

Une rubrique originale de Semper Luxembourg
en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments
Sous la Direction du Dr Anna Chioti



Comment sont évaluées la qualité, la sécurité et l'efficacité de nos médicaments ?

2^e partie

Dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments par les firmes titulaires, les autorités compétentes exigent le dépôt de dossiers constitués de plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation. Ces parties sont essentiellement consacrées aux données de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

Qualité

Aspects liés à la fabrication industrielle du médicament: principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.

Sécurité

Etudes conduites lors du développement préclinique, c'est à dire les données de comportement in vivo dans l'organisme non humain du médicament: pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement. Suivi de l'inocuité tout le long du cycle du médicament et pharmacovigilance.

Efficacité

Ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'Homme sain et/ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice/risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale.

Gros plan sur la sécurité

L'évaluation de la sécurité des médicaments est essentielle et ce tout au long de leur cycle de vie, depuis la découverte et le développement en laboratoire, jusqu'aux études cliniques chez l'homme en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Mais les médicaments restent sous surveillance continue une fois commercialisés. Ainsi, le rapport bénéfices/risques des produits 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 restriction ou une modification des indications. Le médicament peut également faire l'objet d'un retrait du marché.

Depuis une quinzaine d'années, des plans de gestion des risques (PGR) sont mis en place et permettent de mieux connaître la sécurité d'em-

ploi de certains médicaments, dès leur mise sur le marché, en les étudiant en situation réelle de consommation.

Le diagramme ci-dessous montre un aperçu des principales études d'évaluation de l'innocuité menées au cours du processus de développement du médicament.

L'importance de la pharmacovigilance

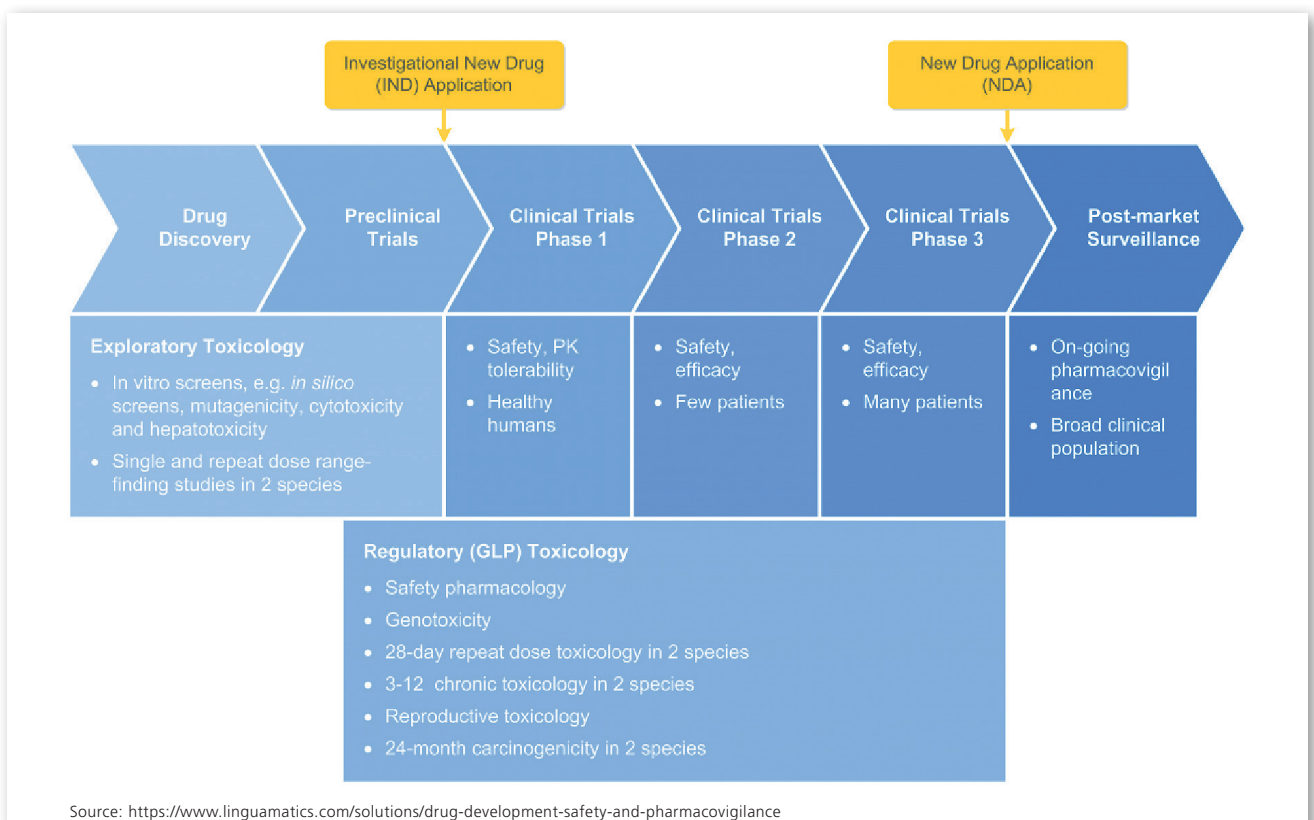
La tragédie de la thalidomide au milieu du XX^e siècle a déclenché une série d'activités qui faisaient partie d'un effort mondial visant à éviter une récurrence.

La thalidomide a été synthétisée par la firme allemande Chemie Grunenthal en 1953. Après des tests sur des animaux et sur des humains, ayant démontré un bon profil de sécurité, la thalidomide a été lancée sur le marché Ouest-Allemand.

Dans les années soixante, la thalidomide était utilisée en Europe et au Canada chez les femmes enceintes comme sédatif et antiémétique. En 1961, Chemie Grunenthal a soumis l'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA aux Etats-Unis, qui réclamait alors des documents supplémentaires.

Les demandes de clarification émanaient de la survenue de cas de phocomélie dans divers pays européens ainsi que des cas de neuropathie périphérique. De plus en plus de médecins ont été persuadés qu'il y avait un lien de causalité hautement probable entre la prise de thalidomide pendant la grossesse et la survenue de malformations congénitales.

La firme a dû ordonner le retrait de la molécule et celui de tous les autres médicaments contenant de la thalidomide au niveau mondial. Mais cette tragédie aura affecté environ 12.000 enfants dans 46 pays.



PHARMACOVIGILANCE



QU'EST-CE QUE LA PHARMACOVIGILANCE ?

L'OMS définit la pharmacovigilance comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème liés aux médicaments.*

UTILITÉ DE RAPPORTER DES EFFETS INDÉSIRABLES ?

Permettre l'évaluation de la balance bénéfico-risque et ce tout au long de la vie d'un médicament.

Désormais des résultats de tests spécifiques pour évaluer l'effet tératogène des nouvelles substances seront exigés par les instances qui approuvent les nouveaux médicaments.

En conséquence, à partir du milieu des années soixante-dix, la FDA a renforcé ses exigences, notamment en refusant de prendre en compte les résultats issus des essais cliniques réalisés dans d'autres pays, considérant qu'ils ne répondaient pas aux mêmes critères d'éthique et de sécurité pour les participants qu'aux Etats-Unis.

Au cours des cinquante dernières années, il y a eu une croissance constante de la science maintenant connue sous le nom de pharmacovigilance avec un virage exponentiel ces dernières années. Au cours de cette croissance, diverses terminologies et paramètres ont été introduits pour permettre la communication et les échanges entre les parties prenantes sur le terrain.

Par ailleurs, la portée de la pharmacovigilance a considérablement augmenté et est maintenant considérée comme incluant les domaines suivants:

- Effets indésirables ou réactions indésirables au médicament.
- Erreurs de médication.

- Médicaments contrefaits ou de qualité inférieure.
- Manque d'efficacité des médicaments.
- Mauvaise utilisation et/ou abus de médicaments.
- Interactions entre les médicaments.
- Expositions particulières: femmes enceintes ou allaitantes.
- Usages hors indications.

Coordination de la pharmacovigilance au niveau européen

L'Agence européenne des médicaments (EMA) coordonne le système de pharmacovigilance de l'Union européenne (UE) et gère des services et des processus pour soutenir la pharmacovigilance dans l'UE.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Avant d'autoriser l'utilisation d'un médicament, les preuves de sa sécurité et de son efficacité se limitent aux résultats d'essais cliniques, où les patients sont soigneusement sélectionnés et suivis de très près dans des conditions contrôlées.

Cela signifie qu'au moment de l'autorisation d'un médicament, celui-ci a été testé sur un nombre relativement

restreint de patients sélectionnés pendant une durée limitée.

Après autorisation, le médicament peut être utilisé chez un grand nombre de patients, pendant une longue période et avec d'autres médicaments. Certains effets secondaires peuvent apparaître dès lors dans ces circonstances.

Il est donc essentiel que la sécurité de tous les médicaments soit surveillée tout au long de leur utilisation dans la pratique des soins de santé.

Le droit de l'UE impose donc à chaque titulaire d'autorisation de mise sur le marché, à l'autorité nationale compétente et à l'EMA de mettre en place un système de pharmacovigilance.

Le système global de pharmacovigilance de l'UE fonctionne grâce à une coopération entre les États membres de l'UE, l'EMA et la Commission européenne. Dans certains États membres, des centres régionaux sont en place sous la coordination de l'autorité nationale compétente.

Le Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC)

Le Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA est chargé d'évaluer et de surveiller la sécurité des médicaments à usage humain. Il est composé d'experts en sécurité des médicaments issus des autorités réglementaires des États membres, ainsi que d'experts scientifiques et de représentants de patients et de professionnels de santé désignés par la Commission européenne.

L'EMA soutient le PRAC en fournissant des données issues de la pratique clinique disponibles dans des dossiers de santé électroniques ou des bases de données de prescription.

Le Luxembourg est représenté au sein du PRAC par Anne-Cécile Vuillemin, Pharmacien Inspecteur, toxicologue, en charge de la pharmacovigilance au sein de la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM).

Surveillance des effets indésirables suspectés

L'Agence est chargée de développer et de maintenir EudraVigilance, un système de gestion et d'analyse des informations sur les effets indésirables suspectés des médicaments autorisés dans l'Espace économique européen (EEE).

EudraVigilance est un référentiel unique pour les rapports d'effets indésirables suspectés observés dans la pratique de la santé et les essais cliniques. Il est utilisé par les États membres, l'Agence et l'industrie.

Le PRAC évalue les signaux de sécurité d'EudraVigilance et peut recommander une action réglementaire en conséquence.

L'EMA publie les données d'EudraVigilance dans la base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments.

Les utilisateurs peuvent afficher le nombre total de rapports individuels d'effets indésirables suspectés soumis à EudraVigilance pour chaque médicament autorisé au niveau central.

«Un PGR, c'est l'ensemble des dispositions mises en œuvre pour minimiser les risques potentiels dans l'usage des médicaments.»

Collaborations internationales

L'Agence travaille en étroite collaboration avec un certain nombre de partenaires internes, notamment:

- La *United States Food and Drug Administration* (FDA): partage d'informations sur les questions de sécurité des médicaments et sur les mesures réglementaires prévues, l'information du public et la communication avant la prise de décision et la publication.
- L'Organisation mondiale de la santé (OMS): communication de toutes les mesures prises concernant les médicaments autorisés au niveau central qui peuvent avoir une incidence sur la protection de la santé publique dans les pays hors de l'UE.

L'*Uppsala Monitoring Center* (UMC) a été créé à Uppsala, en Suède en 1978 en tant que Centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la surveillance internationale des médicaments. L'UMC gère les aspects techniques et scientifiques du réseau mondial de pharmacovigilance de l'OMS.

La Division de la Pharmacie et des Médicaments a œuvré pour que le Luxembourg rejoigne l'UMC en 2020.

Le suivi «sur mesure» des médicaments à travers les Plans de Gestion des Risques (PGR)

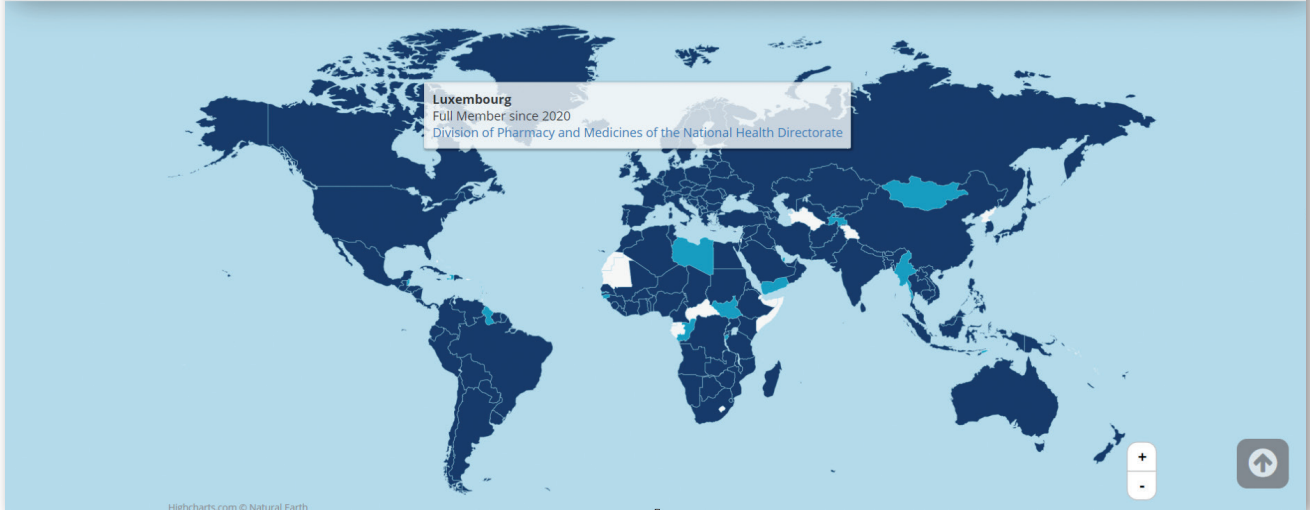
Un PGR, c'est l'ensemble des dispositions mises en œuvre pour minimiser les risques potentiels dans l'usage des médicaments. Avant la mise sur le marché, le PGR identifie les risques connus et potentiels. Après la mise sur le marché, le PGR fixe les moyens à mettre en œuvre pour repérer les risques non prévus.

Le PGR est systématique pour tout nouveau médicament. En effet, 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», mais il 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 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 (p.ex. essais cliniques post-AMM ou collecte de données dans des registres). Le PGR détaille également les actions concrètes mises en œuvre pour minimiser les risques d'un produit (distribution de carnets de

The screenshot shows the EudraVigilance website interface. At the top, there is a blue header with the European Union flag and the text: "Base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments". To the right of the header are links for "Contacts | FAQ | Glossaire" and a language dropdown menu set to "français (fr)". Below the header is a navigation bar with links: "Accueil", "À propos d'EudraVigilance", "Comprendre les rapports", "Recherche", "Sécurité des médicaments", and "Switch to Veterinary". The main content area is titled "Accès en ligne aux rapports sur les effets indésirables" and features a search box with a magnifying glass icon. To the left of the search box is an image of several white pills. Below the search box, there is a text box explaining that users can consult data on adverse reactions on the website and that for centrally authorized medicines, access is possible by name of the medicine or substance, while for other authorized medicines, access is only possible by the name of the active substance.



suivi, livrets d'information, programme d'accompagnement, etc.).

Depuis la crise COVID-19 et la nécessité de développer rapidement des vaccins sûrs et efficaces, la pharmacovigilance a eu un regain d'intérêt de la part des professionnels de la santé mais aussi de la part grand public. Les gros titres des journaux et les publications virales sur les réseaux sociaux d'effets indésirables graves et la pression politique qui peut en découler ne facilitent pas la tâche des professionnels de la pharmacovigilance.

Le contrôle de la sécurité des médicaments au Luxembourg par la Division de la Pharmacie et des Médicaments

La surveillance continue de la sécurité des médicaments s'effectue en collaboration avec le CRPV de Nancy mais aussi avec, sur le terrain, les professionnels de santé et les patients. Les médecins, les médecins-dentistes, les pharmaciens et les sages-femmes ont notamment l'obligation de déclarer tout effet indésirable susceptible d'avoir été provoqué par un médicament et dont ils ont connaissance. Les autres professionnels de santé et les

patients peuvent également déclarer les effets indésirables.

Ce système pour but de recueillir les informations utiles concernant les risques que présentent les médicaments pour la santé des patients et la santé publique de manière générale. Il permet de veiller à la sécurité d'emploi et au bon usage des médicaments, d'informer au mieux les patients et professionnels de santé et d'assurer en continu une balance bénéfice-risque positive pour les patients.

Ces informations concernent en particulier les effets indésirables survenant chez l'homme en cas:

- d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché;
- d'utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché;
- d'exposition professionnelle.

Elles concernent aussi certaines situations particulières avec ou sans effets



indésirables associés telles que les erreurs médicamenteuses, les abus, les mésusages, les surdosages, les utilisations hors autorisation de mise sur le marché, les expositions accidentelles ou les expositions pendant la grossesse ou l'allaitement.

Ces informations font l'objet d'une évaluation scientifique, en vue notamment de prévenir ou réduire les risques liés à la consommation de médicaments. ■

«La pharmacovigilance est l'affaire de tous et le système de pharmacovigilance constitue l'axe principal d'un système de santé centré sur la sécurité du patient.»

Vous cherchez un ancien article de la rubrique regulatory...

Savez-vous que vous pouvez télécharger en ligne les anciens numéros de *Semper Luxembourg*?

Retrouvez ci-dessous les différents sujets traités depuis septembre 2019, lancement de notre rubrique d'information, en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments.

Une seule adresse: www.semper.lu

	SEPTEMBRE 2020	Pharmacovigilance: l'affaire de tous
	OCTOBRE 2020	Psychotropes et stupéfiants: des médicaments pas comme les autres
	NOVEMBRE 2020	Quand la santé et l'économie regardent dans la même direction
	DÉCEMBRE 2020	Vaccins COVID-19: ce qu'il faut savoir
	FÉVRIER 2021	Développement des anticorps monoclonaux dans le traitement de la COVID-19
	MARS 2021	Pharmacovigilance des vaccins COVID-19
	AVRIL 2021	Comment sont évalués la qualité, la sécurité et l'efficacité de nos médicaments ?

SEPTEMBRE 2019

De la DPM à une véritable agence des médicaments et produits de santé



FÉVRIER 2020

AMM Mode d'emploi



NOVEMBRE 2020

Quand la santé et l'économie regardent dans la même direction



OCTOBRE 2019

Cannabis: ce qu'il faut savoir




MARS 2020

L'usage compassionnel d'un médicament



DÉCEMBRE 2020

Vaccins COVID-19: ce qu'il faut savoir



NOVEMBRE 2019

Cycle de vie du médicament



MAI 2020
CAHIER SPÉCIAL

COVID-19 Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs




FÉVRIER 2021

Développement des anticorps monoclonaux dans le traitement de la COVID-19




DÉCEMBRE 2019

Dispositifs médicaux (medical devices): de quoi parlons-nous?




JUIN 2020
CAHIER SPÉCIAL

COVID-19 Le point sur les vaccins



MARS 2021

Pharmacovigilance des vaccins COVID-19



JANVIER 2020

L'Agence luxembourgeoise des médicaments et des produits de santé (ALMPS) est officiellement née



JUILLET 2020

Indisponibilités et ruptures: causes et solutions envisagées



AVRIL 2021

Comment sont évalués la qualité, la sécurité et l'efficacité de nos médicaments ?

