

Comment améliorer la sécurité du médicament ? Propositions du Leem

Annexe 1

**Autorisation
de mise sur le marché
d'un médicament**

Annexe 2

**La pharmacovigilance,
un domaine
très règlementé**

Annexe 3

**La nouvelle législation
communautaire relative
à la pharmacovigilance**

Annexe 4

**Organisation
de la pharmaco-
vigilance**

Annexe 5

**Rôles des entreprises
du médicament**

Annexe 6

**Place des patients
et des associations
de patients**

Annexe 7

**Les plans de gestions
des risques**

Annexe 8

**Les espoirs
de la recherche**

Annexe 9

**Les bases de données

Les études post-
autorisation**

Annexe 10

**Le bénéfice
des médicaments**

Annexe 11

**Le bon usage
du médicament
(BUM)**

Annexe 12

Pour en savoir plus

Autorisation de mise sur le marché d'un médicament

La genèse d'un médicament

Le développement par un laboratoire d'un médicament de la molécule jusqu'à la commercialisation du médicament nécessite dix à quinze ans de recherche pour explorer tous les champs d'investigation. Ces travaux, tests précliniques, essais cliniques et de développement industriel, sont strictement encadrés par la loi.

Les essais cliniques nécessitent une autorisation délivrée par l'ANSM, qui vérifie les lieux de leur réalisation, les modalités des tests de tolérance, effectués sur des sujets volontaires non malades, puis sur un nombre restreint de malades et sur des centaines de malades voire des milliers.

Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (gélules, comprimés, sirop...).

Évaluation et autorisation

Toutes ces informations vont constituer le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM), déposé par les entreprises. Car pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'Agence européenne des médicaments (EMA) dont le siège est à Londres, ou l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

En effet, il existe des procédures communautaires de demande d'AMM, utilisées lorsque le médicament est innovant ou destiné à plusieurs États membres de l'Union européenne.

Selon le type de procédure communautaire, c'est l'Agence européenne ou l'entreprise qui choisit respectivement l'État rapporteur ou l'État référent, l'ANSM étant, pour la France, le rapporteur auprès de l'Agence européenne. Les demandes de mise sur le marché, limitées au territoire national, sont examinées par l'ANSM, qui évalue le produit selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité.

Le nouveau produit devant présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés. Après l'évaluation scientifique, trois issues sont possibles : avis favorable, demande de complément d'information ou avis non favorable.

C'est le directeur général de l'ANSM qui prend la décision d'autoriser la mise sur le marché.

L'AMM est accompagnée :

- du résumé des caractéristiques du produit (RCP), destiné aux professionnels de santé, qui précise notamment la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique, les données cliniques... ;
- de la notice pour le patient qui présente les informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible du grand public.

L'AMM peut être suspendue ou retirée (article L.5121-9 et article R.5121-47 du CSP) à tout moment :

- lorsqu'il apparaît que les renseignements fournis à l'occasion de la demande d'AMM sont erronés ou n'ont pas été modifiés en fonction des méthodes scientifiques reconnues, que les conditions prévues par l'AMM ne sont pas ou ne sont plus remplies ;
- lorsque l'étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes ;
- lorsque les demandes fixées par l'AMM ne sont pas exécutées ;
- lorsque l'AMM doit être mise en conformité européenne.

Tout retrait, suspension et modification d'AMM, mais aussi tout refus de l'ANSM d'octroyer une AMM devront être rendus publics sans délai, par tous les moyens permettant une large diffusion auprès du public, des professionnels de santé et des établissements de santé, aux frais du titulaire.

Après l'AMM

Le médicament reste sous surveillance continue une fois commercialisé.

Ainsi, le rapport bénéfices/risques du produit est évalué en permanence pour prendre notamment la mesure des effets indésirables connus ou nouvellement identifiés.

En cas de risque pour la santé, un médicament peut se voir appliquer une décision de police sanitaire prenant la forme d'une restriction ou d'une modification des indications.

Le médicament peut également faire l'objet d'un retrait du marché. Depuis 2005, des plans de gestion des risques (PGR) sont mis en place et permettent de mieux connaître la sécurité d'emploi de certains médicaments, dès leur mise sur le marché, en les étudiant en situation réelle de consommation.

Le titulaire de l'AMM, à son initiative ou à la demande des autorités sanitaires, peut mettre en place des études destinées à identifier, caractériser, ou quantifier un risque relatif à la sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament, à mesurer l'efficacité des mesures de minimisation des risques ou des études destinées à évaluer l'efficacité de son médicament en pratique médicale courante. Ce sont les études post-autorisation : PASS (étude de sécurité) ou PAES (études d'efficacité).

Par ailleurs, de nouvelles indications thérapeutiques peuvent être explorées par l'industriel et déclencher ainsi une nouvelle demande d'AMM.

Enfin, après vingt ans de vie, le brevet du médicament expire. Il peut alors être copié et donner lieu à un médicament générique.

Après l'obtention de l'AMM, le titulaire de celle-ci peut choisir de commercialiser ou non tout ou partie des présentations du médicament. En cas de commercialisation, l'entreprise qui exploite le médicament doit communiquer sans délai les dates de commercialisation des présentations concernées.

Après l'AMM

L'ANSM

L'ANSM évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des médicaments. Elle assure également la surveillance des événements indésirables liés à leur utilisation. Elle exerce des activités de contrôle en laboratoire et conduit des inspections sur les sites de fabrication et de recherche. Enfin, elle mène des actions d'information auprès des professionnels de santé et du public pour améliorer le bon usage des produits de santé.

Le directeur général de l'ANSM prend les décisions au nom de l'État, signe les AMM, les ouvertures et fermetures des établissements, les retraits de produits...

C'est l'ANSM qui délivre les autorisations de mise sur le marché.

Les AMM sont régulièrement réévalués. Elles peuvent être modifiées, suspendues ou retirées par décision du directeur général de l'ANSM.

L'EMA et le CHMP

L'EMA est l'autorité de santé pour l'ensemble des procédures européennes d'évaluation des médicaments. Elle est implantée à Londres.

Le CHMP (committee for medical products of human use), s'appuie sur les moyens humains et les évaluations des agences nationales pour une évaluation collégiale des médicaments.

Les industriels

Ils procèdent au développement industriel des médicaments et constituent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, à partir notamment des études et essais qu'ils ont réalisés.

Constitution de dossier d'AMM

Pour chaque nouveau médicament, l'Agence examine la revendication thérapeutique, les propositions d'indications de traitement et les posologies recommandées.

Elle vérifie la qualité chimique, biologique ou microbiologique de la substance active et du produit fini et évalue les effets indésirables prévisibles liés à son utilisation et leur fréquence.

Pour apprécier l'ensemble de ces critères, il existe des procédures d'autorisation ou de déclarations auxquelles sont soumis médicaments et produits biologiques en fonction de leur nature ou de leur mode de distribution.

Autorisations de mise sur le marché en France

Contrairement aux idées reçues, la France n'est pas le champion du nombre de médicaments disponibles sur le marché

	Spécialités commercialisées	DCI commercialisées	Nombre d'AMM
France	10 496 ⁽¹⁾	1 357 ⁽²⁾	16 734 ^{*(1)}
Allemagne	10 180 ⁽⁴⁾	2 200 ⁽⁴⁾	74 546 ^{*(5)}
Royaume-Uni	4 963 ⁽⁶⁾	1 715 ⁽⁶⁾	**
Espagne	10 901 ⁽⁷⁾	2 180 ⁽⁷⁾	15 289 ^{*(7)}
Italie	13 531 ⁽⁸⁾	5 731 ⁽⁸⁾	***

* dont 631 AMM enregistrées en procédure centralisée

Sources

(1) Répertoire des spécialités Afssaps 13-01-2012

(2) VIDAL® 2011

(3) Community register of medicinal products for human use 13-01-2012

(4) Vfa Research-Based Pharmaceutical Companies 01-02-2012

(5) BfArM 01-02-2012

(6) The electronic Medicines Compendium (eMC) 07-02-2012

(7) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 02-02-2012

(8) Farmadati Italia 06-02-2012

** Données non disponibles

*** Données qui ne sont pas rendues publiques en Italie

La pharmacovigilance, un domaine très réglementé

En France, dès 1976

C'est à partir de 1976 que la pharmacovigilance française publique prend vraiment son essor en s'organisant et en se structurant

1976

Création officielle des centres de pharmacovigilance et d'une commission technique de pharmacovigilance

1979

Organisation de 15 premiers centres de pharmacovigilance

1982

Mise en place par décret de la Commission nationale de pharmacovigilance

1994

Publication des premières « Bonnes pratiques de pharmacovigilance » (actualisées en 2005)

Parallèlement, les entreprises du médicament se sont organisées

1988

Mise en œuvre des dispositions de la loi Huriet relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, qui ont permis, aux entreprises, de mieux informer les patients et de mieux évaluer la tolérance des médicaments tout au long de leur développement.

1995

Obligation faite aux entreprises de mettre en place un service de pharmacovigilance placé sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien, ce qui avait déjà été mis en œuvre dans de nombreuses entreprises.

2005

Obligation faite aux entreprises de mettre en place des plans de gestion des risques (PGR) pour tous les nouveaux médicaments.

2011

Obligation faite aux entreprises de mener des études post-AMM de sécurité ou d'efficacité.

En Europe, particulièrement depuis 2000

En 2000, La directive européenne n° 2000/38/CE a particulièrement insisté sur la sécurité des patients en introduisant dans le code communautaire relatif au médicament un chapitre complet consacré à la pharmacovigilance.

Le système de la pharmacovigilance et sa réglementation ont en permanence évolués.

Au fur et à mesure de l'accroissement des moyens humains, scientifiques et techniques mis à disposition de la surveillance du risque, se développe une problématique nouvelle, la gestion du risque et la prise de décision en santé publique.

2005 marque une étape importante en Europe, pour le suivi de la sécurité des médicaments, car apparaît le concept de « *Risk Management* » visant à mettre en place des plans de gestion des risques (PGR) appliqués à l'ensemble du cycle de vie du médicament, conçus dès les phases du développement et mis en place lors de la commercialisation. Cette gestion globale du risque qui concerne tous les acteurs de la chaîne du médicament correspond à une approche plus proactive et ciblée de la surveillance du risque.

En 2011-2012, la nouvelle législation européenne en matière de pharmacovigilance (voir annexe 3) va donner une base légale et harmoniser au niveau européen des pratiques qui pour beaucoup ont déjà été mises en œuvre en France. La création d'une nouvelle instance européenne : le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) va conduire à une centralisation du suivi des risques et des mesures prises, quel que soit l'impact du risque au niveau national. Il est également prévu de renforcer la base de données unique Eudravigilance et de donner plus de visibilité et de lisibilité à l'ensemble du système européen.

TEXTES EUROPÉENS

- Règlement (CE) n° 726-2004 du 31 mars 2004 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à utilisation vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.
- Règlement (CE) n° 1876-2004 modifiant l'annexe I du règlement (CE) n° 953-2003 visant à éviter le détournement vers certains pays de l'Union européenne de certains médicaments essentiels.
- Directive européenne n° 2004-27 du 31 mars 2004 modifiant la directive n° 2001-83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- Directive européenne n° 2000-38 du 5 juin 2000 modifiant le chapitre V bis (Pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.
- Directive européenne n° 2005-61 du 30 septembre 2005 portant application de la directive n° 2002-98 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences en matière de traçabilité et la notification des réactions et incidents indésirables graves.

LA LÉGISLATION EUROPÉENNE DE 2011

- Règlement du Parlement européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.
- Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

TEXTES NATIONAUX

- Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.
- Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament.
- Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance modifié.
- Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique.
- Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique.
- Décret n° 2007-1932 du 26 décembre 2007 relatif à la procédure de reconnaissance mutuelle et à la procédure décentralisée d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique.
- Décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain.
- Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
- Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.
- Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

La nouvelle législation communautaire relative à la pharmacovigilance

Dans le cadre du renforcement de la surveillance des médicaments à usage humain, une directive (2010/84/UE) et un règlement (1235/2010) relatifs à la pharmacovigilance ont été publiés au *Journal officiel* de l'Union européenne le 15 décembre 2010 et sont entrés en vigueur en juillet 2012.

Les modifications introduites par cette nouvelle législation touchent l'ensemble des acteurs du système de pharmacovigilance : autorités compétentes, laboratoires pharmaceutiques, professionnels de santé et patients. Le renforcement de la coordination entre les États membres par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et la création d'un nouveau comité européen dédié à la pharmacovigilance permettent d'harmoniser les informations de sécurité d'emploi délivrées aux patients européens.

1 L'élargissement de la définition de l'effet indésirable

L'effet indésirable en Europe couvre dorénavant les réactions nocives survenues dans toutes les situations d'utilisation (mésusage, abus, surdosage, erreurs médicamenteuses...). **En France, toutes ces notifications étaient déjà prises en compte dans l'évaluation du risque lié à un médicament avant la transposition de la directive européenne.**

2 L'amélioration de la détection des signaux

Au niveau européen, la centralisation de tous les effets indésirables notifiés dans une seule base de données européenne, appelée *Eudra-vigilance*, doit permettre une détection plus rapide et plus efficace des signaux de pharmacovigilance. Les modalités d'accès des différents acteurs à cette base doivent être précisées.

L'élargissement de la notification au niveau des patients : les patients et les associations de patients sont encouragés à signaler les effets indésirables aux systèmes de pharmacovigilance. Cette disposition est également prévue au niveau français depuis la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires). Avant même ces dispositions législatives de niveau national et européen, l'ANSM a mené une expérimentation de ce type de dispositif avec des associations de patients en 2007, puis lors de la pandémie grippale en 2009 où tous les patients ont pu eux-mêmes faire ces notifications. Les patients ont été à l'origine de 20 % des notifications d'effets indésirables, soit près de 4 000. Depuis juin 2011, ces dispositions ont été étendues à l'ensemble des médicaments.

3 L'identification des « médicaments sous surveillance supplémentaire »

Les médicaments qui font l'objet d'une surveillance renforcée sont inscrits sur une liste publiée sur le site de l'EMA. L'inscription sur cette liste s'accompagnera de l'ajout d'un symbole spécifique et de l'inclusion d'une mention dans le RCP et la notice du médicament.

4 Le renforcement de la gestion, de la validation et du suivi des études de sécurité et d'efficacité post-autorisation

Les résumés des résultats de ces études sont publiés sur les sites de l'EMA et des États membres. Les laboratoires pharmaceutiques sont incités à mettre en place des études communes lorsqu'une même problématique du risque a été identifiée.

5 Le renforcement de la communication à destination des professionnels de santé et du public

Un portail web européen dédié à l'information sur les médicaments sera mis en place par l'EMA et les États membres. Seront publiés :

- les rapports d'évaluation de l'AMM accompagnés d'une synthèse de données de ce rapport ;
- les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) et les notices des médicaments ;
- les synthèses des plans de gestion des risques ;
- une information sur les modalités de signalements des effets indésirables ;
- la « liste des médicaments sous surveillance supplémentaire ».

6 Le renforcement des obligations en matière de pharmacovigilance des entreprises

Les plans de gestion des risques peuvent être exigés non seulement au moment de l'AMM (obligatoires depuis 2005) mais également après l'autorisation du médicament.

Les industriels doivent communiquer immédiatement à l'autorité compétente toute information nouvelle pouvant influencer l'évaluation des bénéfices et des risques de leur médicament ou entraîner des modifications de l'AMM.

7 L'élargissement de la procédure européenne pour les situations d'urgence

Pour les médicaments autorisés dans plus d'un État membre, lorsqu'un signal de pharmacovigilance a été détecté et nécessite une évaluation rapide de la sécurité d'emploi avec une mise en place d'actions de minimisation du risque, une procédure d'évaluation européenne est déclenchée. Cette procédure d'urgence aboutit aujourd'hui à des recommandations communes à tous les États membres et permet ainsi à tous les patients de l'Union européenne de bénéficier des mêmes mesures de sécurité relatives à un médicament.

Cette procédure s'appliquera plus largement encore qu'aujourd'hui à des médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché nationale.

Organisation de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance est la surveillance, la prévention, l'évaluation et la gestion du risque d'effet indésirable lié aux médicaments quelques soient les conditions d'utilisations, conformes et non conformes aux termes de l'AMM et les situations de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreurs médicamenteuses.

Elle comprend :

- le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ;
- le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance ;
- l'enregistrement et l'évaluation de ces informations ;
- la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques ;
- l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies ;
- la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public ;

- la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament ;
- la participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse. La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Le système national de pharmacovigilance s'appuie sur les acteurs suivants :

- l'ANSM ;
- les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ;
- les professionnels de santé ;
- les patients et/ou les associations de patients ;
- les entreprises du médicament.

Ce système s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance et de l'évaluation du médicament dans le respect du contexte réglementaire européen.

Pharmacovigilance européenne

La création le 1^{er} janvier 1995 de l'Agence européenne des médicaments : EMA (European Medicines Agency) implantée à Londres a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire.

Depuis 2012, une instance européenne spécifique est en charge de tous les aspects de gestion des risques liés à l'usage des médicaments dont la détection, l'évaluation, la minimisation et la communication concernant les risques d'effets indésirables en tenant compte des effets thérapeutiques. C'est le PRAC (pharmacovigilance risk assessment committee). Cette instance est également en charge au niveau européen de l'autorisation et de l'évaluation des études post-autorisation.

Ce système européen permet :

- une identification/communication rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance ;
- une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments ;
- la prise de mesures pour répondre à un problème de pharmacovigilance ;
- et une information commune sur les médicaments.

Il existe une base de données européenne de Pharmacovigilance *EudraVigilance* dont l'objectif est de :

- développer les outils permettant le traitement et la transmission électronique d'observations individuelles de pharmacovigilance ;
- améliorer la communication et faciliter la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités compétentes.

Champ d'application

La pharmacovigilance repose avant tout sur le signalement, par les professionnels de santé et des patients, des effets indésirables susceptibles d'être dus aux médicaments.

Ces déclarations sont ensuite validées, évaluées et enregistrées par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou par les entreprises.

Ces activités : signalement, évaluation, et transmission des effets indésirables, permettent d'identifier les risques médicamenteux.

Si nécessaire, des études complémentaires sont réalisées et le cas échéant des mesures correctives sont mises en place afin de réduire ces risques.

La pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments à usage humain lors d'une utilisation « conforme » mais aussi lors d'une utilisation non conforme. Il est important de préciser

que ce dispositif permet aussi de recueillir les effets indésirables résultant :

- d'une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- d'une interaction médicamenteuse ;
- d'une perte d'efficacité ;
- d'un défaut de qualité.

Par ailleurs, en cas d'abus de médicament contenant des substances psychoactives, la surveillance est effectuée par le système national de pharmacodépendance (addictovigilance).

La pharmacovigilance s'exerce sur tous les médicaments. La pharmacovigilance des médicaments utilisés dans le cadre des essais cliniques est soumise à un autre dispositif décrit dans des textes réglementaires nationaux et européens distincts.

Rôle des différents acteurs

Rôle de l'ANSM

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance.

En vertu des missions qui lui sont dévolues, elle veille à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage. L'ANSM assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance. Ce système national s'intègre dans une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments.

Cette veille sanitaire repose sur :

- le signalement des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et les industriels ;
- le recueil, l'exploitation et l'évaluation de toute information concernant le risque d'effets indésirables ;
- la réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments ;
- la mise en place d'actions nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance ;
- la prise de mesures correctives ou préventives ;
- l'Information des professionnels de santé et des patients.

Rôle des centres régionaux de pharmacovigilance

La mission générale des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament.

Il existe 31 CRPV répartis sur toute la France.

Les CRPV sont au cœur du système de déclaration puisque qu'ils assurent le recueil et la transmission des effets indésirables à l'ANSM. Ils sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance et/ou en assurant une évaluation de dossiers (demande d'AMM, demande de modification de l'information...).

Ils assurent également une mission d'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur formation et en faisant remonter les informations portées à leur connaissance au niveau de l'ANSM (usage abusif, mésusage, produit défectueux...).

Rôle des professionnels de santé

Les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans le système national de pharmacovigilance. En effet, ce sont eux qui sont habilités, d'une part à prescrire les médicaments, à les administrer ou à les délivrer et, d'autre part, à assurer le suivi médical des patients.

La pharmacovigilance repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament.

Pour les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens la déclaration immédiate des effets indésirables est obligatoire. Pour les autres professionnels de santé, les patients et les associations de patients cette déclaration immédiate est optionnelle.

Rôle des entreprises du médicament

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament à usage humain doit mettre en place un système de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à ses médicaments. Le département de pharmacovigilance de chaque entreprise

est placé sous la responsabilité d'un médecin ou pharmacien justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance.

Le responsable de pharmacovigilance doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ANSM.

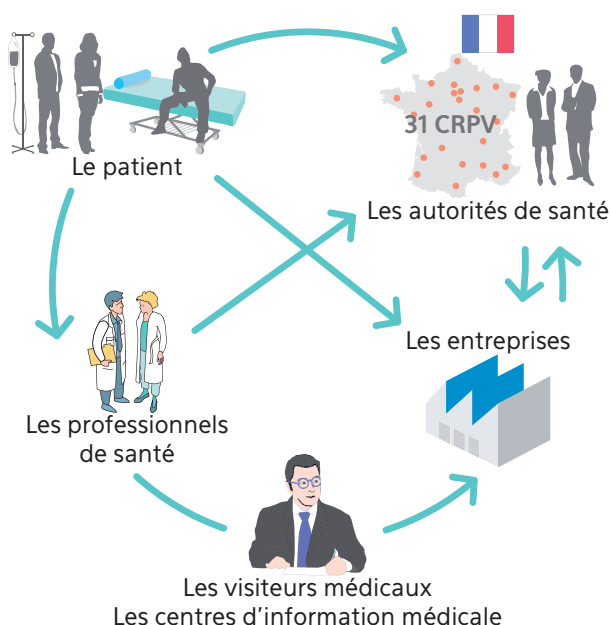
Les entreprises du médicament collaborent avec l'ANSM et les centres régionaux de pharmacovigilance dans le cadre des enquêtes de pharmacovigilance.

Rôle des patients et des associations de patients

L'article L.5121-20 du code de la santé publique, introduit par l'article 83 de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009, portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé

et aux territoires, dite loi HPST, complété par un décret et un arrêté du 10 juin 2011 précise les modalités de signalement des effets indésirables par les patients ou les associations agréées de patients. Depuis lors, les patients et les associations agréées peuvent signaler les effets indésirables directement au CRPV dont ils dépendent, au moyen d'un formulaire spécifique mis à leur disposition par l'ANSM.

La notification des effets indésirables



Que déclarer ?

Tout effet indésirable grave ou non grave, attendu ou inattendu ainsi que tout effet dont la déclaration est jugée pertinente. On entend par effet indésirable grave, un effet létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

On entend par inattendu un effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP.

Qui doit déclarer ?

Les professionnels de santé. Pour les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens, la déclaration immédiate des effets indésirables est obligatoire, pour les autres professionnels de santé, la déclaration est optionnelle.

Les patients.

Les entreprises.

À qui déclarer ?

À un centre régional de pharmacovigilance.

Quand déclarer ?

Immédiatement.

Comment déclarer ?

À l'aide de la fiche de pharmacovigilance par courrier postal ou électronique.

Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :

- une source identifiable (le notificateur) ;
- un patient identifiable (qui peut aussi être la source) ;
- le nom du produit suspecté et le numéro de lot (indispensable pour la traçabilité du médicament dérivé du sang) ;
- la nature de l'effet indésirable.

En pratique, pour être évalué correctement, le dossier comprendra des informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession, etc.), les médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication etc.), l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution, etc.).

Il peut comprendre des copies de compte-rendu d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires.

Le notificateur pourra être recontacté si un suivi est nécessaire ou pour obtenir des informations complémentaires. À tout moment, après obtention de nouvelles informations, la déclaration initiale pourra être complétée.

Il s'agit d'un dossier évolutif dans le temps.

Rôles des entreprises du médicament

En France, les industriels ont des obligations qui sont décrites dans le code de la santé publique, et dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Toute entreprise commercialisant un médicament doit mettre en place un système de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables.

Toute entreprise doit disposer en permanence :

- d'une personne responsable de la pharmacovigilance au niveau européen, qui doit résider et exercer dans un pays de l'Union européenne et justifier de qualifications appropriées en matière de pharmacovigilance. L'identité, la qualité, la fonction et les coordonnées de cette personne sont communiquées à l'ANSM et l'EMA dès sa nomination ;
- d'une personne de référence en matière de pharmacovigilance en France, qui doit être médecin ou pharmacien, qui doit résider et exercer en France et justifier d'une expérience en matière de pharmacovigilance. L'identité, la qualité et les coordonnées (numéro de téléphone auquel il peut être joint 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7) de la personne de référence en France sont communiquées à l'ANSM dès sa nomination.

Le responsable de pharmacovigilance :

- rassemble, traite et rend accessibles aux personnes habilitées et aux VM les données relatives aux effets indésirables dont l'entreprise a connaissance ;
- met en place et gère le système de pharmacovigilance et le système de gestion des risques ;
- prépare et soumet les déclarations des effets indésirables et les PSUR ;
- met en place les études de sécurité post-AMM et les suivis spécifiques du risque ;
- met en place des procédures lui permettant de recueillir et de transmettre les données dans EudraVigilance ;
- veille à ce qu'il soit répondu aux demandes de l'ANSM, des CRPV et des CEIP ;
- fournisse à l'ANSM les informations présentant un intérêt pour l'évaluation du rapport B/R (résultats positifs et négatifs des essais cliniques, études de sécurité et d'efficacité quelles que soient la population et les indications, prévues ou non dans l'AMM, données d'utilisation hors-AMM, volumes de ventes...).

Il doit, par ailleurs, communiquer en urgence à l'ANSM toute information susceptible de modifier l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament ainsi que toute mesure d'interdiction ou de restriction imposées par les autorités compétentes d'un autre pays.

Il doit assurer une évaluation continue des risques et des bénéfices de ses médicaments et communiquer à l'ANSM toute nouvelle information qui pourrait influencer l'évaluation des risques et des bénéfices de ses médicaments et proposer des mesures destinées à en améliorer ou à compléter leur sécurité d'emploi. Il doit répondre de façon aussi complète que possible dans les délais impartis aux demandes du directeur général de l'ANSM visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance. Il est tenu de modifier l'information faite sur son médicament (RCP et notice) en fonction des nouvelles données, après accord de l'ANSM. Enfin, il doit au moment où il commercialise son médicament, ou lorsque de nouvelles données apparaissent, proposer un plan de gestion des risques.

Le responsable de la mise sur le marché collabore avec l'ANSM et le CRPV désigné comme rapporteur dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance, en mettant en commun les données utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices du médicament et tout particulièrement les données sur les effets indésirables, les ventes et l'utilisation du médicament et dans le cadre de toute demande d'information en rapport avec l'utilisation du médicament.

L'entreprise qui commercialise un médicament doit :

- renseigner les professionnels de santé et le public sur l'utilisation, le bon usage et la sécurité d'emploi des médicaments. De plus, pour y répondre au mieux les entreprises mettent à la disposition des professionnels de santé et des patients un numéro de téléphone accessible 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7, sur lequel notamment toute notification d'effet indésirable présumé peut être recueillie ;
- mettre en œuvre les plans de gestion des risques pour les médicaments auprès des professionnels de santé et assurer la traçabilité de cette information ;
- former l'ensemble de son personnel, et particulièrement ses visiteurs médicaux, au recueil des effets indésirables ;
- mettre à disposition une notice dont la compréhension par les patients a été évaluée lors de tests de lisibilité menés auprès de panels de consommateurs.

Dans le cadre d'une décision du responsable de la mise sur le marché ou d'une décision de police sanitaire (suspension, retrait non renouvellement d'AMM), d'une modification qui a un impact sur le bénéfice/risque, d'un rappel de lot, d'un risque qui fait l'objet d'une médiatisation, de la nécessité de rappel du bon usage, l'entreprise qui commercialise un médicament doit :

- informer les autorités compétentes lorsqu'elle souhaite communiquer aux professionnels de santé et/ou au public des informations de pharmacovigilance ;
- transmettre à l'ANSM tout projet de communication relatif à la pharmacovigilance, imposé ou non par les autorités compétentes. L'entreprise doit prendre en compte les commentaires de l'autorité compétente ;
- assurer la diffusion de cette information.

Tout manquement au respect de ces obligations, ainsi que toute dissimulation de données de pharmacovigilance, exposent l'entreprise à des sanctions pénales.

Les entreprises du médicament, en partie grâce à leurs réseaux de visiteurs médicaux qui sont en contact direct avec les professionnels de santé, et grâce aussi aux centres d'information médicale, contribuent au système de pharmacovigilance en pourvoyant la moitié des notifications d'effets graves survenus en France (source : Afssaps, *Rapport annuel 2011*).

Nombre de déclarations d'effets indésirables à l'Afssaps

	2007	2008	2009	2010	2011
Effets indésirables graves survenus en France en provenance des CRPV	10 842	12 562	17 373	18 364	23 148
Effets indésirables grave survenus en France provenant des entreprises	22 097	21 396	23 339	20 620	23 140

Cependant, on constate une méconnaissance générale du grand public et des professionnels de santé du système de la pharmacovigilance, de son encadrement réglementaire complexe et du rôle important des entreprises dans les dispositifs mis en place pour la surveillance des médicaments.

De plus, il existe de très grandes différences dans le suivi des produits entre médicaments récents et les produits présents sur le marché depuis plus longtemps, ces différences peuvent s'expliquer notamment en raison de l'évolution de la réglementation, avec par exemple l'apparition des PGR obligatoires en 2005, ou encore par les différences de tailles des populations cibles, ce qui est particulièrement évident dans le cas des médicaments des traitements des maladies rares.

Place des patients et des associations de patients

Les patients, ainsi que les associations agréées de patients, peuvent contribuer à l'identification ou à la caractérisation d'un effet indésirable, d'un mésusage, d'un abus ou d'une erreur médicamenteuse par la transmission d'une déclaration au CRPV ou à l'entreprise concernée.

La contribution des patients au processus de surveillance du risque ne se limite pas à la phase de recueil des données, mais s'étend aux phases d'évaluation et de communication. Au cours de la phase d'évaluation, les associations sont de plus en plus souvent sollicitées pour que soit pris en compte le point de vue des patients qu'elles représentent. C'est également dans cette perspective, qu'au niveau européen, des représentants d'associations européennes de patients sont membres du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Par ailleurs, les associations agréées de patients concernés par la mise sur le marché de médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) peuvent être impliquées dans la mise en place du dispositif de surveillance renforcée et l'élaboration d'outils de minimisation.

L'objectif de cette plus large ouverture de la déclaration aux patients des effets indésirables est :

- quantitatif, en élargissant les sources de données exploitables par le dispositif de pharmacovigilance ;
- qualitatif, en fournissant des informations sur les événements indésirables qui peuvent échapper aux professionnels de santé, telles que celles relatives aux problèmes d'administration, de compréhension du mode d'utilisation du médicament ou de retentissement sur la vie quotidienne.

Cependant, la notification directe par les patients présente le risque important d'une multiplication artificielle des signaux en créant des doublons lorsque l'information aura déjà été transmise par un professionnel de santé. Cette notification directe pourrait également, sous prétexte que les patients peuvent le faire eux-mêmes, accentuer le désengagement des professionnels de santé de la notification spontanée.

Dans tous les cas il est important de rappeler que la notification directe par les patients ou par les associations agréées de patients, ne doit en aucun cas se substituer au dialogue singulier qui doit s'instaurer avec le(s) professionnel(s) de santé impliqué(s) dans le parcours de soin. Ainsi, les patients sont encouragés à se rapprocher de ce(s) professionnel(s) pour signaler leur déclaration et, le cas échéant, obtenir une conduite à tenir.

Les plans de gestions des risques (PGR)

Plan de gestion des risques : une garantie supplémentaire de sécurité pour un suivi « sur mesure » des médicaments

Concrètement, un PGR c'est l'ensemble des dispositions mises en œuvre pour minimiser les risques potentiels dans l'usage des médicaments. Avant la mise sur le marché, le PGR identifie les risques connus et potentiels. Après la mise sur le marché, le PGR fixe les moyens à mettre en œuvre pour repérer les risques non prévus (voir infographies ci-dessous).

Le PGR est systématique pour tout nouveau médicament

En effet, ces médicaments, dont la liste est librement consultable sur le site de l'ANSM, s'inscrivent dans une procédure de surveillance désormais systématique à l'échelle européenne pour tous les nouveaux médicaments enregistrés.

Toutes les spécialités pharmaceutiques mises sur le marché depuis 2005 en Europe, entraînent l'obligation, pour chaque laboratoire, d'assortir sa demande de mise sur le marché d'un plan de gestion des risques (PGR). Ces PGR peuvent également comporter des mesures spécifiques additionnelles au niveau de chaque pays.

Le PGR n'implique pas qu'un médicament est spécialement « à risques »

Ce plan de gestion des risques constitue une garantie supplémentaire de suivi des événements de pharmacovigilance, qui feront l'objet d'une surveillance « personnalisée », en plus des procédures classiques de pharmacovigilance. Le fait, pour un médicament, d'être accompagné dans sa mise sur le marché d'un plan de gestion des risques, ne veut absolument pas dire qu'il présente plus de risques qu'un médicament plus ancien, qui n'aurait pas eu à se conformer à cette réglementation à l'époque de sa commercialisation.

Le PGR est une procédure qui sécurise, au contraire, le médicament

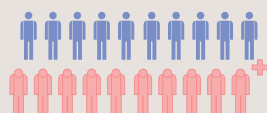
Le plan de gestion des risques doit être compris comme une protection supplémentaire du patient en termes de pharmacovigilance. Faire l'objet d'un PGR, c'est, pour un médicament, la garantie de faire l'objet d'un suivi « sur mesure ».

La mise en place des plans de gestion des risques prolonge, élargit et renforce la démarche de surveillance d'un médicament, quel qu'il soit.

Le plan de gestion des risques constitue un progrès en termes de surveillance, car il implique d'évaluer de façon continue, dans les conditions réelles d'utilisation du médicament, le rapport bénéfice/risque de ce dernier. Il détaille également les actions concrètes mises en œuvre pour minimiser les risques d'un produit (distribution de carnets de suivi, livrets d'information, programme d'accompagnement, etc.).

Exemple d'actions prévues par un PGR

Des mesures d'évaluation des risques



Mise en place des nouveaux essais cliniques post-AMM

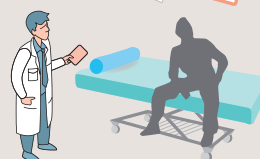


Participation à de nouveaux registres

Des outils de minimisation des risques



Documents d'information
pour les professionnels de santé



Carte à remettre au patient
à l'initiation du traitement



Guide à remettre au patient
sur la technique d'auto-injection

Les espoirs de la recherche

La recherche conduite par les industries de santé est en train de faire évoluer l'approche actuelle du rapport bénéfice/risque et du suivi des médicaments.

Des traitements ciblés conduiront à une médecine plus personnalisée. À l'aide de tests biologiques (biomarqueurs), il est déjà possible dans certains domaines, notamment en oncologie, de sélectionner les patients qui recevront le traitement car, pour eux, le rapport bénéfice/risque est favorable.

Cette médecine personnalisée devrait permettre aux malades de bénéficier des médicaments les plus innovants dans des conditions optimales de sécurité. En effet, concomitamment au développement de bio-marqueurs d'efficacité, les industriels développent aujourd'hui les biomarqueurs de sécurité capables d'identifier la sous population de patients pour laquelle les effets indésirables sont les moins marqués. C'est, par exemple, le thème de recherche du consortium Safe-T financé dans le cadre du premier appel à projets d'IMI qui s'applique à développer et qualifier des biomarqueurs translationnels de lésions rénales, hépatiques et du système vasculaire.

Initiative médicaments innovants

La stratégie de Lisbonne établie en 2000 fixe pour l'Europe l'objectif d'être à l'horizon 2010 la plus compétitive dans la maîtrise de la connaissance scientifique, source, aujourd'hui, incontestée d'innovation et de valeur ajoutée économique.

Les parties prenantes pilotées par l'industrie ont donc développé des agendas stratégiques de recherche pour leur domaine d'activité qui ont abouti à la création des plates-formes technologiques conjointes inscrites dans le 7^e Programme Cadre de Recherche et Développement de l'Union européenne. Celles-ci ont pour objectif de renforcer l'innovation et la compétitivité des entreprises européennes.

L'initiative conjointe Innovative Medicines Initiative (IMI), est une des 5 plates-formes technologiques européennes, et a été lancée à l'initiative de la Communauté Européenne et de la fédération européenne des associations de l'industrie pharmaceutique (EFPIA) en 2004 et, depuis le 20 décembre 2007, elle bénéficie du statut d'entreprise commune.

L'objectif d'IMI est d'identifier les goulots d'étranglement dans les processus de recherche et développement de nouvelles molécules et d'y apporter les solutions technologiques pertinentes.

Par exemple, la prévision de l'efficacité des nouvelles molécules souffre aujourd'hui de la pénurie de modèles animaux prédictifs et la prévision de la toxicité des médicaments de l'absence de modèles prédictifs fiables, in vitro et in vivo.

De ce fait, l'efficacité et la sécurité prédictives sont aujourd'hui deux axes majeurs de recherche d'IMI.

IMI procède par appels à projets et finance des partenariats publics/privés de recherche pré-compétitive. L'initiative est dotée de 2 milliards d'euros de 2008 à 2013 financés pour moitié par la Commission Européenne et l'EFPIA et permet le soutien de projets très ambitieux : le coût moyen des projets retenus dans le cadre du 1^{er} appel à projets est de 20 M€. Ils sont portés par 4 à 16 laboratoires pharmaceutiques et 7 à 35 participants académiques, PME, agences et associations de patients.

Les bases de données – Les études post-autorisation

Le développement d'études destinées à évaluer les médicaments après leur commercialisation, déjà engagé en France dans le cadre de l'admission au remboursement, répond maintenant à des obligations réglementaires récemment renforcées dans le cadre de l'octroi de l'AMM et représente pour les industriels, comme pour les autorités compétentes, une opportunité d'optimisation de la gestion du risque et de la surveillance du bon usage.

Depuis 2005 (directive 2004/24/CE et règlement 726/2004), les laboratoires pharmaceutiques doivent déposer un plan de gestion des risques avec le dossier d'AMM, dans des cas qu'il appartient aux agences concernées de préciser. Le plan de gestion des risques peut inclure des études épidémiologiques post-AMM, pour confirmer, quantifier un risque et évaluer le profil de sécurité d'emploi et éventuellement le bénéfice-risque des médicaments une fois commercialisés. Ces études sont le plus souvent multicentriques et européennes.

Les études sur l'impact de santé publique des médicaments ont, quant à elles, une dimension plus nationale et s'inscrivent dans un horizon temporel déterminé, souvent à échéance de la réinscription au remboursement. Devant renseigner les autorités nationales sur l'impact des médicaments sur la population et le système de santé français, ces études évaluent les bénéfices et les risques du médicament en vie réelle sur des critères pertinents en termes de santé publique, dont notamment, le cas échéant, ses effets en termes de morbi-mortalité. Elles sont susceptibles d'influer à la fois sur les décisions de réinscriptions périodiques et, le cas échéant, sur d'autres décisions de politique de santé nationale, concernant notamment l'encadrement et l'organisation du système de santé.

Toutes les études post-AMM, qu'elles s'inscrivent dans les plans de gestion des risques ou dans le cadre de l'évaluation de l'impact de santé publique ou encore qu'elles s'inscrivent dans le cadre des accords conventionnels entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament, contribuent à une meilleure connaissance de l'effet des médicaments sur la santé des populations.

Les études post-AMM représentent donc désormais une étape majeure dans l'évaluation du bénéfice-risque et de l'intérêt de santé publique des médicaments ; des outils adaptés doivent leur être consacrés tant en termes de développement des méthodes qu'en termes de mise à disposition de données.

De nombreuses bases de données existent dans d'autres pays souvent choisis, pour cette raison, comme terrains d'évaluation des médicaments dans la vie réelle. On peut citer à titre d'exemple les bases de données anglaises (GPRD, THIN), canadiennes (Saskatchewan), américaines (Kaiser Permanente, MEDICARE) ou hollandaises (Pharmo).

En France, les outils permettant une réalisation robuste et efficiente de ce type d'études restent pour l'instant limités, et il n'existe pas de base de données de référence capable de fournir les éléments nécessaires à une évaluation pertinente et continue des bénéfices et des risques de l'utilisation des produits au-delà des obligations de surveillance incombant aux entreprises.

Des données de santé sont pourtant collectées régulièrement au plan national, dans le cadre de registres, de cohortes ou de recueil de type médico-administratif comme, par exemple, la base de données de remboursement de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie qui contient des informations potentiellement intéressantes de prescription et de délivrance des médicaments remboursés en France. Ces données d'importance majeure en termes de santé publique, si elles sont effectivement recueillies, ne sont, malheureusement, pas accessibles à l'ensemble des acteurs de santé. Pour certaines d'entre elles, comme la base de la CNAM, il est, par ailleurs, difficile d'évaluer leur valeur scientifique réelle par manque de procédures transparentes d'audit de qualité.

Il faut donc de façon urgente recenser les types d'information disponibles en matière de données de santé, contrôler leur qualité méthodologique et scientifique, faciliter l'accès à ces informations dans le respect de la réglementation française et pour des objectifs de santé publique ou de recherche. Cette requête a été exprimée avec force par de nombreux acteurs de santé mais aussi par les patients représentés par leurs associations.

Il apparaît également nécessaire, en l'absence de référence sur le territoire national, de développer une ou des bases de données spécifiquement orientées vers un objectif de pharmaco-épidémiologie, dans le cadre de partenariats public-privé.

Le bénéfice des médicaments

Une longévité accrue

L'espérance de vie a régulièrement augmenté, en France, depuis la fin de la deuxième guerre mondiale. Elle a progressé davantage chez les hommes, avec un gain de 3 mois en moyenne chaque année, les femmes progressant quant à elles de 2 mois par année¹. Cependant la différence reste favorable aux femmes avec des espérances de vie respectives de 84,8 ans chez ces dernières et de 78,2 ans chez les hommes en 2011². Cette évolution favorable est globalement observée dans tous les pays développés.

Dans les pays en développement la phase de transition démographique devrait s'accompagner à court terme d'une modification des causes de morbi-mortalité, avec une diminution du rôle des maladies infectieuses au profit d'une prévalence accrue de maladies liées à l'environnement, au mode de vie et au vieillissement.

On estime que dans 15 ans l'écart des profils épidémiologiques entre pays développés et en développement aura beaucoup diminué³.

Quelques chiffres

Le cancer

En France

- 1^{re} cause de mortalité chez l'homme et 2^e cause de mortalité chez la femme⁴.
- Une incidence en augmentation du fait, notamment, de l'allongement de la durée de vie et de l'amélioration des diagnostics ; une augmentation de 14 % des patients nécessitant un traitement entre 2005 et 2011⁵.
- un constat : la baisse des taux de mortalité s'accroît depuis 10 ans (-16 % chez les hommes et -8 % chez les femmes)⁵.

En Europe et aux États-Unis

- Même constat : baisse des taux de mortalité.
- Royaume-Uni : - 20 % au cours des trente dernières années⁶.
- Europe : entre 1990 et 2004, - 9 % chez les hommes et - 8 % chez les femmes⁷.
- États-Unis : entre 1990 et 2006, - 21 % chez les hommes et - 12,3 % chez les femmes⁸.

Les maladies cardiovasculaires

En France

- 2^e cause de mortalité dans la population générale (2^e cause de mortalité chez l'homme et 1^{re} cause de mortalité chez la femme).
- Une baisse de la mortalité : - 15 % entre 2000 et 2004⁹ pour la mortalité cardio-vasculaire avec une mortalité diminuée de moitié au cours des 10 dernières années pour l'infarctus du myocarde (environ 100 000 personnes chaque année en France)¹⁰.

En Europe et aux États-Unis

- 1^{re} cause de mortalité¹¹.
- Même constat : une baisse des taux de mortalité.
- Europe de l'Ouest : - 2 % par an en moyenne entre 1970 et 2000¹².
- Europe de l'Est : déclin de la mortalité retardé de 25 ans environ par rapport à l'évolution en Europe de l'Ouest mais ampleur du déclin plus importante¹².
- États-Unis : déclin de la mortalité depuis les années 1960¹³.

1. Niel X. Beaumel C. Le nombre de décès augmente, l'espérance de vie aussi. Insee Première 2010;1318
2. DREES (2012). L'état de santé de la population en France. Rapport de suivi des objectifs de la loi de santé publique 2011
3. Spira A., Evolutions épidémiologiques et médicales – Perspectives épidémiologiques 2025. Office de prospective en Santé 2008.
4. INCa (2013). La situation du cancer en France en 2012, .
5. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2011. INCa 2012;Rapports & Synthèses
6. Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France. INCa 2010;Rapports & Synthèses
7. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. Ann Oncol;21:1323-60
8. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin;60:277-300.
9. Prévention des maladies cardiovasculaires – Le nouveau programme de prévention de l'Assurance maladie. CNAM 2010;communiqué de presse
10. Infarctus du myocarde. HAS 2009;Dossier de presse http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/dossier_presse_idm_2009.pdf
11. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006;367:1747-57.
12. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. European Heart Journal 2006;27:107-13.
13. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States - Findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. Circulation 2000;102:3137-47.

Une part croissante du médicament dans l'amélioration de l'état de santé

Les progrès indiscutables déjà obtenus et attendus pour les prochaines années s'inscrivent dans un contexte multifactoriel où interviennent, aux côtés de l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène, du niveau socio-économique, du niveau d'éducation, l'enrichissement considérable de l'arsenal thérapeutique et l'élargissement de sa mise à disposition.

L'évaluation de la part exacte du médicament dans cette amélioration globale de la santé a fait l'objet de nombreux débats et publications internationales.

La majorité des auteurs s'accorde sur le fait que, au moins jusqu'au milieu du ^{xx}^e siècle, le rôle du médicament est resté marginal comme facteur d'accroissement de la longévité par rapport à celui de l'évolution sociétale générale.

Cependant, pour les dernières décennies, cette appréciation ne semble plus faire consensus et plusieurs auteurs ont clairement montré un lien entre l'utilisation de médicaments et l'état de santé des populations¹⁴.

Quelques chiffres

Le cancer

- Les progrès réalisés grâce aux progrès du dépistage et de la prise en charge sont particulièrement mis en évidence pour les cancers dont la mortalité reste stable ou diminue, en dépit d'une augmentation de l'incidence (cancers de la prostate, du sein et lymphomes non hodgkiniens par exemple)⁶.
- De nombreuses publications soulignent désormais le rôle important du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique dans l'amélioration de la mortalité par cancer : en France⁴, en Europe⁷⁻¹⁵, aux États-Unis¹⁶.

Les maladies cardiovasculaires

- Les progrès majeurs réalisés dans le domaine des maladies cardiovasculaires résultent d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque et de la mise en œuvre de traitements de plus en plus performants.
- Ces progrès ont été analysés par de nombreuses équipes de recherche et de santé publique, en France¹⁰, en Europe¹⁷, aux États-Unis¹⁸; les conclusions de ces analyses convergent vers le constat d'un rôle partagé entre la réduction des facteurs de risque (par une approche médicamenteuse et/ou comportementale) et l'utilisation de traitements curatifs.

Les perspectives de progrès

Il est difficile de définir de manière univoque le progrès thérapeutique ; certains ne retiendront que les « ruptures » majeures dans la prise en charge des malades, d'autres évoqueront le progrès continu, fruit d'une longue série d'avancées dans les domaines fondamentaux et appliqués de la connaissance scientifique.

Au cours de la première décennie du ^{xxi}^e siècle, une étape majeure a été franchie dans le domaine de la biologie humaine avec le séquençage complet du génome humain. Même si les retombées de cette recherche ont encore à s'enrichir, notamment pour le traitement des maladies chroniques, des progrès importants ont déjà été réalisés pour le diagnostic et le traitement des maladies monogéniques et le développement de produits issus du vivant a connu un nouvel essor. C'est ainsi qu'ont été mis

à disposition des malades de nouveaux vaccins, de nombreux anticorps monoclonaux thérapeutiques avec des succès importants dans les traitements du cancer et des maladies inflammatoires ou dégénératives. Parallèlement le champ d'action de la thérapie protéique substitutive s'est élargie aux maladies rares.

La thérapie génique et la thérapie cellulaire en sont encore quant à elles au début de leur développement.

Les progrès déjà réalisés et ceux que ces nouvelles approches ne manqueront pas d'apporter devront nous permettre de faire face au vieillissement structurel des populations et à la redistribution probable des causes de morbi-mortalité, avec notamment une augmentation des maladies chroniques (diabète) et des cancers (bronchiques et digestifs)²⁰.

14. Amal F., Le Pen C. Consommation pharmaceutique et indicateurs de santé publique. Leem 2009

15. Richards MA, Stockton D, Babb P, Coleman MP. How many deaths have been avoided through improvements in cancer survival? BMJ 2000;320:895-8.

16. Rodu B, Cole P. The Fifty-Year Decline of Cancer in America. Journal of Clinical Oncology 2001;19:239-41

17. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. Circulation 2004;109:1101-7.

18. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007;356:2388-98.

19. Corvol P. Une décennie de santé (2000-2010) le progrès médical à l'aube du 21^{ème} siècle: quel palmarès? Sève 2009;25.

20. Mathers CD. Projections of Global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. In: PLoS Med: IFPMA; 2006.

Le bon usage du médicament (BUM)

Le bon usage du médicament, c'est le bon médicament, à la bonne dose, au bon patient

Les entreprises interviennent dans le bon usage du médicament :

- par l'information qu'elles diffusent à travers la notice et la boîte ;
- par la publicité et leurs délégués médicaux ;
- en favorisant l'accès précoce aux innovations tout en surveillant leurs usages ;
- en luttant contre la contrefaçon.

La notice, un agent de sécurité

La notice est bien plus qu'un mode d'emploi. Contenue dans la boîte du médicament, c'est une information destinée au patient qui consigne également des informations clés pour aider chacun à tirer le maximum de bénéfices de son traitement dans les meilleures conditions de sécurité.

Pour chaque spécialité pharmaceutique, la notice contient obligatoirement les rubriques suivantes :

- composition ;
- indications thérapeutiques ;
- énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament ;
- instructions nécessaires au bon usage ;
- description des effets indésirables ;
- conditions de conservation ;
- si elle signale quels sont les bénéfices du traitement, elle aborde aussi clairement les risques qui y sont liés et les moyens de les éviter ou de les minimiser.

Sur la notice, des informations toujours plus accessibles

En 1988, dans un souci de plus grande clarté, des recommandations ont été élaborées au niveau européen pour que la notice soit rédigée en des termes compréhensibles et bénéficie d'une présentation lisible. À titre d'exemple sont conseillés :

- l'utilisation de caractères de taille et de police faciles à lire ;
- la rédaction de paragraphes et de phrases courtes (moins de 20 mots) ;
- le recours à des interlignes et des espacements suffisants ;
- un bon contraste lors de l'impression [...].

Depuis 2004, les entreprises du médicament se livrent même à des tests de lisibilité auprès de groupes « cibles » de patients. L'objectif est de s'assurer que les patients sont capables, d'une part de trouver l'information (lisibilité), d'autre part de la comprendre (clarté) et enfin de la mettre en application (facilité d'utilisation).

Depuis 2009, pour assurer l'accès de l'information aux malvoyants, les industriels doivent faire figurer sur l'emballage de tous les médicaments le nom et le dosage et la forme pharmaceutique en braille et fournir, sur demande, des notices adaptées aux malvoyants. Cette obligation avait été largement anticipée par les laboratoires pour les médicaments les plus utilisés.

La publicité pour les médicaments est très encadrée

La publicité n'est possible qu'après l'obtention de l'AMM et ne peut être diffusée qu'après avoir obtenu un visa délivré par l'ANSM.

La publicité est très encadrée ; elle doit répondre aux principes suivants :

- ne pas être trompeuse ;
- ne pas porter atteinte à la protection de la santé publique ;
- favoriser le bon usage du médicament ;
- respecter l'autorisation de mise sur le marché ;
- respecter les stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de Santé.

Ainsi, toute information promotionnelle présente des données objectives sur l'efficacité et sur la tolérance du médicament.

Lorsqu'un médicament fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque à la suite d'un signalement de pharmacovigilance, sa publicité est interdite jusqu'à l'issue de cette procédure

Le visiteur médical, un acteur incontournable du lien entre les professionnels de santé et les entreprises

La visite médicale consiste à promouvoir les médicaments par la délivrance d'une information médicale de qualité et à en assurer le bon usage.

Les entreprises se sont engagées dans la qualité de la visite médicale par la signature d'une charte signée en 2004 entre le Leem et le Comité Économique des Produits de Santé qui indique que :

- les documents mis à la disposition du visiteur médical sont validés par le Pharmacien responsable ;
- l'information délivrée doit être exempte de tout dénigrement ;
- le discours oral des visiteurs médicaux est évalué par une mise en situation.

L'activité de visite médicale permet aux médecins de bénéficier d'une information de qualité actualisée sur les médicaments qu'ils prescrivent, dans un cadre d'information et d'activité strictement contrôlé.

Une obligation de connaissances scientifiques pour les visiteurs médicaux

Acteur de la pharmacovigilance, le visiteur médical est le premier relais des médecins dans l'échange d'information sur les effets indésirables et le bon usage des médicaments : 1/2 des notifications d'effets graves survenus en France signalés sont remontés dans les centres de pharmacovigilance par les entreprises essentiellement grâce à leurs visiteurs médicaux.

Favoriser un accès rapide, encadré et transparent à l'innovation : Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

Il s'agit d'une procédure exceptionnelle, française, dérogatoire mise en place dès 1994, qui permet l'accès à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France, en dehors des essais cliniques, quand le besoin thérapeutique est non couvert.

Ces ATU sont délivrées par l'ANSM. La tolérance et l'efficacité du médicament concerné, sont suivies en permanence à la fois par les entreprises et l'ANSM dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique soumis à une évaluation régulière.

Encadrer l'utilisation hors AMM : Recommandations temporaires d'utilisation (RTU)

Les Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) sont élaborées par l'ANSM en cas d'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, autorisée, et sur la base des données d'efficacité et de sécurité présumées dans la situation « hors-AMM » concernée.

Ces recommandations sont établies après demande d'information au titulaire de l'AMM (données d'efficacité et de sécurité, nombre de patients, projet protocole...), après avis auprès des Centres de Référence (maladies rares) ou INCA (cancer).

Une RTU autorise la prescription d'une spécialité pharmaceutique pour une période maximale de 3 ans, mentionne l'indication, la posologie, le mode d'administration, les effets indésirables, les conditions de prescription et de délivrance. Elle prévoit les modalités de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de sécurité du produit dans la situation « hors-AMM » dans un protocole de suivi.

Le prescripteur doit informer son patient que la prescription est « hors-AMM ». Il transmet les données de suivi au laboratoire.

L'entreprise signe une convention avec l'ANSM en tant que de besoin, met en place un recueil de données sur l'efficacité et les effets indésirables avec l'aide du centre de référence dans le cadre des maladies rares.

La convention entre l'ANSM et le laboratoire précise les modalités de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de sécurité du produit dans la situation « hors-AMM » concernée et définit le rôle de chacun des intervenants dans le cadre du suivi. Elle peut comporter l'engagement par le titulaire de déposer une extension d'AMM dans un délai déterminé.

La contrefaçon et la falsification des médicaments, un fléau mondial

La contrefaçon et la falsification des médicaments est un fléau dont les conséquences sur la santé publique peuvent être graves, voire dramatiques.

La contrefaçon est, d'une manière générale, définie comme la reproduction frauduleuse du produit d'autrui, sans son consentement (= faux médicament).

La falsification englobe plus largement la manipulation des produits et de leur conditionnement amenant à des défauts de qualité. On distingue généralement trois types de falsifications portant atteinte à la qualité :

- les produits contenant le ou les bons principes actifs, mais souvent de façon sous-dosée ;
- les produits dans lesquels on ne trouve aucune trace de principe actif ;
- les produits contenant des impuretés, d'autres produits que ceux annoncés, voire des substances toxiques qui peuvent parfois s'avérer dangereuses.

Selon l'OMS, plus de 50 % des médicaments proposés à la vente sur internet seraient des contrefaçons.

Les chiffres publiés par la Commission européenne concernant les marchandises contrefaisantes dans l'Union européenne pour l'année 2011 dénotent une explosion des retenues en douane de médicaments de contrefaçon (plus de 27 millions de médicaments contrefaisants en 2011, soit 24 % du total des retenues, contre un peu plus de 3 millions en 2010).

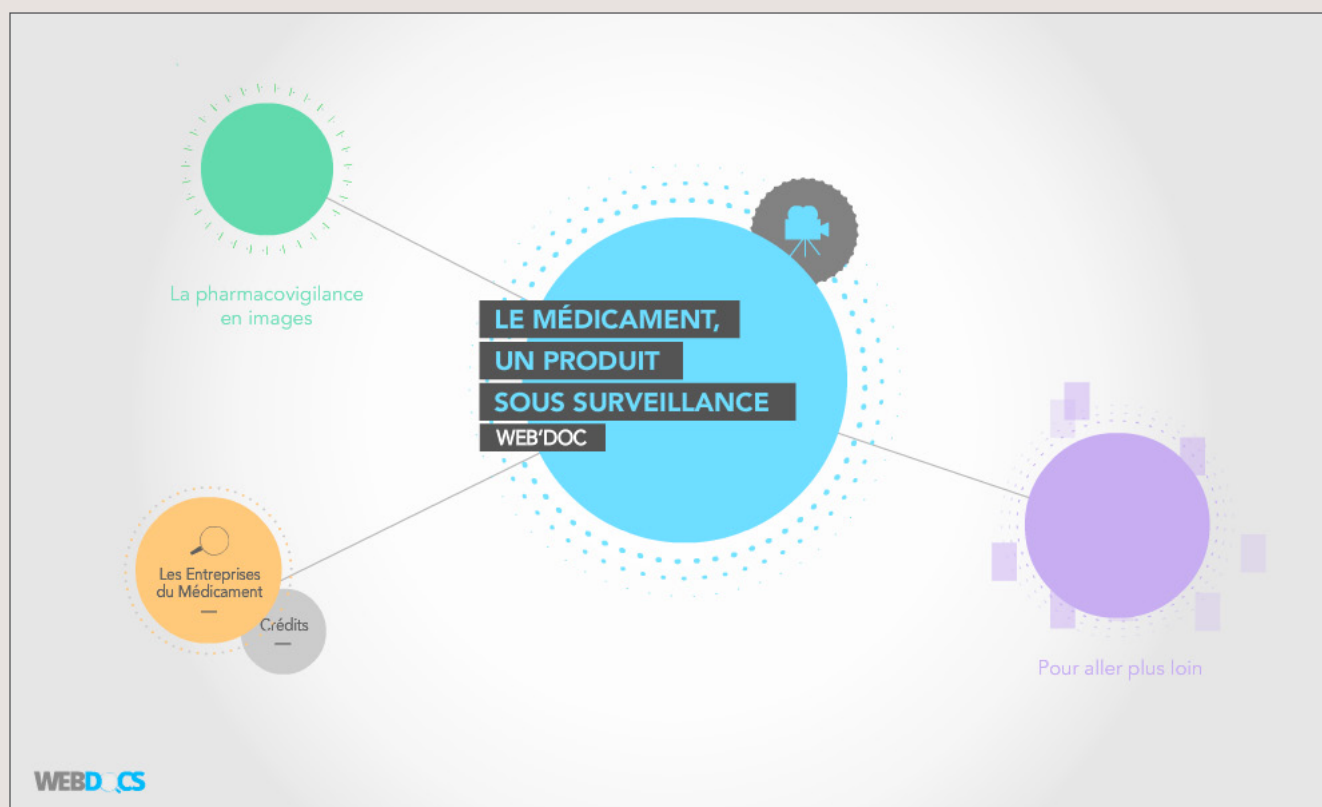
Les moyens de lutte contre la falsification

Complexifier la réalisation des faux médicaments :

- par des dispositifs d'authentification visibles ou cachés (hologramme, marquage UV ou lasers, encres invisible ou visible, micro impression...);
- par le développement de dispositifs d'inviolabilité des boîtes (stickers, collage des pattes des boîtes, protection des boîtes par un film plastique... ;
- par la sérialisation des boîtes (codage de série des étui, sérialisation datamatrix).

Pour en savoir plus

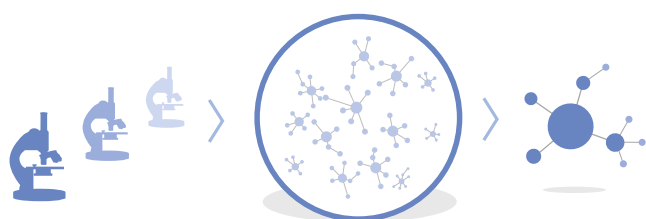
Un web documentaire sur la surveillance du médicament sur le site www.leem.org



<http://www.leem.org/webdocs-pharmacovigilance-le-medicament-un-produit-sous-surveillance#/accueil>

DÉTECTER LES EFFETS INDÉSIRABLES AVANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

DÉVELOPPEMENT RECHERCHE PRÉCLINIQUE



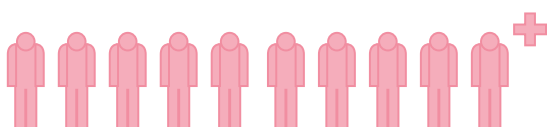
Développement de la molécule par le laboratoire.
Études de toxicologie avant essais sur l'homme
réalisées par le laboratoire.

LES ESSAIS CLINIQUES

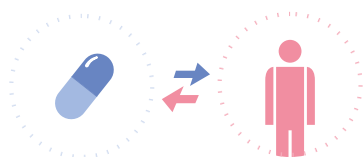
- 1 Groupe restreint de personnes saines -
Sécurité du médicament



- 2 Groupe restreint de malades - Efficacité du
produit, détermination de la dose optimale



- 3 Large population de malades -
Étude du rapport efficacité / tolérance



SURVEILLANCE AVIS ET AUTORISATION

(avant essais cliniques)

CPP - Comités de protection des personnes

instances agréées par arrêté du ministère de la Santé

› Émet un avis

Agence du médicament

placée sous la tutelle
du ministère de la Santé

› Délivre une autorisation



1^{er} profil de sécurité
d'emploi du
médicament

Plan de Gestion
des Risques (PGR)



ANSM (agence française du médicament)

Analyse le rapport bénéfices /
risques et délivre l'Autorisation
de Mise sur le Marché précisant
les indications thérapeutiques,
la posologie, etc

ET / OU

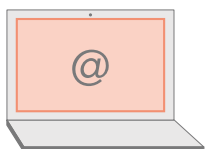


EMA (agence européenne du médicament)

Analyse le rapport bénéfices /
risques et délivre l'Autorisation
de Mise sur le Marché précisant
les indications thérapeutiques,
la posologie, etc

DÉTECTER LES EFFETS INDÉSIRABLES APRÈS L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

NOTIFICATIONS SPONTANÉES



Patients ou Associations de patients

peuvent signaler directement auprès des autorités de santé un effet indésirable via un site internet dédié



Professionnels de santé

Centres régionaux de pharmacovigilance
50 % des notifications d'effets graves*



Visiteurs médicaux et numéro d'information médicale des entreprises

font remonter l'information aux laboratoires.
50 % des notifications d'effets graves*

Unités de surveillance des Entreprises du médicament

› Proposent la modification de l'information sur le médicament



EMA



Agence du médicament

Réévaluation du rapport bénéfices / risques

Donne son d'avis

Donne son d'avis

DÉCISION



Retrait

ou



Modification de la notice

ou



Information des professionnels de santé

ou



Maintien

* Rapport d'activité pharmacovigilance Agence du médicament - 2011