

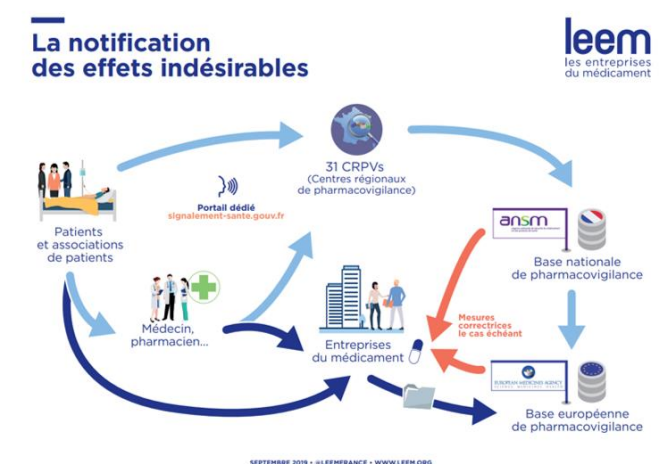
Sécurité du médicament

Un système d'évaluation et de contrôle permanent

Contexte	3
Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?	5
Quels sont les médicaments concernés par la pharmacovigilance ?	5
Qu'est-ce qu'un effet indésirable ?	5
Pourquoi certains effets indésirables des médicaments ne sont-ils pas détectés lors des phases d'essais cliniques ?	5
Comment la pharmacovigilance se déroule-t-elle en France ?	6
Comment le système de pharmacovigilance est-il organisé en France ?	7
Quelle est la contribution de la France au système européen de pharmacovigilance ?	7
En pratique, que déclarer ?	8
Qui déclare ?	9
Comment déclarer et à qui ?	9
Combien de notifications en 2018 ?	9
Quelles sont les forces et les faiblesses de ce système de notification ?	11
Comment la pharmacovigilance contribue-t-elle à faire évoluer le rapport bénéfice/risque d'un médicament ?	11
Quelles sont les méthodes employées pour compléter la notification spontanée ?	11
Comment le système de pharmacovigilance a-t-il été renforcé par la nouvelle législation européenne mise en place en juillet 2012 ?	12
Comment les plans de gestion des risques (PGR) institués en 2005, s'intègrent-ils dans le système de pharmacovigilance ?	13
Quelles actions peuvent être menées après l'identification d'un risque ?	13
En quoi consiste la liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée ?	14
Comment cette liste de médicaments sous surveillance renforcée est-elle constituée ?	15
Quelle sont les pistes d'amélioration ?	16

En bref

- La pharmacovigilance est la surveillance, la prévention, l'évaluation et la gestion du risque d'effet indésirable lié aux médicaments quelles que soient les conditions d'utilisation, conformes ou non aux termes de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et quelles que soient les situations, y compris lors de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreurs médicamenteuses.
- La pharmacovigilance concerne tous les médicaments.
- Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue, connue ou non, quelles que soient les conditions d'utilisation.
- La pharmacovigilance s'organise autour d'un système national dans le cadre d'une politique européenne.



- Tous les effets indésirables, graves ou non graves, attendus ou inattendus sont à notifier.
- Les déclarants sont les professionnels de santé, les patients et les associations de patients.
- À la suite de la réception d'un ou de plusieurs cas de pharmacovigilance en France, ces éléments peuvent, après évaluation, constituer un signal de sécurité. L'ANSM examine et prend les mesures qui s'imposent en matière de santé publique afin de prévenir les risques ou de les réduire en vue d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments, dans le respect des procédures européennes et nationales applicables.
- La France est le 5^{ème} pays contributeur à la base mondiale Vigilyze de pharmacovigilance, avec environ 4% du nombre total de cas d'effets indésirables recueillis.

Contexte

Un médicament n'est pas un produit comme les autres.

Sa vocation est de prévenir, soulager, traiter et guérir. C'est, bien sûr, un bénéfice attendu, mais c'est aussi une substance active qui peut provoquer des effets indésirables, bénins ou plus graves.

Depuis sa mise au point et tout au long de sa vie, le médicament est soumis à une surveillance très stricte, collective et partagée : la pharmacovigilance.

La pharmacovigilance et sa réglementation sont en constante évolution : évolution des définitions, des rôles et responsabilités de chaque acteur, amélioration des outils...

De leur côté, les entreprises du médicament cherchent en permanence à mieux connaître les effets indésirables des médicaments qu'elles conçoivent pour mieux les prévenir et les limiter. Elles exercent un contrôle renforcé sur les médicaments et disposent d'un cadre réglementaire stricte en matière de pharmacovigilance avec des obligations de surveillance et de signalement des effets indésirables mais également par la mise en place de mesures d'informations des professionnels de santé et des patients.

La santé, la sécurité et l'accès de tous les patients à des médicaments de qualité sont la priorité des entreprises du médicament.

L'encadrement et le contrôle des risques passent également par...

- **Le bon usage du médicament.** Les entreprises du médicament mènent un certain nombre d'actions de sensibilisation auprès du grand public et des professionnels de santé, pour améliorer ce « bon usage ». Elles sont engagées dans cette démarche depuis de nombreuses années. Les entreprises du médicament ont l'obligation lorsqu'elle exploite une spécialité à contribuer au bon usage et prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité et en avise sans délai l'ANSM.

- Depuis 2015, le Leem contribue avec les acteurs du médicament, au sein du «Collectif Bon Usage », à un vaste programme de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse chez les sujets âgés.

Une coopération exemplaire qui a porté ses fruits :

- Une diminution (6 sur 14) ou une stabilisation (8 sur 14) du nombre d'interactions médicamenteuses pour 13 associations observées sur 14,
- Une diminution du nombre de produits consommés par les + de 65 ans, diminution du nombre d'unités délivrées + de 65 ans.

- Du fait de leur activité de recherche et développement, de production et de commercialisation des médicaments, elles ont une responsabilité dans l'utilisation qui est faite des produits qu'elles produisent. Il en va de l'efficacité même des traitements et de leur intérêt. Un mauvais usage peut entraîner une augmentation des effets indésirables mais aussi une diminution des effets bénéfiques.
- **La communication auprès des patients et des professionnels de santé** est un ressort essentiel en situation de crise ou d'urgence sanitaire, les canaux de diffusion pourraient être révisés afin de les rendre plus efficace. Les entreprises du médicament ne peuvent que soutenir les démarches réalisées afin d'améliorer l'information et la déclaration :
 - **Base de données publique sur le médicament** : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> présente l'avantage de centraliser les informations réglementaires. Elle permet au grand public et aux professionnels de santé d'accéder à des données et documents de référence sur les médicaments commercialisés ou ayant été commercialisés durant les trois dernières années en France. Cette base de données administratives et scientifiques sur les traitements et le bon usage des produits de santé est pilotée par l'Ansm, en liaison avec la HAS et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), sous l'égide du ministère des Affaires sociales et de santé.
 - **Le portail de signalement des événements sanitaires indésirables** : <https://signalement.social-sante.gouv.fr> Lancé en 2017 dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé (janvier 2016), ce site permet aux professionnels et aux usagers de signaler en quelques clics aux autorités sanitaires tout événement indésirable ou tout effet inhabituel ayant un impact négatif sur la santé.
- Selon une enquête Ipsos réalisée pour le Leem en 2018, 82 % des Français jugent légitimes les entreprises du médicament en matière d'information des professionnels de santé sur le médicament. 74 % les estiment légitimes pour délivrer de l'information aux patients sur les traitements disponibles pour leurs maladies.

Depuis plus de 10 ans des mesures ont été prises pour renforcer le contrôle des produits de santé. La France dispose d'un système de sécurité permanent auquel participe activement les entreprises du médicament, cela relève pour elles d'une priorité et d'une préoccupation permanente. Elles sont bien sur prêtes à jouer un rôle dans l'amélioration continue de ces mesures pour que la sécurité des patients soit assurée.

[☞ Qu'est-ce que 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'utilisation, conformes ou non aux termes de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et quelques soient les situations, y compris lors de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreurs médicamenteuses.

Comme en témoigne la réglementation, la pharmacovigilance est en constante évolution : évolution des définitions, évolution des rôles et responsabilités de chaque acteur, amélioration des outils de déclaration...

[☞ Quels sont les médicaments concernés par la pharmacovigilance ?](#)

La pharmacovigilance concerne tous les médicaments : princeps, génériques, médicaments issus des biotechnologies (y compris les biosimilaires), produits stables dérivés du sang, contraceptifs, produits de contraste, vaccins et autres médicaments immunologiques, produits de thérapie cellulaire ou géniques, médicaments radio-pharmaceutiques, insecticides, acaricides destinés à être appliqués sur l'homme, préparations magistrales, médicaments homéopathiques.

Elle s'exerce ainsi sur tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que sur les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

[☞ Qu'est-ce qu'un effet indésirable ?](#)

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue, connue ou non quelques soient les conditions d'utilisation.

[☞ Pourquoi certains effets indésirables des médicaments ne sont-ils pas détectés lors des phases d'essais cliniques ?](#)

Les études cliniques ne s'adressent qu'à un nombre restreint de personnes et sont le plus souvent réalisées dans des conditions optimales de surveillance : service hospitalier, surveillance continue, essais de durée limitée, attention particulière portée aux associations médicamenteuses et aux sujets à risques...

Après sa commercialisation, le médicament est prescrit beaucoup plus largement et des effets indésirables non connus et inattendus peuvent apparaître.

La pharmacovigilance permet de les identifier, les quantifier et les prévenir et de mieux connaître le profil de sécurité d'emploi du médicament et son évolution après sa commercialisation.

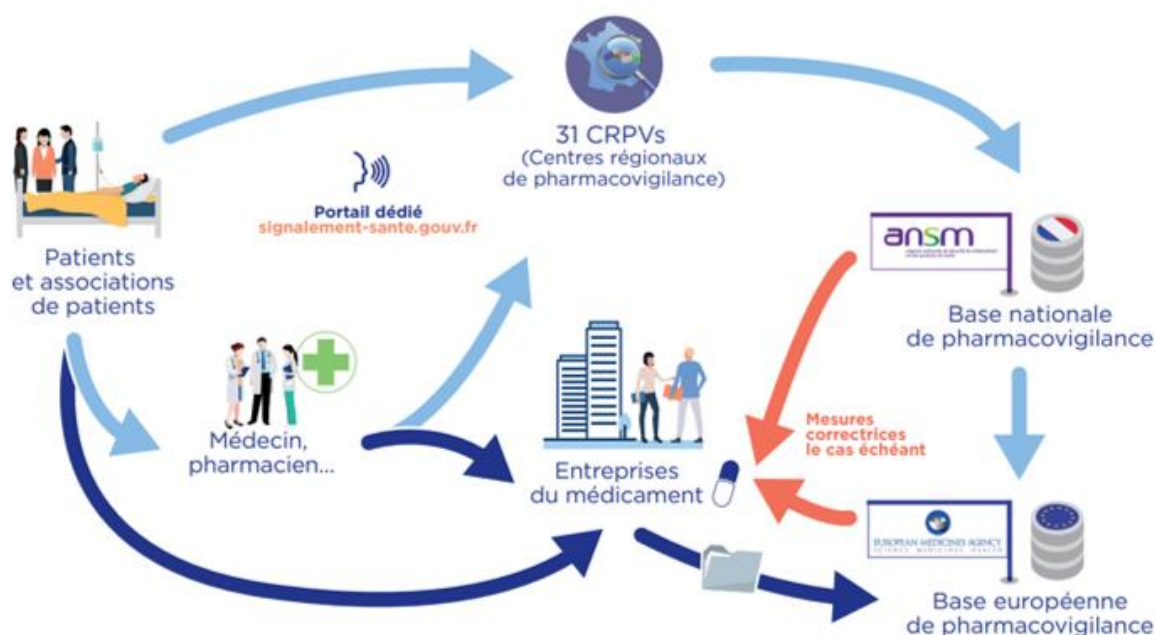
🔗 Comment la pharmacovigilance se déroule-t-elle en France ?

La pharmacovigilance se décompose en une succession d'étapes participant à la surveillance et à la prévention du risque d'effet indésirable.

Elle comprend :

- Le recueil par l'Ansm des effets indésirables fondé sur la notification spontanée par les patients ou les associations de patients, les professionnels de santé et les entreprises du médicament avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).
- L'enregistrement par les CRPVs et l'évaluation de ces notifications par l'Ansm.
- 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 (PGR).
- L'évolution de l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament.
- La prise de mesures correctives par les autorités sanitaires et les entreprises du médicament concernées par exemple : précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, mesures additionnelles de réduction du risque voire retrait du produit.
- La communication vers les professionnels de santé et le public par l'Ansm.

La notification des effets indésirables



🔗 Comment le système de pharmacovigilance est-il organisé en France ?

La pharmacovigilance s'organise autour d'un système national dans le cadre d'une politique européenne.

- **L'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM)** est l'autorité française compétente en matière de pharmacovigilance. Elle veille à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage. Elle assure la mise en œuvre et la coordination du système national de pharmacovigilance.
- **Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)**, au nombre de 31, sont au cœur du système de déclaration puisqu'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...). En 2018, 98 enquêtes de pharmacovigilance étaient en cours et 17 enquêtes avaient été ouvertes au cours de l'année, contre huit en 2017 et 21 en 2016 (chiffres Ansm)
- **Les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, etc.)** jouent un rôle fondamental dans le système national de pharmacovigilance. Il repose en effet, sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des effets indésirables susceptibles d'être causés par un médicament. Dès qu'ils soupçonnent un lien, même s'il n'est pas certain, une déclaration peut être effectuée auprès du centre régional de pharmacovigilance.
- **Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain** dispose d'un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être causés par des médicaments. Ce service est placé sous la responsabilité d'un médecin ou pharmacien justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance.

Depuis le 10 juin 2011, **les patients et associations de patients** peuvent déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé.

Enfin, depuis sa création en 1995, **l'EMA (European Medicines Agency)** organise un système de pharmacovigilance à l'échelon européen. Celui-ci reproduit l'organisation française : recueil et validation décentralisée au niveau de chaque État membre, évaluation et avis/décision centralisés au niveau de l'EMA.

🔗 Quelle est la contribution de la France au système européen de pharmacovigilance ?

La France alimente la base de données de l'Agence européenne des médicaments (EMA), appelée EudraVigilance. Cette base de données est le point de collecte unique en Europe de tous les effets indésirables graves et, depuis le 22 novembre 2017, des effets indésirables non graves survenus en Europe, provenant des autorités compétentes nationales ou des entreprises du médicament.

13 % des cas proviennent de la France (cas CRPVs et laboratoires en France) et la population française représente 13 % de la population de l'Union européenne.

Quelle est la contribution de la France au système international de pharmacovigilance ?

VigiBase est une base de données internationale de pharmacovigilance mise en place en 1968 par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). C'est la banque de données la plus importante et complète dans le monde. Elle est maintenue par le centre de surveillance d'Uppsala (UMC) sous mandat de l'OMS. Plus de 150 pays participent à la collecte des données de pharmacovigilance. La France participe au programme depuis 1986. **La France est le 5^{ème} pays contributeur, avec environ 4% du nombre total de cas d'effets indésirables recueillis.** La France y contribue de façon importante par le biais des données collectées par les centres régionaux de pharmacovigilance et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance, que l'ANSM transmet quotidiennement à EudraVigilance, les laboratoires pharmaceutiques et transmises directement à EudraVigilance.

Pays contributeurs dans VigiBase	ICSR ⁽¹⁾ cumulées au 31/12/2018
États-Unis	8 721 109
Corée	1 320 707
Royaume-Uni	888 933
Chine	846 540
France	754 531
Allemagne	725 686
Canada	634 450
Italie	463 887
Thaïlande	354 209
Autres	3 734 349
Total	18 444 401

Tableau extrait du rapport d'activité 2018 de l'ANSM

En pratique, que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves ou non graves, attendus ou inattendus sont à notifier.

L'effet indésirable grave se définit comme un effet susceptible de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité importante et durable, une hospitalisation ou sa prolongation.

L'effet inattendu se définit quant à lui comme un effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP.

Qui déclare ?

Les professionnels de santé, les patients et les associations de patients.

Les médecins, les pharmaciens et les sages-femmes ont l'obligation de déclarer les événements indésirables. Pour les autres professionnels de santé qui ont eu connaissance d'un effet indésirable, cela ne relève pas d'une obligation.

Comment déclarer et à qui ?

Depuis le 13 mars 2017, les professionnels de santé ou les usagers peuvent signaler en quelques clics aux autorités sanitaires (CRPV) tout événement indésirable (effets indésirables, incidents ou risques d'incidents liés aux produits de santé) sur le site signalement-sante.gouv.fr.

La notification peut aussi être transmise à l'entreprise qui commercialise le médicament qui transmettra le cas aux autorités de santé (immédiatement ou au plus tard dans les 15 jours pour les effets graves et dans les 90 jours pour les effets non-graves).

À cet effet les entreprises du médicament ont mis en place une ligne téléphonique directe qui reçoit 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24, les déclarations d'événements indésirables.

Les entreprises du médicament sont également des acteurs majeurs de ce dispositif de sécurité. Ils représentent 1/3 des cas graves de pharmacovigilance collectés à l'échelle nationale.

La notification doit comporter au minimum les éléments suivants :

- L'identification du notificateur.
- Un patient
- Le nom du produit suspecté et le numéro de lot.
- La date d'apparition et la nature de l'effet indésirable.
- Éventuellement les autres médicaments du traitement.

En pratique, pour être évalué de façon complète, un certain nombre d'éléments complémentaires peuvent être demandés : informations sur le patient (antécédents, etc.), mode d'utilisation du médicament (voie, dose, etc.) et précisions sur les manifestations ressenties (date, délai etc.). Il s'agit d'un dossier évolutif dans le temps et réévalué avec les nouvelles informations transmises.

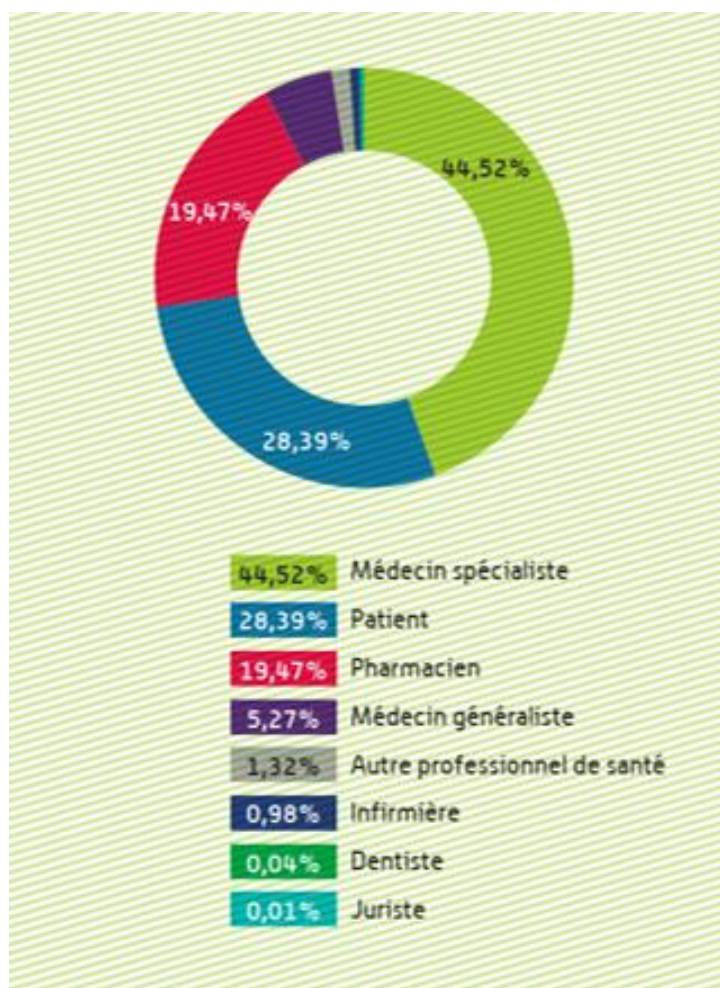
Combien de notifications en 2018 ?

Évolution du nombre de cas d'effets indésirables déclarés au système national de pharmacovigilance

Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV ⁽¹⁾	46 497	47 089	55 761	82 077 ⁽²⁾	71 130
• dont cas d'effets indésirables graves	30 156	30 412	35 622	42 715	34 387
• dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	1 983	2 331	3 061	31 798	20 192
Nombre de cas d'effets indésirables en provenance des laboratoires pharmaceutiques ⁽³⁾	-	-	-	-	59 371
• dont cas d'effets indésirables graves	14 101	15 411	17 109	23 433	18 436

Tableau extrait du rapport d'activité 2018 de l'ANSM.

Profil des déclarants des cas d'effets indésirables enregistrés



Données extraites du rapport d'activité 2018 de l'ANSM

☞ Quelles sont les forces et les faiblesses de ce système de notification ?

Le système français de pharmacovigilance repose sur la notification spontanée : tout acteur impliqué dans le système de soins, ou le patient lui-même/associations de patients notifie dans les meilleurs délais ce qu'il pense être un effet indésirable en rapport avec la prise d'un médicament.

L'avantage de ces notifications spontanées est leur caractère « ouvert », non directif, favorisant la mise en évidence d'effets indésirables nouveaux. Cependant, un phénomène de sous-notification existe. Malgré cette limite, ce système de notification spontanée n'en reste pas moins rapide et efficace pour générer des alertes.

Par ailleurs, il faut interpréter des signaux et garder en perspective que la pharmacovigilance ne permet pratiquement jamais d'avoir de dénominateur. Elle va permettre de recueillir X effets indésirables mais jamais d'avoir le dénominateur Y autorisant le rapport à la population générale.

☞ Comment la pharmacovigilance contribue-t-elle à faire évoluer le rapport bénéfice/risque d'un médicament ?

Les pays de l'Union Européenne, dont la France, exigent de la part de l'entreprise commercialisant un médicament un rapport périodique de sécurité. Il inclut l'ensemble des données recueillies relatives à la sécurité d'emploi du produit et **réévaluant le rapport bénéfice/risque afin de s'assurer qu'il reste inchangé**. Ces dossiers permettent aussi de vérifier que l'information fournie aux professionnels de santé et/ou aux patients reflète la connaissance actuelle du produit.

Ce rapport doit être fourni aux autorités de santé **tous les 6 mois au cours des deux premières années suivant l'enregistrement du médicament, tous les ans les trois années suivantes, puis tous les cinq ans**.

Lors de l'obtention d'une nouvelle indication, la périodicité revient à 6 mois au cours des deux premières années. Cette mesure permet de détecter rapidement un risque lié soit à une nouvelle population de malades, soit à une nouvelle présentation ou à un nouveau dosage.

C'est le rôle de la pharmacovigilance d'actualiser en permanence cette évaluation, et de permettre de prendre les décisions qui s'imposent dans l'intérêt de la santé publique.

☞ Quelles sont les méthodes employées pour compléter la notification spontanée ?

De nouveaux outils se sont développés grâce aux progrès de l'épidémiologie et à l'avancée des nouvelles technologies de l'information. Ils permettent de préciser l'incidence des phénomènes détectés par la notification spontanée mais également d'estimer et de mesurer une éventuelle association entre la prise du médicament et un événement donné.

Les études de cohorte, de registre, les études cas témoins, les études de capture/recapture, les études de croisement de fichiers sont de plus en plus souvent utilisées pour affiner l'évaluation des risques sur de larges populations dans des conditions réelles d'utilisation des médicaments.

☞ Comment le système de pharmacovigilance a-t-il été renforcé par la nouvelle législation européenne mise en place en juillet 2012 ?

La nouvelle législation mise en place en juillet 2012, prévoit :

- L'élargissement de la notion d'effet indésirable quelque soit ses conditions d'utilisation ;
- La mise en place d'un nouveau comité scientifique pour l'évaluation des risques, le "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee" (PRAC).
- La clarification des rôles et des responsabilités de tous les acteurs impliqués dans la surveillance de la sécurité et de l'efficacité des médicaments en Europe et le renforcement de la coordination, pour une prise de décision plus efficace et plus rapide.
- L'implication des patients et des professionnels de la santé dans le processus réglementaire, notamment par la déclaration directe des effets indésirables des médicaments par les patients.
- Obligation de mise en place d'un système de Pharmacovigilance.
- L'amélioration de la collecte d'informations essentielles sur les médicaments, avec notamment la mise en place obligatoire de plan de gestion des risques et la réalisation d'études de sécurité et d'efficacité post-AMM le cas échéant.
- **Une liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée.** La centralisation de tous les effets indésirables notifiés sur une seule base de données européenne : Eudravigilance. Cette centralisation européenne doit permettre de détecter plus rapidement et plus efficacement les signaux de pharmacovigilance.
- Elargissement de la procédure européenne pour les situations d'urgence.
- **Obligation d'information des autorités compétentes par les entreprises du médicament :**
 - Toute information de nature à modifier l'évaluation du rapport bénéfices/risques du médicament ;
 - Toute interdiction ou restriction d'utilisation imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché ainsi que toute action engagée pour des raisons de pharmacovigilance pour suspendre la commercialisation, pour solliciter le retrait de cette autorisation ou ne pas en demander le renouvellement en précisant les motifs ;
 - Toute nouvelle information qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques de ses médicaments, notamment les résultats tant positifs que négatifs des essais cliniques ou d'autres études, pour toutes les indications et populations, qu'elles figurent ou non dans l'autorisation de mise sur le marché.

- Une plus grande transparence et une meilleure communication :
 - Publication des ordres du jour et des procès-verbaux du PRAC ;
 - Possibilité de tenir des audiences publiques.
- Renforcement des informations à destination des professionnels de santé et du public :
 - Création d'un portail web européen dédié à l'information sur les médicaments mis en place par l'EMA et les Etats Membres.

☞ Comment les plans de gestion des risques (PGR) institués en 2005, s'intègrent-ils dans le système de pharmacovigilance ?

La mise en place des plans de gestion des risques sont issues de la crise sanitaire du Vioxx®, commercialisé à la fin des années 2000. Dès le début de la commercialisation, des suspicions d'effets cardiovasculaires sont apparues, reposant sur certaines bases théoriques et pharmacologiques, mais sans preuves cliniques à même d'étayer ces suspicions.

La crise du Vioxx® a donc soulevé la question de la prévention d'accidents que l'on suspecte mais qui n'ont pas été mis en évidence lors des essais cliniques. La mise en place d'un plan de gestion des risques est née de ce besoin, c'est-à-dire un ensemble de mesures de surveillance spécifique, dès la commercialisation d'une nouvelle substance active pour chercher les signaux qui pourraient conforter les suspicions.

Le plan de gestion des risques peut recouvrir aussi des enquêtes spécifiques, voire des études spécifiques qui sont parfois des prolongements des études déjà fournies pour l'AMM. Les études de prévention peuvent également s'y ajouter : en cas de forte suspicion, on peut déjà prendre des mesures susceptibles de minimiser les effets indésirables, ne serait-ce que par une bonne information du patient.

Le plan de gestion des risques s'intègre totalement dans le processus de pharmacovigilance : il fait le lien entre la phase des essais cliniques et le passage à la pharmacovigilance « classique ». Le plan de gestion des risques est :

- **Obligatoire pour toute nouvelle demande d'AMM ;**
- En post-AMM ou pour les AMM existantes :
 - À l'occasion d'une modification significative (ou extension de gamme telle que nouveau dosage)
 - Lors de l'identification d'un problème de sécurité

☞ Quelles actions peuvent être menées après l'identification d'un risque ?

À la suite de la réception d'un ou de plusieurs cas de pharmacovigilance en France, ces éléments peuvent après évaluation, constituer un signal de sécurité. L'ANSM examine et prend les mesures qui s'imposent en matière de santé publique afin de prévenir les risques ou de les réduire en vue d'assurer

la sécurité d'emploi des médicaments, dans le respect des procédures européennes et nationales applicables.

Un ensemble de réponses graduées peuvent être prises en fonction de l'importance et/ou de la gravité du risque identifié. Par exemple :

- Modifier/renforcer les informations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les professionnels et de la notice pour les patients,
- Changement du conditionnement du médicament ou modifications de conditions de prescription et de délivrance.
- Des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) peuvent être mises en œuvre comme :
 - ~ Une information auprès des professionnels de santé. 50 lettres ont été adressées aux professionnels de santé en 2018,
 - ~ Des documents d'information sur divers supports pour les patients et/ou professionnels de santé : guides, check-list, brochures, cartes-patients, diaporamas de formation,
 - ~ Des programmes d'accès restreint : l'accès au produit est soumis au respect de mesures spécifiques en termes de prescription, de dispensation ou d'utilisation (distribution contrôlée, programme de prévention des grossesses).
 - ~ Mise en place d'une étude afin de mieux appréhender un risque ou une condition d'utilisation par exemple,
 - ~ Engager une procédure de réévaluation de la balance bénéfique/risque
 - ~ Pouvant aller au retrait de l'AMM d'un médicament.

[🔗 Une liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée, de quoi parle t-on ?](#)

Dans le cadre des nouvelles dispositions communautaires relatives à la sécurité des médicaments entrées en vigueur en 2012, l'Agence européenne du médicament (EMA) publie tous les mois, à partir du 25 avril 2013, **une liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée**.

Tous les médicaments sont surveillés dès leur mise sur le marché. Leur inscription sur cette liste signifie qu'ils sont surveillés de manière plus étroite que les autres. Cette inscription s'explique notamment par un moindre recul d'expérience, du fait de leur mise sur le marché récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme.

En aucun cas, il ne s'agit d'une liste de médicaments dangereux ni même présentant un problème particulier de sécurité. Il s'agit simplement de médicaments pour lesquels les autorités sanitaires souhaitent pouvoir disposer de données complémentaires. L'attention des professionnels de santé et des patients est attirée sur l'importance de déclarer de façon systématique les éventuels effets indésirables qui pourraient être liés à ces médicaments.

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par la présence d'un triangle noir inversé dans la notice d'information des patients et dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Ce triangle est accompagné d'une courte phrase explicative :

"Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée"

Ce symbole est utilisé dans tous les états membres de l'Union européenne. Il a commencé à apparaître sur la notice et le RCP des médicaments concernés à partir de l'automne 2013. Il n'est pas présent sur l'emballage des médicaments.

☞ En quoi consiste la liste de médicaments sous surveillance renforcée est-elle constituée ?

Le statut de "médicament sous surveillance renforcée" s'applique systématiquement à un médicament dans les cas suivants :

- Il contient une nouvelle substance active autorisée dans l'UE depuis le 1^{er} janvier 2011.
- Il s'agit d'un médicament biologique (vaccin ou médicament dérivé du sang, par exemple), qui dispose d'une expérience d'utilisation limitée depuis la commercialisation.
- Il bénéficie d'une autorisation conditionnelle (le laboratoire détenteur de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir des données complémentaires sur ce médicament) ou bien d'une autorisation sous des conditions exceptionnelles (pour des raisons particulières, le laboratoire ne peut pas fournir un ensemble complet de données).
- Il a été demandé au laboratoire de mener des études complémentaires pour recueillir par exemple, des données sur l'utilisation prolongée de ce médicament ou sur un effet indésirable rare observé pendant les essais cliniques (études PASS = post-authorisation safety studies : études conçues pour confirmer, mieux caractériser ou réfuter un signal de sécurité qui a été identifié comme associé à un médicament).

D'autres médicaments peuvent également être placés sous surveillance renforcée, sur décision du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments. Publiée pour la première fois en avril 2013, cette liste est révisée tous les mois par le PRAC. Elle peut être consultée en permanence sur le site Internet de l'EMA (www.ema.europa.eu) et est également publiée par les autorités de santé nationales dans chacun des états membres (ANSM pour la France www.ansm.sante.fr).

Un médicament peut être inscrit sur cette liste lors de l'octroi de son AMM ou à tout moment pendant sa durée de vie. Il reste sous surveillance pendant 5 ans ou jusqu'à ce que le PRAC décide de le retirer de la liste.

Quelles sont les pistes d'amélioration ?

Les entreprises du médicament considèrent que les procédures de contrôle françaises peuvent encore être renforcées dans trois domaines : la recherche, l'épidémiologie et la surveillance post-AMM.

Au stade de la recherche, lors du développement du médicament, la connaissance de la toxicité des médicaments s'est considérablement accrue, grâce à l'utilisation de l'imagerie et des tests biologiques. Les « biomarqueurs de sécurité » sont notamment capables d'identifier la sous-population de patients pour lesquels les effets indésirables seront les moins marqués. Il conviendrait de favoriser la recherche précompétitive dans le cadre de marqueurs de toxicité, comme cela est fait en Europe dans le cadre de l'Initiative Médicament Innovant (IMI).

Dans le domaine de l'épidémiologie, des progrès sont faits depuis une dizaine d'années dans le cadre des études post-AMM, qui contribuent à une meilleure connaissance des effets des médicaments sur la santé et améliorent grandement l'évaluation de leur rapport bénéfice/risque.

Concernant la surveillance des médicaments mis sur le marché, le Leem partage l'analyse des autorités quant à la nécessité d'améliorer le système de notifications des événements de pharmacovigilance. Pour renforcer la qualité et le volume des notifications – déjà très élevées en France comparativement au reste de l'Europe – il faut également s'assurer de la capacité du système à traiter ces informations. Repérer un signal faible de pharmacovigilance devient très difficile, dès lors que le « bruit de fond » généré par le volume des notifications augmente.

Le Leem souhaite par ailleurs capitaliser sur les fonctionnalités du Health Data Hub qui concrétise l'ambition numérique de la France de se doter d'une structure sécurisée et centralisée qui favorise l'utilisation et l'exploitation des données de santé, en particulier dans les champs de la recherche, de l'appui au personnel de santé, du pilotage du système de santé, du suivi et de l'information des patients. Cette plateforme, qui a vocation à être l'une des plus grandes bases de données de santé au monde, doit faciliter les interactions entre producteurs des données de santé, usagers, dans des conditions élevées de protection et de sécurité.