

Évaluation des médicaments commercialisés

partie 1: Introduction et pharmacovigilance

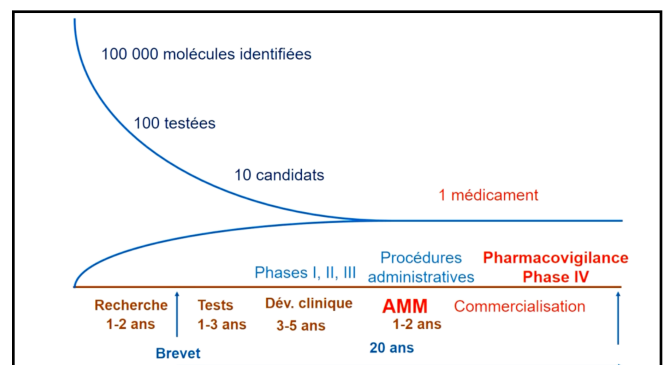
Le cours du Pr Rocher sur l'Évaluation des médicaments est long, je l'ai divisé en 3 parties pour essayer de faciliter vos révisions :

- 1- Introduction et Pharmacovigilance
- 2- Iatrogénèse
- 3- Pharmaco - épidémiologie

INTRODUCTION : LA NÉCESSITÉ D'ÉVALUER LES MÉDICAMENTS APRÈS LEUR COMMERCIALISATION

A) Généralité : la genèse d'un médicament

- La genèse d'un médicament commence par le **screen** de **centaines de milliers de molécules** candidates que l'on teste ensuite.
- On retient alors une **centaine** de molécules qui rentrent dans les **recherches pré-cliniques**.
- Après ces recherches, il y a encore une fois un élagage pour qu'il ne reste que **quelques molécules** puis **qu'une seule** qui entrera alors dans les **tests cliniques** avec la phase 1, la phase 2 et la phase 3 chez **l'homme**.



- Le développement clinique permet de monter le **dossier d'AMM** qui sera déposé à l'**ANSM** ou à l'**EMA** :

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

- Procédure de **reconnaissance mutuelle**

- Procédure **centralisé** (+ fréquent)

- Procédure **décentralisé**



- Une fois que l'AMM est donnée, le produit passe devant d'autre commission permettant d'établir son **remboursement** (ou non).
- Le produit est ensuite **commercialisé**, c'est le début de la **phase 4 du développement clinique**. C'est la phase de **pharmacovigilance**, c'est à dire que l'on étudie le médicament en condition réelle d'utilisation.
- En général, la genèse du médicament (screen → AMM) se fait en une **vingtaine d'année** (exceptions pour les génériques et similaires)

B) L'évaluation des médicaments commercialisés

L'évaluation des médicaments se fait à **toutes les étapes** :

- Après les **études pré-clinique** (sur cellules, animaux)
- Après les **essais cliniques** (sur l'homme)
- Après **l'AMM** (sur la population général)

C) Les conditions d'utilisations des médicaments avant et après AMM

Avant l'AMM Utilisation dans les <u>essais clinique</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 répondre à l'<u>indication recherchée</u> (diabète, hypertension artérielle ...) - Exclusion : sujets <u>âgés</u>, <u>enfants</u> (sauf si étude spécifique qui est faite sur la pédiatrie), femmes <u>enceintes</u>, <u>certaines 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 = <u>population générale</u> - Utilisation plus large - Administration selon les prescripteurs et les patients - Durée variable, longue dans les maladies chroniques

D) Insuffisances des essais cliniques

Les **essais cliniques sont insuffisants** pour **bien évaluer** le médicament :

1. Les indications sont restreintes (précises et définies)
2. Le nombre de patient est trop faibles

= L'utilisation dans la population générale après AMM permet d'agrandir l'exposition et donc d'explorer ce que donne le médicament sur une population qui n'a pas été explorée pendant les essais cliniques et peut-être de découvrir des effets secondaires qui n'étaient pas décrits et qui sont inattendus.

3. Les sujets très jeunes, âgés et les femmes enceintes y sont exclus

= En théorie, le médicament est fait pour être utilisé dans la même population que celle des essais cliniques, mais en pratique ce n'est pas le cas : il est bien évidemment utilisé dans la population ciblée mais il va être aussi utilisé par exemple chez une femme qui ne sait pas qu'elle est enceinte. Ou encore un médecin va vouloir l'essayer chez un enfant ou chez un patient qui a

une insuffisance rénale parce qu'il n'a pas d'autres options thérapeutiques et on ne sait pas ce que ça donne.

4. Les polyopathologiques et polymédicamentés y sont exclues

= Le médicament peut également être administré avec d'autres médicaments, et donc causer de potentiels interactions médicamenteuses.

5. Le traitement se fait sur une 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 3mois/ 6 mois/ 1 an. on ne sait pas ce que peut donner l'exposition pendant 10, 20, 30 ans

- 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 :

Le Drame du Thalidomide :

- C'est un **sédatif** commercialisé en 1956, utilisé comme **anti-nauséeux/antimimétique** et contre les **troubles du sommeil** chez la **femme enceinte** en Allemagne de l'Ouest
- Chez **50 mères** ayant été exposées à la **thalidomide** pendant la grossesse, on retrouve des cas de **phocomélie**
- Les études de tératogénèse avaient été conduites chez **une seule espèce animale** (le rat), **insensible à la thalidomide**. Le médicament a été **retiré du marché** mondial en 1961
- On estime **4 000 à 6 000 cas mondiaux** avec **40% de létalité**.
- Ce drame a démontré la **nécessité d'une évaluation des médicaments après l'AMM**. C'est pour cela que dans les **années 1970**, l'**OMS** met en place un **système de surveillances des effets indésirables après l'AMM**, c'est la **pharmacovigilance**
- Au niveau **régional**, un **CRPV** a été créé en **1983 à Nice**



5) Les vigilances sanitaires

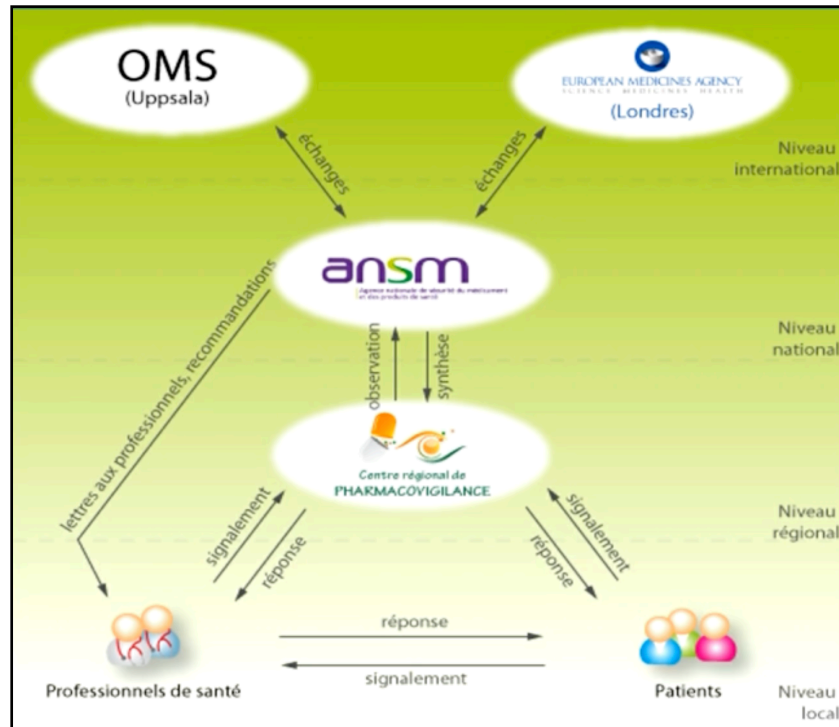
- Il y a au moins **18 vigilances** sanitaires au total (pharmacovigilance, hémovigilance, matéiovigilance, addictovigilance, cosmétovigilance, etc.).
- Ces dernières sont définies sur le portail des signalements de la DGS (https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil), il en existe en tout une trentaine

6) Réforme des vigilances : stratégie nationale de santé

- 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

I : LA PHARMACOVIGILANCE

La **Pharmacovigilance** a une **organisation régionale, nationale et internationale** et est **centralisée** au niveau des agences du médicament



En France la **déclaration de pharmacovigilance** est basée sur la **notification**

A) 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

Cette notification est réglementaire

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)

→ Elle **obligatoire** pour les **médecins**, les **chirurgiens-dentistes**, les **sages-femmes** et les **pharmaciens**

La notification est obligatoire, mais il n'y a pas de sanction.

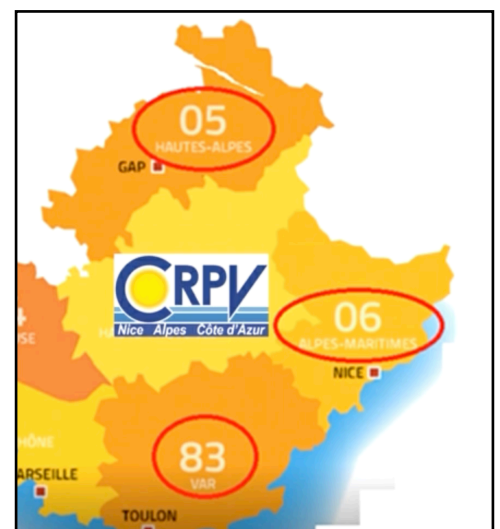
- Les **autres professionnels de santé** (kiné, aide-soignante, orthophoniste, etc.), les **patients**, les **associations agréées de patients** et les **avocats peuvent signaler** tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit dont ils ont la connaissance (ce n'est pas obligatoire pour eux)
- Pour notifier :
 - Il faut remplir un formulaire en ligne (ou par appel, mail, etc.) trouvable sur le portail de la DGS ou sur le site de l'ANSM, des CRPV, des ordres, etc.
 - Elle doit **comporter au minimum** :
 1. Un **notificateur/déclarant**
 2. Un **patient identifiable**
 3. Un **médicament suspect**
 4. Un **effet indésirable**
- Tout est entièrement anonymisé (pas de nom du patient ou du médecin) au niveau des agences
- En France, **74% des notifications proviennent des médecins**

Intérêt	Limites
<ul style="list-style-type: none"> - Concerne tout les médicaments - Faible coût - Transmission centralisé 	<ul style="list-style-type: none"> - Basé sur le volontariat - Sous notification (que 5% des EI totaux) - Ne permet pas de calcul de fréquence - Pas de mesure de sanction si la notification n'est pas faite

- La notification spontanée est complétée par la **notification sollicitée** qui se fait par **interrogation systématique** des **professionnels de santé** ou en allant **visiter les cliniques et hôpitaux**

2) Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

- Il existe **31 CRPV** (il en existe un dans chaque CHU) (dont celui de Nice basé au CHU)
- Ces CRPV possèdent **4 missions** :
 1. La **gestion des notifications d'effets indésirables**
 2. **L'information sur le bon usage** des médicaments et **réponse aux demandes de renseignements**
 3. Les **expertises médicamenteuses**
 4. La **contribution aux progrès scientifiques**



1- La gestion des notification d'effets indésirables

- Les laboratoires pharmaceutiques ont pour **obligation la notification** des effets indésirables en France, leur **déclaration est faite directement à l'ANSM**
- Les effets indésirables sont parfois transmis au laboratoire pharmaceutique propriétaire du médicament

- Le **CRPV** :
 - **Recueil** les informations sur l'effet indésirable
 - **Valide** en vérifiant si les infos sont complètes et pertinentes
 - **Évalue** la relation de cause à effet
 - **Saisis la BNPV** (banque nationale de pharmacovigilance) et **transmets le tout à l'ANSM**

- **L'évaluation** et la **validation** d'un effet indésirable se font grâce au **critère d'imputabilité** :
 - C'est l'évaluation de la **relation causale** entre la **prise d'un médicament** et la **survenue de l'effet indésirable rapporté**
 - Dépend de **3 critères** :
 - chronologique
 - sémiologique
 - bibliographique

Chronologique	Sémiologique	Bibliographique
<p>Le délai de survenue de l'effet est-il compatible avec la prise de médicament ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai d'apparition - Déchallenge - Rechallenge <p>= imputabilité <u>intrinsèque</u></p>	<p>La clinique/biologie sont elle en faveur du rôle de médicament , Quels sont les arguments pharmacologiques?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autres explications (ex : infection bactérienne ou virale) - Facteurs favorisants (réactions au site d'application , examen biologique, etc.) <p>= imputabilité <u>intrinsèque</u></p>	<p>L'effet a t'il déjà été décrit ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effet attendu (RCP, base de données) - Effet inattendu (très peu/ pas décrit dans la littérature) <p>= imputabilité <u>extrinsèque</u></p>

Ex : amoxicilline (clamoxy)

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

Par exemple si on diminue la posologie, l'effet diminue (morphine et dépression respiratoire)

2- Information sur les médicaments et leur bon usage

- Pour les **médecins prescripteurs**, les **autres professionnels de santé**, les **patients**
- Par **permanence téléphonique** (CRPV Nice, 9h-18H, les jours ouvrables)
- Par **mail**, courrier, fax, passage dans les services
- Par **publication de bulletin d'information**

3- Expertise et conseil

- Au niveau **régional** auprès des établissements de santé du territoire d'intervention
- Au niveau **national** auprès de l'ANSM
- Au niveau **international** auprès de l'EMA et l'OMS

4- Contribution au progrès scientifique

Les CRPV publient régulièrement des travaux de recherche autour de la pharmacologie, des effets indésirables médicamenteux et du bon usage du médicament

3) L'agence national de sécurité du médicament et des produit de santé (ANSM)

- 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** en **2012** suite à **l'affaire Médiator** (1er mai 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

1- Missions de l'ANSM

- 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 bénéfique / 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**

2- Champs de compétences

Les médicaments :

- médicaments à visée thérapeutique, diagnostique, préventive (avant/après AMM)
- Stupéfiants/psychotropes
- Vaccins
- Homéopathies, médicaments et préparations à base de plantes
- Préparations officinales, magistrales et hospitalières
- Dérivés du sang
- Matières premières nécessaires à l'élaboration du médicament

Les dispositifs médicaux :

- thérapeutiques (stent)
- Diagnostic et diagnostique in vitro
- Plateaux techniques
- Logiciels médicaux

Produits biologiques :

- Produits sanguin labiles
- Thérapies cellulaires et géniques
- Organes, tissus, cellules (utilisées à des fins thérapeutiques), la biothérapie
- Micro-organismes et toxines (transplantation fécale)
- Lait maternel collecté, qualifié, préparé et conservé dans un lactarium

Produit cosmétique et tatouage

3- Les 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

4- Les mesures de l'ANSM

- **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.

5- 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

4) La Pharmacovigilance européenne

La pharmacovigilance européenne fonctionne comme la pharmacovigilance national (ANSM) mais appliqué 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)
- L'EMA est composé de **comités** dans lesquels il y a une **représentation de tous les états membres** (par exemple, Pr Drici est le représentant français au sein de la PRAC => le comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance)

- **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 ...
- **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`

Médicament faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire (européenne) :

- 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
- ≈ 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