

Evaluation des médicaments 1 : Introduction et Pharmacovigilance

Cours un peu long, divisé en 3 pars nos supers vieilles pour mieux le digérer vous aurez :

- Introduction et Pharmacovigilance
- Iatrogénie
- Pharmaco-épidémiologie

Bon courraagggeeee

I / Introduction : Nécessité d'évaluer les médicaments après leur commercialisation

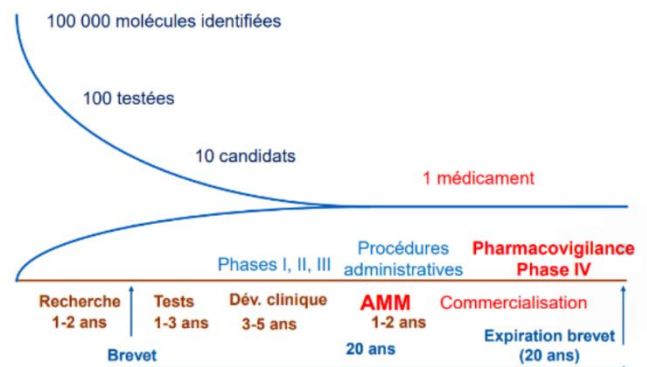
1) GENERALITES: GENESE D'UN MEDICAMENT

Quand on initie le développement d'un médicament on a des **centaines de milliers** de molécules candidates qui sont screenées

Parmi ces molécules beaucoup sont testé et seulement **une centaine** alors sont retenus et rentrent dans des essais cliniques

Il y a alors encore un élagage (on retient encore) et il n'en reste **que quelques-unes** puis au final

une seule molécule gravira les différentes étapes restantes donc phase 1, phase 2, phase 3, jusqu'à l'obtention de **l'autorisation de mise sur le marché (AMM)** (qui permet d'avoir le médicament commercialisé) puis ensuite post AMM : la phase 4 de pharmacovigilance



Centaines de milliers (screen) → **une centaines** (entrée essais cliniques) → **une seule** (Tests clinique : phase 1, phase 2 et phase 3 puis Pharmacovigilance : phase 4 post AMM)

En général, il se passe une **20aine d'année** entre le screen et l'AMM

Cette Autorisation de Mise sur le Marché est demandé après le montage d'un dossier suite au développement clinique (vraiment le schéma est +++ par cœur svp) dossier qui sera déposé à l'**ANSM** ou l'**EMA** :

- Procédure **national** → France → l'**ANSM**

- Procédure de **reconnaissance mutuelle**

- Procédure **centralisé** (+ fréquent)

- Procédure **décentralisé**



Les anciens médicaments bénéficient le plus souvent d'autorisations nationales, limitant leur commercialisation à la France, tandis que la quasi-totalité des nouveaux médicaments obtiennent des autorisations européennes pour être commercialisés dans toute l'Union européenne.

2) L'EVALUATION DES MEDICAMENTS COMMERCIALISES

On retrouve l'évaluation des médicaments commercialisés à **TOUTES les étapes** :

→ Après les **études pré-clinique** (sur cellules, animaux)

→ Après les **essais cliniques** (sur l'homme)

→ Après l'**AMM** (dans la population) = **PHARMACOVIGILANCE**

3) CONDITIONS D'UTILISATION DES MEDICAMENTS AVANT ET APRES L'AMM

Les conditions dans lesquels les médicaments **sont administrés et utilisés** diffèrent **avant l'AMM** soit lors des **essais cliniques** et **après l'AMM** soit une fois **prescrit a la population** (par des professionnels de santé)

| Avant l'AMM Utilisation dans les <u>essais cliniques</u> | Après l'AMM Utilisation sur la <u>population</u> |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Faible nombre de patients, triés sur le volet pour <u>répondre à l'indication recherchée</u> (diabète, hypertension artérielle ...) - Exclusion : sujets <u>âgés</u>, <u>enfants</u> (sauf <u>si étude spécifique</u> qui est faite sur la pédiatrie), femmes <u>enceintes</u>, certaines <u>pathologies</u> (insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère ...) - Conditions optimales d'administration - Durée brève même pour les maladies chroniques | <ul style="list-style-type: none"> - Grand nombre de patients = population générale - Utilisation plus large - Administration selon les prescripteurs et les patients - Durée variable, longue dans les maladies chroniques |

4) INSUFFISANCE DES ESSAIS CLINIQUES

Les médicaments sont **suivis après l'AMM** (après les essais cliniques) car ces essais cliniques peuvent **être insuffisant** pour les raisons suivantes :

- **Indications trop restreintes** (précises et définies)
- **Petit nombre** de patients

En surveillant l'exposition après l'AMM c'est-à-dire **dans la population générale** on expose plus de gens au médicament donc d'explorer les effets à plus grande échelle (plus réaliste que les échantillons sélectionnés des essais clinique) on peut donc découvrir des effets secondaires inattendus par exemple

- Sujets **très jeunes** ou **très âgés** et **femmes enceintes exclus**
- **Polypathologies** et **polymédication exclus**

En théorie on utilise le médicament dans la même population que celle des essais cliniques mais en pratique ce n'est pas le cas : il est en effet utilisé dans la population cible MAIS aussi va être utilisé par une femme enceinte qui ne sait pas encore qu'elle l'est par exemple, ou alors un médecin va l'indiquer à un enfant pour essayer car il n'y a pas d'autres alternatives
De plus si d'autres médicaments sont utilisés avec, il y a un potentiel d'interactions médicamenteuses aux effets souvent imprévisibles

- Traitement de **courte durée**

Si on considère des médicaments pour soigner certaines pathologies chroniques comme l'hypertension artérielle ou le diabète, dans les essais cliniques les patients sont exposés au médicament pendant seulement 3 mois/ 6 mois/ 1 an. on ne sait pas ce que peut donner l'exposition pendant 10, 20, 30 ans

Exemple du drame du Thalidomide :

Il s'agissait d'un sédatif **commercialisé en 1956**, utilisé comme anti-nauséeux/antiémétiques contre les troubles du sommeil **chez les femmes enceintes**

Résultats :

- Allemagne de l'Ouest : **50 cas** d'une malformation très rare (**phocomélie**) → Toutes les mères des cas avaient été exposées à la thalidomide pendant la grossesse
- Etudes de tératogénèse conduite chez une seule espèce animale insensible (rat) → Maintenant il y a **obligation de tester sur minimum 3 espèces différentes** dont au moins une non rongeur (singe ...)
- Retrait du marché mondial en **1961**
- Estimation mondiale : 4 000 - 6 000 cas mondiaux, 40 % de létalité → **Nécessité d'une évaluation des médicaments après l'AMM** : création d'un système de surveillance des effets indésirables après l'autorisation de mise sur le marché, la **pharmacovigilance**



Au moment où un médicament arrive sur le marché/ est commercialisé, on sait beaucoup de choses sur ce traitement en matière **d'efficacité** et de **tolérance** mais on **ne sait pas tout** et c'est ce que la **pharmacovigilance** va permettre de compléter.

5) NECESSITE DE L'EVALUATION DES MEDICAMENT DANS LA POPULATION, VIGILANCE SANITAIRE ET PHARMACOVIGILANCE

Vigilances sanitaires

Années 1970 : recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

On a donc une mise en place de la surveillance des effets indésirables des médicaments dans la population après l'AMM (vous laurez compris ça se répète vachement) : **LA PHARMACOVIGILANCE** (Nice création du centre de pharmacovigilance → 1983)

Au niveau des **vigilances sanitaires** (*Pharmacovigilance, hémovigilance, matériovigilance, addictovigilance, cosmétovigilance....*) on en a 18 qui sont définies sur le **portail des signalements de la DGS**, il en existe en tout **une trentaine**.

Reforme des vigilances :

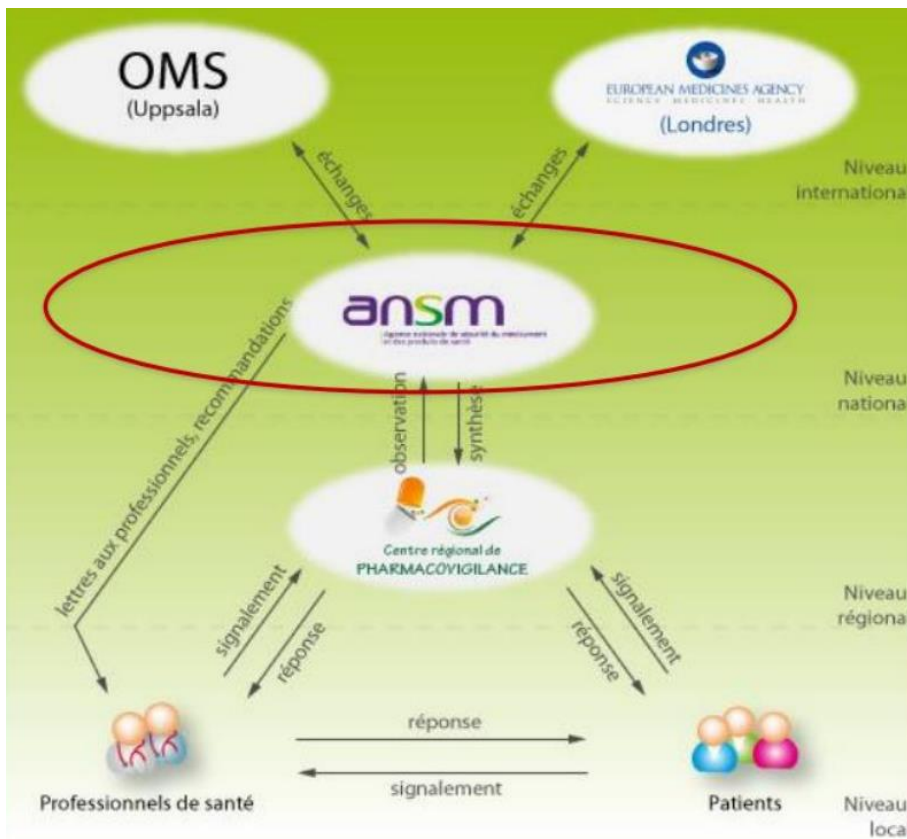
Il y a une **réforme des vigilances** qui est en cours actuellement qui est en train de revoir les différentes vigilances et leur organisation :

- **Déclinaison territoriale, par région** : ARS (agence régionale de santé)
- **Réforme** :
 - **Être au plus proche des patients et des professionnels de santé**
 - Mise en place de **réseaux de vigilances et d'appui**
 - Améliorer la **visibilité**
 - Faciliter la **déclaration** des événements sanitaires indésirables
 - Valoriser la **participation** des professionnels de santé
 - **Coordonner, améliorer, renforcer la sécurité sanitaire**

II / Pharmacovigilance : Nécessité d'évaluer les médicaments après leur commercialisation

Comme vu avant avec les ARS on a :

- Une **organisation régionale**
- Une centralisation au niveau des **agences du médicaments (nationales et internationales)**



---- Niveau internationale (**EMA** = European Medicine Agency et **OMS** = Organisation mond)

---- Niveau national en **France** (**ANSM** = Agence Nationale de la Sécurité du Médicament)

On voit bien que les échanges partent des patients mais aussi des professionnels de santé, et ce réseau permet une surveillance globale à différente échelle

Vous aurez un cours complet sur ces structures de régulations donc commencez à les connaître !!!

1) La notification spontanée

Quand on commence au niveau le plus bas, c'est-à-dire lors de la survenance d'un effet indésirable médicamenteux chez un patient, on a deux options :

- soit **le patient** peut le déclarer lui-même à un centre régional de pharmacovigilance

- ou alors c'est à n'importe quel **professionnel de santé** qui peut s'en apercevoir de décider de faire le signalement au centre de pharmacovigilance (= acte de déclaration d'un effet indésirable médicamenteux) tout en apportant un soin pour prendre en charge cet effet indésirable évidemment

NOTIFICATION EST REGLEMENTAIRE +++

La pharmacovigilance repose sur **l'obligation légale** pour certains professionnels de santé de notifier à son CRPV tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit (Art.L.5121-25) →

Sont concernés par cette obligation : tous les médecins, chirurgiens-dentistes, sage-femmes ou pharmaciens

On note que la notification est réglementaire, obligatoire mais **qu'il n'y a pas de sanction** si elle n'est pas faite ++

Les autres professionnels de santé (kiné, aide-soignante, orthophoniste...), **les patients** et les **associations agréées de patients**, les **avocats** peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit et dont ils ont connaissance (Art.L.5121-25).

Pour notifier il y a un **formulaire de déclaration en ligne** (ou papier, mail appel, fax...)

Il est présent sur le portail de la DGS, le site de l'ANSM des CRPV des ordres etc.. Et **doit comporter au MINIMUM (4 cases obligatoires du formulaire)** :

- Le **nom du déclarant**
- Un **patient identifiable**
- Un **effet indésirable**
- Un **médicament suspect**

En France les notifications **proviennent a 74 % des médecins**

Le patient doit être identifiable pour éviter les doubles déclarations ou éviter qu'il s'agisse d'un robot, l'identité du déclarant permet de confirmer l'authenticité de la déclaration.

Les données (du patient et du déclarant) **une fois vérifiées par l'ARS sont anonymisées** +++ (le prof insiste donc +++)

Les autorités de santé **n'ont pas accès aux données médicales personnelles**, qui sont protégées par le secret médical.

| INTERETS | LIMITES |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Tous les médicaments sont concernés- Faible coût- Transmission centralisée (avec les instances de régulation voir schéma début du chapitre) | <ul style="list-style-type: none">- Basée sur le volontariat- Sous notification- Pas de calcul de fréquence- Pas de sanctions |

2) Les centres régionaux de pharmacovigilances (CRPV)

Il existe **30 CRPV** (il en existe un dans chaque CHU) (dont celui de Nice basé au CHU)

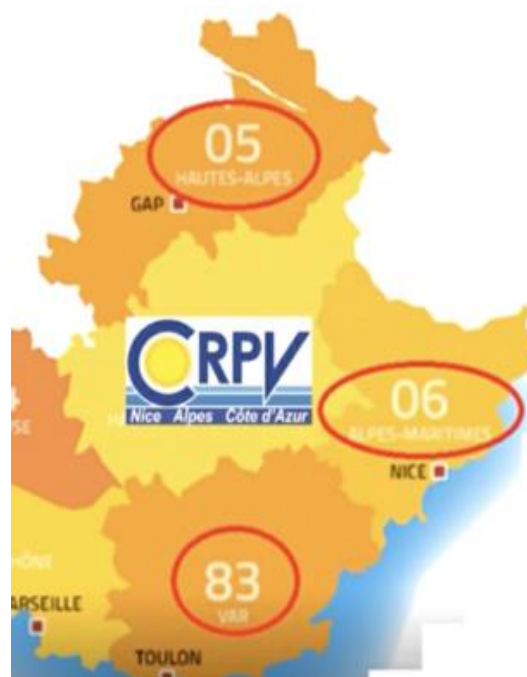
Ces CRPV possèdent **4 missions** :

- La **gestion et surveillance** des effets indésirables

- **L'information** sur le bon usage des médicaments et **réponse aux demandes de renseignements**

- Les **expertises et conseils**

- La **contribution aux progrès scientifique**



1. La gestion des notifications d'effets indésirables

Cette mission consiste en :

- **Recueillir** les effets indésirables notifiés ;
- **Évaluer** ces déclarations ;
- **Valider** les informations recueillies ;
- **Transmettre** à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ;
- **Assurer un retour** au déclarant.

La déclaration est validée après avoir :

- Vérifier que les informations sont complètes
- Evaluer le rôle d'un médicament dans la survenue de l'effet indésirable grâce à **l'imputabilité**

L'IMPUTABILITE est une sorte de score qui dépend de 3 critères :

| Critères de la « METHODE D'IMPUTABILITE » FRANCAISE = évaluation de la relation causale entre une prise médicamenteuse et un effet indésirable rapporté | | |
|--|---|---|
| CHRONOLOGIE | SEMILOGIE | BIBLIOGRAPHIE |
| Est-ce que le délai de survenue de l'effet est compatible avec la prise du médicament ? → Délai d'apparition → Evolution à l'arrêt du médicament (dechallenge, rechallenge) → Réapparition en cas de ré administration du médicament → Imputabilité intrinsèque | Clinique / biologie en faveur du rôle du médicament ? → Autre explication (ex. : infection bactérienne ou virale) → Réaction au site d'application (ex. : induration au site d'injection) → Examen biologique (ex. : concentration plasmatique élevée du médicament) → Imputabilité intrinsèque | Existence de cas similaires décrits dans le RCP ou publiés ? Effet indésirable attendu ? données dans la littérature ? → Effet attendu/inattendu → Imputabilité extrinsèque |

Ex : amoxicilline (clamoxyl)

Chronologique : vous donnez de l'amoxicilline à votre patient, 3 jours après il vous dit qu'il a des diarrhées de folie. Vous vous dites c'est peut-être le médicament (3 jours c'est un délai de survenu qui est tout à fait acceptable pour qu'un antibiotique puisse donner une diarrhée) : vous arrêtez l'antibiotique. 2 jours après, votre patient va mieux, il n'a plus de diarrhées, vous tentez la réintroduction de l'amoxicilline et il récidive ses diarrhées

→ C'est probablement l'antibiotique qui a donné ces diarrhées

Sémiologique : vous savez que les antibiotiques perturbent la flore microbienne : les diarrhées sont pharmacologiquement attendus quand on donne un antibiotique à un patient (ou du moins les troubles digestifs notamment intestinaux sont attendus puisque le tropisme intestinal est modifié

→ Donc l'argument sémiologique tient la route

C'est l'**industrie pharmaceutique** qui a une obligation de gérer et de maintenir un système de pharmacovigilance pour leurs médicaments

2. Centre d'information sur les médicaments

Concerné(e)s : les médecins prescripteurs, les autres professionnels de santé, les patients...

Communication : Permanence téléphonique (CRPV NICE, 9h-18h les jours ouvrables) mail, courrier, fax, passage dans les services bulletin d'information...

3. Expertise et conseil

L'Agence régionale de pharmacovigilance a une activité d'expertise pour l'ANSM. Ils vont prendre des **suivis de pharmacovigilance**, c'est-à-dire qu'ils vont surveiller ce qui se passe non seulement **dans la région** à laquelle le CRPV appartient, mais au **niveau national**.

Ex : il existe une surveillance nationale d'un médicament appelé le **Beyfortus**, qui est un médicament administré aux nouveau-nés pour prévenir les infections à virus respiratoire syncytial (bronchiolite). On observe si, lorsque l'on donne ce médicament à des nouveau-nés, il y a de nouveaux effets indésirables qui surviennent et qui n'ont pas encore été identifiés au cours des essais cliniques.

Rappel de la prof +++ : **Obligation** de notification des effets indésirables médicamenteux par tous les professionnels de santé, c'est-à-dire par les **médecins, les pharmaciens, les sage-femmes et les chirurgiens-dentistes**. Mais tout le monde **peut** déclarer.

3) L'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

Histoire :

L'agence nationale du médicament fut créée en 1993 sous le nom l'**Agence du médicament**. Puis, elle a été transformée en **AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)** en 1999. Finalement, c'est devenu l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)** en 2012 suite à l'affaire **Médiator** (1er mai 2012)

| | | |
|------------------------------|-----------------|--------------|
| Agence du médicament 1993 | AFSSAPS 1999 | ANSM 2012 |
|------------------------------|-----------------|--------------|

Statut :

- Établissement **public administratif** financé par l'Etat
- S'occupe des **affaires sur le médicament et les produits de santé**
- Sous la tutelle du **ministère chargé de la Santé**
- **Autorité nationale de régulation sanitaire** des produits de santé au nom de l'État

En ce moment, l'ANSM est entrain de préparer une campagne sue le bon usage d'antibiotique

Missions :

- **Garantie de sécurité** des produits de santé (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, dispositifs de diagnostic in vitro, produits cosmétiques, produits de tatouage, produits biocides...) : **elle est responsable** en cas de problème de sécurité sanitaire d'un médicament

- **Evaluation constante du rapport bénéfice / risques** des médicaments et des produits de santé tout au long du cycle de vie (avant AMM, études de phase 4 / pharmacovigilance après AMM)
- **Elaboration des Résumés de Caractéristiques de Produit (RCP)**
- **Information/ échange** avec les professionnels de santé et les patients/associations de patients
- Transparence de l'expertise et des décisions
- **Contrôle qualité** des médicaments / produits en laboratoire
- **Inspecter activités** de fabrication (laboratoires), d'importation et de distribution, pharmacovigilance, réalisation d'essais cliniques...
- **Apporter une expertise** juridique et réglementaire (déclenche des expertises si elle suspecte des problèmes de malversation)
- **Stimuler la recherche** académique indépendante
- **S'impliquer** dans les travaux européens et internationaux

Champs de compétence :

• Médicaments :

- Tous médicaments (avant /après AMM) et matières premières
- MDS (médicaments dérivés du sang)
- Stupéfiants / psychotropes
- Vaccins
- Homéopathie, médicaments à base de plantes et préparations - Préparations officinales, magistrales et hospitalières
- Produits de contraste (à visée d'investigation)

• Dispositifs médicaux :

- Thérapeutiques
- Diagnostic et diagnostic in vitro
- Plateaux techniques
- Logiciels médicaux

• Produits biologiques :

- Produits sanguins labiles

- Thérapies cellulaire et génique
- Organes, tissus, cellules (utilisées à fins thérapeutiques)
- Micro-organismes et toxines
- Lait maternel collecté, qualifié, préparé /conservé dans lactarium

• **Produits cosmétiques et tatouage**

Différentes instances :

La prof passe très rapidement sur cette partie : « aucun intérêt de l'apprendre par coeur ».

Donc apprenez juste que l'ANSM

est organisé en instance

| | |
|----|--|
| 1 | Comité produits sanguins labiles et donneurs de sang |
| 2 | Comité Thérapie et Risque Cardiovasculaire |
| 3 | Comité Pédiatrie |
| 4 | Comité sécurité et qualité des médicaments |
| 5 | Comité sécurisation de l'utilisation des médicaments |
| 6 | Comité médicaments de dermatologie |
| 7 | Comité médicaments de diagnostic et médecine nucléaire |
| 8 | Comité médicaments utilisés en oncologie et hématologie |
| 9 | Comité Reproduction, Grossesse et Allaitement |
| 10 | Comité Interface avec le réseau de toxicovigilance des médicaments |
| 11 | Comité de surveillance et pharmacovigilance |
| 12 | Comité d'hémovigilance |
| 13 | Comité de matériovigilance et réactovigilance |
| 14 | Comité des psychotropes, des stupéfiants et des addictions |
| 15 | Comité d'information des produits de santé |
| 16 | Comité de contrôle de qualité des dispositifs médicaux |

Différentes instances :

• **Suspension d'AMM** (le plus médiatisé mais pas le plus fréquent) : outre le fait d'informer les patients et les professionnels de santé, elle a une possibilité de régulation des produits de santé. Si elle estime qu'il y a un grave problème de sécurité sanitaire elle peut décider de retirer un médicament du marché si le bénéfice risque populationnel est négatif

• **Information sur le médicament :**

- Communiqués de presse
- Lettres d'information
- Rappels de bon usage
- Modifications du RCP : mise en garde, précaution d'emploi, nouveaux effets indésirables, nouvelles interactions, etc.

Le site internet de l'ANSM :

- Liste de **diffusion** pour recevoir les informations
- **Répertoire** des spécialités pharmaceutiques
- **Thesaurus** des interactions médicamenteuses
- **Mises au point, recommandations, lettres** aux prescripteurs
 - Liste de diffusion pour recevoir les informations
 - Compte-rendus des commissions
- **Bulletin** de vigilances
- Bonnes pratiques de pharmacovigilance
- **Rapport d'activité** ANSM

L'ensemble des informations de pharmacovigilance recueillies par l'ANSM sont transmises à l'EMA

1) La pharmacovigilance européenne

La pharmacovigilance européenne fonctionne comme la pharmacovigilance nationale (ANSM) mais appliquée au pays de l'Union Européenne

- **Agence Européenne du médicament (European Medicines Agency, EMA)**, Amsterdam, créée en 1995, fait partie de l'Europe du médicament, (= ANSM version européenne)
- **Instances Réglementaires** : Au sein de l'EMA, plusieurs **instances réglementaires** se penchent sur les effets indésirables médicamenteux. L'une des plus importantes est **le PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
- **Identification / communication rapide** sur les problèmes de pharmacovigilance : le but est de diffuser les informations, plus on les met en commun, plus on en aura une masse importante et plus on pourra identifier des signaux d'effets indésirables, des problèmes de dérives d'utilisation, des interactions médicamenteuses ...
- **Base de Données Européenne : EudraVigilance®** est la base de données européenne dédiée à la pharmacovigilance.
- Information commune sur les médicaments : l'objectif étant de s'harmoniser autant que possible pour avoir les mêmes pratiques, les mêmes informations, les mêmes conduites à tenir

→ Au niveau européen

- **Centralise** toute décision de pharmacovigilance concernant les médicaments commercialisés dans un seul état membre
- A pouvoir décisionnel après procédure d'« arbitrage » dès lors qu'un médicament est commercialisé dans au moins 2 états membres

MEDICAMENTS FAISANT L'OBJET D'UNE SURVEILLANCE SUPPLEMENTAIRE (EUROPEENNE) :

- **Nouvelle substance** active ou produit biologique
- AMM conditionnée à **obligation d'études de sécurité post AMM**
- **Conditions particulières** de mise sur le marché
- Triangle noir apposé sur la notice avec mention « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée »

Quelques chiffres :

- ≈ **3% des sujets** hospitalisés le sont pour effet indésirable
- **L'incidence augmente avec l'âge (latrostat)**
- ≈ **10% (1 patient /10)** des sujets hospitalisés auront un effet indésirable en hospitalisation
- ≈ **1 effet indésirable tous les 2 jours / médecin** en médecine ambulatoire = très fréquent

Voilà fiche MAJ avec des détails qui ont changés rien de grave donc restez sur celle-ci ou les ronéos de cette année ++

On essaie de sortir nos fiches au plus vite, courage a vous et n'hésitez pas si vous avez des questions ou ne comprenez pas quelque chose reflexe **FORUM / DISCORD** !!! On est là pour vous répondre et vous aider à comprendre au mieux.

Maintenant mes premières dédis enfin :

Dédicace a Diabethis l'homme de ma vie que le destin ne me laisse pas revoir...

Dédicace à Emma qui va casser cette année en deux perso je continue de croire en toi

Dédicace a TOUT le tutorat de l'année dernière, à mes vieilles de pharmaco et même aux tut de plus horribles matières qui ont tout fait pour qu'on réussisse quand même et sans qui perso je ne l'aurais pas fait

Dédicace ducoup à tout le tutorat, les tuteurs tutrices de cette année qui sont des gens incroyables

Dédicace à la pharma de Marseille désolé pour ceux qui resteront sur Nice vous ratez quelque chose

Dédicace à victoria binôme par dépit mais ça suffira

Dédicace à mon retard, à mes errata (dédicé à Lisa je me suis bien endormi mais là après tous mes repas)

Dédicace enfin à mon chien et mon chat et surtout à ma famille qui assure et sans qui je ne serais rien

Dédicace à tous ceux qui aime la pharmaco et les cibles surtout

Courage a tous, c'est dans la tête ne vous laissez pas abattre c'est ultra remarquable de faire ce que vous faite et tant que vous n'abandonnez pas vous réussirez

Et une phrase qui tiendras toujours et m'as beaucoup aidé si vous trouvez l'année dur

« Ce n'est pas parce que les choses sont difficiles que nous n'osons pas. C'est parce que nous n'osons pas qu'elles sont difficiles. »

AUSSI n'hésitez pas si l'esthétique de mes fiches ne vous reviens pas à me le dire /me donné des conseils je vous avoue j'ai pas un talent naturel pour ça d'où ma galère a les sortir, je suis super ouvert aux critiques c'est vos fiches donc +++ et pour les cours qui change pas vous pouvez regarder, si les miennes vous plaisent pas, celles des années précédentes qui sont juste incroyables (ducoup pas celui là)

COURAGGE