

EVALUATION, PHARMACOVIGILANCE ET PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE

I. Nécessité d'évaluer les médicaments après leur commercialisation

La genèse du médicament

Sur toutes les molécules testées seules certaines vont être suffisamment intéressantes pour que des études soient réalisées : in vitro et in vivo chez l'animal ou l'homme

Au terme des études, de phase I (chez le patient), pour regarder les doses tolérées et l'innocuité du médicament en surveillant les risques et les effets induits, on étudie le risque potentiel du médicament. Ensuite les études de phase II pour contrôler l'efficacité et de phase III face à un médicament de référence ou placebo pour voir s'il fait aussi bien ou mieux.

→ Au terme de ces études le labo dépose un dossier auprès d'une agence pour obtenir l'AMM et être commercialisé.

→ A partir de là il va falloir le surveiller de près pour voir si les bénéfices et l'innocuité prévus sont présents, on va regarder des EI et certains risques qu'on découvre seulement en post AMM car la population des études est différente de la population générale : **La surveillance est INDISPENSABLE**

Procédure d'enregistrement pour obtenir l'AMM :

Purement nationale	le labo veut le commercialiser d'abord dans un seul pays où il dépose sa demande. L'autorité compétente qui le surveille est celle du pays → devoir d'information
Reconnaissance mutuelle	
Procédure décentralisée	

Procédure centralisée

l'AMM est donnée par la commission européenne et par le CHMP qui décide s'il peut donner cette AMM qui sera européenne.

→ A l'issue de cette phase le mdc est donc commercialisé, et se pose la question de son évaluation dans la population et dans « la vraie vie » différente des essais cliniques.

Pourquoi les essais cliniques sont-ils considérés comme insuffisants ?

- Raisons de coût et de durée de traitement
- Petits nombre de patient sélectionnés
 - Jeune
 - Sans autre pathologie
 - Pas d'enfant, pas de femme enceinte → beaucoup d'exclusion
- Les essais se font sur des temps courts alors que pathologie chronique étudiée

Mais dans la réalité le mdc sera utilisé par des patients polypathologiques et polymédiqués et donc : des risques d'interactions médicamenteuses.

Comparaison de l'utilisation des mdc avant et après AMM :

-Modalité d'observation dans

Avant l'AMM : utilisation / essais cliniques

- Faible nombre de patients
- Exclusion : sujets âgés, enfants, femmes enceintes
- Modalités d'administration : conditions optimales
- Durée brève même pour des maladies chroniques

Après l'AMM : utilisation dans la population

- Grand nombre de patients
- Utilisation large
- Modalités d'administration : selon les prescripteurs et les patients
- Durée variable, longue dans les maladies chroniques

des conditions optimales : patients très observant, ils vont être surveillés et pris à heure fixe.

→Après l'AMM : visite médicale pousse à la consommation→ grand nombre de patient traité.

→Utilisation large : à toute la population sauf contre-indication et femmes enceinte, mais les personnes âgées seront souvent traitées avec

II. Définition de la pharmacovigilance

→C'est l'ensemble des activités visant à détecter, évaluer et comprendre pour prévenir les effets indésirables des médicaments mis sur le marché donc **en post AMM**.

→Son but ultime est **d'améliorer le rapport bénéfice-risque de tous les médicaments commercialisés**.

→Cela peut arriver plus ou moins tard et concerne pas que les médicaments récemment mis sur le marché (si un vieux médicament interagit avec un nouveau mdc mis sur le marché).

→Elle peut conclure que pour certains médicaments il faut prendre des mesures préventives, ou de surveillance biologique

Le rapport bénéfice risque est intéressant :

- A l'échelle individuelle : A ce niveau on va chercher le meilleur rapport bénéfice-risque pour un patient donné et la pharmacovigilance va pouvoir aider. En fonction de son terrain, un patient donné aura sans doute des recommandations pour éviter une molécule en particulier. Donc le meilleur bénéfice-risque pour ce patient c'est celui qui va donner une efficacité pour un risque moindre à l'échelle du patient.
- A l'échelle populationnelle : c'est le sujet de la santé publique : il faut connaître son apport en matière de santé pub et est ce qu'il mérite de rester sur le marché : il faut se demander s'il présente un risque et si ses dangers ne l'emportent pas sur les bénéfices.

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

LA TEAM HAS DE L'AMBIANCE

III. Définitions des effets indésirables

Les EI : réaction nocives (=danger) non voulue et qui va se produire lors de la prise d'un médicament.

→L'effet bénéfique peut donc est suivi d'une complication suite à la prise d'un médicament cherchant à éliminer un problème existant.

→La définition s'est élargie au fil des années : même s'ils surviennent en cas de mésusage, d'abus, d'interactions, d'erreur médicamenteuse ou de surdosage ils sont surveillés par le pharmacovigilance et peuvent entraîner des mesures contraignantes vis-à-vis du médicament

Le surdosage : utilisation du médicament en quantité supérieure prévue par l'AMM qui définit les indications et les posologies maximales en tenant compte des caractéristiques du patient. Il peut être le **fait du patient ou du médecin** qui ne va pas bien adapter la posologie en fonction du patient.

Le mésusage : usage fait intentionnellement mais non conforme aux recommandations du RCP.

Abus médicamenteux : utilisation intentionnelle et excessive d'un médicament, avec souvent des réactions psychologiques ou physiques nocives. Ces effets vont être recherché par le patient qui apprécie les effets de ces médicaments et qui va en prendre de plus en plus.

L'erreur médicamenteuse : non intentionnelle de la part du professionnel de santé, un usage inappropriée et non conforme. Il peut se tromper dans le calcul des doses ou oublier une contre-indication.

LES TYPES D'EFFETS INDESIRABLES

Les EI peuvent être prévisible de type A : propriété pharmacologique connue d'une molécule qui entraîne l'effet indésirables

Mais le bénéfice/ risque reste favorable.

Des EI imprévisible de type B : non expliqué par les propriétés pharmacologiques connue d’une molécule. Ils sont en général immunoallergique.

Il faudra prendre des mesures à l’échelle individuelle en éliminant ce médicament des prescriptions et ceux susceptibles par réactions croisées de provoquer le même risque

EI indésirable grave (serious) : il faut les répertorier car ils sont graves pour les patients et il faut les analyser pour savoir si à l’échelle populationnelle il faut prendre des mesures vis-à-vis de ce mdc.

- Entraîne le décès
- Met en jeu le pronostic vital immédiat
- Entraîne une hospitalisation ou une prolongation d’hospitalisation = grave car le patient a été conduit à l’hôpital donc la pathologie est sévère et aussi en matière de coût pour la sécurité sociale.
- Entraîne une invalidité permanente
- Entraîne une malformation ou anomalie congénitale chez l’enfant lorsque le mdc est donné à la mère.

Effets inattendus : L’effet indésirable n’est pas spécifiquement défini comme tel dans le RCP, et le Vidal (la plupart des mdc y sont inscrit). L’effet n’est pas du tout indiqué ni au niveau des effets indésirables ni dans les précautions d’emploi donc c’est non conforme à ce qui est attendu d’après les essais cliniques et les évaluations réalisées

Exemples d’EI

Dermatologiques : souvent sur la peau, avec des éruptions cutané
Allergiques : le choc anaphylactique
Digestifs : nausées, diarrhée, constipations ou gastralgies, ulcères, hémorragies, hépatites
Rénaux : insuffisance rénale
Urinaire : trouble mictionnel, retention d’urine
Neurologiques ou psychiatrique : dose dépendant, somnolence, excitation, convulsion
Cardiaque : la tachycardie, bradycardie, des troubles du rythme, ou de l’HTA.
Métabolique : Hyper ou hypoglycémie
Endocrinologie

LA TEAM HAS DE L’AMBIANCE

Hématologie : dose dépendant, fréquent, allergique

Tératogène

IV. Organisation de la pharmacovigilance

1. Processus de notifications

- Ces déclarations seront ensuite transmises à l’ANSM via un réseau informatique sécurisé et cela entrainera une réflexion par le comité technique de pharmacovigilance si on a par exemple plusieurs effets du même type déclarés par les CRPV pour décider s’il faut déclencher une alerte et si le risque est avéré.
- Il faudra ensuite décider des mesures à prendre ou si on demande de nouvelles études épidémiologiques pour confirmer le risque.
- Le dossier peut ensuite passer en commission nationale de pharmacovigilance où des experts vont se réunir (de pharmacovigilance, de labo, représentant des patients, des médecins, des pharmaciens...) qui siègent pour décider des mesures à prendre.
- La décision est ensuite soumise au ministre de la santé qui suit le plus souvent les avis des commissions.
- Ces infos seront ensuite partagées via l’agence européenne du médicament et également avec l’OMS.

2. La fiche de déclaration

- Une partie est anonymisée
- Le poids du patient, car cela modifie les effets doses dépendant.
- Mais aussi l’âge, les patients âgés sont plus à risque.
- On indique ensuite le médicament suspect et les autres médicaments pris par le patient pour déceler une éventuelle interaction.
- Des cases à cocher pour signaler l’évolution suite à l’arrêt du médicament ou sa ré administration.
- Date de début, date de fin, la gravité, l’évolution.
- Et un endroit pour décrire librement l’effet indésirable et notifier les antécédents du patient qui seront plus ou moins intéressants.

→ En France la déclaration des effets indésirables suspecté est OBLIGATOIRE pour les prescripteurs et les pharmaciens (sages-femmes, médecin, chirurgien-dentiste)

→ Même s'ils ne sont pas surs, tant qu'il y a suspicion il doit être déclaré.

→ Pour les autres professionnels, les associations de patients ou les patients ils PEUVENT le faire mais ce n'est pas une obligation.

→ Les effets indésirables peuvent être transmis directement au laboratoire qui est lui aussi obligé d'avoir à sa disposition un système de pharmacovigilance. Il devra alors transmettre la déclaration à l'ANSM.

3. Intérêt et limite de la déclaration spontanée.

INTERETS	LIMITES
✓ Concerne tous les médicaments	• Basée sur le volontariat
✓ Faible coût	• Sous notification
✓ Transmission centralisée	• Ne permet pas de calcul de fréquence

➡ Notification sollicitée par interrogations ou visites

→ Pour améliorer ce système les CRPS sollicitent les professionnels de santé en leur demandant s'ils ont eu récemment des EI, on leur rappelle que l'on attend leurs notifications, on réalise des visites dans les hôpitaux pour les aider et leur rappeler leur tâche.

4. Les CRPV

- En général il y a 1 centre / régions avec quelques exceptions comme la région PACA,
- Et 1 centre / CHU sauf à Paris qui possède 6 centres fédérés et Fort de France dépend de Bordeaux qui gère tout ce qui n'est pas sur le territoire national propre.

On peut : Notifier un effet indésirable

- Obtenir une information
- Recevoir le bulletin d'information

Leurs missions :

LA TEAM HAS DE L'AMBIANCE

- Recueillir les notifications d'effets indésirables.
- De les valider, vérifier que la déclaration est pertinente et ne pas hésiter à rappeler s'il manque des choses ou s'il y a des discordances et évaluer le rôle du médicament dans l'évènement indésirable. On recherche s'il existe un lien ☹ via l'imputabilité

🚗 L'imputabilité

Calculer par les CRPV à partir de 3 éléments :

- Le malade
- Le médicament
- Et les effets indésirables constatés

La méthode française se base sur 3 notes de départ :

- Une note chronologique
- Une note séméiologique
- Une note bibliographique

→ Informatise les déclarations de manière anonymisées

→ Transmission à l'ANSM qui centralise les déclarations.

→ Centre d'information sur les médicaments : pour les prescripteurs et les professionnels de santé. Ils ont une permanence téléphonique (à Nice 9h-18h du lundi au samedi et jours ouvrables), et ils éditent un bulletin de pharmacovigilance distribué par voie informatique à tous leurs correspondants

→ Mission d'expertise et de conseil : au niveau régional auprès des établissements de santé du territoire, participation à des réunions sur le médicament pour déterminer les bénéfices/risque. Au niveau national être expert au niveau de l'ANSM et prendre en charge certains dossiers lors d'alerte et faire une analyse approfondie pour prendre des décisions.

→ Contribuer au progrès scientifique : publications, améliorer la méthodologie de la pharmacovigilance. Et ensuite toutes ces notifications arrivent à l'ANSM.

5. L'ANSM

Cette agence s'appelle ainsi depuis le **1er mai 2012** suite au scandale de médiateur, l'AFFSAPS est devenu l'ANSM qui a repris certaines missions avec quelques modifications.

Elle est responsable de la politique du médicament en France depuis 1998 et en lien avec l'agence européenne du médicament

Elle évalue le système de pharmacovigilance français.

Elle travaille au sein d'un comité technique de pharmacovigilance qui se réunit 1 fois par mois au sein de l'ANSM avec les directeurs des 31 CRPV pour travailler ce qu'il pourrait être des alertes, tour de table des cas marquant (nouveau cas qui n'est indiqué nulle part, est ce qu'il pourrait mériter une alerte)

La commission de suivi des effets bénéfiques/risques (anciennement la commission nationale) va évaluer les informations sur les effets indésirables sur les mdc et les produits de santé, elle donne son avis sur les mesures à prendre, propose des travaux complémentaires, obliger le labo à réaliser des études supplémentaires.

Réévaluation du bénéfice-risque : médicament à base d'hydroxyzine qui est l'Atarax, c'est un vieux médicament mais on s'est rendu compte qu'il pouvait provoquer des troubles du rythme, par allongement de l'espace QT et risque de mort subite.

Les mesures de l'ANSM :

La suspension d'AMM, ce n'est pas le plus fréquent mais c'est ce qui est le plus médiatisé

Informations complémentaires données par communiqué de presse, par lettre d'info aux prescripteurs, l'ANSM relit la lettre adressée aux prescripteurs par les labos, et très souvent modifier les RCP en ajoutant des EI, des précautions d'emploi ou des interactions pour mieux utiliser les médicaments.

6. A l'échelle européenne

L'agence européenne est basée à Londres et a été fondée en 1995, les représentants proviennent des états membres et elle dispose d'un comité des médicaments à usage humain = CHMP (Committee for medicinal products for human use).

C'est un comité de travail qu'ils appellent le Pharmacovigilance Working Party

LA TEAM HAS DE L'AMBIANCE

Elle possède aussi un Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance = (PRAC) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, qui va évaluer en permanence le risque des médicaments et en informer le HMP pour diffuser ses informations.

La base de données européenne Eudravigilance, qui regroupe les effets graves notifiés par les états membres.

Médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire :

Ils sont reconnaissables par un triangle noir apposé sur la boîte ou sur la notice, pour informer prescripteurs et patients que ces mdc font l'objet de surveillances renforcées. C'est utilisé dans certains cas quand la substance active est nouvelle, qu'elle est issue de biotechnologie ou que l'AMM a été donnée au laboratoire sous conditions de faire des études complémentaires.

Rôle de la pharmacovigilance européenne :

Elle centralise tous les travaux des agences nationales

Identifie et communique rapidement les problèmes de pharmacovigilance

Coopère dans l'évaluation des risques liés à la prise d'un médicament.

Elle prend des mesures pour répondre à un problème donné

Les mesures se prennent maintenant à l'échelle européenne.

Dès qu'un médicament est commercialisé dans au moins deux pays de l'UE les mesures seront prises par l'Europe et fera intervenir un comité d'arbitrage pour statuer sur les mesures à prendre : pouvoir décisionnel

Centralise toutes les informations de pharmacov, même quand il n'est commercialisé que dans un seul état il y a obligation de prévenir tous les états membres.

Ⓢ

- 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% de ces effets médicamenteux sont jugés évitable par un bon suivi des patients et en respectant bien les données du RCP et de se tenir informé pour éviter les interactions ou les surdosages.

LA PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

→ C'est une étape indispensable pour prendre des mesures populationnelles à une grande échelle et savoir :

- Si le médicament est réellement efficace ?
- Est-ce qu'il ne produit pas trop d'EI ?
- Est-ce que le médicament est bien utilisé ? (Non prescrit hors AMM, ou mal utilisé par les patients.)

Epidémiologie = science qui porte sur l'étude de la santé des populations.

Donc en ajoutant les deux cela nous donne la pharmacoépidémiologie = science portant sur l'étude de l'effet des médicaments sur la santé des populations

I. Une science basée sur des preuves.

Après la pharmacologie fondamentale et clinique et après les essais cliniques comparatifs vient la pharmacoépidémiologie pour vérifier le bien-fondé dans la population générale et dans la vraie vie chez l'ensemble des patients et pas insu ...

II. Les objectifs

→ Identifier qui prescrit ou utilise tel médicament : le médicament a été développé pour être utilisé dans des indications particulières donc on veut vérifier si cela est respecté, si la posologie et la durée sont aussi respectées. Que le nombre de patients traités est bien celui prévu car cela a permis au laboratoire d'obtenir un certain prix (si population étroite alors un prix généreux/boîte a été décidé, mais si la population augmente il va devoir diminuer son prix)

→ Estimer la fréquence de la pathologie : grâce aux études

→ Estimer la fréquence des effets indésirables

Décrire : les caractéristiques des sujets traités qui forment la population rejointe

Estimer : l'efficacité des médicaments

La population rejointe

Au centre on a la population des essais cliniques : qui est la population cible restreinte qui n'a QUE la maladie traitée par le médicament, qui a un âge donné ... et où sont exclus les personnes âgées et les femmes enceintes par exemple.

La population traitée ou population rejointe : c'est la population qui utilise le médicament dans la vraie vie, donc les personnes âgées, polypathologiques, ou de patients qui prennent d'autres médicaments et qui sont à risque d'interactions...

Et enfin tous les malades qui pourraient bénéficier du médicament : mais qui ne seront pas forcément tous traités.

III. Etudier l'utilisation du médicament.

On va réaliser des études quantitatives pour savoir combien ont été donnés de médicaments sur une période donnée, si les durées sont respectées, la posologie. Des études aussi qualitatives de conformité des pratiques par rapport aux recommandations, si le bon usage est respecté.

On utilise certains paramètres comme les caractéristiques des patients, du prescripteur (jeune ou âgé). Et vérifier qu'il n'y a pas de mésusage de ce médicament.

Comment travaille-t-on ?

Pour connaître l'exposition ?

- On a le malade : on reviens vers lui pour savoir s'il a bien son médicament à la bonne posologie et à la bonne durée. On peut demander des retours de boîtes pour vérifier combien de médicaments il reste et savoir s'il a respecté le traitement. On peut faire des prélèvements plasmatiques pour savoir s'il le prend à la bonne heure ect..

- Etude des dossiers médicaux : Permet de savoir sur quel type de patient le médicament a été donné. Dépend de la qualité du dossier et de l'adhérence du patient.

- Utiliser des bases de données de remboursement et de prescription et de la sécurité sociale : il faut aussi visiter les armoires de pharmacies des patients pour s'apercevoir que des boîtes spayées par la sécu n'ont jamais été ouvertes.

Interrogatoire du malade :

→ On peut l'interroger de façon spontanée ou dirigée et cela nous donnera des résultats différents :

→ L'interrogatoire doit donc être ciblé et dirigé ! (On précise l'indication, ou la voie d'administration, les horaires, ou encore montrer des listes ou des photos comme en Angleterre pour essayer de retrouver les mdc pris)

→ On remarque souvent des discordances entre le nombre de médicaments déclaré et celui retrouvé lorsque l'on cherche un peu plus loin.

Ce nombre peut varier selon le sexe.

Les prélèvements

On eut vérifié avec les prélèvements et on s'aperçoit souvent que même après un interrogatoire bien dirigé on aura encore des discordances entre ce que l'on trouve et ce qui a été déclaré (17.4%).

IV. Etude de l'effectivité des médicaments

Cette information est nécessaire pour prendre une décision éclairée et savoir si le médicament est aussi efficace dans la population qu'il l'était sur papier après les études de phase 3.

- Il faut comparer l'effectivité des médicaments actifs dans la même pathologie

- Les données seront généralisables à la population des utilisateurs.

LA TEAM HAS DE L'AMBIANCE

- Les données doivent permettre d'éliminer les problèmes de sécurité majeure

- Elles seront demandées par les autorités (de tutelle, d'assurance maladie, les industriels) pour savoir si

Il va falloir passer par des études pharmacoépidémiologiques.

Les études de prévalence

Etude visant à mesurer la fréquence d'une caractéristique dans une population donnée et à un moment donné.

Une étude avait été réalisée dans le centre de

Mesure du risque relatif : comparaison d'incidence (fréquence e survenu d'EI) entre la cohorte exposée et celle non exposée.

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

→ Permet de mesurer le sur-risque d'événement indésirable et de déduire qu'il est en rapport avec l'exposition. Si le risque est de 2 ça veut dire que pour un risque thrombotique, j'ai 2x plus de risque de voir des thromboses survenir chez un patient exposé que chez les non exposés.

Etude de cas témoins

On réalise une étude rétrospective, on part de l'événement indésirable et on remonte dans le temps pour rechercher les expositions. Elle est très pratiquée car facile à réaliser et peu chère surtout pour les événements rares.

On pourra surveiller seulement 1 effet indésirable !

Mais on pourra retrouver plusieurs types d'expositions responsables.

- Les cas : ceux qui présentent l'événement indésirable

- Témoins : doivent être le plus proche possible de la population de cas pour éviter les biais.

On va ensuite les interroger ou rechercher dans leur dossier médical leur exposition médicamenteuse.

On va essayer d'estimer l'OR ou rapport de cote qui estime l'association entre l'évènement et l'exposition.

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

Si $OR = 1.5$ on estimera que l'exposition multiplie à peu près par 1.5 le risque de présenter l'EI.

V. Intérêts

- Le suivi post AMM peut conduire à arrêter un traitement même s'il était sur le marché depuis longtemps (médiator).
- Permet aussi d'actualiser les EI dans les RCP ou le Vidal
- Permet d'actualiser les modalités d'administrations : ex du primperan qu'il faut administrer toute les 6h minimum pour ne pas voir apparaître de syndrome extrapyramidal en cas de surdosage et de le contre indiquer chez les enfants.
- La surveillance spécifique : permet de proposer, lors d'un risque hépatique trop important, une mise sur le marché mais au prix d'une surveillance régulière des constantes hépatiques.

VI. Pharmaco-économie

→ Analyse comparative des coûts et des conséquences de stratégies thérapeutiques alternatives (connaître le prix et l'effet de chaque stratégie pour pouvoir choisir au mieux)

→ Efficacité ≠ efficience (en vie réelle)

→ Obtenir les meilleurs résultats au meilleur prix ! C'est très important actuellement avec l'explosion du budget de la sécurité sociale suite à l'apparition de traitement qui font augmenter les dépenses de santé car ils sont capables de guérir définitivement une pathologie.

→ Hausse continue des dépenses de santé

CONCLUSION

Les essais sont indispensables AVANT AMM, en POST AMM dans conditions normales d'emploi les évaluations font souvent appel à d'autres stratégies

LA TEAM HAS DE L'AMBIANCE

comme la pharmacoépidémiologie mais il ne faut pas oublier que ces deux approches sont complémentaires. La notification spontanée est une méthode reconnue pour surveiller les EI et générer des alertes. Ensuite il faudra les compléter par des études pharmacoépidémiologiques. Les études pharmacoépidémiologiques 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.

