



## Pharmacovigilance des médicaments, rôle des malades: initiatives dans l'UE

**François Houÿez**

Directeur de l'Information et de l'Accès aux Médicaments

Journée ANSM – Associations, 18 mai 2016, Paris

# Les rôles des malades dans la pharmacovigilance des médicaments / [EUPATI](#)

## EMA: comité scientifique et auditions publiques

- PRAC: 1 représentant de malades et un suppléant (engagement de 7 à 8 jours par mois)
- Nouvelle procédure pour auditions publiques / sécurité des médicaments dans leur contexte thérapeutique [ici](#)

## Triangle Noir

- Alerte le malade sur l'importance de déclarer des effets secondaires en particulier pour les médicaments avec ▼ [ici](#) (vidéo et brochure, en français)

## Transparence de l'information

- Accès public à EudraVigilance [ici](#) (en français)
- Résumés des PSURs – Public Safety Update Reports (à venir)

## Déclaration des effets secondaires

- Par courrier, appel téléphonique, internet, téléphone intelligent, télécopie, email...

## Et aussi

- RMP: mesures afin de réduire les risques, impact et évaluation
- Etudes de sécurité post-AMM: implication des représentants de malades
- Référés auprès du PRAC avec contribution du public [ici](#)



# Déclaration des effets secondaires: des initiatives pilotes dès 1978

1978	Kilen (Swe)	<a href="http://www.kilen.org">www.kilen.org</a>	Asso. de consommateurs
1993	FDA (USA)	<a href="http://www.fda.gov/medwatch">www.fda.gov/medwatch</a>	Service d'Etat
2002	Agence française	-----	Autorité nationale et asso. de malades
2003	Medicines Agency (Dnk)	<a href="http://www.dkma.dk">www.dkma.dk</a>	Service d'Etat
2003	Lareb (Nld)	<a href="http://www.lareb.nl">www.lareb.nl</a>	Service indépendant
2003	Therapeutic Good Administration (AUS)	<a href="http://www.tga.gov.au">www.tga.gov.au</a>	Service d'Etat
2003	Health Canada		Service d'Etat
2004	Meldpunt Medicijnen (Nld)	<a href="http://www.meldpuntmedicijnen.nl">www.meldpuntmedicijnen.nl</a>	Asso. de consommateurs
2005	Yellow Card MHRA (UK)	<a href="http://www.mhra.gov.uk">www.mhra.gov.uk</a>	Service d'Etat
2006	Test Aankoop (Testachat) (Bel)	<a href="http://www.contactmedicaments.be">www.contactmedicaments.be</a> <a href="http://www.meldpuntgeneesmiddelen.be">www.meldpuntgeneesmiddelen.be</a>	Asso. de consommateurs

# France: Phase pilote avec les associations de malades

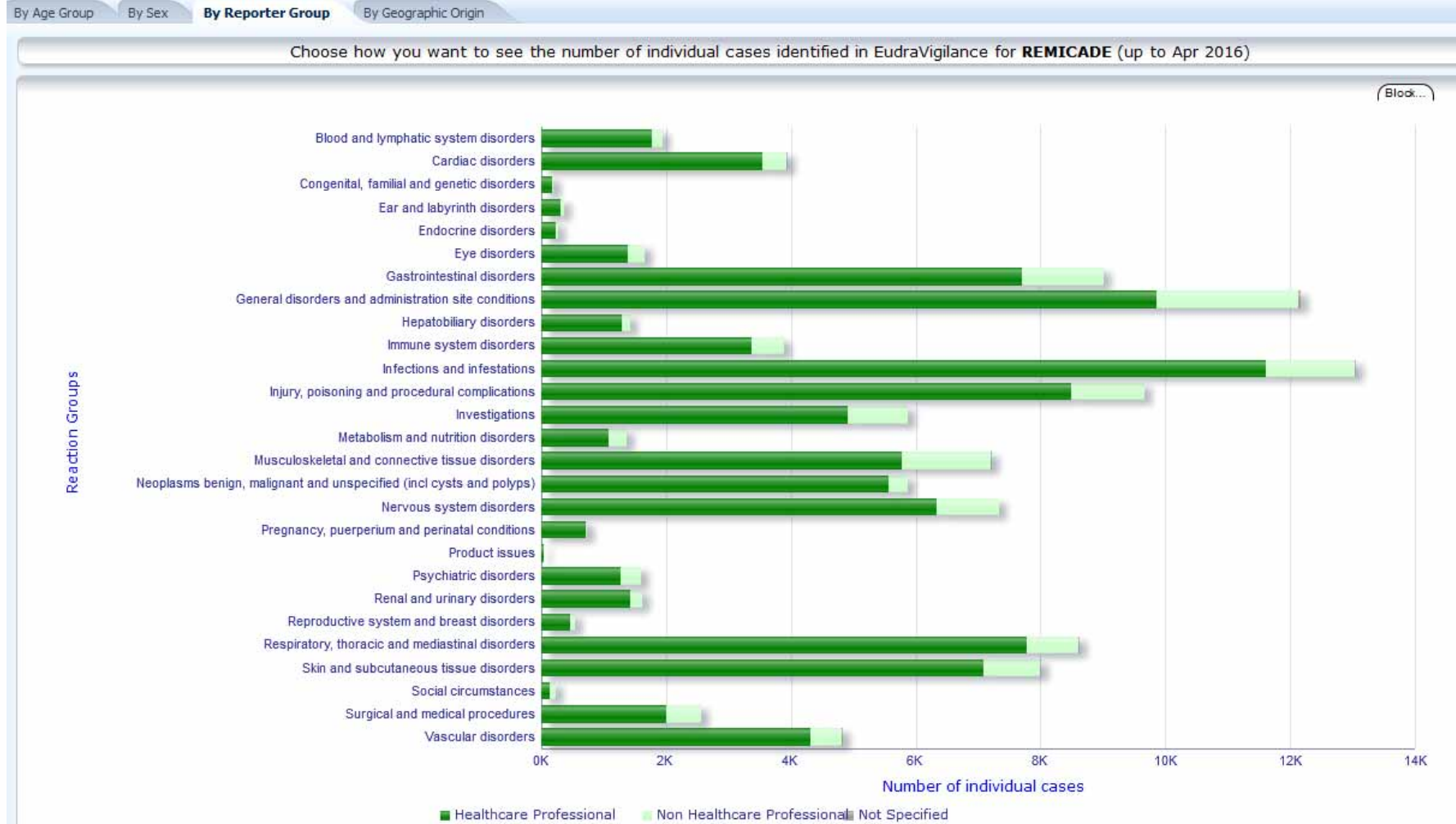
- Phase pilote de 06-2006 à 08-2007, 200 déclarations de maladies recueillies en partenariat avec 14 associations
- *130 analysées: “les données fournies par les malades sont aussi informatives et utiles que celles fournies par les professionnels de santé.”*
- *“Cette approche fut particulièrement utile pour comprendre l’impact de l’effet secondaire dans la vie du malade. Par exemple, 88% des personnes ont expliqué l’impact de l’effet secondaire sur leur vie professionnelle.”*



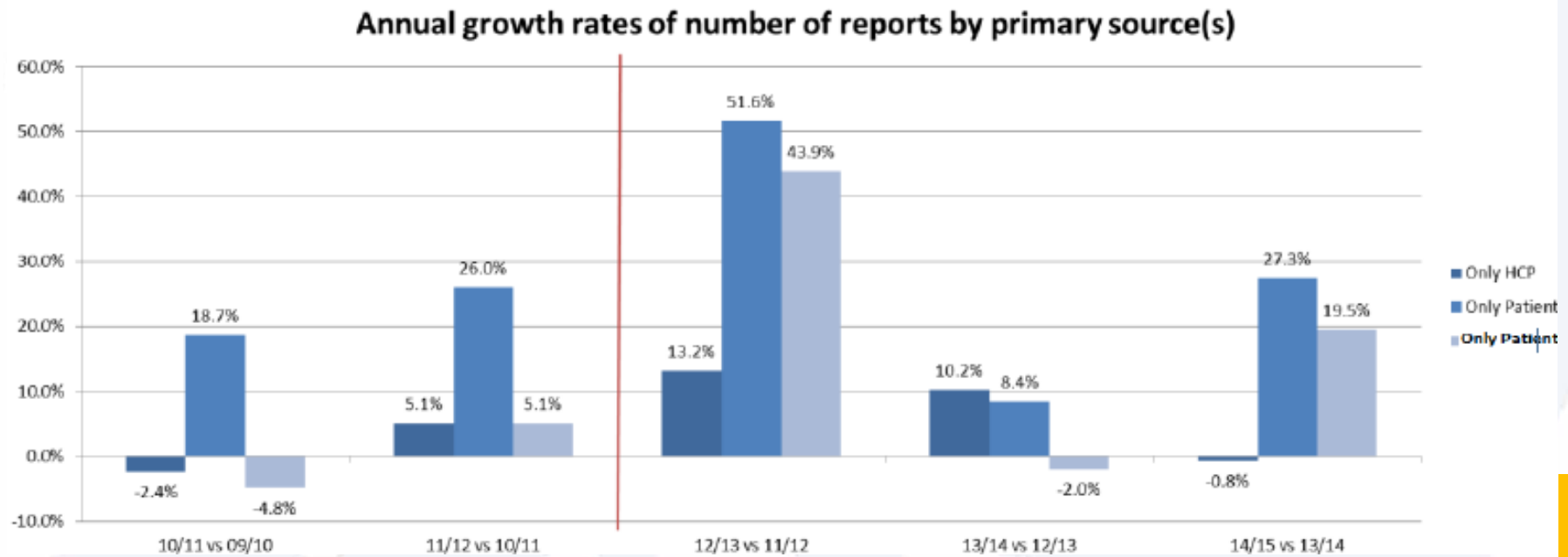
Anne Castot, Karmen Kreft-Jais et al, *Thérapie* 2008  
Sept.-Oct.; 63 (5): 385–392



# Public access EudraVigilance: [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu)



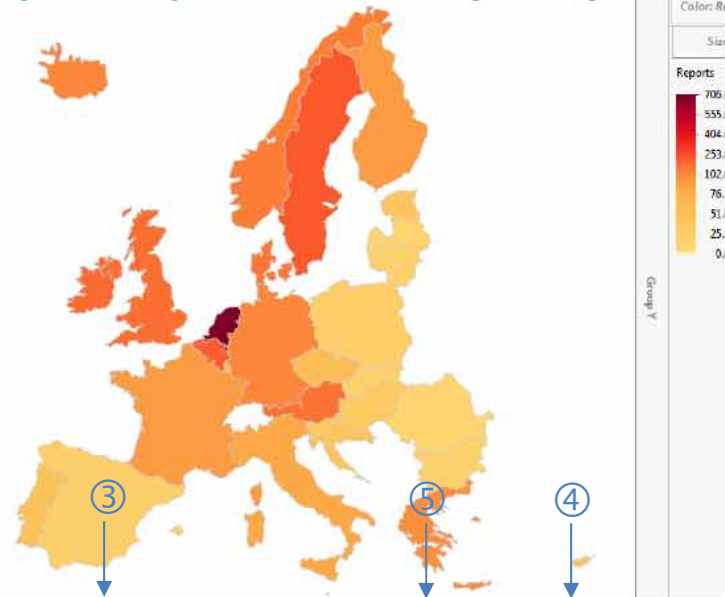
# Observe-t-on une augmentation des déclarations par les malades depuis la nouvelle législation européenne? UE



La proportion des déclarations par des malades dans EudraVigilance est passée de 9 à 15% de tous les effets secondaires

# Patient reporting in the EU: analysis of EV data

## Patient reports per million (EEA)



**Pays Bas, Grande Bretagne, Suède, Belgique:** les premiers à avoir instauré la déclaration par les malades  
**Irlande:** Forte implication des associations de malades

Patient reports per million inhabitants in EEA between July 2014 and June 2015 expressed as Only Patient+ category

- The Netherlands stand out with 706 patient reports/million

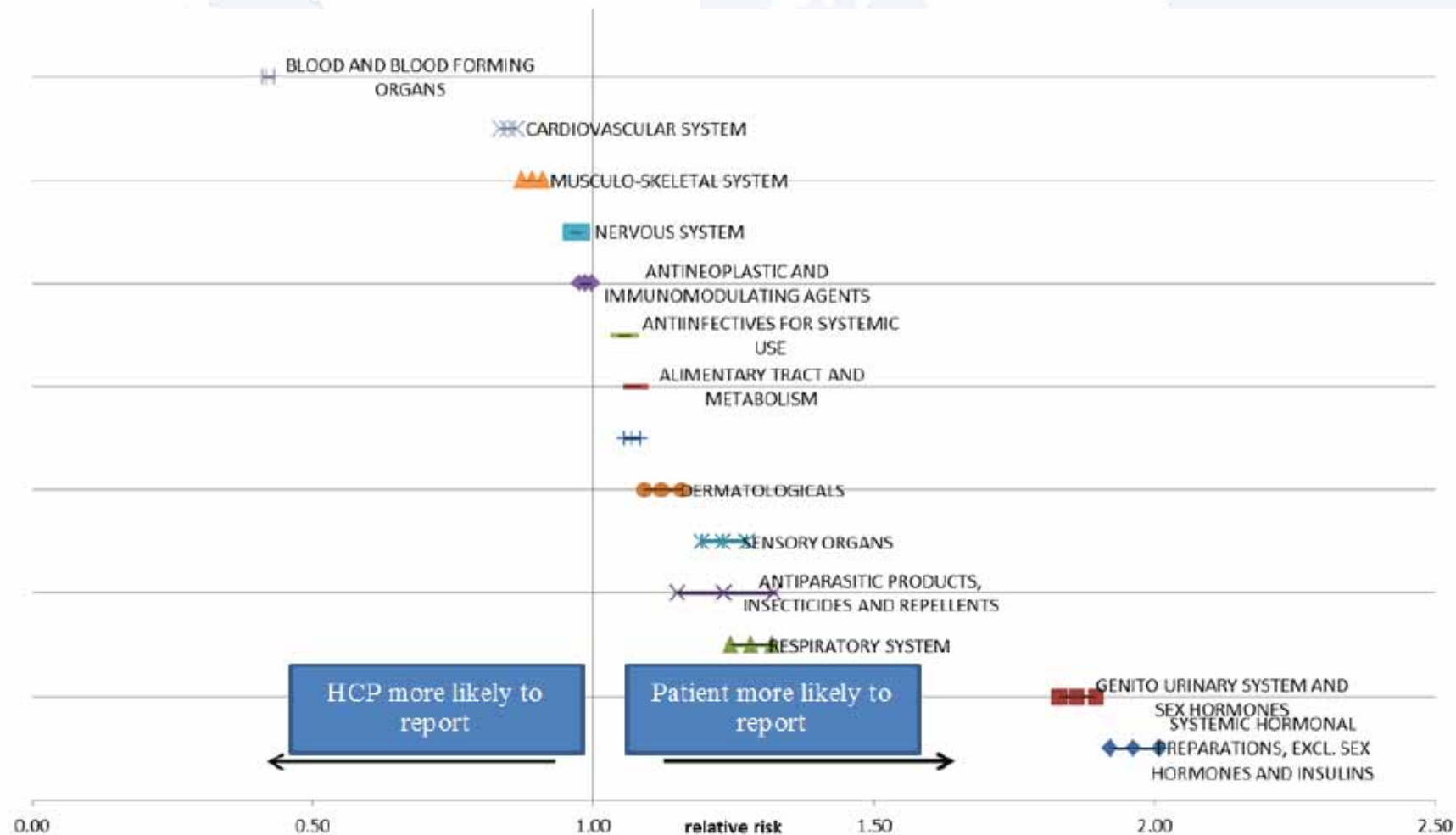
**France:** 12<sup>e</sup> après la Finlande, avant l'Italie

Member State	AT	BE	BU	CY	CZ	DE	DK	EE	ES	FI	FR	GB	GR	HR	HU	IE	IS	IT	LI	LT	LU	LV	MT	NE	NO	PL	PT	RO	SE	SI	SK
Patient reports per million inhabitants	171	217	19	45	58	121	160	42	24	93	92	176	101	46	36	187	122	84	0	18	59	14	40	706	144	26	51	12	231	41	21

15 PRAC strategy on measuring the impact of Pharmacovigilance activities – *Preliminary results, do not publish.*

Déclaration par les maladies dans l'UE: analyse des données d'EudraVigilance  
 Peter Arlett, Marin Banovac, David Haerry, François Houÿez

# Classes thérapeutiques et risque relatif de déclarer, malades versus professionnels





# Exemple d'actions conjointes entre Autorité Nationale et Associations de malades: l'Irlande (HPRA)

- **Actions en faveur du soutien et encouragement de la déclaration par les malades**

- Réunions régulières avec représentants associatifs (revue de cas, déclarations particulièrement intéressantes)
- Analyse, évaluation, suivi et retour pour chaque déclaration, au cas par cas
- Envoi systématique des informations destinées aux professionnels aux associations concernées
- Information orale ou par email sur des sujets choisis
- Développement d'une application mobile dans le contexte européen
- HPRA organise chaque année une journée d'information avec toutes les parties intéressées, avec plusieurs centaines de participants



# Comment inciter à déclarer davantage?

## Large campagne dans les media?

- Coût? Efficacité?

## Communication ciblée?

- Personnes contact dans les associations de malades, leurs media sociaux? Co-rédiger les avis de sécurité, tester comment l'information est-elle. Formation

## Brochure, messages à la pharmacie

- Coût? Logistique? Coopération des pharmaciens?

## Inscription à un service en ligne pour les « premières fois »

- Suivi prospectif des effets secondaires. Logistique? Ressources?

## Le prix de la déclaration d'ES la plus utile de l'année?



# Outils de déclaration des ES, avril 2016

- Formulaire en ligne
- Formulaire imprimé
- Pas d'information disponible
- Non-UE/EEE autre que CH
- Ligne d'écoute maladie rare

[www.eurordis.org/pharmacovigilance](http://www.eurordis.org/pharmacovigilance)

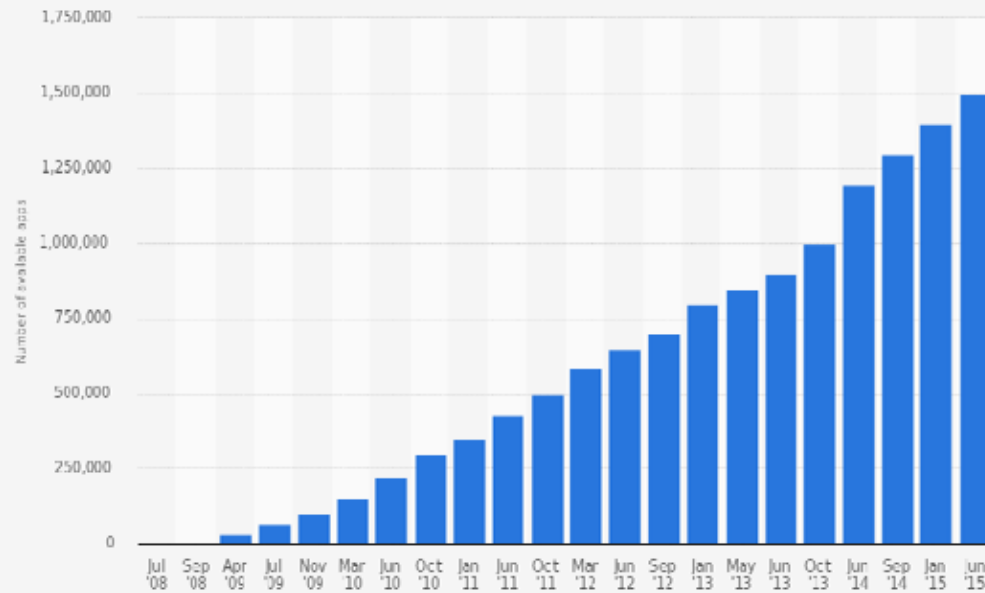




**ON A BESOIN D'OUTILS PLUS SIMPLES A  
UTILISER ET PLUS FACILES À TROUVER**

# Applications mobiles

Number of available apps in the Apple App Store from July 2008 to June 2015



Source:  
Apple  
© Statista 2016

Additional information:  
Worldwide, Apple, July 2008 to June 2015

statista

# Et pourtant...

- >60% n'ont jamais été téléchargées<sup>1</sup>
- Quand elles le sont, 40% ne sont jamais utilisées<sup>1</sup> | 80-90% ne sont utilisées qu'une seule fois<sup>2</sup>
- D'où l'importance de déterminer ce qui motive les utilisateurs potentiels

## Action 1:

- Révéler les barrières et les facilitateurs pour une application mobile communicant dans les deux sens (malade↔agence)
- Etude qualitative (interviews, focus groups): générer des hypothèses  
Dans plusieurs pays (Pays-Bas, Espagne, Royaume-Uni, Portugal, Suède)  
Professionnels de santé, malades, experts pharmacovigilance
- Suivie d'une phase quantitative (été 2016) pour vérifier les hypothèses

1. <http://www.tinethygesen.com>  
2. [www.digitaltrends.co](http://www.digitaltrends.co)



# Attentes concernant les performances d'une application mobile

*Degré auquel l'individu pense que l'application est utile*

	Barrières	Facilitateurs
Interaction malade-agence		* Possibilité de recevoir un retour après une déclaration d'ES
Interaction malade-professionnel	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Aucune action après la déclaration</li> <li>* Copie de la déclaration envoyé au professionnel</li> <li>* Qualité des déclarations par les malades</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Aide à la communication malades - professionnels</li> <li>* Aide pour déterminer si un symptôme est un ES possible</li> <li>* Résistance à contacter le médecin pour tout symptôme</li> </ul>
Rapports	* Distraction provoquée par les retours	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Aussi peu de questions que possible</li> <li>* Un feedback après une déclaration (lequel?)</li> <li>* Sauvegarder le(s) déclarations dans l'application</li> <li>* Continuer la déclaration plus tard</li> </ul>
Infos	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Un seul objet: déclarer les ES, sinon inutile</li> <li>* Tout le monde n'a pas besoin des mêmes informations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Des informations sur le produit seraient utiles</li> <li>* Différent types d'infos furent suggérées</li> <li>* Une source fiable d'information sur le produit</li> </ul>
Autres fonctions	* Effets négatifs (par ex. non-adhérence)	* Certaines pourraient être utiles

# Apple App Store et Google Play

- **Yellow Card 14/07/2015**

- Grande Bretagne
- 90 déclarations reçues (59 de professionnels, 31 de malades)

- **Lareb 29/01/2016**

- Pays Bas
- 2 500 téléchargements
- 52 déclarations reçues, (19 de professionnels, 33 de malades)
- Dont 1 signal

- **Halmed avril 2016**

- Croatie
- Avec OMS





# Ce que l'application mobile permet déjà

## Avantages par rapport aux formulaires en lignes ou papier

- Déclaration d'un effet secondaire
- Informations à la carte (Watch List)
- Visualisation graphique des effets secondaires soumis à l'agence nationale, tous produits
- Accès aux déclarations envoyées
- Sauvegarde d'une déclaration en cours pour la finir plus tard
- Notifications (à venir): recevoir des informations sur la toxicité des médicaments directement de l'agence



# Analyse des media sociaux de malades

## Proto-Effet secondaire (Proto-ES)

Message ressemblant à un effet secondaire

1,5 millions de proto-ES pour 118 produits suivis

(acquérir, filtrer les messages intéressants, supprimer les doublons, analyser et imputer)

The image shows a social media post from a user whose profile picture and name are redacted. The post text is "Albuterol has me feeling all sorts of dizzy and weak this morning" with a sad face emoji. The post is dated "6:21 AM - 17 Sep 2015". Annotations include a pill icon next to "Albuterol", a pill icon next to "dizzy", and a pill icon next to "weak". Arrows point from the pill icons to two boxes: "Asthenia" (MedDRA: 10003549, ICD-10: R42) and "Dizziness" (MedDRA: 10013573, ICD-10: R53). Other icons include a calendar, a star, a location pin, and a "Follow" button.

# Pour analyser les messages sur les media sociaux

## Lexique langage courant – langage règlementaire pour le Français et l’Espagnol

- Pour le codage de 500 termes MedDRA

French symptom dictionary [MWS] ☆

File Edit View Insert Format Data Tools Add-ons Help All changes saved in Drive

Comments

	A	B	C	G
1	ID	pt_num	mws_name	synonyms_french
2		1 10008190	stroke	accident cerebrovasculaire, apoplexie, accident cerebro vasculaire sai, avc, accident vasculaire de l'atere cerebrale moyenne, ictus, aggravation d'accident vasculaire cerebral, effets tardifs d'un accident vasculaire cerebral, attaque d'apoplexie, accident vasculaire cerebral controlateral recidivant, accident vasculaire cerebral homolateral recidivant
3		2 10039203	motor vehicle accident	accident de la voie publique, accident automobile, accident de la rue, accident de voiture, accident d'autobus, accident de bicyclette, accident de motocyclette, accident d'automobile, accident de la voie publique, acc de la circ, accident de la circulation, conducteur implique dans un accident de la route, passager implique dans un accident de la route
4		3 10043882	tinnitus	tintements d'oreilles aggraves, bourdonnements d'oreilles, craquements dans les oreilles, crepitations d'oreilles, sifflements d'oreilles, bruits dans les oreilles, tintements d'oreilles, rugissements d'oreilles, bruits dans la tête, tintements d'oreille objectifs, tintements d'oreille subjectifs, acouphenes, acouphenes aggraves, tintements d'oreille non precises, tintements d'oreille pulsatiles
5		4 10064355	incorrect dose	erreur de dose du medicament administre, erreur de dose administree, administration d'une dose de vaccin inadaptee, administration d'une dose incorrecte, augmentation accidentelle de la dose, diminution accidentelle de la dose
6		5 10056250	Injection site movement imp	affaiblissement du mouvement au point d'injection
7		6 10010264	got worse	affection aggravee, aggravation d'un trouble existant, reaction de pousse clinique, aggravation de la maladie, troubles aggraves, exacerbation de la maladie, condition empiree
8		7 10001480	loss of taste	agueusie, perte du gout, gout absent
9		8 10066414	metal allergy	allergie aux metaux, allergie au nickel, sensibilite au mercure
10		9 10048908	seasonal allergy	allergie saisonniere, rhinite allergique due au pollen, rhume des foins, allergie au pollen, pollinose, rhinite saisonniere, rhinite allergique saisonniere, allergie au pollen de bouleau, allergie a l'herbe a poux, allergie a l'herbe, conjonctivite saisonniere
11				alopecie, alopecie reversible, calvitie acceleree, alopecie non precisee, atrichie, atrichose, calvitie, rarefaction des cheveux dans la region frontoparietale, perte des



# Utilité: détecter des signaux encore plus tôt

Analyse d'effets inattendus, non encore connus

- Comparaison des messages sur les media sociaux et des bases de données des industriels → quand les signaux apparaissent-ils sur les media sociaux par rapport aux bases de l'industrie (déclarations spontanées)?
- Mais aussi:
  - Détection d'interactions médicamenteuses sur les media sociaux
  - Détection de ré-exposition
  - Détection d'effets bénéfiques (inattendus)
  - Détection d'utilisation abusive, d'utilisation hors AMM, de mauvaise utilisation...



# Ecouter les media sociaux? Comment le faire (bien)?

**Evaluer les besoins de toutes les parties intéressées**

## Organisation de deux ateliers

- ✓ 1 en 2014 (régulateurs, industrie, Superviseur Européen Protection des Données, éthicistes, malades, médecins, pharmaciens...)
  - ✓ Rapport, recommandations
- ✓ 2è atelier prévu le **19 Octobre 2016** (European Medicines Agency)
  - Mise à jour sur les progrès du projet
  - Implication des parties intéressées dans l'évaluation des résultats

## Points abordés

- Accent sur l'objectif de la collecte des données
- Importance de qui accède et traite les données
- Sécurité des données, incluant leur anonymisation ou pseudonymisation
- Importance de l'information des utilisateurs quant à leurs droits
- Transparence



# Stratégie du PRAC pour mesurer l'impact des actions de pharmacovigilance dans le but:

1. D'apprécier l'efficacité des mesures de réduction des risques
  2. De déterminer les actions efficaces et celles qui le sont moins
- Engagement des malades
    - Déclaration des effets secondaires (ES)
      - Nombre et proportion des ES déclarés par les malades au niveau national et européen
    - Recherche d'informations par les malades
      - Fréquentation des sites internet des agences, suivi des media sociaux
    - Attitude et savoir sur la réglementation des médicaments
      - Enquêtes auprès des malades et autres méthodes



# Enquête d'Eurordis pour mesurer l'impact des politiques de pharmacovigilance

- Enquête en ligne, 12 langues UE + Russe et macédonien
- Février à fin mai 2016
  - 2380 réponses au 17 mai 2016, dont 314 en français
- 39 questions sur (entre autres)
  - ▼: 524 1ères réponses analysées (analyse finale été 2016)
    - 194 ont ouvert la notice
    - 33 ont vu un ▼ (17%), dont 13 savaient ce qu'il signifie
  - utilisation hors-AMM
  - effets secondaires et leur déclaration
  - connaissance des outils de déclaration
  - possibles erreurs de prise (medication errors)
  - clarté et intérêt des informations de la notice
  - ruptures d'approvisionnement...

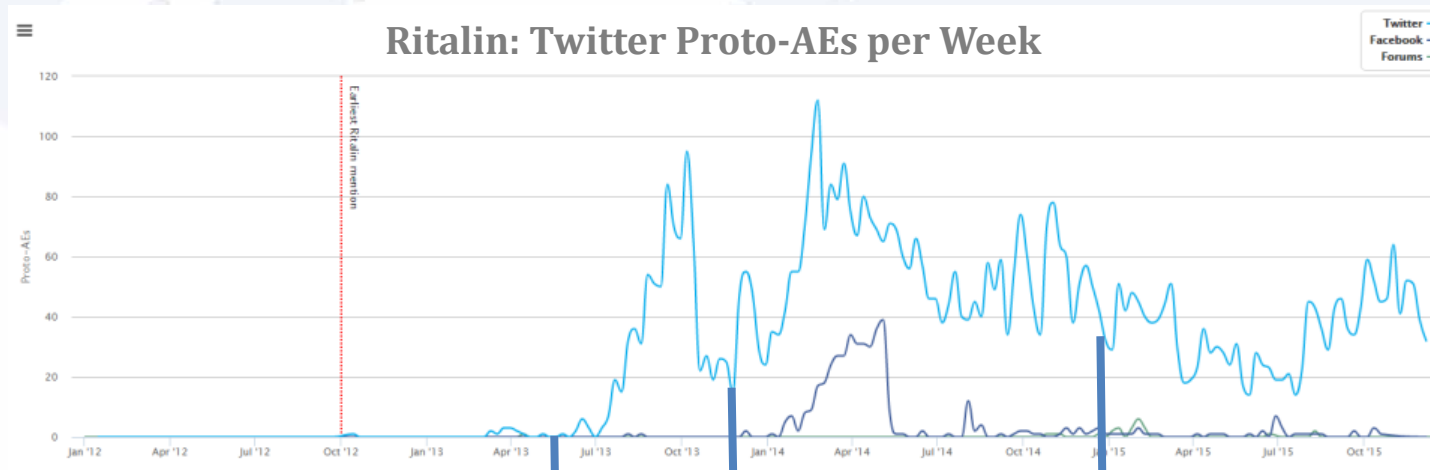
**MERCI!**





# De l'utilité des media sociaux

## Modifications de la notice



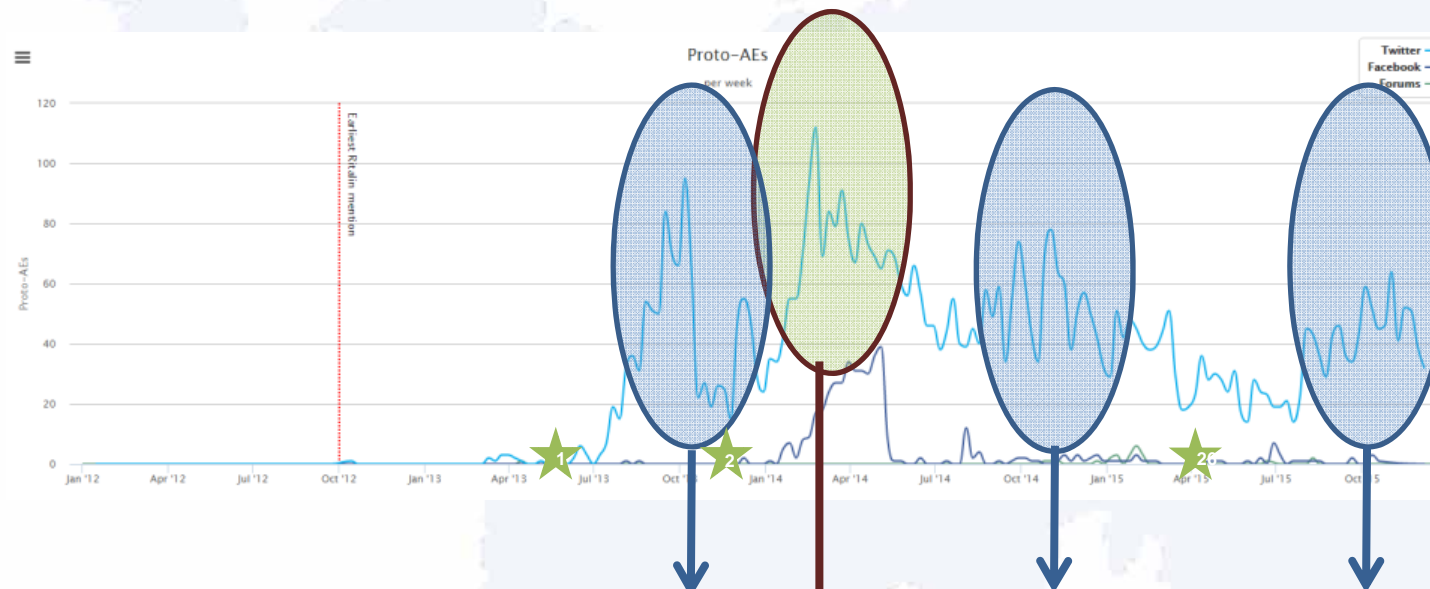
7 juin 2013  
Alerte:  
Vasculopathie périphérique  
Syndrome de Raynaud

13 décembre 2013  
Association:  
Stimulants et érection  
importante ou  
priapisme

17 avril 2015  
Association:  
Stimulants et  
rhabdomyolyse

# De l'utilité des media sociaux

L'augmentation des messages n'est pas liée aux modifications de la notice



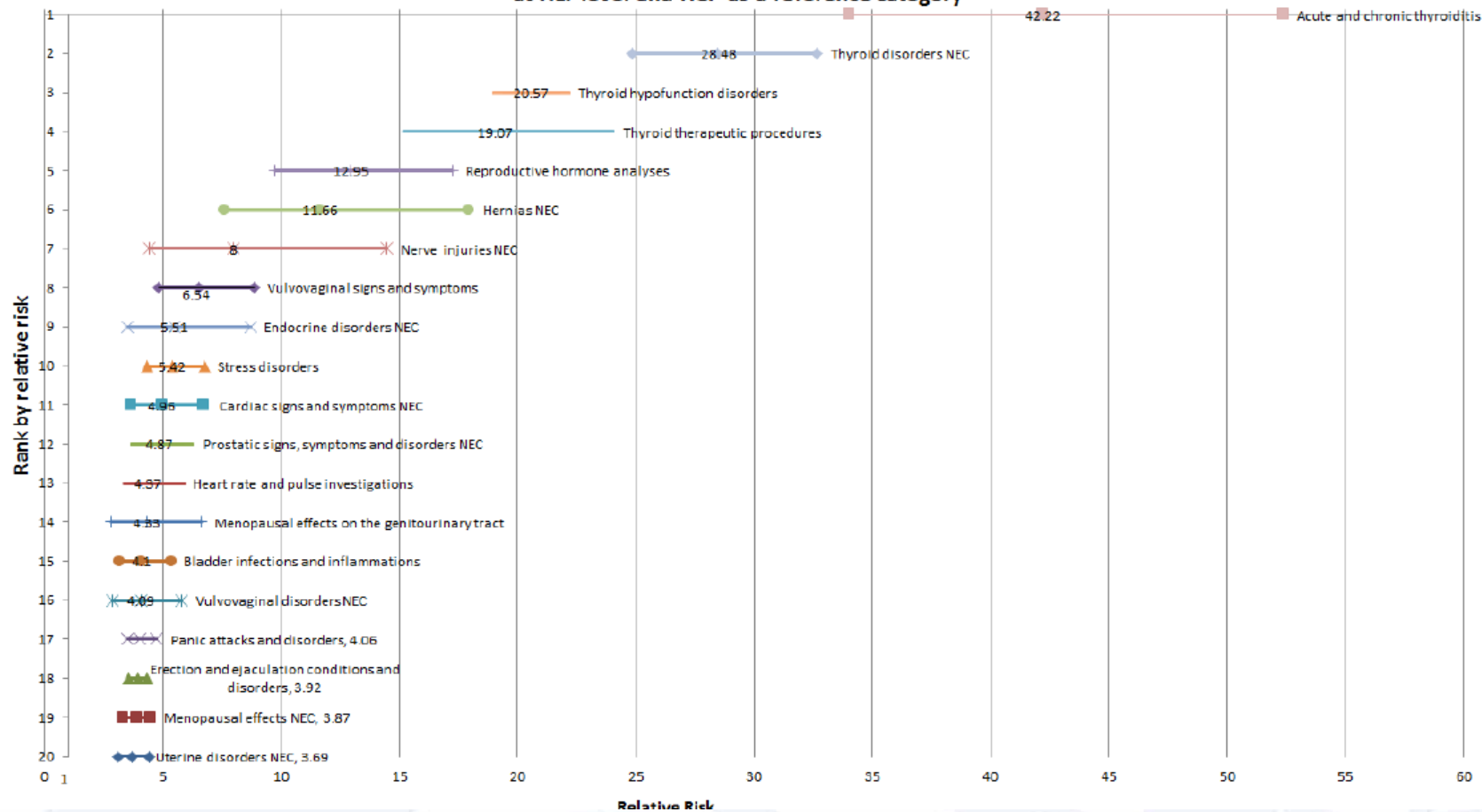
Octobre → Novembre – rentrée universitaire, saison froide, contribuent à l'augmentation

Mars → Avril – préparation des examens de fin d'année

- ★ 1. Vasculopathie périphérique & syndrome de Raynaud
- ★ 2. Erections/priapisme
- ★ 3. Rhabdomyolyse

# Indications pour lesquelles les malades sont plus à même de déclarer que les professionnels

Top 20 reported indications by Only Patient category according to relative risk at HLT-level and HCP as a reference category



# Web-RADR Consortium

epidemico

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH

Janssen  
A member of the Janssen-Pharmaceutica Group

the UPPSALA  
MONITORING  
CENTRE

UNIVERSITY OF  
LIVERPOOL

B  
A  
Y  
E  
R

AstraZeneca

HALMED

UCL

SANOFI

Lareb  
Nederlands Bijwerkingen Centrum  
Netherlands Pharmacovigilance Centre

UNIVERSITY OF  
GRONINGEN

ucb

Software Research &  
Development and Consultancy  
we address the future...

EURORDIS  
Rare Diseases Europe

MedDRA  
Medical Dictionary  
for Regulatory Activities

AMGEN  
Pioneering science delivers vital medicines™

Projet IMI  
Partenariat Public-Privé  
3 ans

gsk

EURORDIS  
Rare Diseases Europe