptives qui présentent les risques thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) les plus faibles (contraceptifs oraux de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération contenant du lévonorgestrel associés à un dosage faible en œstrogènes [20 µg]).

Par ailleurs, la vente des contraceptifs oraux (progestatifs seuls ou combinés à un œstrogène) est en baisse régulière depuis 10 ans (environ -12 %). Plus particulièrement, la baisse des contraceptifs oraux combinés est d'environ 33 % alors que la part des progestatifs seuls est croissante.

Concernant les autres méthodes hormonales, comme les dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel (Mirena, Jaydess et Kyleena) et les implants à l'étonogestrel (Nexplanon), les chiffres des ventes sont stables depuis 10 ans.

Par ailleurs, les ventes de DIU au cuivre sont en nette progression depuis une dizaine d'années, avec un doublement des ventes sur cette période.

Il est à noter également que les ventes des anneaux vaginaux (Etoring, Nuvaring) ont diminué depuis dix ans, avec une baisse des ventes d'environ 50 %.

Le paysage contraceptif en France a été modifié depuis 2013, les tendances observées depuis 2016 dans l'enquête "baromètre social" de Santé Publique France se poursuivent et s'inscrivent dans la durée avec une diminution du recours aux contraceptifs oraux et un choix plus diversifié des femmes vers les dispositifs intra-utérins au cuivre notamment.

## AUTRES FAITS MARQUANTS

- **Traitement de l'acné sévère** : premières recommandations pour améliorer la sécurité d'utilisation de l'Isotrétinoïne<sup>[39]</sup>.

- **Estramustine (Estracyt)** : l'ANSM restreint l'indication thérapeutique et modifie les conditions de prescription et de délivrance (CPD).



- **Venetoclax** : actualisation des recommandations concernant le syndrome de lyse tumorale (SLT) chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.



- **Méthotrexate haute dose et néphrotoxicité** : rappels des principes généraux de prévention et de prise en charge à appliquer.



- **Réforme sur l'accès précoce et l'accès compassionnel** : mise à jour de la FAQ sur la pharmacovigilance.



- **Vasoconstricteurs par voie orale** : l'ANSM renforce l'information des patients et des pharmaciens sur les risques liés aux vasoconstricteurs.



[39] Lire "Risques associés à l'Isotrétinoïne : renforcement de l'information des patients et des professionnels de santé", page 29.

## LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE

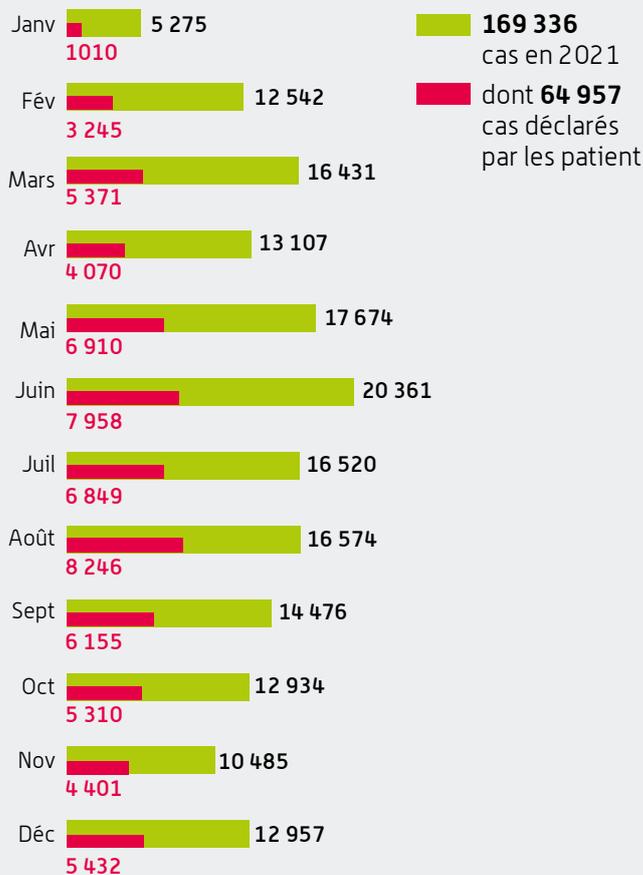
### Évolution du nombre de cas d'effets indésirables déclarés au système national de pharmacovigilance

Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2017	2018	2019	2020	2021	
					Total	Hors vaccins Covid-19
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV*	82 077 <sup>(40)</sup>	71 130	59 177	49 758	<b>169 336</b>	<b>34 822</b>
• dont cas d'effets indésirables graves	42 715	34 387	34 237	27 920	<b>50 545</b>	<b>18 654</b>
• dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	31 798	20 192	7 802	6 492	<b>64 957</b>	<b>6 081</b>
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques**	-	59 371	51 807	40 258	<b>40 999</b>	<b>38 343</b>
• dont cas d'effets indésirables graves	23 433	18 436	17 192	13 486	<b>13 689</b>	<b>12 974</b>

\* Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux et les suivis.

\*\* Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux.

### Déclarations des cas d'effets indésirables au système national de pharmacovigilance



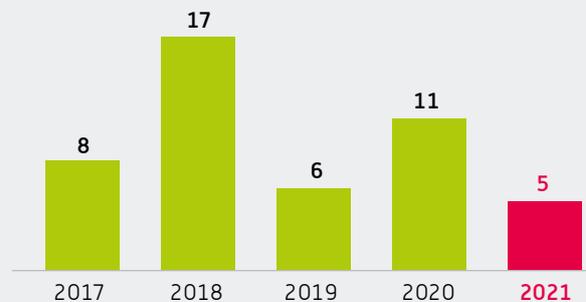
### Profil des déclarants des cas d'effets indésirables enregistrés dans la BNPV

Profession	Nb de cas	%
Médecin*	74 557	44,03
Pharmaciens	20 689	12,2
Patients	64 957	38,36
Autre professionnel de santé**	9 109	5,38
Juriste	21	0,01
Non renseigné	3	0,00

\* Médecin inclus généraliste et spécialiste

\*\* Autre professionnel de santé inclus infirmière, dentiste

### Nombre de nouvelles enquêtes nationales de pharmacovigilance



**70** enquêtes nationales de pharmacovigilance en cours en 2021

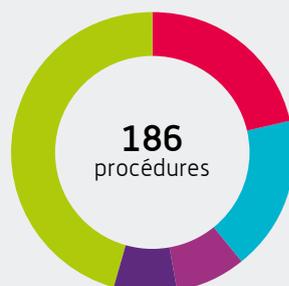
**(40)** En 2017 et 2018, la forte hausse constatée du nombre de déclarations de cas d'effets indésirables est essentiellement due aux nombreuses déclarations rapportées avec la nouvelle formule du Levothyrox.

## LA PHARMACOVIGILANCE EUROPÉENNE

### Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC	2 259	2 702	2 391	2 295	<b>2 557</b>
dont France rapporteur	165	162	184	188	<b>186</b>

### Répartition par type de procédure (France rapporteur)



85	Rapport Périodique de Sécurité (PSUR)
40	Études de Sécurité Post-Autorisation (PASS)
33	Plan de Gestion des Risques (PGR)
15	Signaux
13	Renouvellement d'AMM
0	Arbitrage

## LA CONTRIBUTION DE LA FRANCE À LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

VigiBase est la banque de données de pharmacovigilance la plus importante et complète dans le monde. Créée en 1968 par l'Organisation mondiale de la santé, elle est actualisée sous son mandat par le centre de surveillance d'Uppsala (UMC). Plus de 150 pays participent à la collecte des données de pharmacovigilance.

La France, intégrée au programme depuis 1986, est le 6<sup>ème</sup> pays contributeur, avec environ 4 % du nombre total de cas d'effets indésirables recueillis.

Pays contributeurs dans VigiBase	ICSR <sup>(41)</sup> cumulées au 31/12/2021	%
États-Unis	13 204 257	44,37
Corée	2 135 231	7,17
Chine	1 945 484	6,54
Royaume-Uni	1 675 121	5,63
Allemagne	1 242 355	4,17
<b>France</b>	<b>1 139 790</b>	<b>3,83</b>
Canada	710 414	2,62
Italie	779 727	2,39
Inde	543 207	1,83
Australie	535 006	1,80
Autres	5 851 877	19,66
<b>Total</b>	<b>29 762 469</b>	<b>100</b>

Pour en savoir plus sur la pharmacovigilance



(41) ICSR : individual case safety report (déclaration de cas d'effets indésirables).

## LA GESTION DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

- **Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (IV) : spécialités non interchangeables et risque d'erreur médicamenteuse**

C'est ce que l'ANSM a rappelé, suite à des cas d'erreur médicamenteuse lors de l'administration de Venofer à la place de Ferinject en précisant les doses maximales pour chaque spécialité.



- **Topalgic 100 mg/mL et Contramal 100 mg/mL : rappel de bon usage et évolution des boîtes pour limiter le risque de surdosage**

Suite à des cas d'erreur médicamenteuse entraînant des surdosages en pédiatrie, l'ANSM a fait un rappel du bon usage de l'utilisation des solutions buvables contenant du tramadol par la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé.



- **Stylo multidoses dans le traitement de l'ostéoporose : ne jamais injecter la totalité de la solution en une seule fois**

Suite à des signalements de cas d'erreur médicamenteuse donnant lieu à des surdosages, l'ANSM a fait un rappel du bon usage de ces stylos multidoses contenant du téraparatide aux professionnels de santé.

- **RoValcyte 50 mg/ml, poudre pour solution buvable (valganciclovir) : modification des graduations de la nouvelle seringue pour administration orale (de mg à ml)**

Afin de prévenir d'éventuelles erreurs d'administration pouvant entraîner un surdosage, l'ANSM a attiré l'attention des professionnels de santé sur les modifications des graduations de la nouvelle seringue pour administration orale qui est passé de mg à mL.

- **Rupture de stock de la spécialité Belustine 40 mg : recommandations de l'ANSM**

Dans le cadre de la rupture de stock de la spécialité Belustine 40 mg, en boîte de 5 gélules, l'ANSM a émis des recommandations concernant le reconditionnement des boîtes importées de 20 gélules de Lomustine 40 mg au sein des PUI.



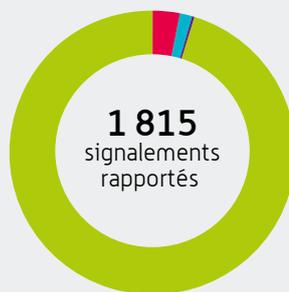
- **Kétamine : modification de l'étiquetage des spécialités de Kétamine afin de diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses**

Afin de prévenir les risques d'erreur médicamenteuse de confusion de concentrations de kétamine, l'ANSM a demandé au laboratoire de mettre en place un nouvel étiquetage afin d'améliorer la lisibilité des différentes concentrations des ampoules.



# Données 2021

## LA GESTION DES ERREURS MEDICAMENTEUSES



- 1 733 Erreurs avérées
- 54 Risques d'erreurs médicamenteuses (ou erreurs latentes)
- 25 Erreurs potentielles
- 3 Erreurs n'ayant pas pu être qualifiées

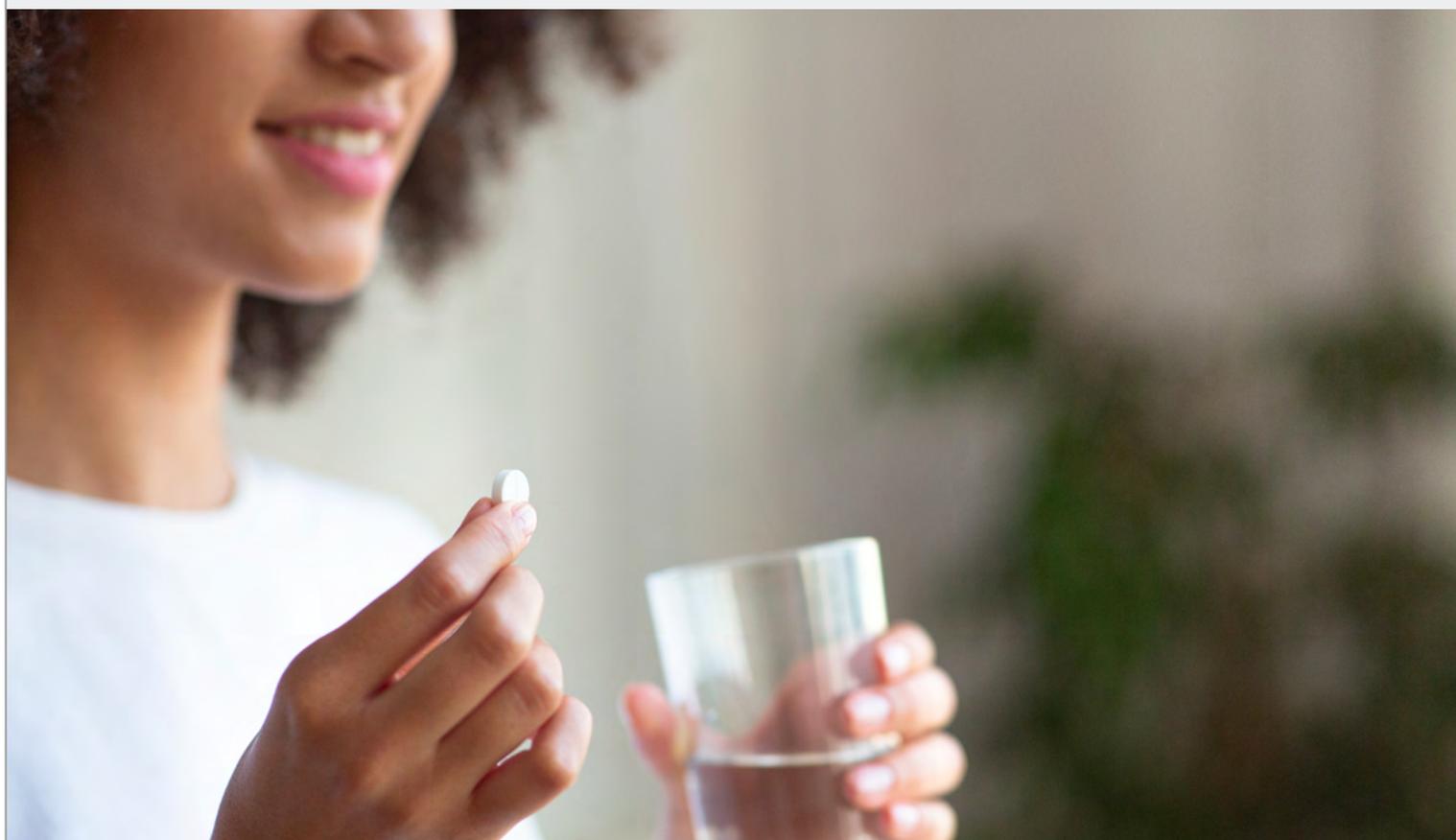
### Évolution des signalements d'erreurs médicamenteuses



1 311 des signalements d'erreurs avérées ont entraîné un effet indésirable (dont 532 considérés comme graves au regard des critères de la pharmacovigilance)

420 des signalements d'erreurs avérées n'ont pas entraîné d'effet indésirable

Pour en savoir plus  
sur la gestion des erreurs médicamenteuses



## Sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

indicateur n°9



**97%** des crédits d'intervention affectés à la pharmacoépidémiologie consommés  
[socle 80% - cible 100%]

indicateur n°10



**78%** du programme annuel de travail sur la couverture des mésusages identifiés dans le cadre d'une approche inter-opérateurs réalisé  
[cible ≥75%]

### SPÉCIALITÉS À BASE DE DINOPROSTONE : RAPPEL DU BON USAGE POUR LIMITER LES RISQUES D'HYPERSTIMULATION UTÉRINE, DE RUPTURE UTÉRINE ET DE MORT FŒTALE/NÉONATALE

L'évaluation des dernières données de sécurité de la dinoprostone, concernant plus particulièrement le risque de mort fœtale/néonatale consécutif à une hyperstimulation/rupture utérine, a montré que les facteurs de risque observés dans ces situations étaient principalement liés au non-respect des recommandations d'usage (doses trop élevées, administrations rapprochées de dinoprostone, administration concomitante d'oxytocine ou antécédents de césarienne). Ainsi, bien que des contre-indications ou des mises en garde sur les risques d'hyperstimulation utérine et de rupture utérine existent déjà dans le RCP et la notice, l'EMA et les autorités de santé nationales ont décidé que des messages sur le rappel de bon usage devaient être portés à l'attention des praticiens afin de réduire ces risques.



## Données 2021

### LA SURVEILLANCE DE L'USAGE NON CONFORME DES MÉDICAMENTS

**34** situations d'usage non conforme aux termes de l'autorisation exposant à un risque avéré ou potentiel ont été identifiées. Ces signalements sont majoritairement identifiés via le circuit des cas marquants remontés par les CRPV.



**52,9%** des situations ont fait l'objet de mesures de réduction des risques ou d'actions au cours de l'année

**47,1%** des situations étaient en cours d'évaluation au 31 décembre 2021

## La surveillance renforcée des médicaments

### SÉCURITÉ DES VACCINS OBLIGATOIRES POUR LES ENFANTS VACCINÉS AVANT L'ÂGE DE 2 ANS EN 2019 : BILAN AU 30 JUIN 2020

L'ANSM a mis en place une surveillance renforcée des vaccins sur les onze valences vaccinales obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans dès l'entrée en vigueur de la loi sur l'extension de l'obligation vaccinale chez les nourrissons (nés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018). Cette surveillance s'est traduite par la mise à disposition des professionnels de santé et du grand public des données de sécurité sur les vaccins concernés. Ces informations ont été publiées en 2021 dans le 3<sup>ème</sup> rapport annuel de l'ANSM dédié à l'analyse des cas notifiés d'effets/d'évènements indésirables survenus chez des enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans. Les données de pharmacovigilance disponibles à ce jour (bilan au 30 juin 2020), confirment leur sécurité d'emploi. Comme pour les enfants vaccinés entre 2012 et 2018, aucun signal de sécurité n'a été observé pour les enfants vaccinés en 2019. Le suivi sera poursuivi au cours des années à venir afin de disposer d'un recul nécessaire.

### PALBOCICLIB : POURSUITE DE LA SURVEILLANCE RENFORCÉE

Le palbociclib est une pyridopyrimidine inhibitrice des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK4/6) sélective et réversible. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain- 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]), en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant.

L'ANSM a mis en place une surveillance renforcée de cette spécialité en 2018, via une enquête nationale de pharmacovigilance pour assurer un suivi de ce médicament au niveau national, pour deux raisons : la remontée de cas marquants et il s'agit du premier médicament de la classe des inhibiteurs des CDK4 et CDK6.

Depuis la mise en place de cette enquête au niveau national et au regard des données évaluées par les autorités de santé européennes, les pneumopathies interstitielles et les lupus érythémateux cutanés ont été ajoutés au RCP.

Cette surveillance renforcée par l'ANSM au niveau national se poursuit. En raison de la persistance d'un nombre important d'effets inattendus, de signaux potentiels en cours d'évaluation, de nombreuses prescriptions non conformes et d'essais cliniques en cours dans d'autres indications que le cancer du sein parfois en association avec d'autres chimiothérapie, la poursuite de l'enquête sur les effets graves du palbociclib est maintenue pour assurer une surveillance renforcée de cette molécule I, comme pour les autres molécules de la même classe.

### UTILISATION DU MÉTRONIDAZOLE CHEZ LA FEMME ENCEINTE : PAS DE RISQUES SIGNIFICATIVEMENT AUGMENTÉS POUR LE NOUVEAU-NÉ OU LA GROSSESSE

Certains antifongiques azolés, comme le métronidazole, sont couramment prescrits au cours de la grossesse pour traiter notamment des infections uro-génitales chez la femme enceinte présentant une menace d'accouchement prématurée. L'ANSM a inscrit la classe des antifongiques azolés à son programme de surveillance renforcée compte tenu de leur utilisation et d'un nombre de plus en plus important de publications sur cette classe. Cette surveillance s'est concrétisée par une analyse de l'ensemble des études publiées ainsi qu'une méta-analyse. Les résultats ont fait l'objet d'une discussion collégiale en comité scientifique permanent RGA de l'ANSM. Les membres du comité ont confirmé que la méta-analyse ne met pas en évidence de risques significativement augmentés pour le nouveau-né ou la grossesse. Les équipes de l'ANSM ont également publié un article en juillet 2021 à partir de ces données dans le journal "European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology". [DOI : 10.1016/j.eurox.2021.100128].

#### Pour en savoir plus sur la surveillance renforcée des médicaments



## Les mesures de réduction du risque

### LUTTE ANTI VIH : ACTUALISATION DES MARRS RELATIVES À LA PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION (PREP) APRÈS L'ÉLARGISSEMENT DE LA PRIMO-PRESCRIPTION AUX PRATICIENS DE VILLE

Afin de renforcer le dispositif de lutte contre les contaminations par le VIH, les autorités de santé nationales ont simplifié l'accès à la Prophylaxie pré exposition (PrEP), via un élargissement de la prescription aux praticiens de ville, notamment les médecins généralistes.

Dans ce contexte, les outils de réductions du risques (brochures prescripteurs, checklist, courriers de liaison...), validés pour les spécialités à base d'emtricitabine-ténofovir

disoproxil indiquées dans la PrEP, ont été actualisés et largement diffusés afin alerter les professionnels de santé sur les risques et le suivi à mettre en place chez les patients.



### Pour en savoir plus sur les mesures de réduction du risque



## La surveillance de la couverture des besoins sanitaires des patients

### STOCK DE SÉCURITÉ MINIMAL PORTÉ À 4 MOIS POUR 422 MÉDICAMENTS

Pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), les laboratoires doivent constituer un stock de sécurité minimal de deux mois réservé aux patients traités sur le territoire français, depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2021, date d'entrée en vigueur du décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 et ce afin de prévenir plus efficacement les ruptures de stock. Afin d'aller plus loin dans la sécurisation de l'accès à certains MITM, l'ANSM a accompagné ce décret en 2021 en quatre actes :

1. Pour 422 médicaments, qui ont fait l'objet de ruptures ou risques de ruptures de stock réguliers en 2019 et 2020, l'ANSM a augmenté le stock de sécurité à quatre mois. Il s'agit notamment de médicaments de la maladie de Parkinson, de l'épilepsie, de l'hypertension ou encore de certains antibiotiques et anticancéreux. Les laboratoires ont six mois à compter de la date de notification de la décision pour mettre en place ce stock.
2. À l'inverse, l'Agence a accordé une dérogation à la baisse à la détention d'un stock de sécurité de deux mois, pour quelques MITM, dans des cas très limités et répondant aux critères fixés par le décret n° 2021-349.
3. Le décret impose aussi aux laboratoires pharmaceutiques d'élaborer un plan de gestion des pénuries (PGP) pour chaque MITM commercialisé en France. Ce PGP identifie les situations à risques de tension et doit proposer des solutions permettant la poursuite du traitement des patients dans les meilleures conditions possibles, selon les lignes directrices publiées par l'ANSM. Ces PGP doivent désormais être adressés chaque année à l'Agence entre le 1<sup>er</sup> et le 31 décembre.



4. Enfin, en complément, l'ANSM a lancé le 3 mai 2021, une nouvelle plateforme sécurisée, Trustmed, permettant : la déclaration en ligne par les industriels des risques de rupture ou des ruptures de stock de MITM, l'échange de documents et d'informations sur l'évolution de la situation et les mesures à mettre en œuvre pour pallier ou prévenir la rupture de stock. Les industriels doivent en effet déclarer toute rupture ou risque de rupture le plus en amont possible.

### TENSION EN IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES (IG) : GESTION D'UNE SITUATION SANITAIRE EXCEPTIONNELLE

En septembre 2021, l'ANSM a été informée de tensions à venir en immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig). Cette forte aggravation, alors que des tensions étaient déjà récurrentes sur ces spécialités, était notamment liée à une augmentation de la consommation au niveau mondial et à une diminution des capacités d'approvisionnement des laboratoires, s'expliquant principalement par la baisse au niveau mondial de la collecte de sang et de plasma dans le contexte du Covid-19. L'ANSM s'est mobilisée en interne et avec l'ensemble des parties prenantes pour garantir au mieux la couverture des besoins sanitaires des patients tout au long de cette période de crise.

Le 5 octobre 2021, l'Agence a déclenché sa procédure de gestion d'une situation sanitaire exceptionnelle (SSE).

Des réunions de concertation ont été mises en place dès septembre 2011 avec des professionnels de santé, médecins et pharmaciens, spécialistes des médicaments dérivés du sang (SFH, CEREDIH, Filière Filnemus, Permedes), des représentants d'associations de patients (AFNP, IRIS, AFM Téléthon), des représentants de sociétés savantes, des membres d'OMEDITs, de la DGS et de la DGOS.

Ces réunions ont permis d'informer et d'échanger en temps réel sur l'état et la gestion des stocks d'Ig disponibles, sur les solutions envisageables pour pallier les tensions ainsi que d'élaborer des projets de communication et des recommandations spécifiques. Elles ont également été l'occasion d'auditionner certains laboratoires afin de clarifier au mieux leurs difficultés concrètes.

L'ANSM a ainsi sollicité l'ensemble des industriels commercialisant ces médicaments pour mobiliser le maximum de produits à court et moyen termes, y compris par le biais d'importations. Elle a organisé une remontée régulière des données de stocks des fabricants et des demandes d'approvisionnements. Des laboratoires ont ainsi pu disposer d'allocations supplémentaires et l'Agence a octroyé des autorisations d'importation. En complément, tout a été mis en œuvre pour inciter et faciliter les dépôts de demande d'AMM pour de nouvelles spécialités non encore autorisées en France.

Par ailleurs, un rappel de la hiérarchisation des indications reprenant les logos de l'ensemble des parties prenantes consultées a pu être rapidement publié sur le site de l'ANSM afin d'assurer le meilleur usage des spécialités dans le contexte de tensions accrues (point d'information du 14 octobre 2021).

Enfin, pour actualiser la priorisation des indications des Ig, des ateliers de concertation organisés par spécialités ont permis des discussions plus spécifiques autour de domaines thérapeutiques particuliers (transplantation, hématologie, médecine interne, neurologie, pédiatrie...).

Un document d'aide à la prescription, pour les prescripteurs et les pharmaciens des PUI, est en cours de finalisation, en accord avec les différents experts. Basé sur la hiérarchisation des indications, il aide à vérifier que l'ensemble des prérequis est bien réuni lors de la prescription (critère de gravité de la situation clinique, avis spécialisé de filière...).

De plus, du fait de la disponibilité limitée de la spécialité Hizentra, des recommandations ont permis la continuité d'accès aux traitements. En effet, Hizentra est la seule IgSC disposant en France d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), les autres indications étant par ailleurs similaires quelle que soit la spécialité d'IgSC considérée. Aussi, en concertation avec des professionnels de santé (en particulier la filière Filnemus, Permedes et les associations de patients représentées par l'AFNP), l'ANSM a établi des recommandations pour permettre de façon exceptionnelle et transitoire, l'utilisation d'autres spécialités à base d'IgSC chez les patients atteints de PIDC.

Afin d'éviter tout risque d'erreur médicamenteuse, l'ANSM a joint à ces recommandations une fiche de synthèse récapitulant les modalités d'administration, les précautions particulières de manipulation et d'emploi ainsi que les contre-indications de toutes les IgSC disponibles sur le marché français (point d'information du 22 octobre 2021)

Grâce à la mobilisation de l'ANSM et toutes les parties prenantes, l'impact de ces tensions a pu être minimisé, des solutions alternatives ont pu être trouvées, l'ensemble des parties prenantes a pu être informé en temps réel des tensions et des solutions proposées et accompagné par la mise à disposition de documents d'information et de recommandations.

### **MÉDICAMENTS À BASE DE LOSARTAN (SEUL OU EN ASSOCIATION) : CONDUITE À TENIR DANS UN CONTEXTE DE TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT SUITE À L'IDENTIFICATION D'UNE IMPURETÉ DE TYPE AZIDE**

Les médicaments à base de losartan et losartan/hydrochlorothiazide sont des antihypertenseurs couramment utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA), de l'insuffisance cardiaque (IC), de la prévention de l'insuffisance rénale liée au diabète de type 2 et de la prévention de la morbidité cardiovasculaire après un infarctus du myocarde.

Les tensions d'approvisionnement font suite à l'identification d'une impureté de type azide dans certains médicaments à base de losartan et de losartan/hydrochlorothiazide. En attendant les investigations lancées au niveau européen afin de déterminer le caractère mutagène de cette impureté, les laboratoires concernés par la présence de cette impureté ont bloqué la distribution des lots impactés, créant ainsi des tensions d'approvisionnement. Les lots concernés de médicaments à base de losartan (seul ou en association) impactés, encore sur le marché, ont fait l'objet d'un rappel à titre préventif.

Très rapidement, et en concertation avec la SFHTA, le CMG, la SFNDT, le CNOP, l'USPO et les associations de patients représentées par France Assos Santé, l'ANSM a mis en place des recommandations de changement de médicament afin d'assurer aux patients la continuité de leur traitement en cas d'indisponibilité de la spécialité initialement prescrite.

Ces recommandations étaient applicables uniquement dans le contexte de cette tension et jusqu'au retour à un niveau d'approvisionnement satisfaisant. Concrètement, si le traitement initialement prescrit n'est pas disponible et que le patient ne peut pas consulter son médecin au préalable, le pharmacien peut remplacer le losartan par un autre médicament de la classe des sartans, à titre exceptionnel et temporaire, jusqu'à une prochaine consultation médicale.

À noter que d'un point de vue clinique, le passage du traitement par losartan à un autre médicament de la classe des sartans est possible quelle que soit l'indication dans laquelle il est utilisé. En effet, les consultations avec les sociétés savantes ont permis d'établir à titre d'exemple un tableau de correspondances afin de faciliter le changement de traitement le cas échéant.

Ces mesures avaient pour objectif principal de permettre la continuité de traitement des patients. Les risques en cas d'arrêt brutal de ce type de traitement sont réels : poussées hypertensives, décompensations cardiaques, accidents neurologiques.

En parallèle, un plan de communication établi en concertation avec les sociétés savantes et les associations de patients a été mis en place. Relayé par les différentes parties prenantes, ce plan comprenait notamment des recommandations aux patients, aux pharmaciens et aux médecins, des exemples de doses habituelles et doses maximales des différents sartans et leurs indications, un questions/réponses à destination des patients et surtout une actualisation de la liste des lots concernés par le rappel sur le site de l'Agence.

### **RUPTURE MONDIALE DE LA SPÉCIALITÉ VISUDYNE 15 MG, POUDRE POUR SOLUTION POUR PERFUSION : MISE EN PLACE D'UN CONTINGEMENT QUALITATIF ET QUANTITATIF**

Visudyne (vertéporfine) est un médicament d'ophtalmologie utilisé contre la néovascularisation et indiqué initialement dans le traitement des adultes atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néo vascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible, ainsi que des adultes présentant une néo vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

La vertéporfine est un agent photosensibilisant dont le mécanisme d'action est basé sur une activation par la lumière qui, en présence d'oxygène, est à l'origine de l'occlusion vasculaire locale, des lésions cellulaires et, dans certaines conditions, la mort cellulaire.

D'un point de vue clinique, la Visudyne constitue principalement un traitement de recours en cas d'échec des traitements anti-VEGF standards et en particulier dans certains types d'atteinte.

Depuis plusieurs mois, la production de Visudyne rencontre d'importantes difficultés à l'échelon mondial suite à des problèmes techniques majeurs survenus sur le processus de fabrication combinés à des problèmes d'approvisionnement en matière première, entraînant des retards importants d'approvisionnement.

Cette forte tension mondiale a poussé l'ANSM à mettre en place des mesures exceptionnelles d'importation et de contingentement quantitatif et qualitatif. En effet, en accord avec l'ANSM, le laboratoire a mis à disposition des unités de la spécialité Visudyne en provenance des USA à titre exceptionnel. De plus, la vente et l'exportation du médicament par les grossistes répartiteurs vers l'étranger a été interdite.

Par ailleurs, le profil des patients destinés à recevoir prioritairement Visudyne a été défini par la Société Française d'Ophtalmologie (SFO), après consultation des 3 sociétés savantes de rétine (CFSR, la SFR et la FFM) et diffusé dans un message adressé à tous les ophtalmologistes. Ainsi, les critères retenus pour la période de tension concernaient :

- les patients monophthalmes présentant une CRSC (Choriorétinopathie séreuse centrale) chronique ou des polypes résistants au traitement anti-VEGF bien conduit,
- les patients dont l'acuité visuelle sur le meilleur œil est limitée à 5/10<sup>e</sup> présentant une CRSC chronique ou des polypes résistants au traitement anti-VEGF bien conduit,
- le traitement des hémangiomes chez le patient monophthalme ou dont l'acuité visuelle sur le meilleur œil est limitée à 5/10<sup>e</sup> en cas d'impossibilité de réaliser une protonthérapie.



En cas d'utilisation à "demi-dose" du médicament (selon l'indication), il a été proposé d'utiliser un flacon pour deux patients programmés de manière successive.

Concrètement, les échanges avec le laboratoire et les sociétés savantes (SFO) ont permis de mettre en place un circuit de contingentement afin de réserver au maximum les unités disponibles. En pratique, pour obtenir la délivrance d'un flacon de Visudyne, le médecin doit télécharger un formulaire de demande spécifique, remplir les renseignements cliniques du ou des patients à traiter, renvoyer le formulaire et les documents à une adresse générique. Une fois la demande validée, le laboratoire transmettra un code à l'ophtalmologiste qui devra l'inscrire sur l'ordonnance avec la date prévue pour le traitement que le patient déposera comme d'habitude chez son pharmacien qui pourra passer commande auprès du laboratoire. Le laboratoire organisera alors l'envoi du flacon à la pharmacie désignée.

À noter également que les recommandations de priorisation ont été amenées à évoluer afin de restreindre d'avantage les critères autorisant la délivrance du médicament en raison de la poursuite des fortes tensions.

## AUTRES FAITS MARQUANTS

- **Tension en Cernevit, supplémentation vitaminique chez les patients recevant une nutrition parentérale**

Cette spécialité a connu de fortes tensions en 2021 en raison de la réquisition des lignes de fabrication pour l'élaboration des vaccins contre le Covid-19 d'une part et de l'immobilisation temporaire du site de production pour la mise en place d'équipements supplémentaires d'autre part.

En complément du contingentement des unités disponibles rapidement mis en place afin d'assurer les soins des patients pour lesquels un apport en micronutriments est vital, l'ANSM a travaillé avec la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM) pour définir les situations prioritaires et communiquer sur les recommandations de prise en charge des patients auprès des PUI et médecins en charge de la nutrition parentérale en ville et à l'hôpital.

- **Rupture de vincristine, antinéoplasique**

Trois laboratoires ont déclaré des risques de rupture au cours de l'été 2021 dans un contexte de défaut d'approvisionnement mondial en matière première. L'ANSM a demandé aux laboratoires de mobiliser toutes les sources possibles d'approvisionnement et a mis en place un suivi régulier des stocks et approvisionnements. Une rupture totale a été évitée grâce aux autorisations d'importation de produits octroyées par l'Agence, à la mise en place d'un contingentement et à des ajustements des dates de livraison.

- **Tension en BCG Medac**

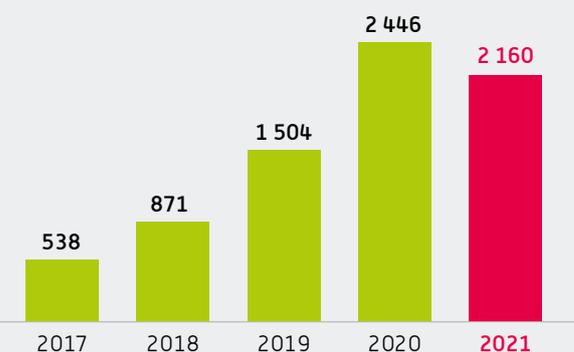
Ce traitement de cancers non invasifs de la vessie, indiqué en immunothérapie, est revenu sur le marché, suite à l'arrêt sans alternative disponible de la commercialisation de la spécialité Immucyst. Compte tenu des approvisionnements très limités de BCG Medac, l'Agence a mis en place un contingentement nominatif : l'urgence du traitement a été évaluée pour chaque patient en fonction de sa situation, en coopération avec l'Association française d'urologie. L'ANSM a également autorisé des importations de médicaments destinés à des marchés étrangers. Les approvisionnements ont ainsi pu progresser tout au long de l'année, avec un objectif de levée du contingentement début 2022.



# Données 2021

## LA SÉCURISATION DE L'APPROVISIONNEMENT DES MÉDICAMENTS D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE MAJEUR

### Évolution des signalements de risques de ruptures et ruptures de stocks



# COP 2019 2023

## Sécuriser la couverture des besoins sanitaires des patients en produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur

indicateur n°7



**99%** : taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais  
(socle 90% - cible 100%)

indicateur n°8



**17%** : progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises à l'Agence  
(cible  $\geq 20\%$ )

Depuis 2019, dans le cadre de la feuille de route ministérielle et de la loi de financement de la sécurité sociale qui renforce ses pouvoirs, l'ANSM demande aux industriels de déclarer le plus en amont possible tout risque de rupture. Cette politique d'anticipation maximale a pour conséquence une augmentation du nombre de signalements reçus.

### Évolution des signalements de risques de ruptures et de ruptures de stock par classe thérapeutique

Classe Thérapeutique	Part de marché de la classe thérapeutique	Proportion			Nombre de signalements		
		2019	2020	2021	2019	2020	2021
Système cardio-vasculaire	8,43%	22,60%	26,70%	<b>27,90%</b>	340	653	<b>603</b>
Système nerveux	32,61%	18,30%	25,60%	<b>20,70%</b>	275	625	<b>446</b>
Anti-infectieux (usage systémique)	4,92%	15,30%	11,90%	<b>13,70%</b>	230	291	<b>295</b>
Système digestif et métabolisme	15,91%	7,40%	8,70%	<b>9,50%</b>	111	212	<b>204</b>
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	0,83%	9,40%	7,10%	<b>6,80%</b>	141	174	<b>147</b>
Sang et organes hématopoïétiques	7,38%	6,60%	4,20%	<b>6,60%</b>	99	103	<b>142</b>
Divers	6,18%	2,10%	1,50%	<b>2,90%</b>	31	36	<b>63</b>
Système respiratoire	5,90%	1,50%	2,40%	<b>2,90%</b>	22	59	<b>63</b>
Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	1,89%	5,70%	2,30%	<b>2,20%</b>	86	55	<b>48</b>
Système musculo-squelettique	3,26%	3,30%	3,50%	<b>1,90%</b>	49	85	<b>42</b>
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	2,49%	2,90%	2,50%	<b>1,60%</b>	43	60	<b>34</b>
Organes sensoriels	2,87%	3,60%	2,00%	<b>1,50%</b>	54	50	<b>33</b>
Dermatologie	7,06%	0,70%	1,10%	<b>1,10%</b>	11	27	<b>24</b>
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	0,26%	0,80%	0,70%	<b>0,60%</b>	12	16	<b>14</b>

Pour en savoir plus sur la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur



## **CHAMPPIX (VARÉNICLINE) : RAPPEL DE LOTS EN RAISON DE LA PRÉSENCE DE L'IMPURETÉ N-NITROSOVARÉNICLINE À UN TAUX SUPÉRIEUR À LA LIMITE ACCEPTABLE**

Champix est indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte. A l'occasion de la revue systématique de toutes les AMM européennes initiée en 2019 reposant sur les spécifications définies par l'ICH M7 et la Guideline EU Art 5.3 Nitrosamine, le laboratoire Pfizer a mis en évidence la présence d'une impureté N-nitrosovarénicline (NNV) dans la spécialité Champix, comprimé pelliculé, à un taux supérieur à la limite journalière fixée considérée acceptable au niveau de l'Union Européenne.

Tous les lots de Champix libérés ont été rappelés (premier rappel en juillet 2021, second rappel en octobre 2021) avec pour conséquence une rupture de stock de cette spécialité. La fabrication et la distribution de ce médicament sont suspendues depuis, dans l'attente de la mise en place de mesures correctives.

Le laboratoire Pfizer évalue des options alternatives pour réduire la formation de l'impureté NNV, y compris des modifications de la formulation du produit varénicline. Ces mesures seront évaluées au niveau européen, mais ne seront pas en place avant 2023.

L'ANSM a donc diffusé et publié des recommandations de prise en charge pour la bonne information des professionnels de santé et des patients. Celles-ci ont rappelé notamment la nécessité de ne pas interrompre le traitement sans avis médical et d'un arrêt progressif. Elles ont également indiqué les alternatives thérapeutiques, soit les traitements nicotiques de substitution (TNS), soit le bupropion.

## **AMBISOME : INFORMATION AUX PHARMACIENS SUITE À UN DÉFAUT DE FILTRE**

Le laboratoire Gilead a signalé à l'ANSM le 5 février 2021 qu'il avait été informé par son fournisseur de filtres, Sartorius, que certains filtres 5 µm fournis dans le conditionnement d'AmBisome, pouvaient relarguer des fibres et des particules de taille supérieure à 100 µm.

L'Agence a effectué une analyse préliminaire des risques pour le patient et conclu qu'un risque thromboembolique était associé à l'utilisation de ces filtres défectueux.

Un rappel des lots d'AmBisome n'était pas envisageable car pour ce médicament indispensable, il n'existait pas de lots non impactés disponibles pour être libérés dans l'immédiat et le peu de lots non impactés sur le marché n'auraient pas suffi pour répondre aux besoins.

L'Agence a donc envoyé sans délai un courrier d'information aux pharmacies à usage intérieur (PUI) par mail et fax.

Il a été demandé aux pharmaciens des PUI de vérifier leur stock et de jeter le filtre contenu dans la boîte des lots concernés. En remplacement, les hôpitaux pouvaient utiliser leurs propres filtres s'ils en avaient ou bien demander au laboratoire Gilead de nouveaux filtres.

L'ANSM a ensuite autorisé le laboratoire Gilead à retraiter les lots en stock chez le dépositaire pour remplacer les filtres défectueux et éviter ainsi toute rupture de stock.

## **CANNABIS À USAGE MÉDICAL : ÉVALUATION DES DÉFAUTS QUALITÉ DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS DISTRIBUÉS EN FRANCE**

Suite à la mise en place de l'expérimentation du cannabis à usage médical en mars 2021<sup>(42)</sup>, l'ANSM a réalisé l'évaluation des défauts qualité concernant ces nouveaux médicaments distribués en France. Au total, 17 signalements défaut qualité ont été enregistrés et traités, avec demande d'enquête et mise en place d'actions correctives si nécessaire. Un rappel de lot a été initié en début d'expérimentation. Les problèmes de conditionnement, notamment la fuite de produit, ont été à l'origine de la majorité de ces signalements.

[42] Lire aussi "Expérimentation de l'usage médical du cannabis", page XXX.

# Données 2021

## LA GESTION DES DÉFAUTS QUALITÉ



**1 798**  
signalements  
en 2021

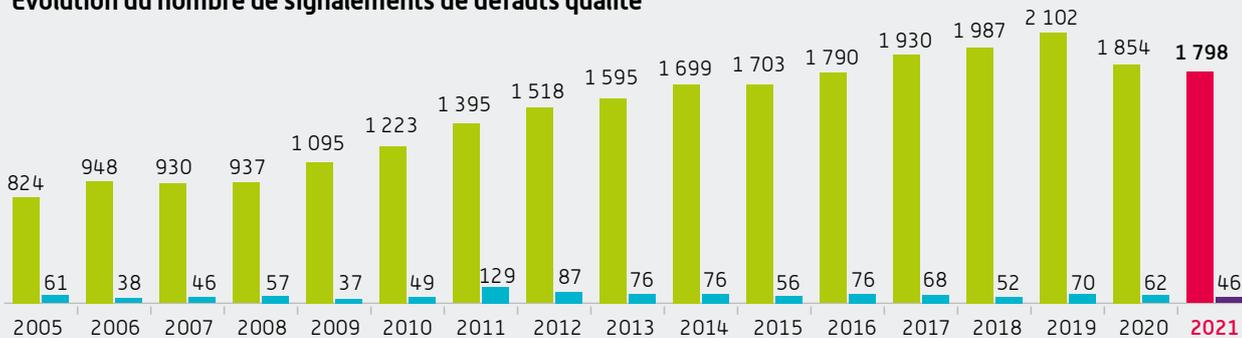


**519**  
signalements ont fait l'objet  
d'une investigation approfondie



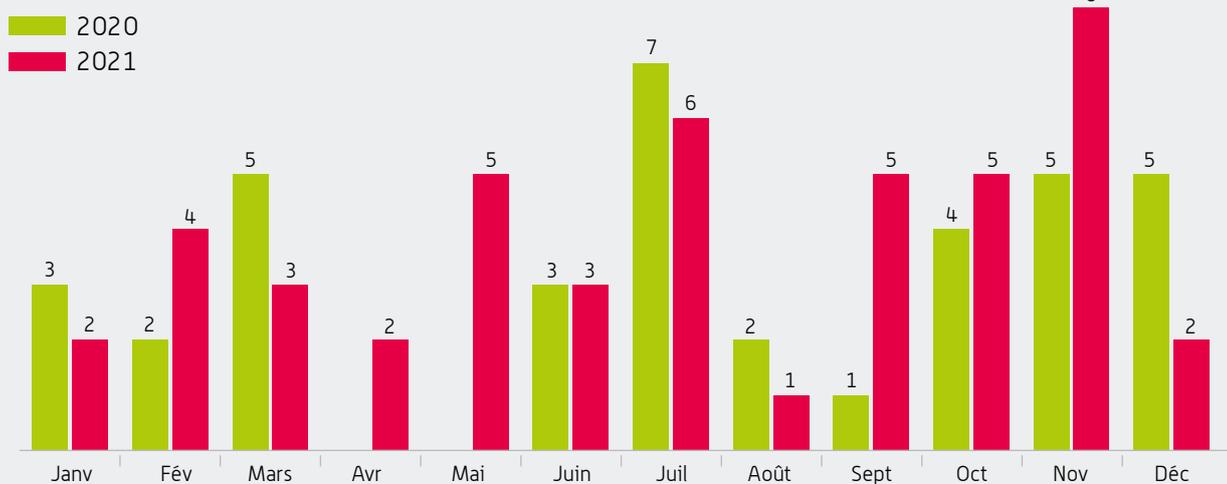
**46**  
rappels de lots  
ont été réalisés

### Évolution du nombre de signalements de défauts qualité



### Nombre de rappels de lots suite à un défaut qualité

[comparaison des données 2020 vs 2021]



Pour en savoir plus sur  
la gestion des défauts qualité



## Le contrôle de la publicité

### DEMANDES DE VISA DE PUBLICITÉ POUR LES MÉDICAMENTS (GP/PM) : DÉMATÉRIALISATION DÉPLOYÉE ET OPTIMISÉE

L'adhésion des laboratoires à la dématérialisation des dépôts des demandes de visas de publicité instaurée en 2020 a été d'emblée importante et s'est renforcée : seulement 0,1% des dossiers ont été déposés en papier pour l'ensemble de l'année 2021.

En parallèle, le processus a été optimisé (actualisation des formulaires, informations mises en ligne...) en tenant compte des retours d'expérience des laboratoires et des équipes internes à l'ANSM.

### RÉFORME DE L'ACCÈS DÉROGATOIRE (ACCÈS PRÉCOCE ET COMPASSIONNEL) : IMPACT SUR LA PUBLICITÉ

La réforme de l'accès et de la prise en charge dérogatoire aux médicaments (accès précoce et compassionnel)<sup>[43]</sup> introduite par l'article 78 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2021 a permis de consolider les dispositions relatives à la publicité.

Ainsi, seuls les médicaments disposant d'une autorisation d'accès précoce et d'une autorisation de mise sur le marché (AAP post-AMM) pour la ou les indications autorisées au titre de cet accès précoce peuvent faire l'objet de publicité.

La publicité n'est pas autorisée pour la/les indication(s) faisant l'objet :

- d'une autorisation d'accès compassionnel ou d'un cadre de prescription compassionnelle,
- d'une autorisation d'accès précoce en l'absence d'AMM (AP pré-AMM).

La diffusion de publicité dans ces situations est passible de sanctions pénales ou financières. Néanmoins, une communication non promotionnelle est possible et soumise à un avis préalable de l'ANSM et de la HAS (pour l'accès précoce).

Ces nouvelles dispositions aboutiront à la mise à jour de recommandations de publicité en 2022, notamment celle relative à la mention du prix et du remboursement.

### PUBLICITÉS GRAND PUBLIC EN FAVEUR DE CERTAINS MÉDICAMENTS : MAINTIEN DE LA "MENTION COVID-19"

Afin de rappeler que certaines indications thérapeutiques promues dans les publicités grand public (GP) concernent des symptômes susceptibles d'évoquer une infection Covid-19, l'ANSM a maintenue en 2021 sa recommandation émise en 2020 afin que soit ajoutée une mention de prudence spécifique temporaire au sein de ces supports promotionnels.

Les raisons de cette décision sont la situation épidémiologique non stabilisée et le maintien des recommandations sanitaires gouvernementales.

Pour en savoir plus sur  
le contrôle de la publicité des médicaments :



[43] Lire aussi "Entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires", page 106.

# Données 2021

En 2021, les dépôts de demandes de visa ont augmenté globalement de 17 % par rapport à la moyenne annuelle observée sur la période 2015-2019, avec un total de 11 504 demandes de visas (GP et PM confondus). Ce surcroît de demandes peut s'expliquer par les mesures exceptionnelles prises en 2020 dans le contexte pandémique (limitation du nombre de dépôts, prorogation de visas arrivant à échéance jusqu'en décembre 2020).

## DEMANDES DE VISAS DE PUBLICITÉS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ (VISA PM)



- 6,7% ont fait l'objet de demandes de corrections (696)
- 6,5% ont fait l'objet d'un refus (675)

## DEMANDES DE VISAS DE PUBLICITÉS DESTINÉES AU GRAND PUBLIC (VISA GP)



- 41,5% ont fait l'objet de demandes de corrections (468)
- 11% ont fait l'objet d'un refus (126)



## Médicaments et grossesse

### ISOTRETINOÏNE ET RISQUE DE TROUBLES DU NEURO-DÉVELOPPEMENT SUITE À UNE EXPOSITION IN-UTÉRO<sup>(44)</sup>

L'ANSM a informé les professionnels de santé du risque potentiel de troubles neuro-développementaux en cas d'exposition à l'isotrétinoïne pendant la grossesse.

En plus du risque de malformations déjà connu, une revue des données disponibles sur le risque de troubles neuro-développementaux sans malformations visibles a été réalisée suite à la déclaration au réseau national des centres de pharmacovigilance d'une suspicion de troubles autistiques chez un jeune enfant exposé pendant la grossesse à l'isotrétinoïne et né sans malformation visible.

Les résultats ont été présentés aux membres du comité scientifique permanent (CSP) reproduction-grossesse-allaitement (RGA) de l'ANSM qui s'est prononcé en faveur d'un risque potentiel, avec ou sans malformation associée.

L'ANSM recommande donc aux professionnels de santé de discuter du risque potentiel de survenue de troubles neuro-développementaux avec les patientes dont l'enfant à naître a été exposé in utero à l'isotrétinoïne orale et qui souhaitent poursuivre leur grossesse, même en l'absence

d'anomalie morphologique identifiée à l'échographie. L'Agence rappelle également que le respect des mesures de réduction des risques existantes est essentiel pour garantir la sécurité d'utilisation de ces médicaments ayant un effet tératogène puissant. Ces mesures reposent essentiellement sur la mise en place d'une contraception hautement efficace et sans interruption ainsi que la réalisation de tests de grossesse avant, mensuellement pendant tout le traitement, puis un mois après l'arrêt du traitement. En cas de découverte d'une grossesse ou si la patiente pense être enceinte, le traitement doit être immédiatement arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

### AUTRES FAITS MARQUANTS

- **"Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment !" : lancement de la toute première campagne de santé publique de l'ANSM<sup>(45)</sup>**
- **Vaccination anti-COVID et risque d'évènements indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement : mise en place d'un dispositif de surveillance renforcée spécifique<sup>(46)</sup>**

## Données 2021

181	<b>évaluations portant sur la modification de la rubrique 4.6</b> (grossesse, allaitement, fertilité) et/ou 5.3 (non clinique - reprotoxicité) des RCP et notices
43	<b>signaux transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance</b> dont 32 avaient une action en cours de traitement ou ont été suivis de mesures
8	<b>signaux potentiels issus de la littérature détectés et évalués</b> dont 2 concernaient des signaux ayant des actions déjà finalisées
20	<b>analyses de plans d'investigation pédiatrique</b>
94	<b>sollicitations sur des dossiers d'AMM étudiés</b>
10	<b>participations aux réunions du NcPDCO</b> (Non-clinical Pediatric Committee)
15	<b>participations aux réunions du SWP</b> (Safety Working Party)

Pour en savoir plus sur médicaments et grossesse



<sup>(44)</sup> Lire aussi "Risques associés à l'isotrétinoïne : renforcement de l'information des patients et des professionnels de santé", page 29.

<sup>(45)</sup> Lire aussi "Regards sur... 1ère campagne de communication sur les médicaments et la grossesse", page 50.

<sup>(46)</sup> Lire "Dossier spécial Covid-19", page XXX.



## Le rôle de l'ANSM dans la lutte contre les conduites addictives

### PRÉGABALINE : CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE MODIFIÉES

Le 24 mai 2021, l'ANSM a modifié les conditions de prescription et de délivrance de la Prégabaline avec :

- l'inscription des spécialités sur la Liste 1 (liste des spécialités ne pouvant être délivrées que pour la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance),
- la prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 6 mois.

Cette décision vise à limiter l'augmentation importante du nombre de cas d'abus, de dépendance, de mésusage et d'ordonnances falsifiées relatifs aux spécialités à base de Prégabaline ainsi que des risques qui y sont associés, situations constatées selon les dernières données d'addictovigilance 2020 des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A).



### PROTOXYDE D'AZOTE NON MÉDICAMENTEUX : LA MISE À JOUR DES DONNÉES SUR SON USAGE DÉTOURNÉ A CONDUIT À UNE NOUVELLE LOI

L'ANSES et l'ANSM ont publié une mise à jour des données de cas de détournement d'usage du protoxyde d'azote signalés aux centres d'addictovigilance et aux centres antipoison. Les données les plus récentes de 2020 ont en

effet confirmé une augmentation des cas d'intoxication, avec notamment des complications neurologiques.

Une loi visant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote a été adoptée le 1<sup>er</sup> juin 2021 et prévoit des mesures restreignant la vente et l'utilisation du protoxyde d'azote, notamment aux mineurs.



### MÉDICAMENTS ANTALGIQUES CONTENANT DU TRAMADOL : 12 SEMAINES MAXIMALES DE PRESCRIPTION

L'ANSM a rappelé aux professionnels de santé que, depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des spécialités à base de Tramadol par voie orale est limitée à 12 semaines. Ce rappel donne suite à plusieurs enquêtes du réseau d'addictovigilance qui ont mis en évidence une augmentation du mésusage et de la dépendance liés au Tramadol au cours des dernières années ainsi que les risques associés en cas d'abus, d'usage détourné et/ou de dépendance au Tramadol par voie orale (seul ou en association).

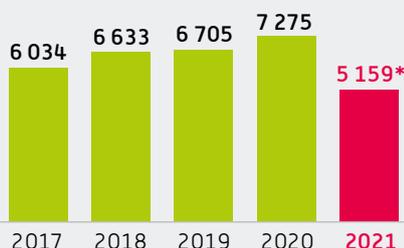


## Données 2021

10 271 autorisations d'importation et d'exportation relatives aux stupéfiants et psychotropes

964 autorisations d'activité relatives aux stupéfiants et psychotropes

Nombre total de notifications spontanées de cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné rapporté par la réseau des CEIP-A



Nombre de rapports d'enquête nationale d'addictovigilance



Pour en savoir plus sur la régulation des flux des stupéfiants et psychotropes



et sur l'addictovigilance



\* Nombre de cas saisis dans la BNPV (le nombre de cas rapportés par le réseau est non connu à ce jour)