

La surveillance du risque et du bon usage

Axes de développement Juillet 2005

Garantir la sécurité des patients par une meilleure gestion du risque des médicaments est un enjeu essentiel de santé publique et la priorité de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Cet enjeu prend place dans l'approche d'évaluation permanente du rapport entre les bénéfices et les risques des médicaments qui est, avec la qualité des médicaments, au cœur de la vocation d'une agence sanitaire. Il s'agit de prendre en compte l'ensemble des données issues par divers canaux de l'utilisation en situation réelle des médicaments mis sur le marché, afin de promouvoir, et si nécessaire d'ajuster, les conditions de bon usage qui permettront à la fois de minimiser les risques inhérents aux médicaments et de maximiser les bénéfices pour les patients auxquels ils peuvent être les plus utiles.

L'optimisation des activités de surveillance du risque et du bon usage des médicaments s'inscrit dans une démarche commune de l'agence européenne et de l'ensemble des chefs d'agence des produits de santé des 25 Etats membres. Des dispositions récentes^{1,2} renforcent le dispositif en matière de sécurité d'emploi des médicaments par l'intégration de nouvelles exigences :

- le renforcement de l'expertise de l'évaluation des données de sécurité d'emploi avant même l'octroi de l'AMM,
- la mise en place de plans de gestion de risque et d'inspections en pharmacovigilance,
- le développement de l'information auprès des professionnels de santé et du public.

Les objectifs sont de poursuivre et d'intensifier le dispositif de surveillance de l'utilisation et des effets des médicaments, mais aussi les actions d'information pour une meilleure maîtrise du risque et du bon usage. Pour mieux gérer les risques du médicament, l'Afssaps entend développer une approche coordonnée avec les professionnels de santé, les patients, les associations de patients, les industriels et les partenaires institutionnels évoluant dans le système de santé publique.

Au cours de la vie du médicament, la responsabilité essentielle de l'Afssaps en matière de sécurité sanitaire du médicament est de :

- rechercher et évaluer de façon active et continue les éléments permettant d'actualiser l'évaluation initiale qui est réalisée pour l'octroi de l'AMM et qui est nécessairement sujette à évolution en fonction des enseignements à tirer du passage à l'utilisation en situation réelle et à plus grande échelle que dans les essais cliniques initiaux. Après la mise sur le marché, la pharmacovigilance et les autres outils de pharmacoépidémiologie doivent contribuer à ces objectifs en dépistant et en évaluant les effets indésirables que les études cliniques réalisées avant l'AMM n'auraient pas identifiés, ou dont elles n'auraient pas permis une évaluation suffisante.
- favoriser la diffusion de l'information issue de cette évaluation, à partir de documents réglementaires d'information (RCP et notice) et d'actions d'information nécessaires au cas par cas (recommandations, communiqués de presse, lettres aux professionnels de santé, mises au point, questions/réponses, conférence de presse, ...)

¹ Directive 2001/83 CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain publié au J.O. L 136 du 30 avril 2004

² Décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique publié au J.O. n°26 du 31 janvier 2004

L'Afssaps a élaboré un ensemble de mesures pour renforcer toutes les activités de surveillance du risque et du bon usage des médicaments. Il prend en compte à la fois l'acquis du fonctionnement antérieur du dispositif d'évaluation et de vigilance, l'analyse des besoins d'amélioration du système et les exigences du nouveau cadre juridique communautaire adopté en 2004. Les principales mesures s'articulent autour de plusieurs engagements ; dont certains impliquent des partenariats étroits ou des coordinations avec d'autres organismes du champ sanitaire :

- la création d'un département de surveillance du risque et du bon usage des médicaments,
- le renforcement du système de pharmacovigilance,
- la mise en place de plans de gestion de risque,
- le développement de la pharmacoépidémiologie,
- l'articulation entre l'approche de plans de gestion des risques et le contrôle de la publicité,
- le renforcement des inspections en pharmacovigilance,
- la gestion active de la iatrogénèse médicamenteuse,
- la promotion du bon usage des médicaments.

1. La création d'un département de surveillance du risque et du bon usage des médicaments

Ce département intègre toutes les activités d'évaluation susceptibles de contribuer à la surveillance du risque, à l'exception de celles relevant de l'inspection et du contrôle de la publicité. Il englobe donc la pharmacovigilance avec le recueil, l'identification, l'évaluation et la surveillance, mais également la pharmacoépidémiologie ainsi que l'information sur le bon usage. La surveillance du risque des médicaments comprend également l'évaluation des cas d'abus et de pharmacodépendance et une veille toxicologique des substances et produits entrant dans la composition des médicaments. La nouvelle organisation permettra ainsi une veille continue, coordonnée et transversale de l'usage des médicaments.

La création de ce nouveau département s'inscrit dans une démarche plus globale de réorganisation de la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB). Elle est actuellement en cours de mise en œuvre et deviendra pleinement opérationnelle en septembre 2005.

2. La mise en place de plans de gestion de risque

La mise en place de tels plans, dans certaines situations justifiant une surveillance renforcée, s'inscrit dans une démarche qui vise à développer une gestion anticipatrice et pro-active du risque des médicaments, impliquant un suivi précoce et permanent. Cette approche de surveillance et de maîtrise du risque fondée sur l'anticipation va au delà de la gestion du risque telle que définie dans les référentiels-qualité (guide ISO 73-2002 et document ICH Q9). Avec une détection précoce des problèmes potentiels de pharmacovigilance ou de mauvais usage avant la mise sur le marché, notamment sur la base de l'analyse des outils pré-cliniques et cliniques. L'Afssaps disposera dès le dépôt de la demande d'AMM d'un ensemble de données qui permettent d'identifier les actions les plus adaptées pour surveiller et mieux caractériser le risque. Ces plans de gestion de risque devront accompagner toute demande d'AMM dans certains types de situations nécessitant un suivi renforcé, en particulier lorsque la demande concerne :

- une nouvelle substance active,
- un médicament générique si un problème de sécurité d'emploi a été identifié avec le produit princeps,
- un biosimilaire
- tout produit ayant subi des changements significatifs (nouveau dosage, voie d'administration, procédé de fabrication, nouvelle indication) ou pour lequel un problème est suspecté avec un médicament de la même classe,
- un médicament dont l'utilisation est susceptible d'être large au vu de l'indication.

Les plans de gestion de risque pourront également être exigés en cas de problème émergeant après la mise sur le marché ou spontanément soumis, le cas échéant, par le titulaire de l'AMM.

Lorsque cela sera jugé nécessaire, le titulaire d'AMM devra déposer un plan de minimisation du risque si des mesures complémentaires d'information et d'éducation des professionnels de santé ou des patients, ainsi que de contrôle d'utilisation du médicament s'imposent pour mieux maîtriser la sécurité d'emploi et le bon usage.

L'Agence pourra compléter la démarche pro-active de surveillance qui sous-tend le plan de gestion de risque en mettant en œuvre certaines de ses attributions, notamment les inspections de pharmacovigilance et le contrôle de la publicité (cf. points 5 et 8)

3. Le renforcement du système de pharmacovigilance

Ces dernières années, des progrès importants ont contribué à faire évoluer le système de pharmacovigilance. Cette évolution s'est concrétisée par l'adoption du décret publié en janvier 2004², visant notamment à renforcer les pouvoirs de police sanitaire du directeur général de l'Afssaps et à faire participer plus activement à la pharmacovigilance les associations de patients et de consommateurs, en les intégrant en tant que membres de la Commission nationale de pharmacovigilance.

Une actualisation des Bonnes Pratiques de pharmacovigilance, dont la version initiale a été publiée en décembre 1994, a été réalisée afin de tenir compte de l'évolution de notre système de pharmacovigilance, notamment au regard des nouvelles dispositions techniques et réglementaires. Ces Bonnes Pratiques constituent un texte de référence destiné à l'ensemble des partenaires concernés, et viennent d'être rendues opposables par un arrêté du 28 avril 2005 publié au Journal Officiel du 26 mai 2005. Une diffusion large de ce document aux professionnels de santé permettra de les sensibiliser à l'importance de la notification spontanée des effets indésirables médicamenteux dans le fonctionnement de la pharmacovigilance. Il s'agit d'un enjeu majeur, car le dispositif de notification spontanée peut faire émerger des « signaux » de risque appelant, après analyse de leur portée, une intervention de l'Agence pour modifier les RCP des médicaments, diffuser de nouvelles informations, et dans certains cas prendre des décisions de retrait.

Si la France se place en tête des pays européens pour le taux de signalements rapporté à la population, une sous-notification des professionnels de santé importante subsiste inhérente à tout système de pharmacovigilance basée sur la notification spontanée

L'amélioration de la qualité de l'information diffusée par l'Afssaps et les centres régionaux de pharmacovigilance a contribué à l'augmentation du nombre de déclarations d'effets indésirables d'environ 8% en 2004 par rapport à 2003. Les compétences des CRPV seront sollicitées plus régulièrement dans le cadre du soutien d'une expertise externe de qualité et ce, dès la phase pré-AMM afin d'améliorer le suivi post-AMM, notamment lors de la mise en place des plans de gestion de risque. En particulier, lors des situations de crise, leur réactivité est un facteur essentiel pour assurer une réponse adéquate du système de pharmacovigilance.

Le développement d'une nouvelle base informatique de pharmacovigilance, en vue de permettre la déclaration électronique des effets indésirables apportera d'ici la fin de l'année 2005 une avancée significative dans le traitement et la gestion de l'information ainsi recueillie.

Un portail indépendant sera créé pour permettre de recueillir les notifications en provenance des patients. Ils peuvent enrichir la vision de la pharmacovigilance en apportant des informations sur l'impact des médicaments sur la vie des patients ; cette dimension n'est pas toujours explicitée dans les relations entre soignants et patients ni dans les signalements en provenance des professionnels de santé. Enfin, le développement de cette nouvelle base s'accompagnera de l'évaluation de la possibilité d'intégrer un système d'alerte automatisée. Ce nouvel environnement informatique actuellement déployé au niveau communautaire avec la création d'une Base européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance) permettra de partager simultanément l'information entre l'ensemble des Etats membres, améliorant ainsi la collaboration pour l'évaluation des informations de pharmacovigilance dans le cadre du système communautaire de pharmacovigilance auquel la France participe activement depuis sa création.

Il est essentiel de consolider l'efficacité et la réactivité du système de pharmacovigilance reposant sur la notification spontanée, avec le concours de tous les acteurs concernés (professionnels de santé, CRPV, responsables des laboratoires). En effet, c'est le bon fonctionnement de ce système qui garantit la capacité de détecter des signaux de risque après la mise sur le marché, y compris pour des produits dont le profil de risque initial au stade de l'AMM n'aura pas justifié la mise en place d'une démarche de surveillance renforcée dans le cadre d'un plan de gestion des risques.

4. Le développement de la pharmacoépidémiologie

L'évaluation, en situation réelle d'utilisation, des risques liés aux médicaments et de leur rapport bénéfice-risque constitue une préoccupation majeure des autorités de santé, aussi bien en France que dans le cadre européen [où se développent des démarches programmées d'optimisation des ressources et de gestion des risques]. De plus, la connaissance des conditions réelles de prescription et d'utilisation des médicaments est nécessaire pour assurer leur bon usage. C'est pourquoi, la mise en place et le recours plus fréquent aux études pharmacoépidémiologiques apparaissent aujourd'hui indispensables du point de vue de l'évaluation continue du rapport bénéfices/risques, sans préjudice de l'utilité qu'elles peuvent aussi avoir pour apprécier le service rendu pour le médicament dans la perspective de la fixation ou de la modification de ses conditions de remboursement.

La réalisation de telles études s'intègre dans les plans de gestion de risque et doit ainsi permettre de compléter les données de la notification spontanée afin de quantifier les risques, d'étudier une association entre un effet indésirable et la prise d'un médicament, ou d'identifier des facteurs de risque. Elle peut aussi permettre d'affiner l'évaluation du bénéfice, notamment sur la base de données effectuées de morbi-morbidité, afin d'avoir une approche, en situation réelle, du rapport bénéfice-risque.

Leur réalisation requiert l'utilisation de larges bases de données aujourd'hui indispensables. Dans cette optique, l'Afssaps a initié un état des lieux des outils, structures, méthodes et actions déjà en place afin d'identifier les moyens pour développer ses capacités à répondre aux besoins et à promouvoir la réalisation de travaux dans ce domaine. Cette démarche nécessite un rapprochement avec différents partenaires, institutionnels ou privés, et notamment une liaison souple avec la haute Autorité de Santé, au titre de son rôle d'évaluation du service rendu, et avec le Ministère de la Santé, qui a suscité ces dernières années des études post-AMM tournées vers l'intérêt de santé publique.

5. Le renforcement des inspections en pharmacovigilance

L'Afssaps veille au respect des procédures de surveillance mises en place sur le territoire. A ce titre, elle doit contrôler le respect des obligations en matière de pharmacovigilance par les différents partenaires et en particulier les entreprises pharmaceutiques. Celles-ci font l'objet d'inspections des systèmes de pharmacovigilance, qui s'inscrivent dans un programme systématique d'inspections régulières globales des exploitants et ou dans un programme ciblé d'inspections approfondies.

Les premières mettent, de façon renforcée, l'accent sur les activités de pharmacovigilance et portent sur le système de pharmacovigilance (structures et procédures). Les secondes peuvent simultanément porter sur l'exploitant, le responsable de PV, les prestataires de PV et les titulaires d'AMM, donc plusieurs entités ; elles peuvent examiner un système ou certaines spécialités en particulier. Les contraintes de ressources à gérer face à l'ampleur des champs d'inspection conduisent nécessairement les agences nationales à se montrer très sélectives dans la pratique de telles inspections.

Elles appellent une coordination active entre autorités nationales, que l'Afssaps s'attache à promouvoir dans les discussions au sein du réseau des agences. Cet aspect de l'activité d'inspection trouve sa place dans sa démarche de surveillance renforcée.

6. La gestion active de la iatrogénèse médicamenteuse

Au-delà de la gestion des effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation des médicaments, il est indispensable de prendre en compte l'ensemble des événements indésirables liés aux mauvaises pratiques et/ou aux problèmes de conditionnement des médicaments. L'évaluation de l'erreur médicamenteuse est une problématique différente mais complémentaire de la pharmacovigilance, qui peut dans bien des cas modifier le rapport bénéfice-risque du médicament et conduire à revoir les conditions d'utilisation telles qu'elles sont définies dans le RCP. Aussi, un « guichet » unique est créé au sein de l'Afssaps, dans le cadre du nouveau département de surveillance du risque et d'information sur le bon usage pour recueillir et coordonner la gestion des signalements d'erreurs ou risques d'erreurs liés à un défaut de présentation du médicament, en particulier les problèmes d'étiquetage. L'Agence entend poursuivre et intensifier les démarches qu'elle a engagées, en liaison avec le Ministère de la Santé, pour favoriser une réflexion commune de tous les professionnels de santé qui peuvent contribuer sur le terrain à la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse, au carrefour de la sécurité des produits et de la sécurité de la chaîne de soins et des pratiques.

7. La promotion du bon usage des médicaments

Au-delà du RCP, qui définit le cadre de l'utilisation d'un médicament, il est essentiel que l'Afssaps mette à la disposition des professionnels de santé et des patients des recommandations qui définissent le bon usage des médicaments dans une perspective plus globale de prise en charge. Cette information peut répondre à une question d'actualité concernant le médicament (Mise au point) mais peut également s'inscrire dans une démarche plus générale de stratégie thérapeutique (Recommandations de Bonne Pratique). Le cas échéant, elle peut s'accompagner de documents spécifiques élaborés à l'attention des patients (Vous et votre traitement).

Cette mission, dont l'objectif est d'encourager une utilisation plus sûre et rationnelle des médicaments, s'articule autour de trois axes :

o la réactivité

Lorsque des risques nouveaux sont identifiés, l'objectif est de fournir aux professionnels de santé ou aux patients dans les meilleurs délais, les informations sur la sécurité d'emploi des médicaments concernés, adaptées à leurs besoins et à leurs capacités d'intégration. Ces informations doivent, au-delà de la mise à disposition rapide de données scientifiques validées, déboucher sur la modification nécessaire des attitudes pratiques de prescriptions d'utilisations. Destinataires des communiqués de presse de l'Agence, les médias peuvent contribuer utilement à relayer et à promouvoir ces messages d'information auprès des professionnels de santé et du grand public.

o l'évolutivité

Le bon usage du médicament passe non seulement par l'information sur les risques émergents, mais aussi par une actualisation régulière des connaissances en matière de soins, de prescription ou d'automédication. Un état des pratiques utiles et inutiles, voire dangereuses, dans une situation clinique donnée, doit pouvoir être communiqué aux professionnels de santé, sous forme de mises au point ou de Recommandations de Bonne Pratique. L'Afssaps s'attache à ce que tous ces documents de référence soient désormais accompagnés d'une version adaptée au patient ou à son entourage.

o la transparence

Si cette notion est de jour en jour mieux intégrée par les professionnels de santé, le besoin de la développer encore auprès des patients se fait sentir, aussi bien au niveau national qu'europpéen. Dans cette perspective, l'Afssaps a mis en place un partenariat avec les associations de patients et de consommateurs pour répondre de façon optimale à leurs attentes. Les groupes de travail constitués au printemps 2005 portent sur l'ensemble

des stades de la vie du médicament, y compris la vigilance et l'information postérieures à la mise sur le marché. La démarche de renforcement de la transparence prendra en compte d'ici la fin de l'année 2005 les exigences du nouveau cadre communautaire, qui prévoit en particulier la mise à la disposition du public d'un rapport d'évaluation sur chaque nouveau produit, ainsi que la publication des ordres du jour des réunions scientifiques liées à l'AMM et de leurs compte-rendus qui devront désormais faire apparaître l'existence éventuelle d'opinions scientifiques discordantes.

8. L'articulation entre l'approche des plans de gestion des risques et le contrôle de la publicité

La publicité pour les médicaments, admise vers le public uniquement lorsque le médicament n'est pas soumis à prescription médicale ni remboursable par les régimes d'assurance obligatoire, est ouverte plus largement vers les professionnels de santé. Elle est alors déposée auprès de l'Afssaps qui peut le cas échéant en suspendre la diffusion, exiger qu'elle soit modifiée, ou encore l'interdire en exigeant éventuellement la diffusion d'un rectificatif, si le contenu de la publicité n'est pas conforme à celui de l'AMM, et de manière générale, s'il est trompeur et susceptible de porter atteinte à la santé publique, notamment en incitant à une utilisation s'écartant du bon usage.

La maîtrise des effets des médicaments, notamment dans la phase souvent cruciale qui suit la mise sur le marché et engendre une large diffusion du médicament, passe notamment par une régulation de la publicité, afin de prévenir ou d'enrayer des dérives de prescription et d'utilisation du produit dans des situations ou conditions où le rapport entre les bénéfices et les risques ne pourrait plus être garanti.

Sous cet angle, l'identification précoce des produits appelant une démarche anticipatrice et active de gestion des risques doit logiquement s'accompagner d'une vigilance particulière et d'un examen prioritaire de la conformité des messages publicitaires aux exigences légales tournées vers le bon usage et la protection des patients

Conclusion

La surveillance du risque peut marquer de nouveaux progrès d'efficacité en développant la démarche d'anticipation que traduit la notion de « plan de gestion des risques » et en utilisant la gamme très variée d'outils qui peuvent être mobilisés pour suivre en permanence les risques en conditions réelles d'utilisation. Cette démarche d'évaluation permanente doit s'articuler avec la mise en œuvre d'autres fonctions au sein de l'Afssaps, notamment d'inspection, de communication et de contrôle de la publicité. Les progrès de la surveillance nourrissent l'effort de montée en charge de l'information sur le bon usage qui est un des axes majeurs du projet d'établissement. L'effort consacré à ces deux activités ne pourra donner son plein effet qu'en étroite liaison avec les partenaires institutionnels, notamment le Ministère de la Santé et la Direction Générale de la Santé (DGS) et, dans certains domaines, la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS), la Haute Autorité de Santé (HAS), l'INPES, les caisses d'assurance maladie, ... A titre d'exemple, les études demandées au moment de l'AMM pourront être prises en compte au moment de l'évaluation du service médical rendu dans le cadre d'une coordination souple entre les différents acteurs publics concernés. De même, une coopération de l'ensemble des partenaires dans le domaine de l'information sur le bon usage du médicament permettra de se rapprocher d'une utilisation optimale des médicaments par les professionnels de santé et les patients.