

# Evaluation des médicaments commercialisés, Pharmacovigilance et Pharmaco-épidémiologie

## La Pharmacovigilance

### I) Nécessité d'évaluer les médicaments après commercialisation

- a) Grand nombre de molécules identifiées, synthétisées et testées par les laboratoires  
But : définir des candidats mdc potentiels
- b) Recherche pré-clinique et clinique
- c) AMM
- d) Commercialisation : arrivée de la **Pharmacovigilance**

#### A) Procédure d'enregistrement pour obtenir l'AMM

<b>Purement nationale</b>	Devenue très rare : obtention d'une AMM française auprès de l'ANSM
<b>Reconnaissance mutuelle</b>	Obtention de l'AMM nationale puis commercialisation dans d'autres pays de l'UE avec évaluation d'un <b>Etat membre de référence</b>

<b>Procédure décentralisée</b>	/
<b>Procédure centralisée ++</b>	Obligatoire pour les <b>mdcs innovants</b> et <b>biotechnologies</b> . AMM centralisée donnée par la commission européenne et le CHMP

### # Pourquoi les essais cliniques sont-ils considérés comme insuffisants ?

- Faible nombre de patients
- Patients jeunes, sans pathologies, sans prise d'autres mdc
- Beaucoup d'exclusion
- Durée limitée

### Conditions d'utilisation des mdc avant et après AMM(+++)

Avant l'AMM : utilisation / essais cliniques	Après l'AMM : utilisation dans la population
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible nombre de patients</li> <li>• Exclusion : sujets âgés, enfants, femmes enceintes</li> <li>• Modalités d'administration : conditions optimales</li> <li>• Durée brève même pour des maladies chroniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grand nombre de patients</li> <li>• Utilisation large</li> <li>• Modalités d'administration : selon les prescripteurs et les patients</li> <li>• Durée variable, longue dans les maladies chroniques</li> </ul>

→ Années 70 : recommandation de l'**OMS** pour mettre en place des systèmes de surveillance des EI des mdc en post-AMM = mise en place des **centres de pharmacovigilance**

## B) Définition de la Pharmacovigilance

C'est l'ensemble des activités visant à **détecter, évaluer et comprendre** pour prévenir les EI des mdc mis sur le marché (**en post AMM ++**)

But ultime : améliorer le **rapport bénéfice-risque** de tous les mdc commercialisés

- Cela peut arriver plus ou moins tard et ne concerne pas que les mdc récemment mis sur le marché
- Possibilité de prise de mesures préventives ou de surveillance biologique pour certains mdc

Pour un mdc, le rapport bénéfice-risque est intéressant :

- A l'échelle individuelle : On recherche le meilleur rapport bénéfice-risque pour un patient donné. En fonction de son terrain, le patient va avoir des recommandations particulières. Le but est de trouver une efficacité pour un risque moindre pour ce patient.
- A l'échelle populationnelle : c'est le **sujet de la santé publique** : il faut connaître son apport et voir s'il mérite de rester sur le marché. Il faut également se demander s'il présente un risque et si ses dangers ne l'emportent pas sur ses bénéfices.

→ La pharmacovigilance sert à faire la **promotion du bon usage** auprès des prescripteurs et des patients.

## II) Définition des Effets Indésirables

**EI** : réaction **nocive non voulue** qui va se produire lors de la prise d'un mdc

Circonstances de survenue des EI surveillés par la pharmacovigilance

<b>Surdosage</b>	Utilisation en quantité supérieure prévue par l'AMM en <b>tenant compte des caractéristiques du patient</b> ( <i>ex : insuffisant rénal</i> ) Dû au patient ou au médecin
<b>Mésusage</b>	Usage <b>intentionnel</b> mais <b>non conforme</b> aux recommandations du RCP. Dû au patient ou au médecin ( <i>ex : diurétique pour maigrir ; prise du mdc du voisin</i> )
<b>Abus médicamenteux</b>	Usage <b>intentionnel</b> et <b>excessif</b> ( <i>ex : Benzodiazépines anxiolytiques / hypnotiques...</i> )

<b>Erreur médicamenteuse</b>	<b>Non intentionnelle</b> de la part du professionnel (ex : <i>aminosides...</i> )
------------------------------	--

### Les différents types d'effets indésirables (+++)

<b>EI de type A prévisibles</b>	Propriété pharmacologique connue d'une molécule qui entraîne l'EI. (ex : <i>Hémorragie sous anti-agrégant plaquettaire</i> )
<b>EI de type B imprévisibles</b>	Non expliqués par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule. En général <b>immuno-allergiques</b> . (ex : <i>pénicilline, AINS</i> )
<b>EI indésirables graves (serious)</b>	A répertorier ! Défini comme tel si : entraîne le <b>décès</b> , met en jeu le <b>pronostic vital immédiat</b> , entraîne une <b>hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation</b> , entraîne une <b>invalidité permanente</b> , entraîne une <b>malformation ou anomalie congénitale</b>
<b>EI inattendus (unexpected)</b>	L'EI n'est pas spécifiquement défini comme tel dans le RCP et le Vidal. A déclarer !

### Exemples d'effets EI :

- Dermatologiques : souvent sur la peau, éruptions cutanées
- Allegiques : choc anaphylactique
- Digestifs : nausées, diarrhées, constipations ou gastralgies, ulcères, hémorragies, hépatites
- Rénaux : insuffisance rénale
- Urinaires : trouble mictionnel, rétention d'urine
- Neurologiques ou psychiatriques : dose dépendant, somnolence, excitation, convulsion
- Cardiaques : tachycardie, bradycardie, troubles du rythme, HTA
- Métaboliques : Hyper/hypoglycémie
- Endocrinologie
- Hématologie : dose dépendant, fréquent, allergique
- Tératogène

## III) Organisation de la Pharmacovigilance

### 1) Processus de notification

Les professionnels de santé, comme les patients peuvent déclarer les événements ou les suspicions d'EI au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) -> on parle de notification spontanée

➔ **31** CRPV en France = système décentralisé

- Déclarations transmises à l'ANSM par un réseau informatique sécurisé
- Réflexion par le comité technique de pharmacovigilance
- Déclenchement d'une alerte si risque avéré.

## 2) La fiche de déclaration

Papier ou informatique, on y retrouve :

- Une partie **anonymisée**
- Le **poids** du patient
- L'**âge** du patient (les patients âgés étant plus à risque)
- Le mdc suspect et les autres mdc pour éventuellement déceler une **interaction**
- Des cases à cocher pour signaler l'**évolution** suite à l'arrêt du mdc ou de sa réadministration
- **Date** de début, de fin, la gravité, l'évolution, ré-administration
- Endroit pour **décrire librement** l'EI et notifier les **antécédents**
- La gravité, l'évolution...

### Déclaration des EI suspectés : +++

- ➔ **OBLIGATOIRE** pour les **prescripteurs** : sages-femmes, médecins, chirurgien-dentiste et pour les pharmaciens
- ➔ **FACULTATIF** pour les **autres professionnels de santé**, les **associations de patients** et les **patients**

Les EI peuvent être transmis directement au laboratoire, lui aussi obligé d'avoir à disposition un système de Pharmacovigilance. Il devra ainsi transmettre la déclaration à l'ANSM.

## 3) Intérêts et limites de la déclaration spontanée +++

INTERETS	LIMITES
Concerne tous les mdc	Basée sur le volontariat
Faible coût	Sous-notification

Transmission <b>centralisée</b>	Ne permet pas le calcul de fréquence
---------------------------------	--------------------------------------

Face à une **sous-notification importante**, les CRPV sollicitent les professionnels de santé en leur demandant s'ils ont eu récemment des EI -> c'est la **notification sollicitée**

## 4) Les CRPV

- ➔ **31** centres en France, avec en général 1 centre par région
- ➔ 1 centre par CHU (sauf à Paris, Fort de France)
- ➔ Le CRPV de Nice a été officiellement reconnu en 1983

On peut :

- Notifier un EI
- Obtenir une information
- Recevoir le bulletin d'information

Lorsque ces centres sont fermés, les appels peuvent être pris en charge par les **centres anti-poisons**.

Missions des CRPV :

- Recueillir les **notifications des EI**
- Les valider, vérifier leur pertinence -> on recherche s'il existe un lien entre la prise d'un mdc et un EI via l'**imputabilité**
- Les saisir dans la base de PV et **transmettre l'info à l'ANSM** (délai de 13 jours max pour que la notification soit dans la base de données)
- Informatiser les déclarations de manière anonymisée

- **Centre d'information** sur les mdc pour les prescripteurs et les professionnels de santé (via une permanence téléphonique et un bulletin de PV)
- **Mission d'expertise et de conseil** au niveau régional et national
- Contribution au **progrès scientifique** (publications, améliorer la méthodologie de la PV)

## 5) A l'échelle nationale : l'ANSM

➔ AFSSAPS -> **ANSM** (le 1<sup>er</sup> mai 2012)

### Ses missions :

- Elle est responsable de la **politique du mdc en France** depuis 1998 (scandale Médiateur en 97) et en lien avec l'Agence Européenne du mdc
- Evalue le système de PV français
- Elle travaille au sein d'un **comité technique de PV** qui se réunit 1 fois par mois au sein de l'ANSM avec les directeurs ou les suppléants des 31 CRPV
- La **commission de suivi des effets bénéfiques/risques** : elle évalue les infos sur les EI des mdc, donne son avis...
- **Réévaluation du bénéfice-risque** (présent sur le site de l'ANSM et accessible à tous les prescripteurs)

### Ses mesures :

- La **suspension d'AMM** : peu fréquent mais très médiatisé
- **Infos complémentaires** par communiqué de presse, lettre d'infos aux prescripteurs -> **modification des RCP** (ajout d'EI,

de précautions d'emploi, d'interactions) pour mieux utiliser les mdc

➔ Retombée pour toute la communauté médicale et les malades

### Le site Internet de l'ANSM :

- Fiches de PV
- Bonnes pratiques de PV
- Bulletin des vigilances
- Thésaurus des interactions médicamenteuses
- Mises au point, recommandations, lettre aux prescripteurs...
- Rapport d'activité ANSM
- Liste de diffusion pour recevoir les infos
- Répertoire des spécialités pharmaceutiques

## L'imputabilité +++

Calculée par les CRPV à partir de 3 éléments :

- Le malade
- Le mdc suspect et les autres
- Les EI constatés

### 3 notes de départ :

Note chronologique	IMPUTABILITE INTRINSEQUE
Note séméiologique	
Note bibliographique	/

## 6) A l'échelle européenne

➔ Agence européenne située à **Londres** depuis 1995

- ➔ Présence d'un **comité des mdc à usage humain (CHMP = Pharmacovigilance Working Party)**
- ➔ Présence d'un **comité d'évaluation des risques de Pharmacovigilance = PRAC** : informe le CHMP
- ➔ Présence d'une base de données européenne = **Eudravigilance**
- ➔ Médicaments faisant l'objet d'une **surveillance complémentaire** : reconnaissable par un **triangle noir** (nouvelle substance active, biotechnologies, AMM donnée sous conditions d'études complémentaires)

#### Rôles de la Pharmacovigilance européenne :

- **Centralisation** des travaux des agences nationales
- **Identification et communication** rapide des problèmes de PV entre les Etats membres
- **Coopération** dans l'évaluation des risques liés à la prise d'un mdc
- Prise de **mesures à l'échelle européenne**
- ➔ Dès qu'un mdc est commercialisé dans **au moins 2 pays de l'UE**, les mesures sont prises par l'Europe -> intervention d'un **comité d'arbitrage = pouvoir décisionnel absolu**
- ➔ Même si un mdc est commercialisé dans un seul pays, les infos de PV sont centralisées

#### Chiffres à connaître :

- **3%** des sujets hospitalisés le sont pour un effet indésirable

- **10%** des sujets hospitalisés auront un effet indésirable au cours de l'hospitalisation
- **1 effet indésirable/2 jours/médecin** en médecine ambulatoire (en comptant les effets graves et non graves)
- **40 %** des EI sont jugés évitables par un bon suivi des patients et le respect des données du RCP

---

**La Pharmacoépidémiologie** = science portant sur l'étude de l'effet des mdc sur la santé des populations

Indispensable pour prendre des mesures **populationnelles** à une grande échelle et savoir :

- Si le mdc est réellement **efficace** ?
- Est-ce qu'il ne produit **pas trop d'EI** ?
- Est-ce que le mdc est **bien utilisé** ?

#### **I) Une science fondée sur des preuves**

**Pharmacoépidémiologie** : on mesure l'effcience et l'efficacité, le bénéfice attendu dans un environnement **non contrôlé**.

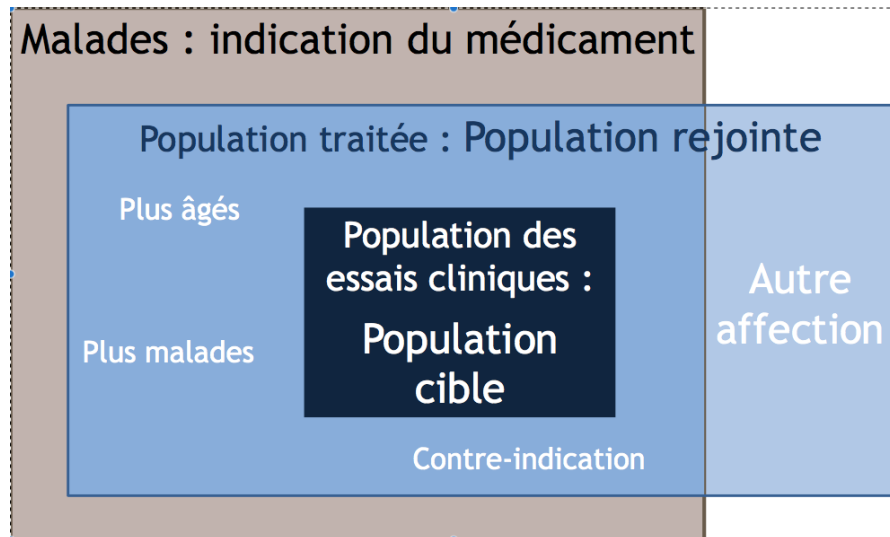
Elle intervient après la pharmacologie fondamentale et clinique et les essais comparatifs pour vérifier le bien-fondé dans la population générale.

#### **II) Les objectifs**

- Identifier qui prescrit ou utilise tel mdc
- Estimer la **fréquence de la pathologie**
- Estimer la **fréquence des EI**
- ➔ Décrire les caractéristiques des sujets traités qui forment la population rejointe
- ➔ Estimer l'efficacité des mdc

**But ultime :** la **sécurité d'emploi** des mdc

La population rejointe :



### III) Etudier l'utilisation des mdc

- ➔ Etudes **quantitatives** : nombre de mdc donnés, durée, posologie
- ➔ Etudes **qualitatives** : respect des recommandations, bon usage
- ➔ **Paramètres** : caractéristiques des patients, du prescripteur

Pour connaître l'exposition :

- Le malade : on mène un **interrogatoire**, on peut demander un **retour de boîtes**, on peut faire des **prélèvements plasmatiques**
- Etude des **dossiers médicaux**
- Utilisation des **bases de données de remboursement** et de prescription de la Sécurité Sociale -> visiter les armoires de pharmacies

Interrogatoire du malade : **ciblé** et **dirigé**

**Attention** : on observe des **discordances** entre le nombre de mdc déclarés et celui retrouvé

➔ Les topiques, les sirops et collyres sont souvent oubliés  
On retrouve aussi des discordances au niveau des prélèvements

### IV) Etude de l'efficacité des mdc +++

#### 1) Etudes de prévalence (rare)

Elles visent à mesurer la fréquence d'une caractéristique dans une **population donnée** et à un **moment donné**

Estimation des associations : comparaison de la fréquence d'un événement chez des **sujets exposés** aux mdc et **non exposés**

- $P_E / P_{NE}$   $P_E$  = prévalence chez les exposés  
 $P_{NE}$  = prévalence chez les non exposés
- étendue : 0 à l'infini
- valeur nulle : 1



## 2) Etudes de cohortes (Intéressantes mais chères)

On ne part qu'avec des **patients sains** : une partie est exposée à un mdc, l'autre non. On suit ainsi de manière **prospective** l'incidence d'un EI chez les **exposés** puis chez les **non-exposés** -> c'est le **risque relatif (RR)**

$RR = \text{Incidence chez les exposés} / \text{Incidence chez les non-exposés}$

→ Permet de mesurer le **sur-risque d'EI** et d'en déduire qu'il est en rapport avec l'exposition.

*Exemple :  $RR = 2$  pour un risque thrombotique ; 2x plus de risque d'incidence d'une thrombose chez un patient exposé*

## 3) Etudes de cas témoins (faciles et peu chères)

C'est une étude **rétrospective** où nous avons des **cas** (présentent l'EI) et des **témoins** (sujets sans EI). On cherche ainsi leur **exposition médicamenteuse** mais on ne peut que surveiller **1 seul EI**.

Estimation de **l'Odds Ratio (OR) ou rapport de cote** :

$OR = \text{cote d'exposition chez les cas} / \text{cote d'exposition chez les témoins}$

*Exemple :  $OR = 1,5$  ; l'exposition multiplie **environ** par 1,5 le risque de présenter l'EI*

## V) Intérêt

- Le suivi post AMM peut conduire à **arrêter un traitement**
- **Actualisation des EI** dans le RCP ou le Vidal
- **Actualisation des modalités d'administration**
- Surveillance spécifique

## VI) Pharmaco-économie

- Analyse **comparative** des coûts et conséquences de stratégies thérapeutiques alternatives
- Efficacité  $\neq$  Efficience
- Obtenir les **meilleurs résultats au meilleur prix** face à une hausse continue des dépenses de santé

**Conclusion** : Les études pharmaco-épidémiologiques permettent de connaître les modalités d'usage et d'évaluer les risques associés. La **pharmaco-économie** va devenir progressivement **incontournable** dans l'évaluation des stratégies de soin.

*Voilà cette fiche est terminée, des gros bisous à vous !*

