

# Comment pratiquer la « Pharmacovigilance active » ?

## Enseignement Post-Universitaire Pharmalouvain 15/11/2008

Pharm. Th. ROISIN  
Responsable du département Vigilance de l'AFMPS  
Maître de Conférence invité à l'UCL



# Plan de l'exposé

---

**1. L'AFMPS**

**2. La pharmacovigilance**

**3. Pourquoi un projet de « Pharmacovigilance active » ?**

**4. Comment pratiquer la « Pharmacovigilance active » ?**



# L'AFMPS

## Mission de l'AFMPS

« Assurer, de leur conception jusqu'à leur utilisation, la qualité, la sécurité et l'efficacité :

- des *médicaments à usage humain et à usage vétérinaire*, en ce compris les médicaments homéopathiques et à base de plantes, les préparations magistrales et officinales ;
- des *produits de santé* que sont les *dispositifs médicaux* et accessoires ainsi que les *matières premières* destinées à la préparation et à la production des médicaments

Assurer, de leur prélèvement jusqu'à leur utilisation, la qualité, la sécurité et l'efficacité :

- de toutes les opérations effectuées avec *le sang, les tissus et les cellules* répertoriées également sous l'appellation des produits de santé » (\*)

\*définition basée sur la loi du 20 juillet 2006 (MB 08.09.2006) relative à la création et au fonctionnement de l'AFMPS

## 2. Pharmacovigilance

# Pharmacovigilance (1)

---

## Définitions

**PHARMACOVIGILANCE**: Ensemble des techniques d'évaluation du risque de survenue d'effets indésirables des médicaments après leur commercialisation

**EFFET INDESIRABLE**: Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme ou l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique

# Pharmacovigilance (2)

---

## Objectifs de la pharmacovigilance

- Détection précoce des E.I. inattendus et des interactions
- Détection d'une augmentation de la fréquence d'un E.I. connu
- Identification de facteurs de risque et de mécanismes à l'origine d'E.I.
- Analyse et diffusion de l'information relative aux E.I. et aux interactions



**Evaluation continue de la balance  
bénéfices-risques en vue d'assurer la  
sécurité des patients**

# Pharmacovigilance (3)

## Détecter les effets indésirables via les essais cliniques

DEVELOPPEMENT

Phase I

Phase II

Phase III

### LIMITATIONS

- Effectifs trop faibles
- Durée des études trop courte
- Population d'âge restreint
- Conditions d'utilisation standardisées

COMMERCIALISATION



***Circonstances réelles***

Importance de la pharmacovigilance

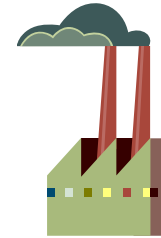
Phase IV

# Pharmacovigilance (4)

## Le système de pharmacovigilance en Belgique

### 1. PROFESSIONNELS DE LA SANTE

### 2. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE



De façon spontanée: notifications de tout type d'effet indésirable

Obligation de notifier tout effet indésirable grave (7-15 j)



**CBPH**

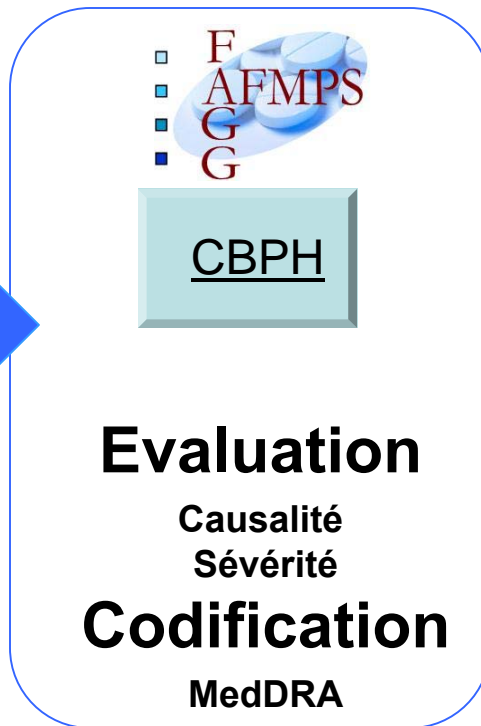


OMS

# Pharmacovigilance (5)

## 1. De la NOTIFICATION au SIGNAL

NOTIFICATION  
d'un effet  
indésirable  
**SUSCEPTIBLE**  
d'être dû à un  
médicament



≠ effet indésirable  
**AVERE**

# Pharmacovigilance (6)

## CBPH: Evaluation de la causalité (1)

### 1. EFFET INDESIRABLE DEJA DECRIT POUR LE MEDICAMENT INCRIMINE ?

- Consulter plusieurs **sources d'information** : RCP, Micromedex, Meyler's Side Effects of Drugs, littérature scientifique, bases de données Eudravigilance et CBPH...
- Si l'effet indésirable n'est pas décrit pour le médicament en question, on vérifie s'il l'est pour la classe à laquelle appartient le médicament en question (« **effet classe** »)

# Pharmacovigilance (7)

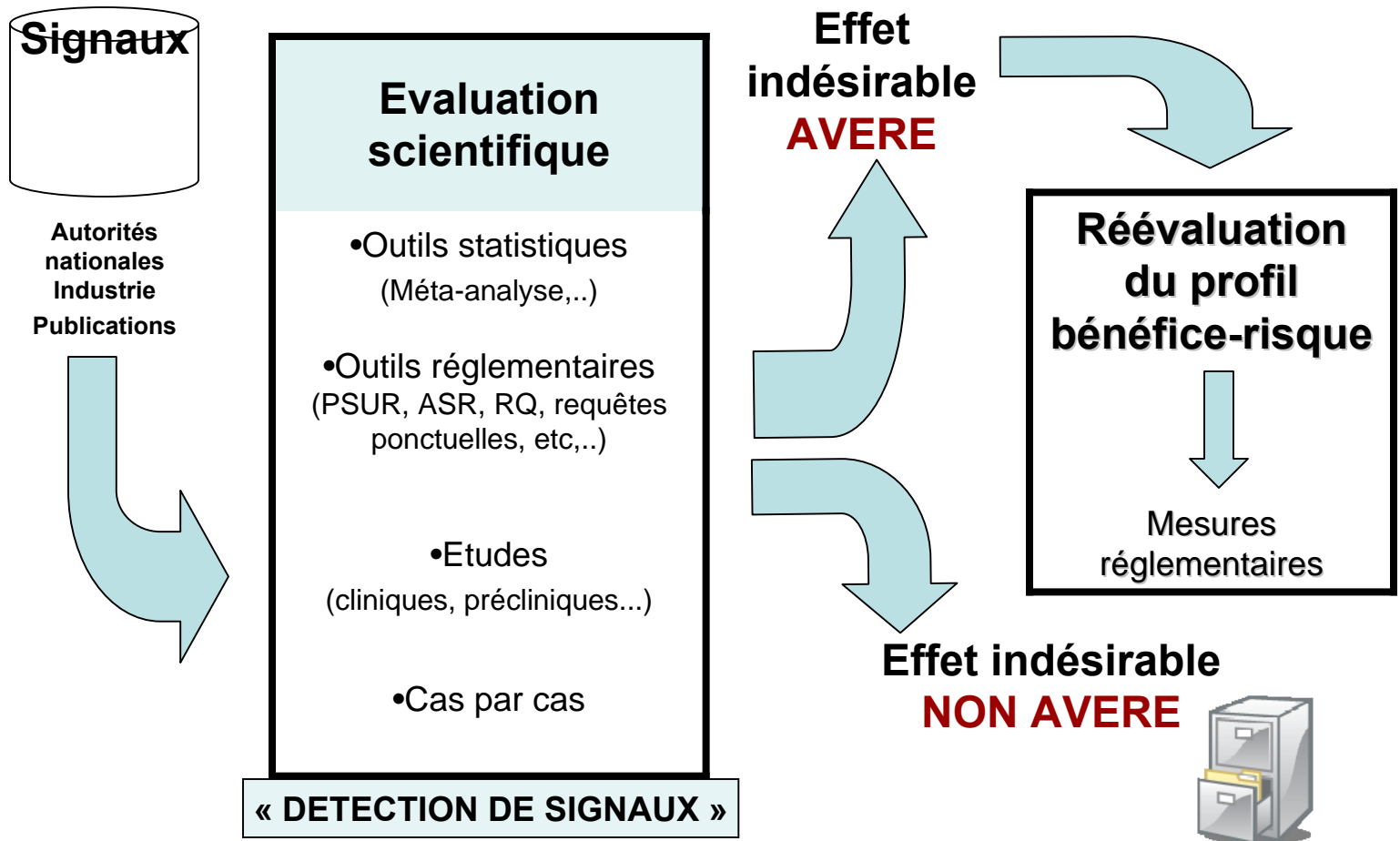
## CBPH: Evaluation de la causalité (2)

### 2. CRITERES DE CAUSALITE

- 'Rechallenge positif' est un critère de causalité important
- Etapes nécessaires pour un 'rechallenge positif' (si justifié éthiquement):
  1. Arrêt du médicament incriminé = '*dechallenge*'
  2. Amélioration/guérison de l'effet indésirable = '*dechallenge*' positif
  3. Réadministration du médicament incriminé = '*rechallenge*'
  4. Réapparition de l'effet indésirable = '*rechallenge*' positif.  
Si non = '*rechallenge*' négatif

# Pharmacovigilance (8)

## 2. Du SIGNAL à l'effet indésirable AVERE



# Pharmacovigilance (9)

## Mesures possibles (1)

- Informer les professionnels de la santé et le public

via l'AFMPS ([www.afmps.be](http://www.afmps.be))

via le CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be))

p.ex. Gardasil et décès

- Adapter le RCP et la notice

p.ex. pamidronate et fibrillation auriculaire

SPC section 4.8 (*pamidronic acid*)

*“When the effects of zoledronate (4 mg) and pamidronate (90 mg) were compared in one clinical trial, the number of atrial fibrillation adverse events was higher in the pamidronate group (12/556, 2.2%) than in the zoledronate group (3/563, 0.5%). Previously, it has been observed in a clinical trial, investigating patients with postmenopausal osteoporosis, that zoledronate treated patients (4 mg) had an increased rate of atrial fibrillation serious adverse events compared to placebo (1.3% compared to 0.6%). The mechanism behind the increased incidence of atrial fibrillation in association with zoledronate and pamidronate treatment is unknown.”*

# Pharmacovigilance (10)

Dynamic Page - Microsoft Internet Explorer

File Edit View Favorites Tools Help

Back Forward Stop Home Search Favorites Media Print Copy Paste

Address [https://portal.health.fgov.be/portal/page?\\_pageid=56,512448&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL&ITEM\\_ID=12876470&SITE\\_ID=56&PAGE\\_ID=513082&isportlet=true](https://portal.health.fgov.be/portal/page?_pageid=56,512448&_dad=portal&_schema=PORTAL&ITEM_ID=12876470&SITE_ID=56&PAGE_ID=513082&isportlet=true) Go Links

home médicament... drugs

**Ma santé**

Sécurité alimentaire

Soins de santé

**Médicaments**

AFMPS

Usage humain

Sang, Tissus, Cellules d'origine humaine

Homéopathie

Usage vétérinaire

Bon usage

Dispositifs médicaux

Substances soumises à une réglementation spéciale

Pharmacies

**Animaux et végétaux**

**Environnement**

**A propos de nous**

**Privacy**

**Contact**

**Site Map**

**Gardasil: suivi du profil de sécurité - 25.01.2008**

**L'Agence européenne des médicaments (EMA) et les autorités de santé européennes assurent une surveillance continue du profil de sécurité du GARDASIL. Deux cas de décès ont été signalés après l'administration de ce vaccin (papillomavirus HPV) mais le lien de cause à effet n'a pas été établi. Le rapport bénéfice/risque du produit reste favorable.**

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a reçu des notifications concernant des décès chez des femmes ayant reçu précédemment du Gardasil, y compris des cas de décès soudains et inattendus chez deux jeunes femmes résidant dans l'Union européenne (UE). Le Gardasil est un vaccin approuvé dans l'UE pour la prévention du cancer du col utérin ainsi que dans d'autres maladies provoquées par le papilloma virus humain (HPV) de types 6, 11, 16 et 18. On estime à 1.5 million le nombre de patientes qui ont été vaccinées en Europe avec ce vaccin.

Les deux cas européens ont été rapportés dans le cadre de la surveillance continue de la sécurité d'emploi des médicaments. Un cas est originaire d'Autriche et l'autre d'Allemagne. Dans les deux cas, il n'a pas été possible d'identifier la cause du décès et aucune relation n'a pu être établie entre le décès de ces deux jeunes femmes et l'administration du Gardasil.

Sur la base des données actuellement disponibles, le Comité des médicaments à usage humain de l'EMA, le CHMP, pense que les bénéfices du Gardasil dépassent toujours les risques du vaccin et qu'aucune modification de l'information du produit n'est nécessaire.

L'EMA continuera à surveiller étroitement la sécurité d'emploi du Gardasil et prendra les actions appropriées si l'apparition de nouvelles informations pouvait avoir un impact sur son profil bénéfice-risque.

L'AFMPS rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être rapidement signalé à l'AFMPS à l'adresse mail : [adversedrugreactions@afmps-fagg.be](mailto:adversedrugreactions@afmps-fagg.be)

Pour plus d'information, voir [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu) .

**PLUS SUR CE THEME:**

**RUBRIQUES SUPPLEMENTAIRES:**

- [Personne de contact](#)
- [Législation](#)
- [FAQ](#)
- [Formulaire](#)
- [Lien externe](#)

Internet

# Pharmacovigilance (11)

## Mesures possibles (2)



### Adaptation du **statut de délivrance**

*p.ex. Par A.M. du 18.7.2000, la délivrance des médicaments à base de lithium a été soumise à prescription médicale.*

*Cette mise sur prescription est consécutive à un avis de la Commission des Médicaments et est justifiée par:*

- l'effet tératogène et la toxicité néonatale du lithium,*
- les risques d'intoxication aiguë en cas de prise chronique sans suivi médical ou en cas de prise simultanée de médicaments interagissant avec le lithium.*



### **Suspension/radiation** de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

*p.ex Acomplia et risque de dépression et de tendances suicidaires*

# Pharmacovigilance (12)

Dynamic Page - Microsoft Internet Explorer

File Edit View Favorites Tools Help

Back Forward Stop Home Search Favorites Media

Address [https://portal.health.fgov.be/portal/page?\\_pageid=56,512448&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL&ITEM\\_ID=15340531&SITE\\_ID=56&PAGE\\_ID=513082&isportlet=true](https://portal.health.fgov.be/portal/page?_pageid=56,512448&_dad=portal&_schema=PORTAL&ITEM_ID=15340531&SITE_ID=56&PAGE_ID=513082&isportlet=true) Go Links

home médicament... drugs

**Ma santé**

Sécurité alimentaire

Soins de santé

**Médicaments**

AFMPS

Usage humain

Sang, Tissus, Cellules d'origine humaine

Homéopathie

Usage vétérinaire

Bon usage

Dispositifs médicaux

Substances soumises à une réglementation spéciale

Pharmacies

**Animaux et végétaux**

**Environnement**

**A propos de nous**

**Privacy**

**Contact**

**Site Map**

**ACOMPLIA (rimonabant) : recommandation de l'Agence Européenne des médicaments (EMA) - 24.10.2008**

**L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) fait écho de la recommandation de l'EMA de suspendre l'autorisation de mise sur le marché de l'ACOMPLIA (rimonabant) suite aux troubles psychiatriques graves observés dans le cadre de la pharmacovigilance. Le Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) de l'EMA recommande aux médecins de ne plus prescrire de l'ACOMPLIA et de revoir le traitement des patients qui prennent actuellement ce médicament.**

L'Agence européenne des Médicaments (EMA) recommande la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de l'Acomplia (rimonabant) de la firme Sanofi-Aventis. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a conclu que les bénéfices de l'Acomplia ne l'emportent plus sur ses risques et que l'autorisation de mise sur le marché doit être suspendue dans toute l'Union européenne (UE).

L'Acomplia est autorisé dans l'UE depuis juin 2006, en tant qu'auxiliaire de régime et d'exercices pour le traitement de patients obèses ou présentant une surcharge pondérale et des facteurs de risque associés. Des avertissements sur les effets indésirables psychiatriques, en particulier la dépression, ont été inclus dans la notice depuis que l'Acomplia a été autorisé. La notice de l'Acomplia n'a cessé d'être mise à jour et améliorée pour inclure de nouvelles contre-indications et des avertissements actualisés concernant ces inquiétudes afin de gérer les risques associés à l'usage de l'Acomplia.

Suite à l'évaluation des informations disponibles sur les bénéfices et les risques de l'Acomplia, y compris des données provenant d'études terminées depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le CHMP a confirmé, lors de sa réunion des 20 au 23 octobre, que les patients obèses ou présentant une surcharge pondérale qui prennent de l'Acomplia présentent un risque deux fois plus élevé de troubles psychiatriques que ceux qui prennent un placebo.

Le CHMP considère que les nouvelles données issues de l'expérience post-autorisation et d'essais cliniques en cours indiquent que des troubles psychiatriques graves sont plus fréquents que ceux observés dans les essais cliniques présentés pour l'évaluation initiale du médicament. Le CHMP estime que le nombre de ces événements indésirables ne pourra pas être réduit de manière adéquate par de nouvelles mesures de minimisation de risques.

**PLUS SUR CE THEME:**

**RUBRIQUES SUPPLEMENTAIRES:**

- [Personne de contact](#)
- [Législation](#)
- [FAQ](#)
- [Formulaire](#)
- [Lien externe](#)

Internet

### 3. Pourquoi un projet de « Pharmacovigilance active » ?

### 3. Pourquoi un projet de « Pharmacovigilance active » ? (1)

#### 1. Sous-notification

- **Seulement 3 à 5%<sup>1</sup> des effets indésirables sont notifiés**
- **Peu de notifications au CBPH provenant des hôpitaux**
- **Etude aux Pays-Bas: seul 1% des effets indésirables ayant mené à une *hospitalisation* ont été effectivement notifiés<sup>2</sup>**

#### **Nécessité d'un plus grand nombre de notifications pour**

- ✓ **des bases de données plus complètes**
- ✓ **une meilleure estimation de la fréquence des effets indésirables**
- ✓ **une détection précoce des signaux**

(1) Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance. Rev Prescrire 2005; 25 (260):276-280

(2) Van der Hoof C. et al. Adverse Drug Reaction-Related Hospitalisations. A Nationwide Study in The Netherlands. Drug Safety 2006; 29(2):161-168

### 3. Pourquoi un projet de « Pharmacovigilance active » ? (2)

---

## 2. Déséquilibre dans les notifications

- La proportion des notifications envoyées **directement** au CBPH par les professionnels de la santé est **faible** (25%) par rapport aux notifications envoyées à l'industrie (75%)<sup>1</sup>
- La moyenne européenne est l'inverse de la précédente (73% par rapport à 27%)<sup>1</sup>

(1) Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance, Fraunhofer Institute for systems and innovation research, 25 Jan 2006

### 3. Pourquoi un projet de « Pharmacovigilance active » ? (3)

---

#### 3. Notifications incomplètes

- Pourcentage important de fiches jaunes *incomplètes* et donc difficilement évaluables
- Eléments importants souvent omis : p.ex. les dates, la co-médication, la co-morbidité...

#### Importance des notifications complètes:

- Permettre une évaluation de qualité
- Ne pas devoir contacter le notificateur  
=> plus rapide et efficace

### 3. Pourquoi un projet de « Pharmacovigilance active » ? (4)

---

#### 4. Contribuer à lutter contre un problème important de santé publique

Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM.

Etude d'observation prospective dans 2 hôpitaux du Royaume-Uni sur une période de 6 mois

-18.820 hospitalisations

-1.225 (6,5%) hospitalisations dues à des effets indésirables

-28 de ces 1.225 patients admis à l'hôpital (2,3%) sont décédés des suites d'effets indésirables, soit 0.15% des hospitalisations

BMJ. 2004 Jul 3;329(7456):15-9

## 4. Comment pratiquer la pharmacovigilance active ?

## 4. Comment pratiquer la pharmacovigilance active ? (1)

---

En participant au projet “pharmacovigilance active”  
de l'AFMPS = **PROJET PILOTE (2008-2009)**

### Objectifs ? (1)

1. Augmenter le **nombre** de notifications directes au CBPH par les professionnels de la santé + Améliorer la **qualité** des notifications

- Groupe pilote de médecins et pharmaciens motivés à la pharmacovigilance
- Notifications systématiques de certains types d'effets indésirables
- Sessions de formation
- Nouvelle fiche jaune papier (début 2009)
- Système de notification « on line » (à p d mi 2009): notification plus conviviale

2. Améliorer la **collaboration** entre le CBPH et les professionnels de la santé

---

## 4. Comment pratiquer la pharmacovigilance active ? (2)

---

### Objectifs ? (2)

#### Améliorer le *suivi* et l'*information*

- *Réponse individualisée et plus détaillée après chaque notification* (code OMS + éléments et textes ayant servis comme base à l'évaluation)
- Numéro de téléphone et adresse mail spécifiques: approche *plus personnelle*
- *VIG-News*
  - 1. *Communiqués récents de pharmacovigilance*: AFMPS, Folia Pharmacotheapeutica, EMEA, FDA, Lareb, AFSSAPS, La Revue Prescrire, Drug Safety, Littérature, ...
  - 2. *Sous la loupe*
  - 3. *Formation* concernant un aspect spécifique de la pharmacovigilance
- *Rapports systématiques*



**Etendre la *pharmacovigilance* en Belgique**

# 4. Comment pratiquer la pharmacovigilance active ? (3)

## Comment notifier: maintenant et à p d 2009?

MAINTENANT

2009

RAPPORT CONFIDENTIEL DE REACTION INDESIRABLE AUX MEDICAMENTS

<b>1. PATIENT</b>				<b>4. EVOLUTION</b>			
Initiales : .....	Sexe : M / F	Médicament(s) administré(s) : - durant la grossesse O ..... mois - pendant l'allaitement O		Guérison sans séquelle	O		
Age : ..... Si < 2 ans : date de naissance .....				Guérison avec séquelle(s)	O		
Poids : ..... kg				Date : .....	O		
<b>2. REACTION INDESIRABLE</b>				Amélioration en cours O			
Nature et intensité (notion de gravité) de la réaction:				Pas d'amélioration O			
				Inconnue O			
				Décès O			
				Date : .....			
				<b>5. AUTRE(S) OBSERVATION(S)</b>			
Date de début: .../.../... Date de fin: .../.../... Hospitalisation : OUI - NON				Autre(s) maladie(s):			
Résultats des examens de laboratoire ou des autres examens complémentaires éventuels (en cas d'hépatite, résultats des tests en vue de l'exclusion des hépatites virales)				Allergie(s) connue(s):			
				Alcoolisme O			
				Tabagisme O			
				Divers :			
<b>3. MEDICAMENTS</b>							
Nom (souligner les médicaments suspects)	posologie par 24h		Voie d'administration	Dates d'administration		Indications	Cachet du rapporteur ou nom, adresse et n° de téléphone
	Nbre de prises	Dose unitaire		Début	Fin		
Y a-t-il eu réadministration du ou des médicament(s) suspecté(s)? OUI - NON							Date : .../.../...
Si OUI, y a-t-il eu réapparition de la réaction indésirable? OUI - NON							Signature

- Nouvelle fiche jaune papier
- Notification en ligne (mi 2009)

## 4. Comment pratiquer la pharmacovigilance active ? (4)

### Eléments importants pour la notification

#### 1. PATIENT

- ✓ **Données personnelles:** initiales, âge, poids, sexe
- ✓ **Antécédents importants**
- ✓ **Affections actuelles** (+ allergies + dépendances)

#### 3. MEDICAMENT(S)

- ✓ **Médicament(s) incriminé(s)** (souligner) + indication
- ✓ **Co-médication**
- ✓ **Date** de début et de fin\*
- ✓ Résultat en cas de **'Rechallenge'**

Possibilité d'inclure

- ✓ un rapport d'hospitalisation\*\*
- ✓ une lettre de sortie\*\*

#### 2. EFFET INDESIRABLE

- ✓ **Nature et gravité:**
  - Quels *symptômes*
  - *Intensité* des symptômes
  - *Hospitalisation* O-N, vie mise en danger, fatal
  - *Examens* spécifiques
- ✓ **Date** de début et de fin\*
- ✓ **Evolution**

#### 4. NOTIFICATEUR

Données strictement **confidentielles**, pour l'usage interne des Centres de Pharmacovigilance, non communiquées à la firme

***Votre avis concernant la causalité y compris 'je ne sais pas'***

\* ou approximativement p.ex. l'effet indésirable est apparu après ... jours ou semaines de traitement

\*\* anonymisé

## 4. Comment pratiquer la pharmacovigilance active ? (5)

---

### Que notifier dans le cadre du projet ?(1)

#### De façon systématique, les effets indésirables :

**GRAVES** : ( $\neq$  l'intensité de l'effet indésirable) : décès, vie mise en danger, hospitalisation ou sa prolongation, invalidité ou incapacité durable ou significative, anomalie ou malformation congénitale

*p.ex. Statines => rhabdomyolyse*

*Mesulid => hépatotoxicité nécessitant une transplantation*

**INATTENDUS** : nature, sévérité ou évolution non conforme au RCP

*p.ex. Diphosphonates => ostéonécrose de la mâchoire*

**SUSPECTS** : connus mais fréquence, gravité ou issue anormale

*p.ex. Rotarix => intussusception nécessitant une intervention chirurgicale (sous surveillance continue de l'AFMPS)*

## 4. Comment pratiquer la pharmacovigilance active ? (6)

---

### Que notifier dans le cadre du projet ? (2)

#### Vigilance face à des situations particulières:

- ✓ Populations **sensibles** (p.ex. enfants, femmes enceintes/allaitantes, personnes âgées, IR, IH)
- ✓ Administration de **vaccins**
- ✓ **Première administration** d'un médicament innovateur ou générique – y compris les « **black triangle drugs** » : **commercialisés** < 3 ans
- ✓ **'Mésusage'** d'un médicament y compris le « **off-label use** »

**Je vous remercie pour votre  
attention**