

Pharmacovigilance : surveillance de la sécurité des médicaments

Introduction

La pharmacovigilance (PV) est l'activité qui consiste à surveiller les résultats préjudiciables ou « événements indésirables » résultant de l'utilisation des médicaments. De façon plus formelle, la pharmacovigilance se définit par la « science et la pratique consistant à détecter, évaluer, expliquer et prévenir les effets indésirables ou tout autre problème liés aux médicaments. » L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini un Programme de pharmacovigilance internationale suite à la tragédie liée au thalidomide révélée en 1961. Ce drame a marqué le début de la pharmacovigilance internationale.

Le laboratoire pharmaceutique ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament, appelé titulaire de l'AMM, a l'obligation légale de recueillir continuellement des données sur ce médicament et d'en assurer la pharmacovigilance. Les données doivent être transmises aux autorités dans les délais impartis et tout nouveau problème remettant en question le rapport bénéfice/risque doit être immédiatement porté à leur attention. Si elles le jugent nécessaires, les autorités peuvent exiger des recherches complémentaires, y compris des études formelles. La mise à jour des données sur les médicaments et la mise en œuvre d'autres mesures de sécurité font l'objet de procédures réglementaires.

Notions élémentaires de pharmacovigilance : objectifs et champ d'application

Les activités de pharmacovigilance ont les objectifs suivants :

- améliorer les soins et la sécurité des patients en lien avec l'utilisation des médicaments et tout acte médical ;
- améliorer la santé et la sécurité publiques en lien avec l'utilisation des médicaments ;
- contribuer à l'évaluation du bénéfice, du préjudice, de l'efficacité et du risque des médicaments **et**
- favoriser la compréhension, l'éducation et la formation clinique en matière de pharmacovigilance.

Le champ d'application des activités de pharmacovigilance couvre les produits suivants :

- Petites molécules, produits médicaux habituellement produits par synthèse chimique
- Médicaments à base de plantes et compléments alimentaires
- Médicaments traditionnels et traitements complémentaires
- Médicaments dérivés du sang
- Médicaments biologiques (médicaments d'origine biologique ou produits à partir de cellules vivantes, comme les antigènes ou les vaccins)
- Dispositifs médicaux
- Produits médicaux de qualité inférieure et médicaments contrefaits

Rapport bénéfice/risque

Les médicaments peuvent avoir des effets nocifs non

intentionnels sur l'organisme. Ces effets, appelés effets secondaires ou réactions indésirables, constituent les risques des médicaments (voir le paragraphe « Événements indésirables » ci-dessous). Avant qu'un nouveau médicament n'obtienne une AMM, il est soumis à des tests ; les données obtenues permettent de conclure que ses bénéfices l'emportent sur ses risques (étape pré-AMM). Cependant, une fois que le médicament a reçu une AMM (contexte post-AMM), il est utilisé dans des environnements de soins normaux chez de nombreux patients qui peuvent être différents des populations qui avaient été sélectionnées selon certains critères précis pour les études, tels que l'âge ou les maladies concomitantes. En outre, des effets secondaires rares sont parfois mis en évidence uniquement dans le cadre d'une utilisation prolongée ; ce qui est impossible dans des essais cliniques dont la durée est limitée. Il est par conséquent important d'identifier au plus tôt tout risque nouveau ou évolutif d'un médicament, afin de prendre les mesures nécessaires pour minimiser les risques et améliorer la sécurité et l'efficacité d'utilisation de ce médicament.

Événements indésirables

Un événement indésirable (EI) est une manifestation médicale nuisible ou nocive observée chez un patient qui reçoit un médicament, que l'EI soit jugé ou non comme étant lié à l'utilisation de ce produit. Il n'y a pas obligatoirement de relation de causalité entre un EI et le traitement. Voici des exemples d'EI :

- Interactions suspectées avec d'autres médicaments (interactions médicamenteuses)
- Usage abusif de médicaments ou de produits chimiques
- Erreurs médicamenteuses (notamment prise d'une quantité trop importante de médicament)
- Plaintes techniques relatives au produit
- Événements résultant d'un surdosage

- Absence d'effet théorique du médicament
- Aggravation de la maladie après utilisation d'un produit
- Malformations congénitales et autres événements après utilisation du produit pendant la grossesse.

Un événement indésirable grave (EIG) peut entraîner :

- La mort
- Un événement pouvant immédiatement être fatal
- Une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation
- Un handicap majeur ou persistant
- Une malformation ou une anomalie congénitale
- Une manifestation médicale grave pouvant mettre le patient en danger ou exiger une ou plusieurs interventions visant à prévenir les conséquences ci-dessus

Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR)

Les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) sont des documents visant à fournir une évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament. Les PSUR doivent être soumis par les titulaires d'AMM à des dates définies pendant la phase post-AMM. Un PSUR est une analyse complète, concise et critique du rapport bénéfice/risque d'un produit médicamenteux, tenant compte de toute information nouvelle ou émergente dans le contexte des données cumulées au niveau mondial sur le médicament. L'Agence européenne des médicaments (EMA) établit et tient à jour la liste des dates de référence pour l'Union européenne (liste EURD) et des fréquences de soumission des PSUR pour les substances actives contenues dans les médicaments utilisés dans l'UE. L'EMA effectue une évaluation unique des PSUR relatifs aux médicaments contenant la même substance active ou la même combinaison de substances actives.

Rapports actualisés de pharmacovigilance pour les produits en développement (DSUR)

Le rapport actualisé de pharmacovigilance pour les produits en développement (DSUR) est destiné à devenir le modèle standard commun de rapport périodique sur les médicaments en développement (y compris les médicaments déjà commercialisés qui font l'objet d'études complémentaires). L'objectif principal des DSUR est de présenter annuellement une revue et une évaluation complètes des données d'études pertinentes recueillies pendant la période définie, démontrant aux agences réglementaires que les promoteurs s'acquittent dûment de leurs tâches de surveillance et d'évaluation du profil de sécurité évolutif des médicaments expérimentaux. Il est également important d'informer les agences réglementaires et autres parties intéressées (notamment les comités d'éthique) des résultats de telles analyses et des actions proposées ou entreprises face aux problèmes de sécurité.

Études d'efficacité post-AMM (PAES)

La pharmacovigilance se focalise sur la sécurité du médicament, mais toute nouvelle information reçue ou tout nouveau signal de pharmacovigilance détecté peut avoir un impact potentiel sur l'évaluation globale du produit, et plus particulièrement sur son rapport bénéfice/risque. Selon les comptes rendus sur la nouvelle législation en matière de pharmacovigilance, les études d'efficacité post-AMM (PAES) et les études de sécurité post-AMM (PASS) peuvent viser à recueillir des données permettant d'évaluer l'efficacité ou la sécurité des médicaments à usage humain dans la pratique médicale quotidienne.

Des PAES peuvent être exigées si, à la date de l'AMM initiale, des problèmes concernant certains aspects de l'efficacité du

médicament sont identifiés et ne peuvent être résolus qu'après la commercialisation du médicament. Des PAES peuvent également être exigées si l'évolution des connaissances sur la maladie ou la méthodologie clinique indique que certaines évaluations antérieures de l'efficacité doivent être profondément révisées. Les PAES sont censées fournir aux autorités compétentes et au titulaire de l'AMM des informations permettant soit de compléter les preuves initiales, soit de vérifier si l'AMM doit être maintenue telle quelle ou modifiée, voire supprimée en fonction des nouvelles données résultant de l'étude.

Études de sécurité post-AMM (PASS)

Une étude de sécurité post-AMM (PASS) est une étude menée sur un médicament autorisé afin d'identifier, de caractériser ou de quantifier un risque, de confirmer le profil de sécurité du médicament ou de mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques. Une étude PASS peut être entreprise, gérée ou financée par le titulaire d'une AMM à sa propre initiative ou sur demande d'une autorité compétente.

Audiences publiques

Une audience publique est une réunion pendant laquelle le public est invité à donner son avis, sur la base de questions prédéfinies, sur les problèmes de sécurité d'un médicament, d'une substance pharmacologique ou d'une catégorie thérapeutique, tout en tenant compte des effets thérapeutiques de ces produits.

Les audiences publiques permettent au PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), comité de l'EMA responsable de l'évaluation et de la surveillance des problèmes de sécurité des médicaments à usage humain, d'entendre l'avis du public et de le prendre en compte pour se forger une opinion. Cela s'applique particulièrement lorsque différentes options

d'actions réglementaires et d'activités de gestion des risques doivent être envisagées dans un contexte élargi de santé publique. Les audiences publiques peuvent faire intervenir divers éléments supplémentaires dans le débat.

L'objectif principal d'une audience publique est d'entendre les avis sur l'acceptabilité des risques associés au médicament/à la substance pharmacologique/à la classe de médicament concerné, en particulier par rapport à ses effets thérapeutiques et à toute autre option thérapeutique existante. Les audiences publiques visent également à recueillir des suggestions et des recommandations sur la faisabilité et l'acceptabilité des actions de gestion et de minimisation des risques.

Les audiences publiques sont ouvertes à tout public. Le PRAC peut inviter de façon proactive des représentants de patients, des consommateurs, des professionnels de santé ou des chercheurs ayant une expertise spécifique en lien avec le ou les médicaments concernés. Les audiences publiques donnent également l'opportunité au titulaire de l'AMM de présenter son point de vue aux personnes présentes.

Ressources complémentaires

- Organisation mondiale de la Santé (2002). *L'importance de la pharmacovigilance : surveillance de la sécurité des médicaments. [en anglais]* Genève : Organisation mondiale de la Santé. Consulté le 14 septembre 2015 sur le [site https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493](https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493)

Annexes

- Présentation de la pharmacovigilance : surveillance de la sécurité des médicaments

Size: 397,359 bytes, Format: .pptx

Présentation du champ d'application, des objectifs et de l'histoire de la pharmacovigilance

- Aspects de la pharmacovigilance : rapport actualisé de pharmacovigilance pour les produits en développement (Development Safety Update Reports, DSUR)

Size: 386,098 bytes, Format: .pptx

Informations sur la définition, les objectifs et le champ d'application des rapports actualisés de pharmacovigilance pour les produits en développement (DSUR).

- Aspects de la pharmacovigilance : Études d'efficacité post-AMM (PAES)

Size: 392,578 bytes, Format: .pptx

Informations complémentaires sur la définition, les objectifs et le champ d'application des études d'efficacité post-AMM (PAES).

- Aspects de la pharmacovigilance : audiences publiques

Size: 435,752 bytes, Format: .pptx

En savoir plus sur les objectifs et les processus décisionnels des audiences publiques, ainsi que sur les modalités de participation.