

Injonction n° 2024-PV-022-INJ portant sur l'établissement de la société Neuraxpharm France situé à Paris (75) au 44 rue Cambronne

Prise en application des articles L. 5311-1, L. 5312-4-3, L. 5313-1 du code de la santé publique

L'inspection de l'établissement de la société Neuraxpharm France situé à Paris (75) au 44 rue Cambronne réalisée du 23 au 25 septembre 2024 a mis en évidence des non-conformités et des manquements importants. Ces derniers ont été notifiés à l'établissement dans une lettre préalable à injonction du 27/11/2024. A la suite de cette inspection et des réponses apportées par l'établissement du 18/12/2024, les non-conformités et manquements suivants ont été relevés et n'ont pas été résolus de manière satisfaisante :

- 1.** Une insuffisance dans les moyens matériels et humains mis à la disposition du pharmacien responsable et de la personne en charge de la pharmacovigilance au sein de Neuraxpharm France pour l'exécution de leurs obligations en matière de pharmacovigilance.
(Directive 2001/83/CE modifiée articles 104 et 107 et leurs transpositions ; Règlement 726/2004 modifié articles 21 et 28 ; Règlement d'exécution 520/2012 articles 8, 10 et 11 ; GVP Modules I et VI ; CSP articles R. 5121-37-1, R.5121-162 et R.5121-164 ; BPPV chapitre 4 points 4.8, 4.9, 4.10, 4.13, 4.44 et 4.55)
- 2.** En ce qui concerne les cas de PV France, l'absence de contrôle qualité des données enregistrées dans la base de données EudraVigilance versus les documents sources dont dispose la RPV.
(Directive 2001/83/CE modifiée articles 104 et 107 et leurs transpositions ; Règlement 726/2004 modifié articles 21 et 28 ; Règlement d'Exécution 520/2012 articles 8, 10, 11 et 28 ; GVP Modules I et VI ; CSP articles R.5121-162 à R.5121-164 ; BPPV chapitre 4 points 4.13, 4.44 et 4.45) ;
- 3.** Des défaillances dans le processus de détection et validation du signal mis en place par le groupe Neuraxpharm, notamment :
 - a. l'absence d'enregistrement de tous les signaux détectés au niveau local et global, y compris ceux détectés par les autorités ;
 - b. l'absence d'analyse qualitative des cas de pharmacovigilance et critères d'ouverture d'un signal ;
 - c. l'absence de revue cumulative des cas de pharmacovigilance depuis la commercialisation des produits dans ce processus ;
 - d. l'absence de recherche des narratifs des cas dans Eudravigilance via l'accès L2B ;
 - e. l'absence d'évaluation des signaux détectés, dans les délais fixés dans le processus de détection et validation du signal, permettant de valider ou réfuter un signal.
(Directive 2001/83/CE modifiée article 104 et ses transpositions ; Règlement 726/2004 modifié article 21 ; Règlement d'Exécution 520/2012 articles 8, 11, 12 et 19 à 21 ; GVP Modules I et IX ; CSP articles R.5121-37-1, R.5121-162 à R.5121-164 ; BPPV chapitre 4 points 4.8, 4.20, 4.44 et 4.45)
- 4.** D'une défaillance dans la gestion d'un signal validé par les autorités.
(Directive 2001/83/CE modifiée article 104 et ses transpositions ; Règlement 726/2004 modifié article 21 ; Règlement d'Exécution 520/2012 articles 8, 11, 19 à 21 ; GVP Module IX ; CSP articles R.5121-37-1, R.5121-162 à R.5121-164 ; BPPV chapitre 4 points 4.8, 4.20, 4.44 et 4.45) ;
- 5.** Une insuffisance dans le processus de détection du signal local France, effectué par Neuraxpharm France.
(Directive 2001/83/CE modifiée article 104 et ses transpositions ; Règlement 726/2004 modifié articles 16 et 21 ; Règlement d'Exécution 520/2012 articles 8, 11, 19 à 21 ; GVP Module IX ; CSP articles R.5121-37-1, R.5121-162 à R.5121-164 ; BPPV chapitre 4 points 4.8, 4.20 et 4.45) ;
- 6.** L'absence d'évaluation des bénéfices des spécialités dans le cadre de l'évaluation du rapport bénéfice / risque par le

groupe Neuraxpharm.

(Directive 2001/83/CE modifiée article 104 et ses transpositions ; Règlement 726/2004 modifié article 21 ; Règlement d'Exécution 520/2012 articles 8, 11, 12, 19 à 21 ; GVP Module IX ; CSP articles R.5121-37-1, R.5121-162 à R.5121-164 et R.5121-168 ; BPPV chapitre 4 points 4.8, 4.20, 4.29, 4.34, 4.44 et 4.45) ;

7. Les manquements dans le processus de gestion des variations de sécurité au niveau national par Neuraxpharm France.

(Directive 2001/83/CE modifiée article 104 et ses transpositions ; Règlement 726/2004 modifié article 21 ; Règlement d'exécution 520/2012 articles 8 et 11 ; GVP Module I ; CSP articles R5121-37-1, R. 5121-162 et R. 5121-164 ; BPPV chapitre 4 points 4.34, 4.44 à 4.46) ;

8. L'absence de mise à jour des RCP, des notices et des conditionnements des produits du portefeuille de Neuraxpharm France selon l'évolution des connaissances scientifiques.

(E19 Majeur, Directive 2001/83/CE modifiée article 104 et ses transpositions ; Règlement 726/2004 modifié article 21 ; Règlement d'exécution 520/2012 articles 8 et 11 ; GVP Module I ; CSP articles R5121-37-1, R. 5121-162 et R. 5121-164 ; BPPV chapitre 4 points 4.34, 4.44 et 4.45).

Au vu de ce qui précède, l'ANSM enjoint à la société Neuraxpharm France :

1. De disposer, **dans un délai de 6 mois**, des moyens matériels et humains permettant au pharmacien responsable et à la personne en charge de la pharmacovigilance au sein de Neuraxpharm France, l'exécution de leurs obligations en matière de pharmacovigilance ;

2. De mettre en place, **dans un délai de 3 mois**, un contrôle qualité des données enregistrées dans la base de données EudraVigilance versus les documents sources dont dispose la RPV ;

3. Concernant le processus de détection et validation des signaux, **de réaliser sous 3 mois**, avec le groupe Neuraxpharm, les actions suivantes :

- a. finaliser l'évaluation et la prise en charge, au niveau global, des signaux validés par les autorités ;
- b. mettre à jour le processus de détection et validation des signaux au niveau global, en intégrant une analyse qualitative des cas de pharmacovigilance, la recherche effective des narratifs des cas dans EudraVigilance via l'accès L2B et une revue cumulative des cas de pharmacovigilance depuis la commercialisation des produits ;
- c. mettre à jour le processus de détection et validation du signal au niveau local (France) ;
- d. enregistrer tous les signaux détectés au niveau local et global, y compris ceux détectés par les autorités ;
- e. évaluer l'ensemble des signaux détectés, dans les délais fixés dans le processus de détection et validation du signal, afin de valider ou réfuter le signal.

4. De mettre en place, **dans un délai de 3 mois**, en lien avec le groupe Neuraxpharm, un processus d'évaluation continue du bénéfice dans le cadre de l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque des produits commercialisés en France.

5. De mettre en place, **dans un délai de 6 mois**, un processus de gestion des variations de sécurité au niveau national.

6. De vérifier, **sous 9 mois**, la mise à jour des RCP, des notices et des conditionnements des produits du portefeuille de Neuraxpharm France selon l'évolution des connaissances scientifiques et mettre en place un plan d'action de mise à jour des demandes de modifications substantielles le cas échéant comprenant le dépôt de la demande de modification auprès des autorités compétentes

Fait à Saint-Denis le 24/01/2025

Guillaume RENAUD
Directeur de la direction de l'inspection