

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE (FRANCE – EUROPE)

Affaire du thalidomide : années 50, naissance de la pharmacoV dans les années 60.

Limite des essais cliniques :

- Qualitatives : critères d'inclusion, d'exclusion → non représentativité (âges extrêmes), conditions de suivi, prise en charge non transposables à la vie réelle
- Quantitatives : nb limité de patients, sur périodes courtes → seuls les EI très fréquents seront identifiés.

Profil de sécurité à réévaluer régulièrement → surveillance permanente, par les autorités sanitaires, les labos, ...

PharmacoV au sens large et médical du terme, c'est-à-dire la détection, l'évaluation et la quantification des EI médicamenteux, correspond à activité de surveillance du méd et **pharmacovigilance** qui nécessite de tenir compte de toutes les données concernant le méd : structure chimique, mécanisme d'action, ppts pharmacodynamiques de base, principales caractéristiques PK avec leurs applications aux âges extrêmes de la vie aux interactions médicamenteuses, données des essais (pré)cliniques, analyse RCP, notification spontanée, études pharmacoépidémiologiques, analyse de la littérature scientifique, voire maintenant analyse des données issues du web

Code de la santé publique : « pharmacoV a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'EI résultant de l'utilisation des méd »

Bonnes pratiques de pharmacoV : « ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'EI des méd mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avéré ».

→ comporte : signalement, recueil des infos, enregistrement-évaluation-exploitation de ces infos dans un but de prévention, réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi et mise en place d'actions.

Effet indésirable : réaction nocive et non voulue à un méd ou à un produit. Nvelle réglementation avec définition + large : intègre les erreurs médicamenteuses, l'abus, le mésusage/surdosage et l'exposition professionnelle.

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

Effet inattendu : EI dont la nature, la sévérité, l'évolution ne correspond pas aux infos du RCP.

Textes réglementaires

Nb acteurs impliqués à ttes les échelles → cadre réglementaire. Guidelines internationaux : ICH

• EUROPE

Directive : transposée au niveau nationale sous forme de décrets / Règlement s'applique tel quel.

Directive 2001, remise à jour plusieurs fois : code communautaire relatif aux méd à usage humain, pour les procédures d'enregistrement nationales, reconnaissances mutuelles et décentralisées.

Règlement 2004 du parlement européen et du conseil, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des méd à usage humain/véto, instituant une agence européenne du méd.

GDP : guidelines européens sur les Good Pharmacovigilance Practices

• FRANCE

Loi du 29 décembre 2011 : renforcement de la veille sanitaire du méd (suite à affaire médiateur).

Décrets relatifs aux dispositions en matière de sécurité des méd (2012, 2013), au portail de signalement des événements sanitaires indésirables (2016) et sur les vigilances des produits de santé (2019).

Actualisation des **bonnes pratiques de pharmacoV** en 2018.

Organisation générale du système de pharmacoV en France

Acteurs : professionnels de santé, patients et asso de patients, CRPV, labos, ANSM. Maillage territorial.

- * **Professionnels de santé** : OBLIGATION LEGALE de notifier tout EI suspecté d'être dû à un méd ou produit pour tout médecin, chir-dentiste, sage-femme, pharmacien. Amende de 5^e classe si absence de déclaration. Tout autre membre d'une profession de santé, les patients et asso de patients PEUVENT signaler.

- * **CRPV** : reçoit les déclarations (portail des signalements ou tout autre moyen), évalue et enregistre

- * **ANSM** : gestion de la base de données recueillant les déclarations (BNPV = base nationale de pharmacoV)

- * **Eudravigilance et Vigibase**, interrelations électroniques des bases de données entre elles.

- * **Labos** peuvent recevoir des déclarations, mais les transmettent aux autres acteurs

Déclaration doit contenir au minimum les infos suivantes :

- Source identifiable (notificateur)
- Patient identifiable
- Nom du produit suspecté
- Nature de l'effet indésirable

Exemple des cas marquants : 1 seule déclaration peut conduire à une réévaluation du rapport B/R, une action réglementaire. Peuvent aussi conduire à des enquêtes nationales de PV.

Patients deviennent acteurs depuis loi HPST. Sont encouragés à rapporter tous les EI des médicaments, notamment ceux faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire.

CRPV : 31, avec territoire géographique d'intervention. Sont tjrs rattachés à un établissement public de santé. Sont reliés entre eux et à l'ANSM par une banque de données de l'ANSM (base nationale de pharmacoV).

Estimation de la proba de la relation causale : **IMPUTABILITE**. Estimation de la proba de relation entre la prise d'un méd et la survenue d'un EI. Analyse individuelle pour un cas donné, n'estimant pas la dangerosité. Critères chronologiques et sémiologiques + biblio.

Labos pharmaceutiques : **obligation** de mise en place de pharmacoV. Obj : prévention et réduction des risques pour prise de mesures appropriées si besoin. **1 personne est responsable de la PV au niveau européen** (EUQPPV, justifiant d'une expérience en PV, et résidant et exerçant dans un état membre)

+ **1 personne de réf** résidant et exerçant en France, méd ou pharmacien, justifiant d'une expérience en pharmacoV (obligation française). Peut être l'EUQPPV (1 seule et même personne).

Collaboration pour : recueil, enregistrement, évaluation des données (rendues accessibles), suivi des études post-AMM, réponse aux demandes d'infos complémentaires de l'ANSM. Obligation de mettre en œuvre un système de gestion des risques + surveiller les résultats des mesures de réduction des risques.

Doivent déclarer les EI dans **Eudravigilance sous 90 jours**. Participent à la détection automatisée des signaux pour identifier de nouveaux risques et leur évolution, via leur propre base de données et Eudravigilance (à laquelle ils ont accès depuis 2017). Obligation de transmission de **rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**, contenant des infos relatives au B/R et résultats des études susceptibles d'avoir une incidence sur l'AMM. Evaluation scientifique du B/R, infos sur les chiffres de vente, données de prescription et d'exposition de la population au méd.

Sanctions : administratives, pénales, financières + pouvoir de sanction du directeur général de l'ANSM.

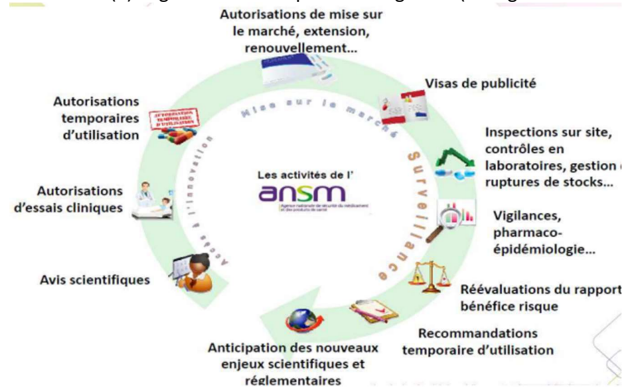
ANSM (depuis 2012). Missions : sécurité, innovation, information et transparence. Méd mais aussi produits biologiques, DM, dispositifs de diagnostic in vitro, produits cosmétiques, de tatouage, ... Offre à tous les patients un accès rapide et équitable à l'innovation, informe les patients et professionnels de santé, assure transparence de l'expertise et des décisions.

Autorité compétente en matière de PV :

- Assure la mise en œuvre du système national de PV et en définit les orientations
- Veille à la sécu d'emploi des méd + bon usage
- Evaluation de ttes les infos de PV (pré et post-AMM) et examine les options permettant de prévenir les risques
- Anime et coordonne les actions des différents acteurs
- Collabore avec les instances européennes et mondiales
- Applique la réglementation et participe à l'élaboration de textes réglementaires nationaux et internationaux.

PROFIL DES DÉCLARANTS
DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES
ENREGISTRÉS DANS LA BNPV





1. **Recueil et transmission** des infos dispos sur les EI (données provenant des CRPV, labos, états membres, EMA). Puis transmission à EudraVigilance qui les transmet à Vigilyze.
2. **Evaluation.** Avant AMM (données issues des essais cliniques, post-marketing, systèmes de gestion des risques) + après mise sur le marché (déclarations, demandes de modifications d'AMM, de renouvellement, PSUR, études post-AMM, études pharmacoépidémiologie, données de la littérature)
3. **Pouvoir de police sanitaire** : réévaluation B/R, peut exiger des plans de gestion de risque, études supplémentaires post-AMM, modifications de RCP, modifications de conditionnement, restriction de conditions de prescription/délivrance, suspension et retrait d'AMM (avec portée potentielle au niveau européen)
4. **Communication et information** : tous les acteurs, lorsque risque potentiel. Point d'info, lettres aux professionnels de santé, point presse.

Pharmacovigilance en Europe

EMA (European medicines evaluation agency) créée en 1995 : début d'un système de PV organisé, structuré au niveau communautaire. Devenue EMA en 2010. Acteurs : commission européenne, EMA, autorités sanitaires des états membres. Procédures d'enregistrement des médts : centralisée, reconnaissance mutuelle, nationale ou décentralisée.

- Exigences et principes communs.
- Identification et communication rapide et efficace sur les pb de PV
- Collaboration et mutualisation de l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médts
- Action efficace pour répondre à un pb de PV
- Information commune sur les médts

Organisation

- Réseaux des systèmes nationaux
- Etats membres responsables des activités de PV sur leur territoire
- Coordination de l'EMA à travers :
 - Comité de l'évaluation des risques en matière de PV (PRAC)
 - Comité des médts à usage humain (CHMP)
 - Grpe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle (RM) et décentralisée (DC) = CMDh

Coopération étroite entre le rapporteur et tout état membre ayant identifié un éventuel pb de PV

PRAC (pharmacovigilance risk assessment committee) : fait suite au PhVWP (PV working party).

Comité de l'EMA à part entière, et pas seulement un grpe de travail → pouvoir renforcé par rapport au PhVWP.

3 membres nommés pour 3 ans. 1 réunion par mois. Analyse toutes les aspects de la gestion des risques de l'utilisation des médts + détection, évaluation, réduction des risques d'EI et communication sur ces risques.

- ➔ Evaluation du risque dans le contexte de l'usage thérapeutique. Transparence ++

Interaction PRAC-CHMP-CMDh : le PRAC émet des recommandations ou avis, que le CHMP/CMDh peut ne pas suivre (soumis à justification scientifique, mais rare en pratique).

Evaluation partagée : détection de signaux. Détermination si de nouveaux risques sont apparus via différentes sources d'info.

- **Signal de sécurité** : tte nvelle info suggérant un lien possible entre survenue d'un nvel EI et un médts, ou tte nvelle info sur un risque connu qui justifie une évaluation approfondie.

Sources : notifications spontanées (base nationale de PV, EudraVigilance, Vigilyze), études cliniques, biblio

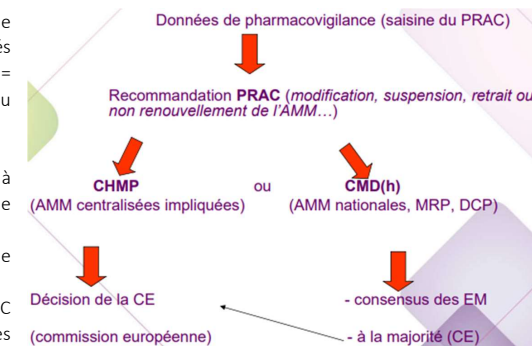
Puis émission de recommandations par le PRAC :

- ✓ Aucune action à ce stade = procédure terminée
- ✓ Nécessité d'infos complémentaires : suivi EI, discuter les EI dans le prochain PSUR, collecte et analyse d'autres données, réalisation d'études post AMM (PASS)
- ✓ Mesures réglementaires : modification d'AMM, soumission ou mise à jour de plan de gestion de risques, lancement d'un arbitrage (si suspension ou retrait d'AMM).

La recommandation s'applique à tous les titulaires concernant la ou les substances actives (Ex : si reco sur le paracétamol → toutes les AMM à base de paracétamol seront concernées).

- **Principe de l'évaluation unique** : évaluation via une même procédure des PSUR pour ttes les spécialités autorisées contenant la même SA/combo de SA = **PSUR single assessment (PSUSA)**. Recommandation du PRAC :
 - ✓ Maintenir AMM : procédure terminée
 - ✓ Modifier les AMM (+ éventuelles études PASS ou mise à jour du plan de gestion de risques, mise en place de mesures de réduction du risque)
 - ✓ Suspendre ou retirer les AMM (très rare dans une procédure de PSUR)

Si action réglementaire : transmission de la reco finale du PRAC au CHMP et CMDh, et la reco s'applique à tous les titulaires concernant la ou les SA.



Procédures d'arbitrage

Procédure par laquelle une décision commune et contraignante pour les états membres est adoptée.

→ Obtenir une position commune et empêcher les divergences entre les états membres susceptibles d'entraver la libre circulation des médts au sein de l'Union.

Article 107i de la directive 2001/83/CE, article 31 (+ long) de la directive 2001/83/CE, article 20 du règlement 726/2004

Communication et transparence

- Renforcement de la transparence et communication auprès des professionnels de santé et patients
- Coordination de la communication entre les états membres et l'EMA
- Incitation au signalement des EI → mention dans les RCP et notices de tous les médts
- Auditions publiques
- Web-portal
- Liste des médts faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire