

Procédure de gestion des défauts qualité et des rappels de lot d'un médicament vétérinaire

I. Cadre et généralités :

1. Définitions :

Analyse du risque : estimation du risque associé aux dangers identifiés.

Correspondance catégorie/niveau de rappel et classe selon procédure européenne :
Procedure for handling rapid alerts arising from quality defects, Appendix 1 (classification of emergency of defective medicinal products alerts)

Catégorie 1 et 1+ Risque critique-majeur Rappel détaillants	Classe 1	<i>Class I defects are potentially life threatening. A rapid alert notification must be sent to all contacts of the rapid alert notification list irrespective of whether or not the batch was exported to that country</i>
Catégorie 2 Risque moyen Retrait distribution en gros	Classe 2	<i>Class II defects could cause illness or mistreatment, but are not Class I. A rapid alert notification should be sent to all contacts of the rapid alert notification list as it might be difficult to know where a batch has been distributed. If the product distribution is known, the notification should be only sent to the contacts concerned.</i>
Catégorie 3 Risque mineur Retrait fabricant-dépositaire	Classe 3	<i>Class III defects may not pose a significant hazard to health, but withdrawal may be initiated for other reasons. These are not normally notified through the Rapid Alert System.</i>

Criticité : ou taux de criticité, est la combinaison de la sévérité d'un effet et de la fréquence de son apparition (Afnor, NF EN 60812)

Danger : source potentielle de dommage (ISO/IEC Guide 51)

Défaut qualité : tout défaut quelle qu'en soit la nature, constaté sur un médicament mis sur le marché et susceptible d'en altérer la qualité

Détaillant / ayant droit : sont considérés comme détaillants l'ensemble des ayant-droits du médicament vétérinaire, à savoir : vétérinaires praticiens, pharmaciens d'officines, groupements d'éleveurs (liste définie de médicaments), écoles vétérinaires, personnes disposant d'une autorisation d'expérimenter, ainsi que les établissements dérogatoires distribuant des antiparasitaires externes (GMS, Jardineries, Animaleries, Magasins de Bricolage, toiletteurs).

Domage : préjudice ou nuisance pour la santé lié à un problème de qualité ou de non disponibilité d'un médicament.

Effet indésirable grave : mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Evaluation du risque : comparaison du risque estimé avec des critères de risque donnés en utilisant une échelle quantitative ou qualitative pour en déterminer l'importance ;

Grave : alarmant, important sévère ;

Gravité : mesure des conséquences possibles d'un danger.

Lot de médicament mis sur le marché : lot de médicament libéré par le responsable pharmaceutique du fabricant, dès lors qu'il n'est plus stocké sous sa responsabilité directe et donc introduit dans le circuit de distribution. C'est-à-dire dès le stade de stockage chez le dépositaire, le cas échéant, ou dès la première vente directe vers un distributeur en gros ou un détaillant.

Mixte: qui a une activité autorisée pour le médicament à usage humain et pour le médicament vétérinaire (cas des distributeurs en gros par exemple).

Niveau de qualité acceptable : NQA : C'est le pourcentage d'individus non conformes qui ne doit pas être dépassé pour que le lot puisse être considéré comme acceptable. La notion de niveau de qualité acceptable (NQA ou Acceptable Quality Level -AQL- en anglais) est une technique d'échantillonnage basée sur les statistiques et probabilités. On le définira, pour une taille de lot et, une taille d'échantillon représentatif et des niveaux de défaut. Si le niveau de défaut constaté est supérieur au niveau autorisé le lot entier est rejeté (ISO 2859-1 règles d'échantillonnage pour le contrôle par attributs, MILITARY STANDARD 105 E,) <http://www.sqconline.com/sampling-attributes-plan>

Potentiel : qui peut arriver

Qualité : le degré de conformité d'un produit, d'un procédé aux exigences spécifiées (dossier d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament vétérinaire).

Rapid Alert : notification urgente, d'une autorité compétente aux autres autorités compétentes concernant un défaut qualité susceptible de porter atteinte à la santé publique, qu'un rappel de lot a été mis en œuvre dans le pays à l'origine de l'alerte. La procédure de gestion des "Rapid Alert" est définie dans la Compilation of community procedures (Procedure for handling rapid alerts and recall arising from quality defects – <http://www.emea.europa.eu>)

Responsable de la mise sur le marché ou exploitant

Personne physique ou morale responsable de la mise à disposition, à titre onéreux ou à titre gratuit, d'un médicament vétérinaire. En pratique, il peut s'agir soit du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit d'un exploitant distinct du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas, aux termes de l'article R. 5142-1, une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit.

Responsable pharmaceutique : vétérinaire ou pharmacien responsable et intérimaire de l'entreprise, délégué et délégué intérimaire de l'établissement autorisé, vétérinaire ou pharmacien lié par convention, vétérinaire ou pharmacien remplaçant lié par convention

Risque : combinaison de la gravité d'un dommage et de sa probabilité de survenue (ISO/IEC Guide 51)

Suspicion de défaut qualité : information suggérant que le médicament n'est pas de la qualité attendue, telle que définie par les spécifications de son AMM.

2. Liste des abréviations utilisées :

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANMV	Agence nationale du médicament vétérinaire
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
APE	Antiparasitaire externe destiné aux animaux de compagnie
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BPD	Bonnes pratiques de distribution des médicaments vétérinaires
BPF	Bonnes pratique de fabrication des médicaments vétérinaires
CAPA	Action corrective et action préventive
CIP	Club Inter Pharmaceutique-CIP
CSP	Code de la santé publique
DIS	Département inspection et surveillance du marché
DG	Distributeur en gros
DQP	Défaut qualité produit
DQ	Défaut qualité
EMA	European medicines agency
GTIN	Global Trade Item Number
NQA	Niveau de qualité acceptable
PICs	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
RA	Rapid alert
RMM	Responsable de la mise sur le marché, exploitant ou titulaire de l'AMM
RP	Responsable pharmaceutique
USM	Unité de surveillance du marché

3. Généralités :

Un retrait de médicament vétérinaire est envisagé à la suite de l'identification d'un défaut de qualité (DQ) sur un lot de médicament mis sur le marché. Un défaut qualité correspond à une non-conformité aux caractéristiques définies dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament.

Généralement, le DQ est relevé, analysé puis déclaré à l'ANMV par le responsable pharmaceutique (RP) de l'exploitant aussi responsable de la mise sur le marché (RMM). Les principes de la gestion du risque qualité sont appliqués lors de l'investigation et de l'évaluation des défauts qualité ainsi que lors du processus de prise de décision de rappels de médicaments, de mise en œuvre d'actions correctives et préventives (CAPA) de réduction des risques (voir chapitre 8 des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaires (BPF)).

Une décision de modification, de suspension ou de suppression d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou encore d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), de l'ANMV ou de l'EMA, peut aussi conduire à un retrait de lot de médicament à l'un des stades de sa commercialisation.

Le relevé d'un effet indésirable grave en pharmacovigilance, lié à un lot particulier, peut également être à l'origine de la mise en évidence du DQ puis d'une action de retrait de ce lot.

Enfin, à la suite de l'évaluation d'un DQ, une autre autorité européenne ou l'EMA peut déclencher une Rapid Alert et proposer aux autres autorités, le rappel d'un médicament vétérinaire vendu sur leur territoire national.

Dans tous les cas, le retrait de lot est conduit par le RMM qui en assure la responsabilité, conformément aux obligations fixées par le Code de la santé publique (CSP).

Par conséquent, l'objectif de cette procédure, partagée entre l'ANMV et l'industrie est de décrire le processus partagé d'évaluation du risque qui permet de déterminer la criticité d'un dommage causé ou susceptible d'être causé par un DQ à la santé animale, voir à la santé humaine ; puis de décrire les étapes de la mise en œuvre pratique d'un rappel de lot consécutif à cette évaluation par le RMM en accord avec l'ANMV.

Les règles de de gestion des réclamations, des défauts qualités et des retraits de lots, de conduite des investigations et d'analyse des causes, de mise en œuvre des CAPA, de prises de décisions, d'information des autorités compétentes ainsi que les responsabilités des fabricants et des exploitants, sont fixées au chapitre 8, items 8.5 à 8.31, des BPF des médicaments vétérinaires en vigueur.

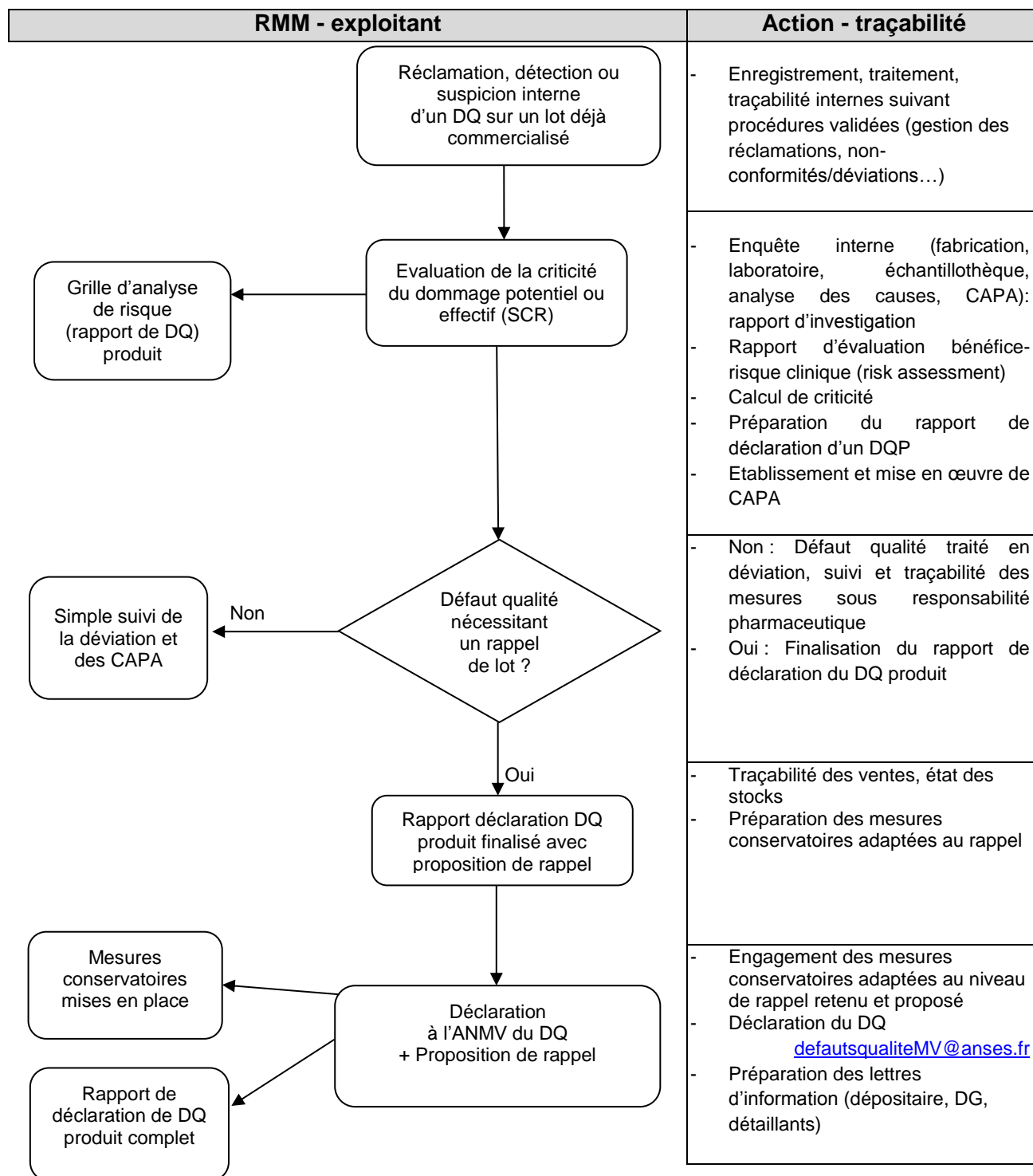
Les distributeurs en gros, conformément au CSP et aux Bonnes Pratiques de Distribution en gros (Article R5142-52 et BPD 6.4 & 6.5), contribuent à la mise en œuvre effective du rappel de lot organisé par l'exploitant. Des accords contractuels préalables, tant sur le plan pratique (moyens matériels et en personnel, traçabilité des unités vendues, coordonnées des clients...) que financier, garantissent l'efficacité des mesures prises sans délai, dès la notification du rappel et selon les instructions du RMM. Toutes les opérations sont enregistrées, ce qui permet d'effectuer un bilan quantitatif et qualitatif des retours de produit et de tracer leur devenir. Les enregistrements peuvent être présentés à tout moment aux autorités compétentes.

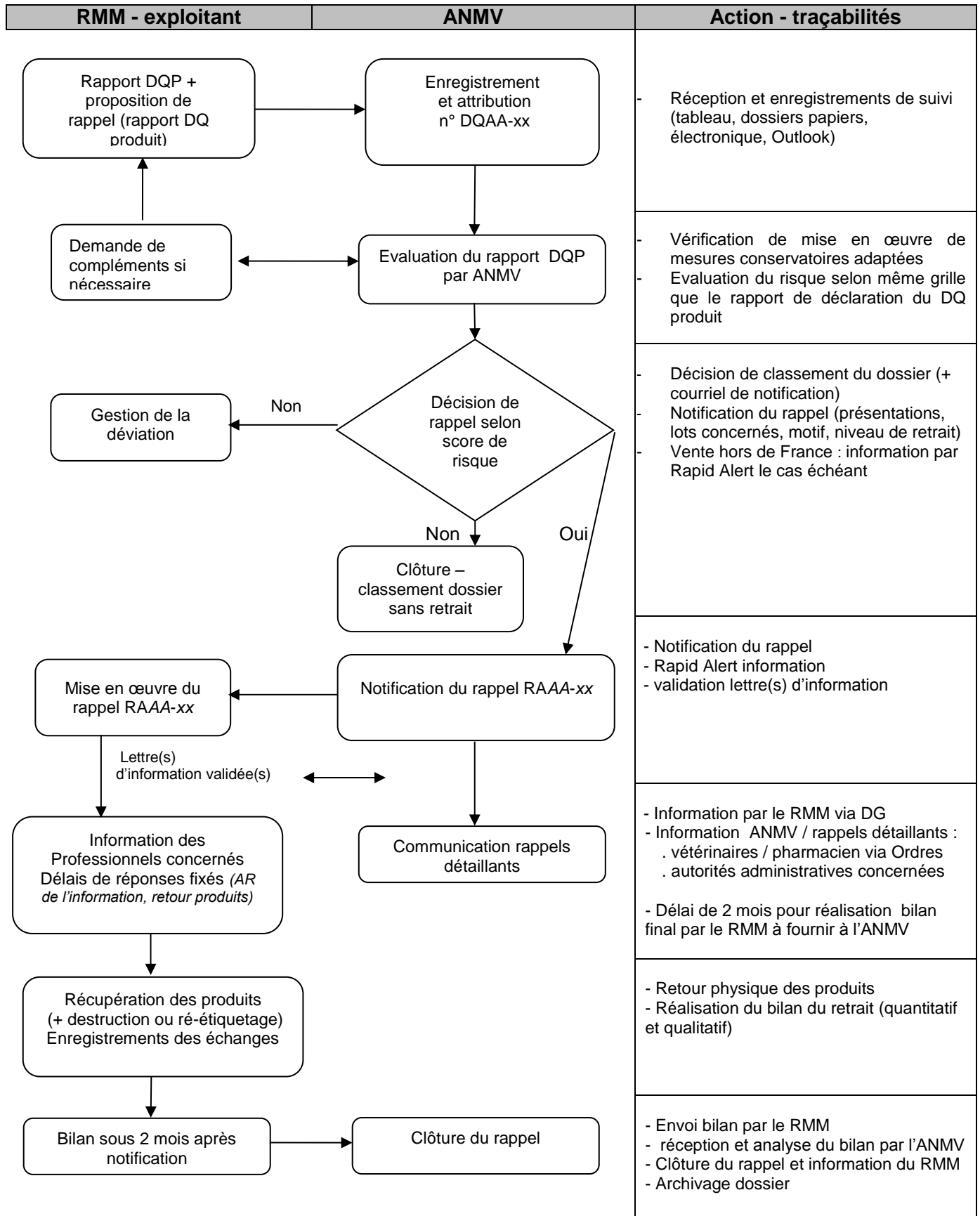
4. Diffusion de cette procédure :

Cette procédure est disponible sur le site internet de l'Anses, ainsi que le modèle de rapport de déclaration d'un défaut qualité produit en annexe.

II. Logigramme d'évaluation d'un DQ et de gestion d'un rappel de lot:

D'une manière générale, hors initiative de l'ANMV (modification d'AMM,...) ou réception d'une RA, les déclarations de DQ concernant un médicament vétérinaire sont transmises rapidement à l'ANMV à l'issue du processus d'évaluation du fabricant et/ou du RMM du médicament qui conduit à considérer qu'un rappel de lot ou une restriction de sa distribution est nécessaire





III. Evaluation du risque représenté par le DQ et proposition de rappel par le RMM:

La connaissance, après la commercialisation d'un lot de médicament vétérinaire, notamment d'un incident survenu lors de sa fabrication ou de sa distribution, d'un résultat analytique non-conforme (étude de stabilité...) ou d'une réclamation relative à un DQ supposé, fait l'objet d'un enregistrement interne.

Une investigation et une évaluation du risque que le DQ supposé peut représenter pour la santé publique, sont conduites sous l'autorité du responsable pharmaceutique.

Le recours à une expertise interne est envisagé et inclut les personnes compétentes en management de la qualité (équipe pluridisciplinaire). Cette démarche, tout comme une gestion centralisée de la gestion des DQ au siège de la société, ne doit toutefois pas entraîner de retard indus à chaque étape de l'enquête.

Les mesures de réduction du risque sont donc prises au moment approprié de l'investigation. Dans ce cadre, le RP déclare tout DQ qui peut être à l'origine d'un retrait de lot du circuit de distribution.

Le RP s'appuie pour son évaluation de criticité sur la grille d'analyse de risque du rapport de déclaration d'un défaut qualité produit (rapport DQP annexé) qu'il fournit à l'ANMV.

Les modalités d'évaluation et d'usage du rapport sont les suivantes :

1. Méthode d'Analyse du risque :

Le risque est lié à la gravité et à la probabilité de survenue du dommage encouru.

La criticité du risque est donc déterminée par la combinaison du niveau de gravité G et de l'occurrence O.

L'usage d'un coefficient de pondération permet ensuite de déterminer le score de criticité effectif (SCR) le plus représentatif possible du risque réel.

Ce score caractérise le niveau de risque retenu et par conséquent le périmètre du retrait de lot adapté pour le limiter les conséquences du défaut constaté.

a) Définitions de la gravité et de l'occurrence :

La gravité du dommage suspecté G est présentée par ordre décroissant :

- G1+ : effet nocif sur l'homme : (*exemples : taux de résidus élevé dans les denrées alimentaires avec effet physiologique, ou danger d'utilisation d'un médicament vétérinaire...*)
- G1 : mortalité ou effet nocif sur l'animal : (*exemple : effets indésirables graves.....*)
- G2 : pathologie induite ou traitement inadapté et qui n'est pas de gravité G1 (*exemples : perte d'efficacité aux doses préconisées, défaut de conservation amenant la détérioration du produit avant la péremption, surdosage avec effets secondaires...*)
- G3 : sans effet sur la santé animale, une autre conséquence prise en compte (*exemples : certains défauts d'étiquetage, de conditionnement..., non-conformité réglementaire (modification de temps d'attente, réduction de durée de vie...)*)

Le RP sollicite toute expertise interne nécessaire pour établir la gravité du défaut constaté (toxicologue, clinicien...) et assoir son évaluation de gravité notamment sur un rapport d'évaluation bénéfique/risque scientifiquement étayé et fourni avec sa déclaration à l'ANMV.

L'occurrence O repose sur le nombre de défauts connus ou évalués pour un ou plusieurs lots. Elle est classée en 3 niveaux :

- incident isolé ou quelques unités concernées dans un lot, qui ne remet pas en cause le seuil de conformité général de ce lot (< NQA = niveau de qualité acceptable, quand il peut être déterminé),

- la totalité d'un lot ou une partie des unités d'un lot supérieure au seuil de conformité du lot (> NQA, ou NQA non connue-démontrée),
- plusieurs lots concernés ou tous les lots (problème intrinsèque au médicament concerné).

La cotation < NQA peut être appliquée, par exemple pour un défaut de conditionnement primaire d'un produit administrable par voie orale ou externe (fuyards, vaporisateurs défectueux...) si l'exploitant en fait la démonstration dans sa déclaration. Par contre, en absence d'information, c'est la cotation supérieure qui est retenue (>NQA / 1 lot).

Les conclusions des investigations internes et la recherche de causes formalisées dans un rapport, permettent de définir clairement le type de DQ, donc sa gravité et son étendue. Elles sont jointes au rapport de déclaration du défaut qualité produit.

b) Définition des niveaux de cotation :

Les cotes suivantes sont retenues pour le calcul de la criticité du dommage potentiel lié à un DQ.

Cotes de gravité (G)

G	Cote
G1+ : effet nocif sur l'homme	20
G1 : mortalité ou effet nocif sur animal	10
G2 : pathologie induite ou traitement inadapté (inefficacité...)	5
G3 : sans effet sur la santé animale, autre conséquence	2

Cotes d'occurrence (O)

O	Cote
Incident isolé ou quelques unités dans un lot ne remettant pas en cause le seuil de conformité du lot (< au NQA)	2
La totalité d'un lot ou une partie des unités dans le lot en quantité supérieure au seuil de conformité du lot (> au NQA)	10
Plusieurs lots ou tous les lots concernés	20

c) Le calcul de la criticité du dommage (C) :

Le calcul de criticité est établi par le produit de la cote de gravité et de la cote de l'occurrence.

Calcul de la criticité du dommage $C = G \times O$

C	O	Incident isolé ou quelques unités dans un lot <NQA	Une partie des produits d'un lot > NQA ou la totalité d'un lot	Plusieurs lots concernés ou tous les lots (Pb intrinsèque au produit)
G	Cote	2	10	20
G1+ : effet nocif sur l'homme	20	40	200	400
G1 : mortalité ou effet nocif sur animal	10	20	100	200
G2 : pathologie induite ou traitement inadapté (inefficacité...)	5	10	50	100
G3 : sans effet sur la santé animale, autre conséquence	2	4	20	40

Le dommage potentiel est à ce stade considéré démontré (théorique).

d) Score de criticité (SCR) : calcul du niveau de risque retenu :

Afin de pallier certaines insuffisances d'informations, de tenir compte d'absences de conséquences connues sur le terrain par exemple, un coefficient de pondération (P) est utilisé : coefficient multiplicateur de 0,5 si le dommage n'est pas démontré, n'a pas été constaté sur le terrain et reste donc théorique. Le coefficient est de 1 dans le cas contraire, par exemple lorsque des réclamations en provenance des vétérinaires confirment la survenue d'un dommage ou lorsque celui-ci est statistiquement certain.

SCR = C x P (score de criticité = criticité x coefficient de pondération)

Valeur de C obtenue	Valeur de P retenue	Score SCR final
C	0,5/1	SCR= C x P
Dommage non démontré : P = 0.5 ; dommage démontré P = 1		

2. Catégorisation du risque et du rappel :

Le score de criticité obtenu permet de caractériser le risque encouru. Plus le SCR est élevé plus le risque est important : de mineur, à moyen, à majeur et à critique.

En conséquence, le niveau de criticité du dommage permet aussi d'établir le niveau (la catégorie) de rappel et donc le périmètre le mieux adapté à la réduction ou la suppression du risque encouru.

Caractérisation du risque et proposition de retrait/rappel		
Score	Risque	Périmètre de retrait/rappel
SCR ≥ 200	critique	<input type="checkbox"/> Jusqu'aux professionnels de santé, détaillants avec information du grand public (Cat.1+ / class 1 UE*)
100 ≤ SCR < 200	majeur	<input type="checkbox"/> Jusqu'aux professionnels de santé, détaillants (Cat.1 / class 1 UE*)
40 ≤ SCR < 100	moyen	<input type="checkbox"/> Jusqu'aux distributeurs en gros (Cat.2 / class 2 UE*)
20 ≤ SCR < 40	mineur	<input type="checkbox"/> Fabricants et dépositaires (Cat.3 / class 3 UE*)
SCR < 20	autre	<input type="checkbox"/> Pas de retrait, classement du dossier DQ, gestion interne à l'établissement et mesures correctives et préventives tracées

* classification of Urgency of Defective Medicinal Products Alerts EMA/INS/GMP/321252/2012

Pour les risques majeur ou critique, (Cat.1 et 1+ / class 1 UE) le RP propose un rappel du médicament auprès de tous les acteurs intéressés par leur fabrication, distribution en gros et distribution au détail (vétérinaires, pharmaciens, autres détaillant (APE)). Pour le niveau critique (danger vital pour l'animal, ou danger pour l'homme) l'information du grand public sera assurée par l'Anses.

En cas de risque moyen (Cat.2 / class 2 UE), le RP propose un retrait du médicament auprès des fabricants, dépositaires et distributeurs en gros.

En cas de risque mineur (Cat.3 / class 3 UE), le RP propose un retrait/blocage du médicament auprès du fabricant et du dépositaire le cas échéant.

Dès ce stade les blocages conservatoires, conformes au niveau de risque établi, sont mis en œuvre sans délai, concomitamment à la déclaration auprès de l'ANMV du DQ susceptible d'entraîner un retrait de lot.

Dès l'achèvement de l'évaluation de risque, le RP transmet sa déclaration par courriel sur la boîte institutionnelle de l'ANMV : defautsqualiteMV@anses.fr,

Les lettres d'information destinées aux intervenants du retrait de lot proposé (distributeurs en gros, vétérinaires prescripteurs, pharmaciens) peuvent être préparées dès ce stade.

Quand la criticité du DQ est très faible (SCR<20, risque autre) et ne nécessite pas le retrait du lot du circuit de commercialisation, le défaut est traité en interne à l'établissement comme une déviation. Ce traitement est documenté selon les procédures en vigueur et les données restent consultables par les services d'inspection pendant 5 ans.

IV. Evaluation du risque par l'ANMV et décision de rappel

1. Réception de la déclaration du responsable pharmaceutique

Les déclarations de DQ Produit, sont reçues à l'ANMV par l'Unité de Surveillance du Marché (USM) du Département Inspection et Surveillance du marché (DIS) sur la boîte institutionnelle : defautsqualiteMV@anses.fr.

Un accusé de réception et de prise en charge est adressé à l'expéditeur, lui spécifiant le numéro chronologique annuel attribué au dossier de suivi du défaut déclaré (DQaa.xx).

2. Evaluation du risque du DQ

, Les informations nécessaires pour l'évaluation de l'ANMV, qui n'auraient pas été initialement fournies, sont demandées au RP avec un délai de réponse adapté au niveau de risque estimé. Il est tenu compte à ce stade de la mise en œuvre effective de mesures de blocages conservatoires proportionnées au périmètre de retrait de lot envisagé.

L'évaluation est conduite par selon les mêmes règles d'analyse de risque que celles suivies par le RMM, sur la base des données fournies dans la déclaration et de celles recueillies, si nécessaire, auprès des experts de l'ANMV.

L'évaluation peut conduire à valider le niveau de risque et de retrait de lot proposé par le RMM ou pas. Dans tous les cas, elle est explicitée en tant que de besoin et tout échange nécessaire à une bonne compréhension réciproque est effectué avec le RP préalablement à la décision et à la notification du rappel.

3. Décision de rappel de lot:

Si un retrait de lot est considéré nécessaire à l'issue de l'évaluation, une décision de rappel est notifiée formellement à l'exploitant.

Un numéro d'ordre chronologique est attribué à chaque notification de rappel, sous la forme RAaa-xx (RA pour rappel, aa pour l'année, xx n° d'ordre dans l'année) et il est indiqué sur les documents et courriels échangés entre l'ANMV et le RMM.

4. Notification :

La notification de rappel de lot comporte les références précises du médicament et des lots en cause, les coordonnées de l'exploitant et de la personne responsable du rappel, le motif et le niveau/périmètre du rappel.

Cette notification rend exécutoire le rappel dès sa réception par l'exploitant.

Elle est transmise par l'ANMV par courriel sur l'adresse institutionnelle d'alerte sanitaire du RMM, avec demande d'attestation de remise de courriel.

Pour les rappels avec information du public (cat.1+), un courrier avec accusé de réception est également envoyé par la poste au responsable pharmaceutique.

V. Diffusion du rappel, information de la chaîne de distribution :

1. Information par le RMM :

L'exploitant est responsable de la mise en œuvre du rappel tout au long de la chaîne de distribution de son médicament, y compris jusqu'aux détaillants qu'il n'a pas lui-même directement livrés.

a) Lettre d'information de l'exploitant :

Le RMM propose à l'ANMV une lettre d'information aux clients pour validation, dès la déclaration du défaut qualité ou la notification du rappel. Ce courrier d'information comprend le numéro du rappel, un exposé de la situation et des causes du rappel, les risques encourus, le nom du médicament, les conditionnements concernés, les n° de lots, dates de péremption, et les éléments de gestion (n° d'AMM, GTIN), ainsi que les coordonnées des personnes à contacter. Il précise aussi les modalités de retour des produits.

Une copie de la notification de rappel de l'ANMV est jointe à la lettre d'information.

Le RMM propose si besoin une lettre d'information adaptée à chaque acteur concerné (dépositaire, distributeur en gros, professionnel de santé, autre détaillant).

b) Périmètre d'information :

L'information concerne généralement l'ensemble des acteurs du niveau de rappel, par exemple tous les vétérinaires et pharmaciens de France. Mais elle peut être limitée à la traçabilité du lot

défectueux, par exemple limitée à quelques vétérinaires uniquement, si la vente restreinte est très précisément connue et les clients facilement joignables.

Les acteurs informés sont rappelés ci-dessous.

Catégorie	Fabricant Dépositaires	Distributeurs en gros	Vétérinaires praticiens	Pharmaciens	Groupements	GMS, jardinerie Toiletteurs*	Public**
Cat. 1+	+	+	+	+	+	+	+
Cat. 1							
Cat. 2	+	+					
Cat. 3	+						

*Si le médicament concerné est un APE pour animaux de compagnie dérogatoire.

**Information du public assurée par l'Anses

Le RMM est organisé pour atteindre tous ses clients, quels qu'ils soient, dans les meilleurs délais.

2. Information de l'ANMV pour les rappels jusqu'aux détaillants :

Dans le cas d'un rappel de lot jusqu'à l'ensemble des détaillants (catégorie 1 ou 1+ auprès du grand public) :

- en application de la convention entre le Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires (CNOV) et l'Anses, une information directe des vétérinaires praticiens est réalisée par voie électronique par le CNOV. Elle ne se substitue pas à l'information réalisée par l'exploitant, via la distribution en gros vétérinaires, information transmise complète et sans changement (lettre officielle telle que validée, accompagnée de la copie de la notification de rappel de l'ANMV).

- en application de la convention signée par l'Anses avec le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP), les pharmaciens, et leurs centrales d'approvisionnement, peuvent être aussi directement informés d'un retrait de lot, via le réseau d'information électronique dit « dossier pharmaceutique ». Ce dispositif se substitue à l'information descendante réalisée par l'exploitant via les distributeurs en gros mixtes, dans le cas de figure où les officines concernées sont nombreuses et les quantités vendues conséquentes. Il peut toutefois ne pas être mis en œuvre si une information et un retrait rapide des unités vendues est possible grâce à une traçabilité bien maîtrisée par l'exploitant (liste restreinte d'officines facilement et directement informées).

Cette information est constituée d'un message type dont le contenu et les modalités d'envoi font l'objet d'une coordination avec le RMM, qui met en œuvre en parallèle le retrait de lot via les distributeurs en gros.

Par ailleurs, pour ces rappels jusqu'aux ayants droits, l'ANMV assure une information interne de ses départements AMM et Pharmacovigilance, ainsi que de la Direction Générale de l'Alimentation (en vue de l'information des services extérieurs départementaux), à la Direction Générale de la Santé et aux Agences Régionales de Santé.

La communication vers le grand public est, le cas échéant (cat.1+), assurée par la direction de la communication de l'Anses.

3. Cas des Rapid Alert (RA) :

Si une partie des lots concernés par le DQ est commercialisée dans d'autres états membres de l'UE élargie (EEA), dans des états signataires de l'accord de reconnaissance mutuelle ou des états dont l'autorité compétente est adhérente à la PIC/S (coopération pharmaceutique internationale) notamment, le RMM, doit informer toutes les autorités concernées par la vente d'un lot présentant le DQ.

Il informe également l'EMA en premier temps de tout défaut qualité identifié sur un médicament ayant obtenu une AMM centralisée. L'évaluation du défaut est dans ce cas réalisée conjointement par l'EMA, l'autorité compétente du fabricant concerné (supervisory authority) et par le rapporteur du dossier lors de la procédure d'AMM si nécessaire.

La Rapid Alert est généralement émise par l'autorité compétente du pays où le défaut a été initialement constaté ou rapporté, ainsi l'ANMV informe aussi les autorités compétentes concernées via le réseau des Rapid Alert dans les conditions suivantes :

- Les rappels détaillants (Catégorie 1 et 1+), équivalents à la « class I » de l'UE, sont notifiés à l'ensemble des états, sans distinction des pays où le médicament a été effectivement commercialisé (rapid alert notification list tenue à jour par l'EMA).
- Les rappels en distribution en gros (Catégorie 2) équivalents à « class II » sont notifiés à l'ensemble des états ou aux seuls états concernés, s'ils sont identifiés avec certitude.
- Les rappels concernant fabricant et dépositaire (Catégorie 3) équivalents à la « classe III », ne font pas l'objet d'une diffusion d'information par le réseau Rapid Alert.

VI. Bilan et clôture des dossiers DQ et rappel de lot :

1. Suivi et bilan de l'exploitant :

Le RMM assure la gestion, la traçabilité et l'archivage de toutes les opérations relatives à la gestion du DQ et du rappel de lot conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (chapitre 8, 8.20 à 8.31 pour le rappel) et de Distribution en gros.

Les dossiers constitués (gestion du DQ, rappel de lot) peuvent être présentés à tout moment, à la requête de l'ANMV.

Le déroulement du rappel est enregistré jusqu'à sa clôture par le RP et un rapport final, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées des lots concernés est établi.

Le bilan du retrait est adressé à l'ANMV dans les 2 mois suivant la notification du rappel. En cas de retard, une relance pour une transmission immédiate par retour de messagerie lui est adressée.

Le rapport fourni se prononce également sur l'efficacité du rappel, commente les éventuels écarts ou difficultés rencontrées et présente le devenir des produits retournés.

Le RP atteste ainsi que les médicaments concernés par le rappel ne sont plus présents ou utilisables dans le périmètre du rappel et que le risque a cessé.

2. Clôture des dossiers DQ et des rappels de lot par l'ANMV :

La clôture du dossier de rappel est décidée par l'ANMV au vu du bilan fourni par l'exploitant. Les dossiers de suivi du DQ et du retrait de lots peuvent être classés par l'ANMV et l'exploitant. Le RMM est dûment informé par courriel de cette clôture officielle des dossiers ANMV.

3. Suivi des mesures correctives et préventives :

A la suite du retrait de lot, l'exploitant s'assure de la mise en œuvre de toutes les actions de suivi et des mesures correctives et préventives définies dans le but d'éviter la récurrence du défaut ayant conduit au rappel de lot. Il s'agit notamment des modifications de conditions de production,

d'analyse ou des spécifications du produit, et de tout contrôle analytique prévu au long court. Il tient informé l'ANMV du résultat de ces actions, conformément à ses obligations réglementaires et selon les modalités convenues lors de la clôture du dossier.

Annexe :

Rapport de**déclaration de défaut qualité d'un médicament vétérinaire**

Date déclaration :	Déclaration initiale <input type="checkbox"/>	Actualisation de déclaration <input type="checkbox"/>
Si déjà déclaré en UE, nom de l'état membre de référence		
Déclarant, exploitant – responsable de la mise sur le marché		
Nom et qualité		
Téléphone		Fax
Adresse électronique		

Médicament vétérinaire concerné			
Nom du médicament			
Forme pharmaceutique,			
Dosage(s) concerné(s)			
Présentation(s) concernée(s)			
N° d'AMM / code GTIN			
Numéro(s) de dossier(s) ANMV			
Type de procédure <i>* préciser : rapporteur, supervisory authority</i>	Nationale <input type="checkbox"/>	Décentralisée (DCP)* <input type="checkbox"/> Reconnaissance mutuelle (RM)* <input type="checkbox"/>	Centralisée* <input type="checkbox"/>
Nom et adresse du titulaire de l'AMM Contact :			
Nom, adresse du RMM si différent Contact :			
Coordonnées du/des site(s) de fabrication			
Site de libération des lots			

Défaut qualité	
Source de l'information	<i>Réclamation usager-vétérinaire, grossiste, interne fabricant, étude de stabilité...</i>
Description précise du défaut qualité	
Description détaillée du dommage suspecté	<i>Fournir le rapport d'évaluation interne d'évaluation du risque pour la santé animale (avec classification ATC, usage thérapeutique, risque de toxicité-efficacité..., détectabilité, données de pharmacovigilance...)</i>
Résultat des investigations internes	<i>- revue de dossier de lot : - résultats analytiques, dont contrôles échantillons de références (lots en DQ, autres lots) : - recherches /causes identifiées et mesures correctives et préventives (mises en œuvre, envisagées, calendrier...):</i>
Effets indésirables associés	<i>Si oui, préciser et/ou renvoyer à la déclaration de pharmacovigilance associée</i>
Détectabilité du défaut	<i>Facilement détectable par l'utilisateur ou non</i>
Risque de rupture en cas de blocage ou de rappel de lot	<i>Si oui alternatives (autres produits utilisables...)</i>
Conclusion de l'évaluation de risque conduite, mesures proposées par le responsable pharmaceutique	<i>Utiliser les tableaux ci-dessous pour le calcul de criticité. Rappel oui/non, périmètre : Argumentaire/commentaire : en particulier éléments pouvant justifier une pondération de risque (baisse du SCR et du niveau de rappel) ou un relèvement de ce risque (SCR et niveau de rappel relevés)</i>

Renseignements de traçabilité sur les lots concernés						
Numéro de lot	Taille	Date fabrication	Per.	Pays de vente (FR, ...)	Unités vendues	Quantité en stock
Préciser circuit de distribution :						
- dépositaire (nom, adresse), distributeurs en gros, vétérinaires, autres... :						
- Dates de début et fin de vente des lots le concernés :						

Mesures correctives et préventives	
Blocage conservatoire	<i>Indiquer le niveau (pour chaque pays le cas échéant) et la date du blocage</i>
Autres mesures prises ou en cours de mise en œuvre	<i>Préciser le cas échéant, les dates des prochains rapports d'investigations sur les causes et/ou de mises en œuvres des mesures correctives-préventives</i>

Evaluation de risque et proposition de rappel

Calcul de la criticité du dommage $C = G \times O$

C	O	Incident isolé ou quelques unités dans un lot <NQA	Une partie des produits d'un lot > NQA Ou la totalité d'un lot	Plusieurs lots concernés ou tous les lots (Pb intrinsèque au produit)
G	Cote	2	10	20
G1+ : effet nocif sur l'homme	20	40	200	400
G1 : mortalité ou effet nocif sur animal	10	20	100	200
G2 : pathologie induite ou traitement inadapté (inefficacité...)	5	10	50	100
G3 : sans effet sur la santé animale, autre conséquence	2	4	20	40

Estimation risque effectif, calcul score de criticité SCR (criticité x coef. de pondération)

Valeur de C obtenue	Valeur de P retenue	Score SCR final
« C »	0,5/1	SCR= C x P

Domage non démontré : P = 0.5 ; dommage démontré P = 1

Caractérisation du risque et proposition de retrait/rappel

Score	Risque	Périmètre de retrait/rappel
SCR ≥ 200	critique	<input type="checkbox"/> Jusqu'aux professionnels de santé, détaillants avec information du grand public (Cat.1+ / class 1 UE*)
100 ≤ SCR < 200	majeur	<input type="checkbox"/> Jusqu'aux professionnels de santé, détaillants (Cat.1 / class 1 UE*)
40 ≤ SCR < 100	moyen	<input type="checkbox"/> Jusqu'aux distributeurs en gros (Cat.2 / class 2 UE*)
20 ≤ SCR < 40	mineur	<input type="checkbox"/> Fabricants et dépositaires (Cat.3 / class 3 UE*)
SCR < 20	autre	<input type="checkbox"/> Pas de retrait, classement du dossier DQ avec +/- suivi d'informations

* classification of Urgency of Defective Medicinal Products Alerts EMA/INS/GMP/321252/2012

ANSES-ANMV			
Réception complète ANSES-ANMV le		Numéro DQ	