

Avis aux titulaires d'AMM : Modalités de soumission et de présentation des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)

Introduction

I. Soumission

I.1. Diffusion impliquant un seul laboratoire titulaire

I.2. Diffusion impliquant plusieurs laboratoires titulaires de spécialités commercialisées

I.3. Cas des spécialités génériques en voie de commercialisation

II. Modalités de présentation des MARR

III. Validation des documents et du plan de communication

IV. Mise en ligne des documents

V. Mise à jour des documents

Introduction

Des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) peuvent être demandées par les autorités de santé nationales ou européennes lorsqu'un besoin est identifié dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR), dès l'octroi de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou à tout moment de la vie du produit suite à l'évaluation d'un signal de sécurité.

Il peut notamment s'agir d'outils ou documents à destination des professionnels de la santé et/ou des patients destinés à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables associés à l'exposition à un médicament, leur gravité et/ou l'impact sur le patient qui risque d'y être exposé.

Les mesures additionnelles de réduction du risque doivent être validées par l'ANSM avant leur diffusion.

Les mêmes mesures s'appliquent pour les spécialités génériques et les spécialités disposant d'une autorisation d'importation/distribution parallèle.

Deux types de diffusion de MARR sont à distinguer :

- La diffusion impliquant un seul laboratoire ;
- La diffusion impliquant plusieurs laboratoires, et donc une mutualisation.

L'objectif de la mutualisation est que les professionnels de santé et les patients reçoivent une information unique et homogène, pour renforcer l'impact du message de sécurité.

Cette mutualisation peut avoir lieu dans deux situations :

- lorsque de nouvelles mesures sont mises en place pour une substance active déjà commercialisée, par exemple à la suite d'une procédure européenne d'arbitrage ; les laboratoires concernés par une opération de diffusion sont ceux dont le produit concerné est actuellement commercialisé ou dont l'arrêt de commercialisation date de moins de 6 mois (à analyser au cas par cas en fonction des stocks). Dans ce cas ils devront désigner un laboratoire « contact » qui coordonnera la validation d'un document diffusé de façon commune.
- lorsque les mesures concernent de nouvelles spécialités génériques alors que des MARR sont déjà validées pour la spécialité de référence ; dans ce cas, une nouvelle soumission formelle pour chaque spécialité générique n'est pas nécessaire : l'ANSM communiquera sur demande ou publiera sur son site internet la maquette commune à l'ensemble des spécialités concernées correspondant au MARR en vigueur.

Ces recommandations s'appliquent plus généralement aux médicaments de même substance active mais n'ayant pas nécessairement le statut de générique.

I. Soumission

I.1. Diffusion impliquant un seul laboratoire titulaire

Il est rappelé qu'en fonction des dispositions de l'AMM, la mise en œuvre de ces mesures peuvent conditionner la mise sur le marché du médicament. Les documents doivent être soumis à l'ANSM avec un délai de revue raisonnable et suffisant (2 mois minimum – sans tenir compte du délai d'impression/diffusion qui incombe au titulaire).

Dans le cas des produits ayant fait l'objet d'une ATU, la commercialisation devant intervenir dans les 3 mois après l'octroi de l'AMM (CIRCULAIRE DGS/DSS/DGOS/PP2/1C/PF2/PF4/2014/144 du 8 juillet 2014), les mesures conditionnant la mise à disposition du produit doivent donc être validées dans ce délai (en tenant compte du délai d'impression/diffusion qui incombe au titulaire).

Les documents doivent être adressés sous format papier accompagnés d'un support électronique (CD-Rom ou clé USB) (se référer à la synthèse en fin de document) :

Envoi papier :

ANSM
DMFR – PGF – code enveloppe : 730
143-147, Boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis cedex

Soumission électronique :

soumissionMARR@ansm.sante.fr

Cette adresse ne doit pas être utilisée pour la soumission des PGR

1. Une lettre de demande, qui doit notamment indiquer :

- Le contexte de la demande (Commercialisation, Mise à jour du PGR)
- Les modalités de diffusion envisagées : calendrier, population cible et mode de distribution.
- Pour les nouveaux médicaments : la date prévue de commercialisation et la situation au regard des autres étapes d'accès au marché (notamment demandes d'agrément ou de remboursement).
- Toute information utile concernant l'élaboration du document (par exemple : traduction d'un document européen validé par le PRAC ou proposé par la maison mère ; relectures éventuelles par un groupe d'experts, une société savante ou une association de patients)

2. Les projets de documents ou outils :

Sont à soumettre :

- Les documents au format maqueté (pdf), notamment pour pouvoir s'assurer de leur bonne lisibilité et, le cas échéant, de la pertinence des visuels présentés.
- Les documents au format texte modifiable (word), afin de faciliter la relecture et le suivi des corrections.
- Les supports de communication accompagnant l'envoi des documents aux professionnels de santé.
- Pour les documents visuels ou audiovisuels, un texte dactylographié indiquant le scénario, décrivant ou représentant l'image et transcrivant l'audio. Les versions anglaises déjà disponibles peuvent être fournies à titre informatif.
- En cas de mise en ligne des documents, une capture d'écran doit être fournie. Les modalités d'accès doivent être précisées (nom de domaine si c'est un site spécifique, ou section du site institutionnel où les documents sont présentés) :

3. Référentiels (version électronique uniquement) :

La demande doit être accompagnée des référentiels en vigueur : annexes I à III de l'AMM, dernière version du PGR validé et, le cas échéant, les références bibliographiques mentionnées dans les documents.

I.2. Diffusion impliquant plusieurs laboratoires titulaires de spécialités commercialisées

- L'ANSM informe tous les titulaires d'AMM concernés (copie aux organisations professionnelles) des MARR décidées au niveau européen et/ou national et de la nécessité de mutualiser la conception et la diffusion des documents ou outils en question ;
- Sous 15 jours, les organisations professionnelles désignent deux laboratoires (un laboratoire titulaire d'une spécialité de référence et un laboratoire titulaire d'une spécialité générique) qui représenteront l'ensemble des titulaires d'AMM concernés. Une de ces deux entreprises sera le point de contact unique de l'ANSM. L'Agence est informée de ce contact.
- Sous 45 jours maximum, le laboratoire point de contact adresse à l'ANSM les projets de documents ainsi que le plan de communication prévu (selon les mêmes modalités qu'en I.1. – en dehors de la soumission des référentiels qui n'est pas nécessaire)

I.3. Cas des spécialités génériques en voie de commercialisation

En vue de la commercialisation d'un générique d'un médicament de référence faisant l'objet de MARR, il n'est pas nécessaire de soumettre un nouveau projet de MARR.

En effet, dans un tel cas, les documents élaborés pour la spécialité de référence seront adaptés en conséquence.

Si les documents ne sont pas disponibles sur le site internet de l'ANSM, le laboratoire contacte l'ANSM à l'adresse soumissionMARR@ansm.sante.fr pour obtenir la version en vigueur des MARR au moins 1 mois avant sa date de commercialisation prévue.

L'ANSM lui adressera le(s) document(s) élaboré(s) pour la spécialité de référence, mis à jour par le titulaire de l'AMM pour tenir compte du contexte de mise à disposition de spécialités génériques (voir rubrique « présentation »).

Dès la commercialisation du ou des premiers génériques, l'ANSM publie sur son site internet ces versions actualisées qui serviront ensuite de modèle pour toutes les spécialités qui seront commercialisées par la suite.

S'agissant de substances actives connues et sans nouvelle information de sécurité, une diffusion « dématérialisée » auprès des professionnels de santé pourra généralement être jugée suffisante (c'est-à-dire une simple mise en ligne sur un site internet) et un envoi sur demande.

Néanmoins, sur demande motivée de l'ANSM, il pourra être demandé à tous les laboratoires concernés un nouvel envoi des documents aux professionnels de santé.

Par ailleurs, si une nouvelle information de sécurité ou une mise à jour du PGR conduit à une nouvelle diffusion des documents actualisés, celle-ci devra être effectuée selon les modalités prévues pour les autres MARR.

II. Modalités de présentation des MARR

Présentation

Ces modalités s'appuient sur les lignes directrices des bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (GVP) : module XVI¹ et son addendum².

Les documents doivent être clairs, concis et ciblés sur les risques retenus dans le cadre du PGR comme justifiant une mesure additionnelle de réduction du risque.

Dans un souci de distinction claire avec les documents promotionnels, leurs maquettes respectives doivent être sensiblement différentes. Toutefois, la présentation, bien que sobre, doit rester suffisamment attractive et lisible pour les destinataires. Les images et visuels ne doivent être utilisés que lorsqu'ils apportent une information utile au patient et ne doivent pas insuffler au document un aspect promotionnel.

L'objectif du document doit être explicité, sur la couverture ou dans l'introduction et une mention doit inciter les professionnels de santé à consulter le ou les document(s) avant de prescrire, délivrer ou

¹ [Guideline on good pharmacovigilance practices: Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators \(Rev. 2\)](#)

² [Guideline on good pharmacovigilance practices\(GVP\): Module XVI Addendum I – Educational materials](#)

administrer la spécialité et, le cas échéant, à remettre aux patients le ou les document(s) qui leur sont destinés.

Tous les documents doivent présenter sur la couverture la date de validation (mois/année) et un numéro de version.

Les logos du produit ou du laboratoire ne peuvent être reproduits qu'une seule fois, sur la première ou la dernière page du document.

La couverture du document doit en outre préciser la mention : « diffusé sous l'autorité de l'ANSM ».

Si le document est diffusé par plusieurs laboratoires, la charte graphique doit être neutre et la couverture doit préciser la mention : « Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de XXX, sous l'autorité de l'ANSM ».

Si le document fait référence à une seule spécialité, son nom doit être précisé avec celui de la substance active entre parenthèses.

Si le document fait référence à plusieurs spécialités appartenant à des titulaires différents, le nom de la substance active doit être utilisé dans tout le texte. Un paragraphe doit lister le nom des spécialités concernées et le cas échéant l'existence de spécialités génériques avec un renvoi vers la base de données publique des médicaments qui permet d'accéder à la liste à jour des spécialités concernées.

A titre d'exemple dans les documents à destination des patients il doit être précisé :

« Quels sont les médicaments contenant du XXX ?

Il s'agit des médicaments suivants : <<nom de la spécialité de référence>> ou un médicament générique. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui de la substance active suivie du nom du laboratoire et du dosage.

Pour plus d'information consultez la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> »

Terminologie

La terminologie employée doit être adaptée au destinataire et particulièrement à la bonne compréhension par les patients.

S'il s'agit d'une traduction d'un document européen, il convient de s'assurer de la qualité de celle-ci qui doit être relue avant soumission à l'ANSM pour s'assurer de l'usage de termes adaptés à la pratique médicale française.

Incitation à la déclaration des effets indésirables

Les documents doivent présenter la mention suivante incitant à la déclaration des effets indésirables :

Sur les documents destinés aux professionnels de santé :

« Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

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

Sur les documents destinés aux patients :

« Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

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

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.»

Si le médicament est inscrit sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée, il convient d'ajouter la mention prévue dans l'AMM, avant la phrase incitative à la déclaration précitée :

« ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité »

RCP/Notice

Si les conditions de l'AMM précisent également la nécessité de la diffusion du RCP et/ou de la notice, ceux-ci doivent être présentés de façon lisible. Ils doivent être envoyés conjointement mais peuvent être distincts des documents.

A minima, les documents doivent présenter un renvoi (et possiblement un QRcode) vers la base de données publique des médicaments.

III. Validation des documents et du plan de communication

L'ANSM accusera réception de la demande par courriel dans un délai de 15 jours et précisera, dès lors que le dossier est complet, le calendrier prévisionnel d'évaluation qui tiendra notamment compte de la complexité du dossier, du planning de mise à disposition du médicament, et qui sera *a minima* de 2 mois (délai maximal dans le cas des MARR mises en place pour des spécialités déjà commercialisées suite à l'évaluation d'un nouveau signal de sécurité).

Si les corrections à apporter au document sont trop importantes, notamment pour mettre le document en adéquation avec les exigences du PGR, ou en cas de mauvaise qualité de la traduction fournie, l'ANSM demandera au laboratoire de soumettre de nouveaux projets de documents et le calendrier d'évaluation sera suspendu.

A l'issue de la procédure d'évaluation, l'ANSM adresse ses commentaires au laboratoire sur les corrections à apporter au(x) document(s) et précise les modalités de diffusion qui doivent être mises en place.

Hormis les supports digitaux, pour tout nouveau document ou nouvelle information de sécurité, une diffusion papier est attendue, sauf exception, motivée par le(s) laboratoire(s). Dans les autres cas (mises à jour mineures, documents adaptés pour les génériques), une dématérialisation de la diffusion sera privilégiée, sauf exception, motivée par l'ANSM.

Les documents finalisés doivent être envoyés pour information à l'ANSM en format papier et électronique (maquette sous format pdf OCRisé), et l'ANSM doit être informée, sans délai, de leur diffusion effective.

Pour les nouveaux médicaments, les documents doivent être diffusés au plus tard au moment de la commercialisation effective du produit.

Pour les médicaments déjà commercialisés, les documents doivent être diffusés dans un délai de 30 jours maximum après réception des commentaires formulés par l'ANSM (ce délai correspondant au temps nécessaire à l'impression/diffusion des documents).

IV. Mise en ligne des documents

La mise en ligne de ces documents sur un site internet du laboratoire doit être mise en place selon les règles définies dans la **Charte pour la communication et la promotion des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) sur Internet et le e-media** publiée sur le site internet de l'ANSM.

Au sein du site institutionnel du laboratoire, la mise en ligne est possible au sein de la section non promotionnelle « Informations produits » (non sécurisée). Le cas échéant, une mention devra inciter le patient à consulter son professionnel de santé s'il ne lui a pas remis ces outils ou documents, dans la mesure où ces documents doivent accompagner le dialogue avec les professionnels de santé et non s'y substituer.

Un site dédié au PGR peut être envisagé dans le plan de communication soumis à l'ANSM. Dans un tel cas :

- Le site ne doit présenter que les informations prévues dans le cadre du PGR.
- La consultation ou l'éventuelle commande ou téléchargement des documents ne doit pas être accompagnée d'une incitation à commander des documents d'une autre nature (information médicale ou promotionnelle).
- Le RCP et la notice doivent être accessibles et présentés sans artifice de mise en valeur.
- Un lien vers le portail de déclaration des effets indésirables du site de l'ANSM devra également être mis en place.
- Un lien vers la base de données publique des médicaments, ou un lien vers le site de l'EMA pour consulter l'EPAR ou le résumé du PGR peuvent être insérés.
- Un lien vers un autre site internet de la firme n'est pas possible.
- Le nom de domaine peut comprendre la dénomination d'un médicament.
- La sécurisation de l'accès n'est pas obligatoire.

V. Mise à jour des documents

- *Modifications majeures :*

Suite à une modification de l'AMM ou à une modification / mise à jour du PGR impactant les éléments de sécurité ayant justifié la mise en œuvre des mesures additionnelles de réduction du risque, l'actualisation des documents doit être soumise à l'ANSM par courriel (à adresse précisée dans la décision initiale et copie à soumissionMARR@ansm.sante.fr).

La demande doit être soumise sous format texte modifiable (Word) avec corrections apparentes, la justification de la modification (par exemple en indiquant en commentaire la référence à la procédure de modification de l'AMM ou du PGR) et accompagnée des annexes de l'AMM avec corrections apparentes également.

En cas de nombreuses modifications du document (paragraphe ajoutés, déplacés ou multiples reformulations), la soumission sous forme de tableau à trois colonnes (texte de base, texte modifié et justification de la modification) est préférable.

La dernière version du PGR doit toujours être jointe s'il a été mis à jour depuis la précédente validation des documents.

Toute demande non conforme à ces recommandations sera jugée non recevable.

Lors de la soumission du document pour mise à jour, le laboratoire doit préciser les modalités de diffusions envisagées (notamment le renvoi systématique, ou non, à la cible de destinataire initiaux), justifiée en fonction de l'importance de la mise à jour.

L'ANSM accusera réception de la demande par courriel dans un délai de 15 jours et précisera, dès lors que le dossier est complet, le calendrier prévisionnel d'évaluation qui tiendra notamment compte de la complexité et de l'urgence du dossier.

- *Modifications mineures :*

Les modifications de format, maquettes ou faisant suite à une modification d'une section du RCP/Notice n'impactant pas les éléments de sécurité ayant justifié la mise en œuvre des mesures additionnelles de réduction du risque sont à adresser à l'ANSM uniquement pour information.

Remarque : la mise à jour des documents pour ajout ou suppression de la mention relative aux médicaments inscrits sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée ou ajout/modification de la phrase incitative à la déclaration des effets indésirables ne nécessite pas de validation préalable de l'ANSM mais un simple envoi de la nouvelle version du document, à titre informatif.

Diffusion des documents mis à jour

Dans tous les cas (modifications majeures ou mineures) les documents mis à jour doivent être envoyés à l'ANSM en format papier et électronique, et l'ANSM doit être informée, sans délai, de leur diffusion effective.

Synthèse des modalités de soumission

Nouvelle demande

Pièces à fournir :	Soumission électronique	Format papier	Support électronique Joint (CD-Rom ou clé USB)
Lettre de demande	1	1	1
Documents maquetés	0	1	1
Documents au format texte modifiable	1	0	1
Référentiels	0	0	1

Mise à jour majeure nécessitant une validation de l'ANSM

Pièces à fournir :	Soumission électronique
Lettre de demande	1
Documents maquetés	1
Documents au format texte modifiable avec modifications apparentes (ou tableau 3 colonnes)	1
Référentiels (si modifiés depuis la version précédente)	1