

Janvier 2011

Organisation de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance est la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable, que ce risque soit potentiel ou avéré, des médicaments lorsqu'ils sont consommés largement dans le cadre de leur commercialisation.

Elle comprend :

- 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 publiées par arrêté.

Le système national de pharmacovigilance comprend :

Un échelon national

- L'Afssaps (département de pharmacovigilance)
- La Commission nationale de pharmacovigilance et de son comité technique

Un échelon régional

- Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

Autres acteurs

- 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 (groupe de travail européen de pharmacovigilance/eudravigilance) et de l'évaluation du médicament (agence européenne du médicament : EMA) dans le respect du contexte réglementaire européen.

Le département de pharmacovigilance échange avec des institutions internationales telles que l'OMS qui

dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center) ou avec d'autres autorités de santé (aux USA, au Japon) ...

Pharmacovigilance européenne

Il existe une **organisation européenne** pour l'autorisation et la surveillance des médicaments. La création le 1er janvier 1995 de l'Agence européenne des médicaments : EMEA (European Medicines Evaluation Agency) implantée à Londres a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire. Cette structure reproduit l'organisation française : recueil et validation décentralisés au niveau de chaque état membre, évaluation et avis et/ou décision centralisés au niveau européen à l'EMEA par l'intermédiaire du comité des médicaments à usage humain (CHMP) et de son **groupe de travail** européen de pharmacovigilance.

Ce groupe de travail (dit « **pharmacovigilance working party** ») réunit les responsables des départements de pharmacovigilance de chacun des 27 états membres ainsi qu'un représentant de la commission européenne et du secrétariat de l'EMEA. Il s'agit d'un véritable forum européen de discussion et d'échanges en pharmacovigilance qui peut être saisi à la demande du CHMP ou des états membres. Il peut aussi bien aborder les problèmes de sécurité d'emploi rencontrés après l'AMM qu'en cours d'évaluation des dossiers d'AMM si besoin. Il permet aussi des échanges réguliers avec la FDA.

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
- Et d'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, des effets indésirables susceptibles d'être dus aux médicaments ou produits.

Ces déclarations sont ensuite validées, évaluées et enregistrées par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dans une base informatique située à l'Afssaps qui coordonne l'ensemble du système.

Ces trois 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.

Dans quelle cadre d'utilisation du médicament le dispositif de pharmacovigilance s'applique t-il?

La pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à finalité sanitaire à usage humain lors d'une utilisation « conforme » mais aussi lors d'une utilisation non conforme. Cependant en cas d'abus de médicament contenant des substances psychoactives, la surveillance est effectuée par le système national de pharmacodépendance (addictovigilance) .

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

A quels produits ?

La pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.2121-1.

Ces médicaments sont distribués par une pharmacie (avec ou sans ordonnance).

De façon explicite, il s'agit des produits suivants :

> Spécialité pharmaceutique ayant fait l'objet d'une AMM (autorisation de mise sur le marché)

La réglementation ayant évolué au fil du temps, il est important de préciser que cela comprend bien :

- Le médicament immunologique : allergène, vaccin, toxine, ou sérum
- Le produit de thérapie cellulaire lorsqu'il est soumis à une AMM
- Le produit de thérapie génique
- Le médicament radiopharmaceutique
- Le produit présenté comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac
- Le médicament dérivé du sang (produit stable préparé à partir du sang ou de ses composants) (Remarque : c'est le dispositif d'hémovigilance qui surveille le produit sanguin labile)
- Les insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme
- Les produits contraceptifs

> Spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une ATU

> Préparation magistrale

> Préparation hospitalière

> Préparation officinale

> Produit officinal divisé

> Générateur

> Trousse

> Précurseur

> Le médicament homéopathique,

Remarques

- 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
- Les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ne sont pas des médicaments

Rôle des différents acteurs

Rôle de l'Afssaps

L'Afssaps 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'Afssaps 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 (lien avec la pharmacovigilance européenne).

Cette veille sanitaire repose sur :

- Le signalement des effets indésirables par les professionnels de santé 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

En pratique, ces missions sont assurées, au sein de l'Afssaps, par l'Unité de pharmacovigilance qui est rattachée au Département de l'évaluation thérapeutique de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB).

Mise en place pour animer le système national de pharmacovigilance, son rôle consiste notamment à :

- Évaluer toutes les déclarations d'effets indésirables qui lui parviennent
- Informer les professionnels de santé des procédures et des recommandations établies
- Coordonner l'activité des centres régionaux de pharmacovigilance
- Mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique
- Assurer le secrétariat du Comité technique et de la Commission nationale de pharmacovigilance
- Être en liaison permanente avec les autres directions de l'Afssaps et, en particulier, le Comité de coordination des vigilances, les autres Unités de vigilance (matéiovigilance, hémovigilance, réactovigilance, biovigilance...).

Rôle de la Commission nationale de pharmacovigilance et son comité technique

La Commission nationale de pharmacovigilance est une commission composée de 6 membres de droit (présidents de la DGS, DHOS, Afssaps, INSERM, Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire et Commission nationale des stupéfiants et psychotropes) et de 33 membres nommés. Ces derniers sont des médecins ou des pharmaciens choisis en fonction de leurs compétences dans les différents domaines d'activité ayant trait à la pharmacovigilance (médecins cliniciens, pharmaciens, pharmacologues ou toxicologues, pharmaco-épidémiologistes) mais aussi des personnes représentant différentes instances (le comité technique de toxicovigilance, les associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, associations de consommateurs, les entreprises exploitant des médicaments). Cette commission est nommée après un appel à candidature par le ministre chargé de la santé pour 3 ans. Elle se réunit tous les 2 mois.

Elle a pour missions :

- D'évaluer les informations sur les médicaments et produits à usage humain ;
- De proposer les enquêtes et travaux utiles à l'exercice de la pharmacovigilance ;
- De donner un avis au directeur général de l'Afssaps sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents liés à l'emploi des médicaments et produits.

Le Ministre chargé de la santé a la possibilité de saisir la Commission nationale de pharmacovigilance sur toute question ayant trait à son domaine de compétence pour recueillir son avis.

Un règlement intérieur permet de préciser toutes les modalités de fonctionnement de la dite commission. Les comptes rendus des réunions sont mis en ligne.

Le **Comité technique de pharmacovigilance**, composé des membres de droit de la Commission nationale de pharmacovigilance et d'un représentant de chaque centre régional de pharmacovigilance est chargé de préparer les travaux de la Commission nationale de pharmacovigilance.

Il a pour missions :

- De coordonner et évaluer les informations relatives aux effets indésirables des médicaments et produits ;
- De proposer, mettre en place et évaluer les enquêtes demandées aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux industriels.

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'Afssaps. 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'Afssaps (usage abusif, mésusage, produit défectueux...).

Rôle des professionnels de santé

Comme pour les autres systèmes de vigilances déjà opérationnels et coordonnés par l'Afssaps, 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 graves susceptibles d'être dus à 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.

Rôle des entreprises du médicament

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place 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 dus à des médicaments. Ce service 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'Afssaps :

Proposition de plan de gestion des risques. Les entreprises du médicament travaillent avec l'Afssaps et les centres régionaux de pharmacovigilance dans le cadre des enquêtes de pharmacovigilance relatives aux médicaments ou produits qu'ils exploitent.

Rôle des patients et des associations de patients

La loi du 4 mars 2002 relative au droit des malades et à la qualité du système de santé confère aux malades un rôle actif en les associant au fonctionnement du système de santé.

Actuellement, les dispositions de pharmacovigilance ne prévoient pas de déclaration directe d'un effet indésirable par un patient ou ses proches. Cependant, il arrive de plus en plus fréquemment qu'un patient ou une association de patients contacte directement un CRPV ou un laboratoire pharmaceutique pour les informer d'un problème lié à la survenue d'un effet indésirable médicamenteux. Ils sont alors invités à se diriger vers un professionnel de santé afin de procéder à la déclaration de l'effet indésirable conformément aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

L'Afssaps s'est engagée, depuis 2002, dans une réflexion sur leur éventuelle participation au système de pharmacovigilance. Plusieurs expériences pilotes de signalement direct des effets indésirables par les patients ont été réalisées, en collaboration avec des associations de patients, ou sont en cours.

L'article L.5121-20 (13°) 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, précise que les modalités de signalement des effets indésirables effectués par les patients ou les associations agréées de patients sont définies par décret en Conseil d'Etat. Le décret est en cours de signature.

Déclaration des effets indésirables

Que déclarer ?

- **Tout effet indésirable grave** (léthal, 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).
- **Tout effet inattendu** (dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP).

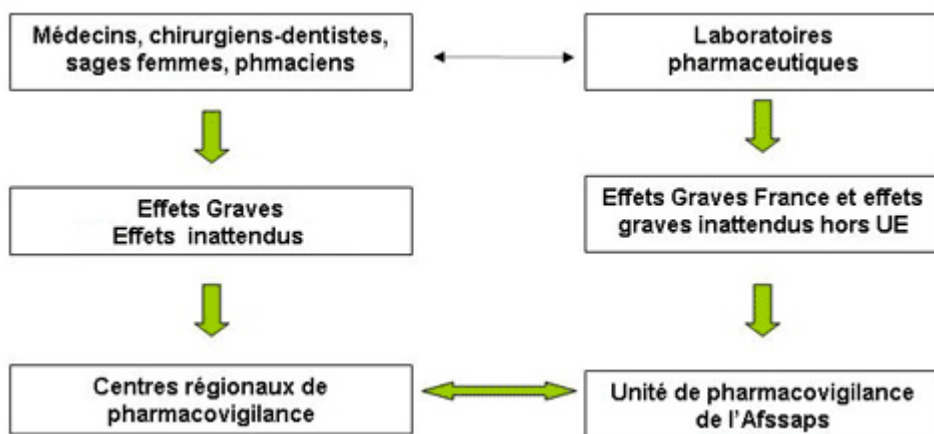
- Mais aussi tout effet que vous jugez pertinent de déclarer en dehors de ces définitions

Qui doit déclarer ?

Les professionnels de santé

Les patients doivent s'adresser à leur médecin ou à leur pharmacien qui a délivré les médicaments ou produits.

Cependant tout autre professionnel de santé ayant observé un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit peut également en faire la déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.



A qui déclarer ?

A un centre régional de pharmacovigilance

Quand déclarer ?

Immédiatement pour les effets graves ou inattendus ; pas de délai défini pour les autres.

Comment déclarer ?

A 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
- 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.

Il est recommandé de transmettre ces informations par écrit ou au moyen du après contact téléphonique préalable le cas échéant.

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'exams complémentaires.

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

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

Centres régionaux de pharmacovigilance

Coordonnées et territoire géographique d'intervention

Le réseau est constitué de 31 centres répartis de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé.

Parmi leurs missions, ils sont notamment chargés de :

- Recueillir les déclarations d'effet indésirable que doivent leur adresser les médecins, chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens,
- Renseigner les professionnels de santé sur leur territoire d'intervention.

Les professionnels de santé sont incités à contacter les centres régionaux de leur lieu d'exercice dont ils trouveront les coordonnées et les zones d'intervention dans la liste suivante.