

The background of the slide features several white silhouettes of people in professional attire against a light purple gradient. The silhouettes are arranged in a way that suggests a group of people in a meeting or office environment. Some are standing and talking, while others are holding papers or looking at devices.

Pharmacovigilance Plan de gestion des risques

A. Jacquet – Département Pharmacovigilance



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

La Pharmacovigilance

Définition (Décret 2007-1860 26/12/2007 – Art. R.5121-150)

- **Ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable (EI) des médicaments mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avéré**
- **Elle comprend:**
 - **Le signalement des EI et le recueil des informations les concernant**
 - **L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de PREVENTION**
 - **La réalisation d'études ou de travaux concernant la SECURITE d'EMPLOI des médicaments**
 - **La MISE EN PLACE D'ACTIONS: modification(s) des informations destinés aux professionnels de santé et patients, suspension voire retrait d'AMM,...**

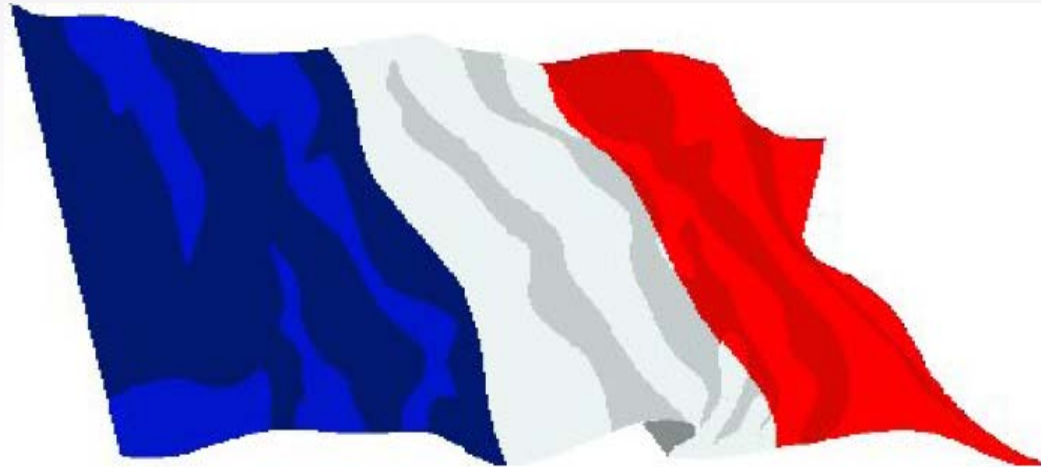
La Pharmacovigilance

En pratique

Surveillance du risque d'EI survenu au décours de l'administration d'un médicament (vaccin) ou produit à usage humain dans les CONDITIONS REELLES DE SON UTILISATION (Phase IV)



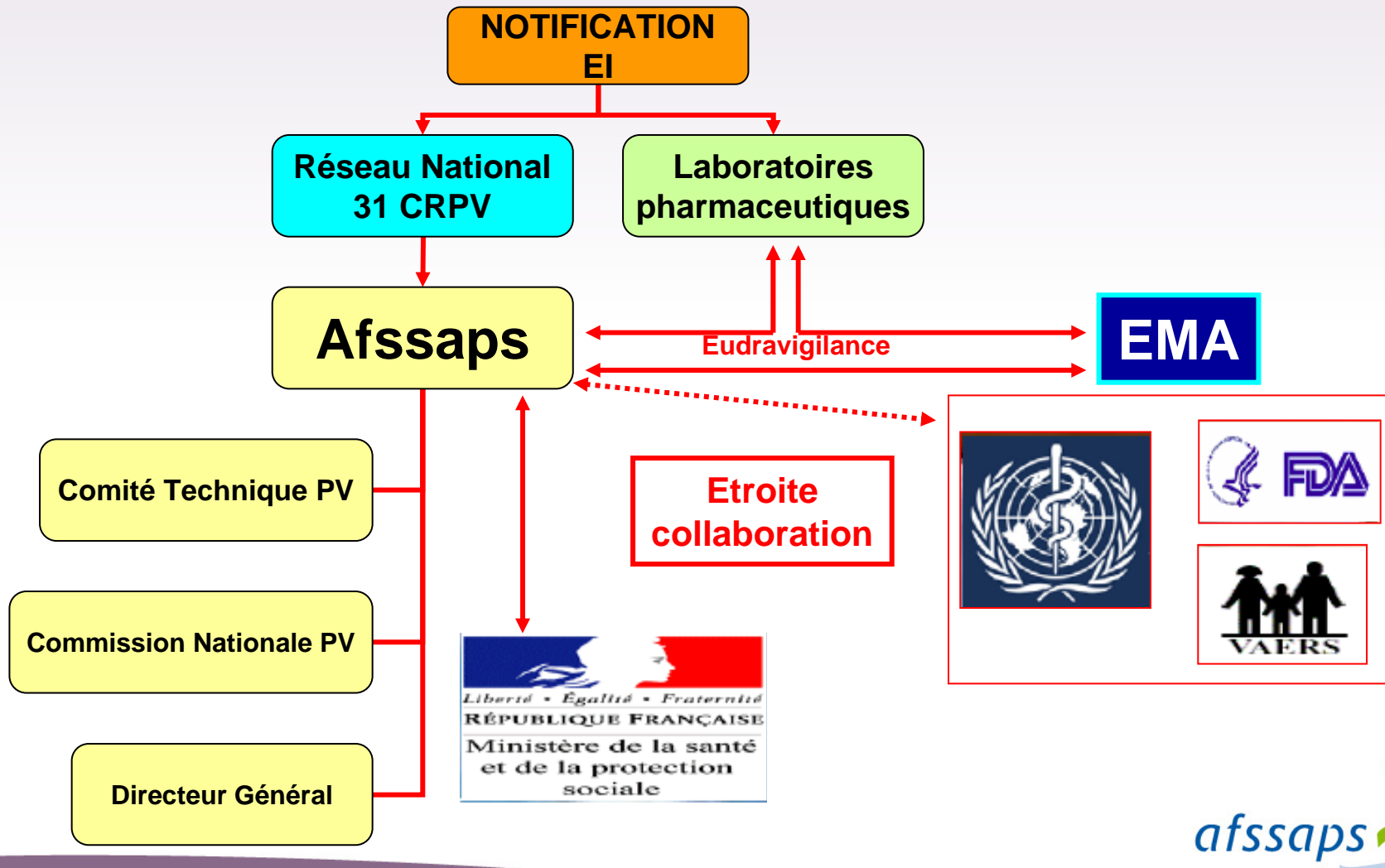
Phases de développement clinique (I, II et III) ne permettent pas la détection d'EI « rare » (<1/1 000)



Organisation du système national de pharmacovigilance

Systeme national de Pharmacovigilance

Organisation



Missions

Comité Technique – Commission Nationale

COMITE TECHNIQUE

- Analyse des informations recueillies
- Suivi/Enquête de surveillance

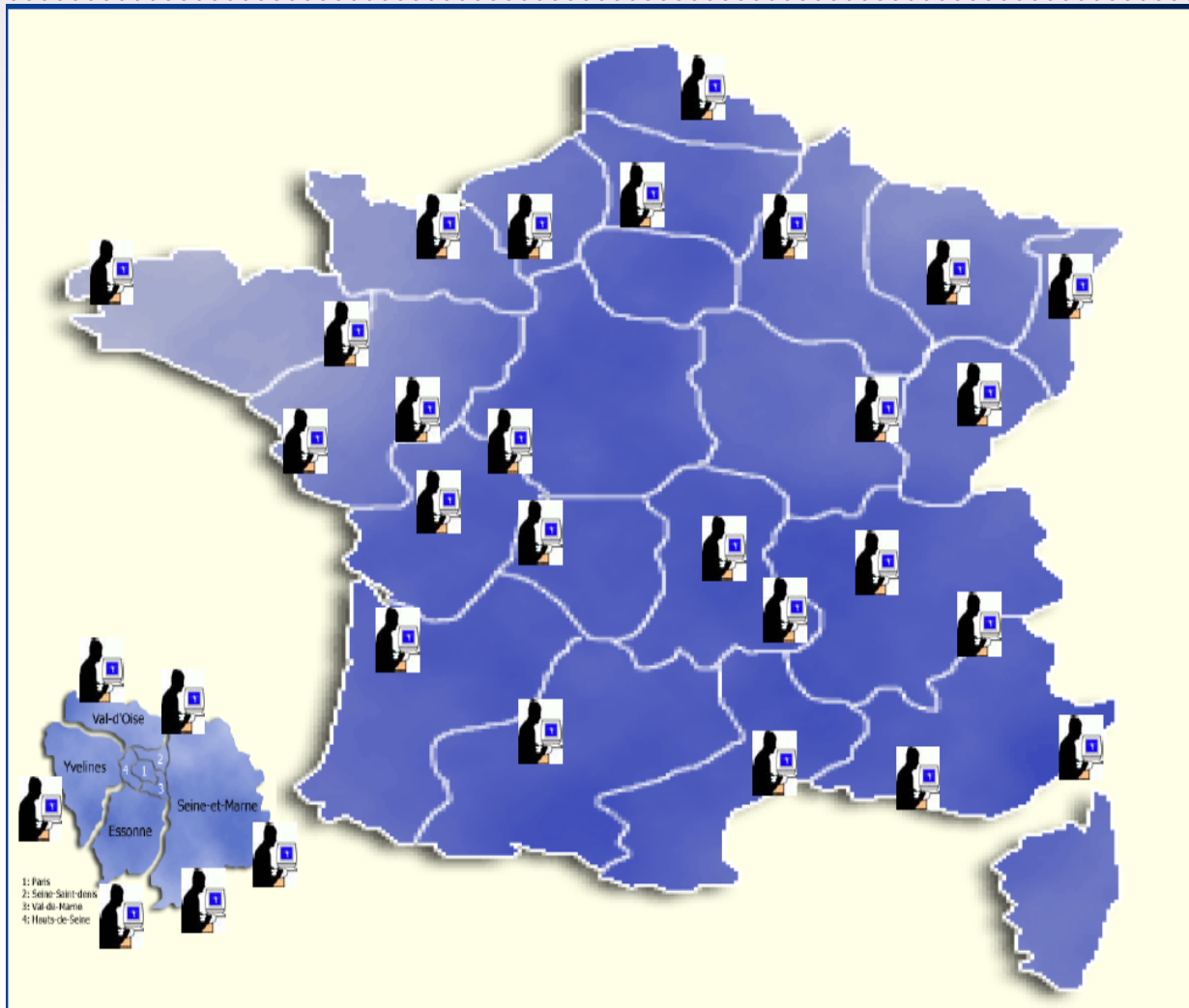
COMMISSION NATIONALE

- Evaluation du risque
- Emission d'avis
- Proposition de mesure(s)

DG
Afssaps

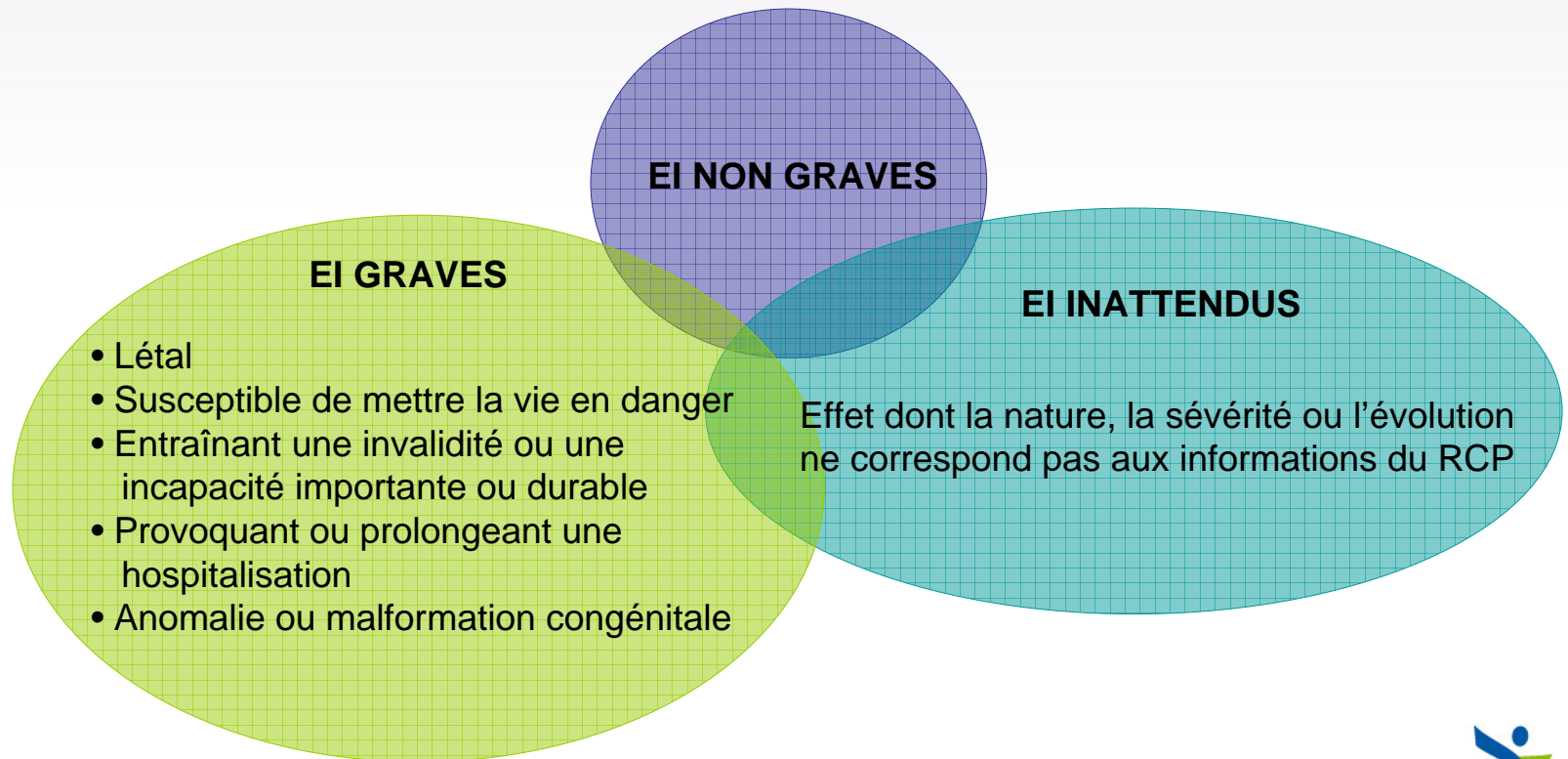
DECISION

Réseau national des 31 CRPV



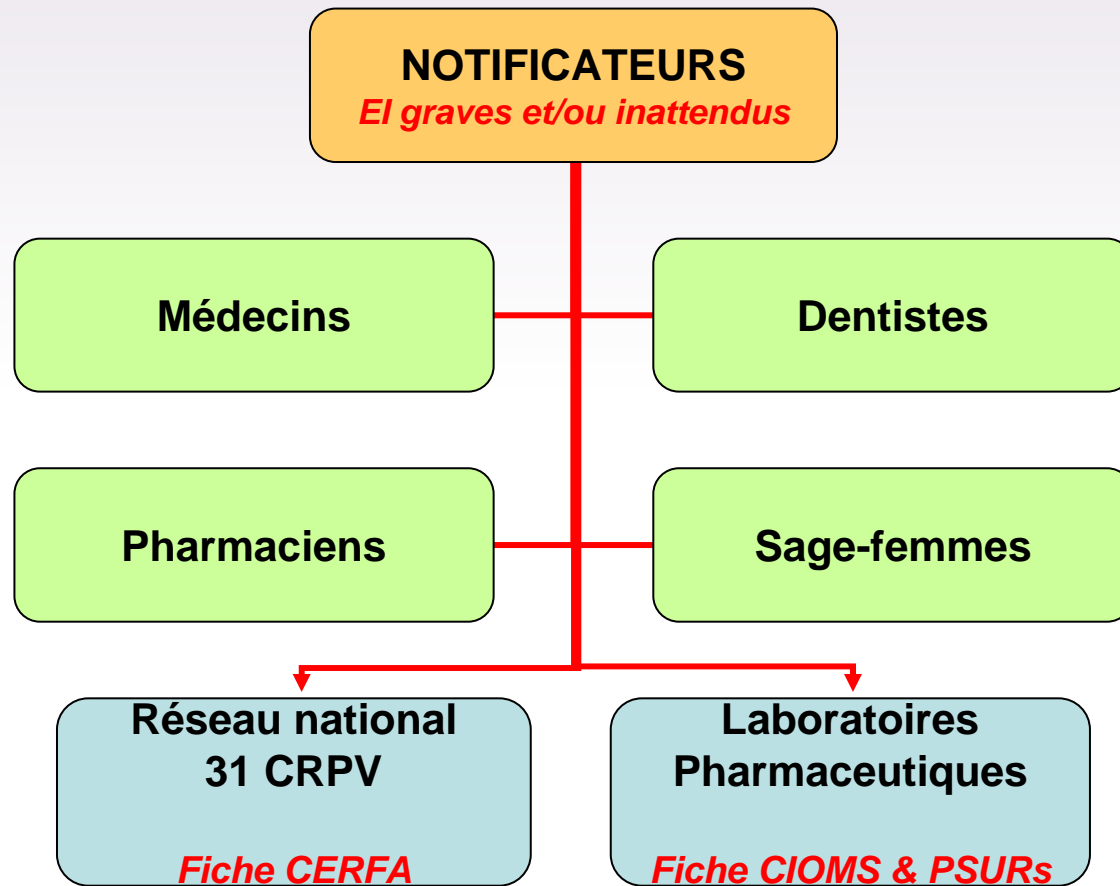
Effets indésirables

Classification



Obligation légale de notification

Art. R.5121 CSP



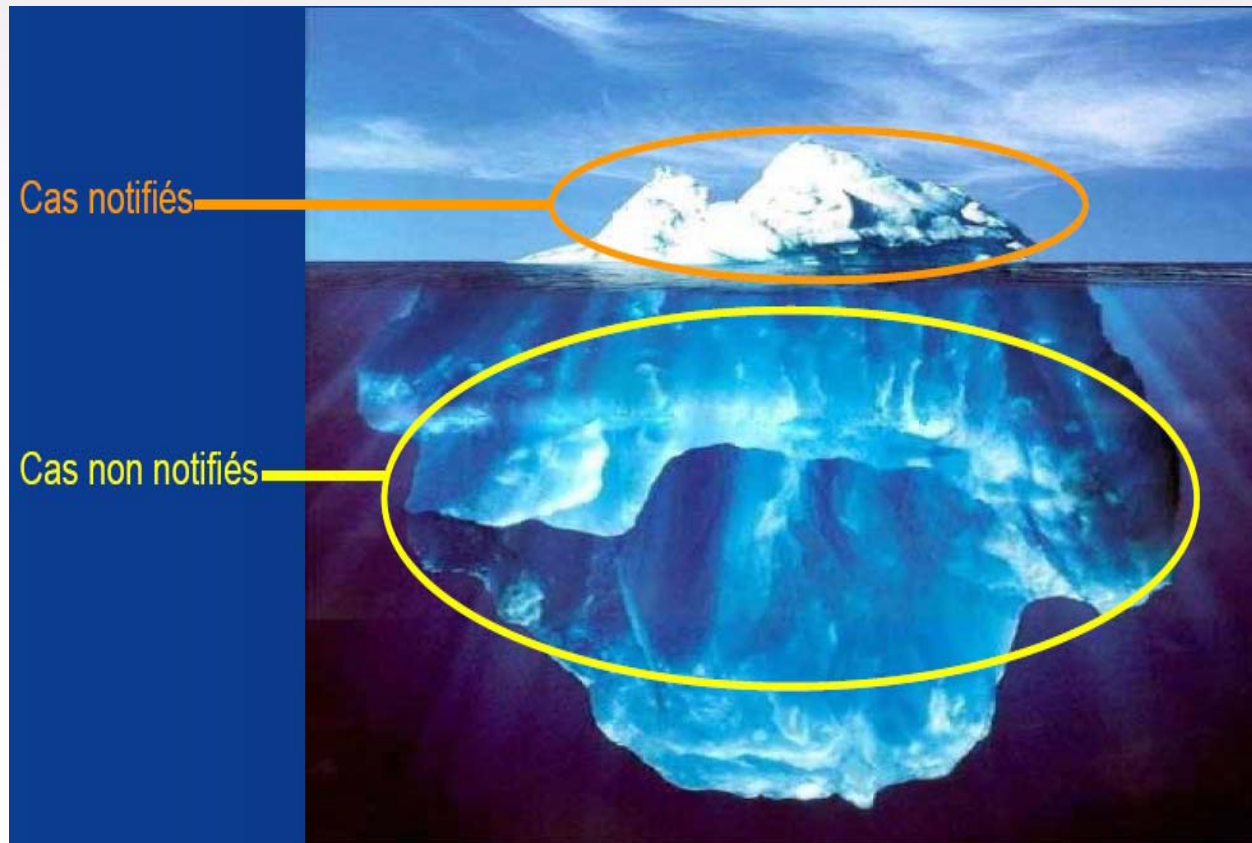
Site officiel Afssaps

<http://www.afssaps.fr>

The screenshot displays the homepage of the Afssaps website. On the left, the Afssaps logo is shown with the text "Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé". In the center, there is a grid of six navigation buttons: "Grand public", "Professionnels de santé", "Industriels", "Experts", and "Presse". At the top right, there are links for "Glossaire" and "Abonnement", followed by a search bar containing the text "Rechercher" and a "Valider" button. A red arrow points to the search bar. At the bottom, a horizontal menu contains buttons for "Infos de sécurité", "Activités", "Dossiers thématiques", "Publications", "Services", "Partenariats", and "Produits de santé".

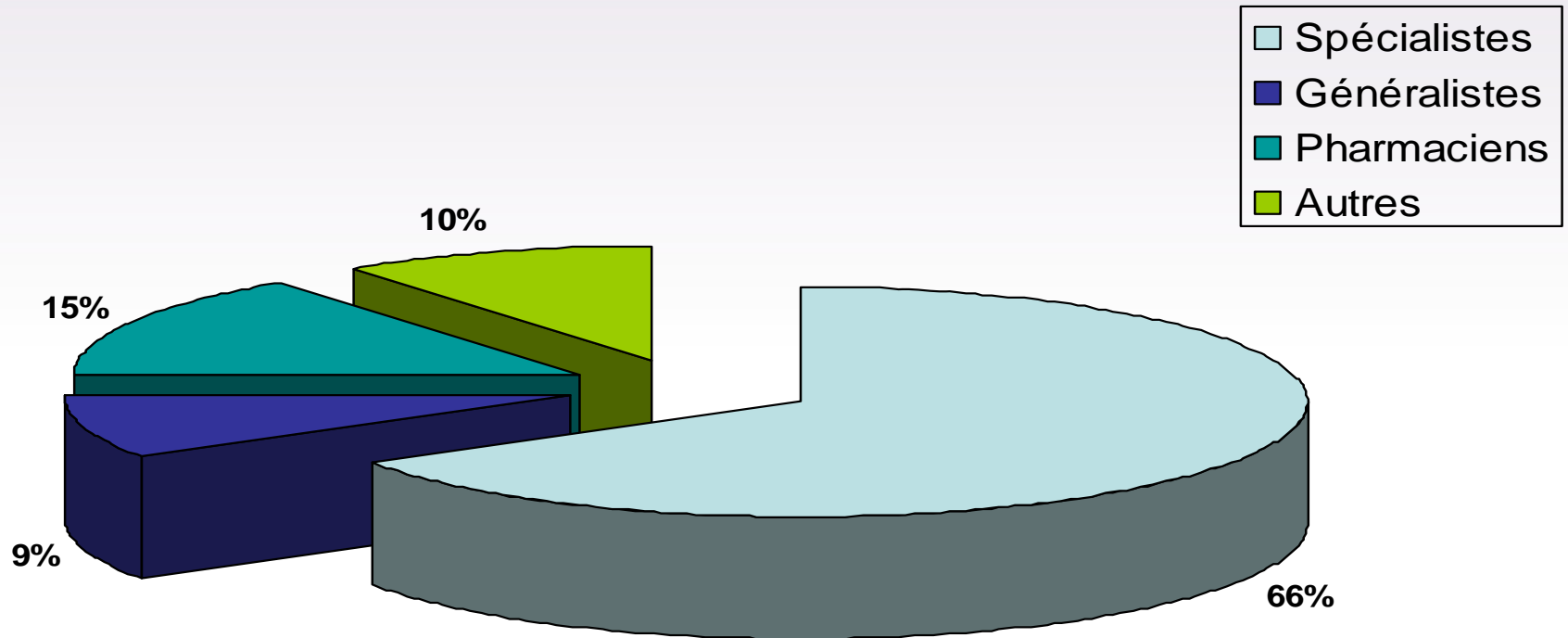
Notification spontanée

Sous-notification inévitable

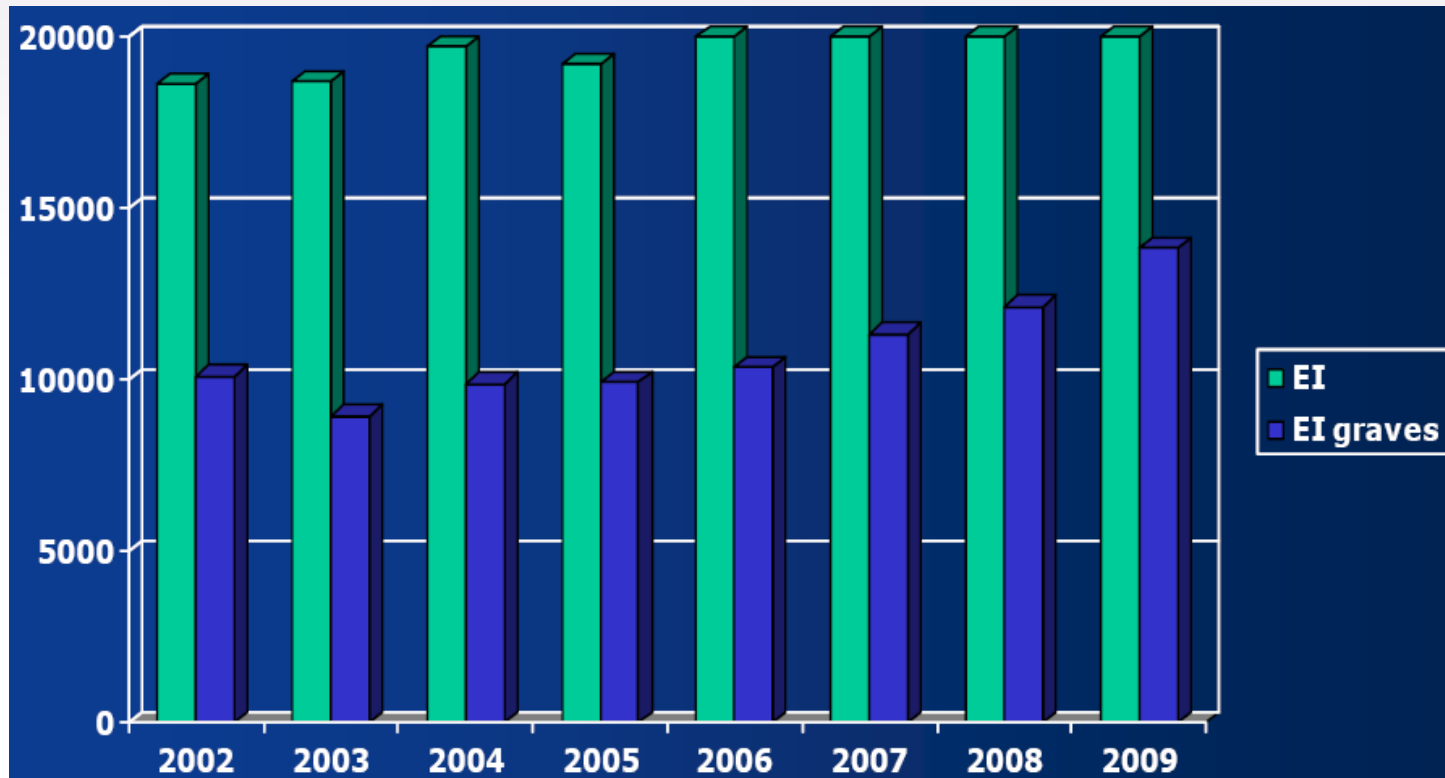


Base Nationale de Pharmacovigilance

Notifications (2009: n = 27 269)



Bilan des notifications spontanées saisies dans la base nationale 2002 à 2009





Organisation de la
pharmacovigilance européenne

Historique

1^{er} janvier 1995

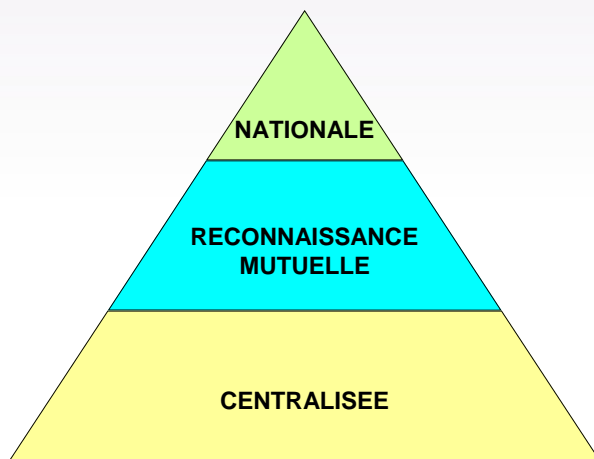
- Libre circulation des médicaments sur le territoire de l'UE
- Etroite collaboration entre Etats-Membres (MS) pour l'évaluation du profil de sécurité d'emploi des médicaments
 - 1995: 15 Etats-Membres
 - Mai 2004: 25
 - Janvier 2007: 27
- Rapprochement des dispositions réglementaires



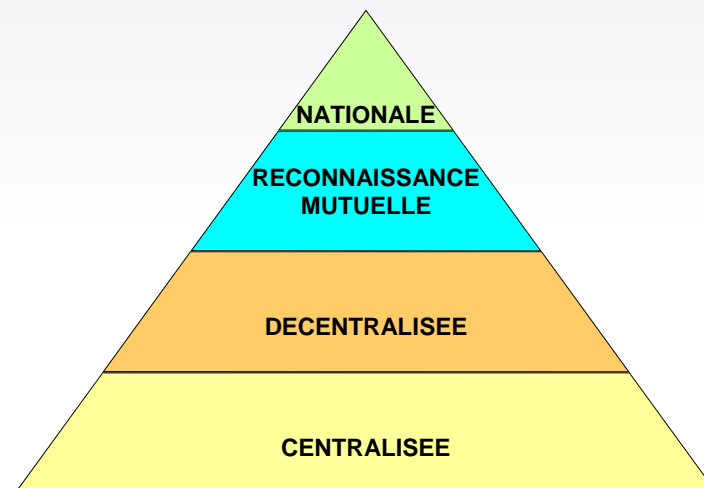
<http://www.ema.europa.eu>



Procédures d'enregistrement



Janvier 1995



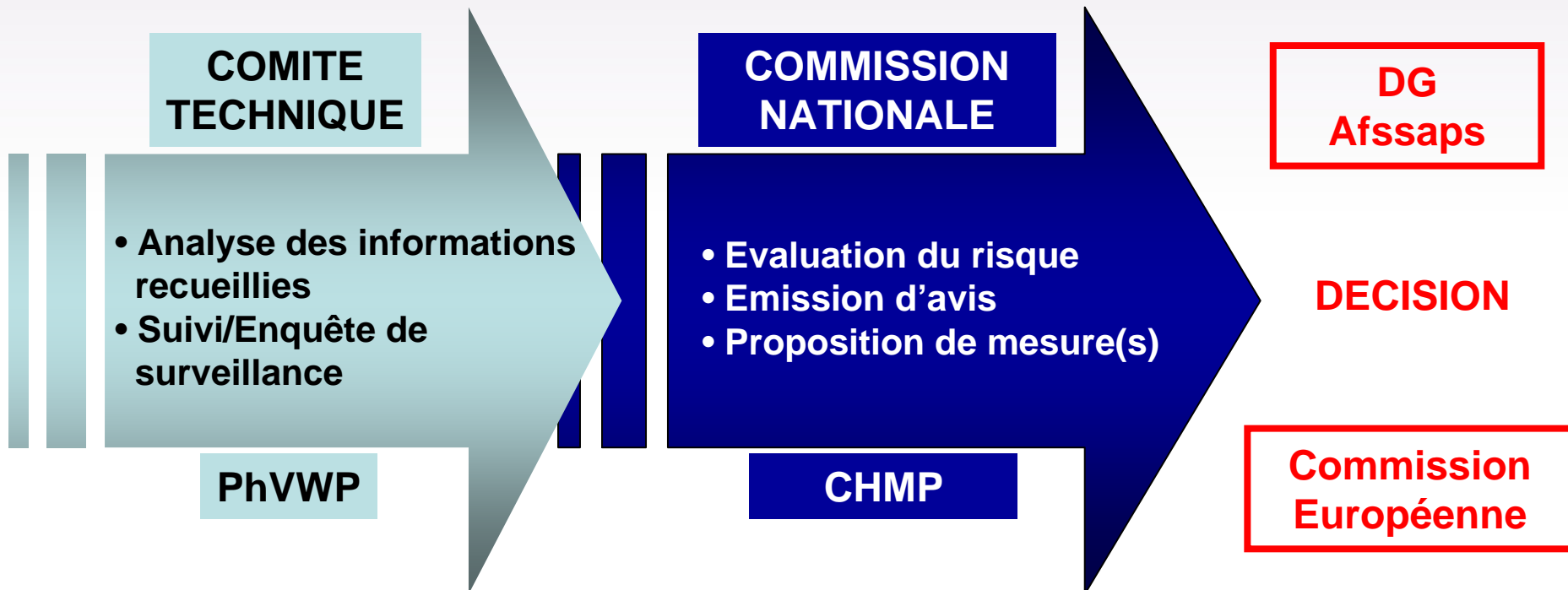
Depuis 2004

Organisation

- **Réseaux de systèmes nationaux**
- **Chaque MS responsable des activités de pharmacovigilance sur son territoire**
- **Coordination via:**
 - **Groupe de Travail Européen de Pharmacovigilance (PhVWP)**
 - **Comité des Médicaments à usage humain (CHMP)**
 - **Groupe de coordination pour les procédures de RM et décentralisées (CMD)**

Missions

PhVWP - CHMP



Missions

Etats-Membres

- **Promouvoir et encourager le signalement des EIM par les professionnels de santé**
- **Recueillir, enregistrer et évaluer les données de pharmacovigilance**
- **Transmettre les EIM aux laboratoires et l'EMA (Eudravigilance)**
- **Informers les laboratoires, les autres MS et l'EMA des mesures prises sur leur territoire**
- **Veiller à l'application des décisions de la Commission Européenne**



Spécificités des vaccins

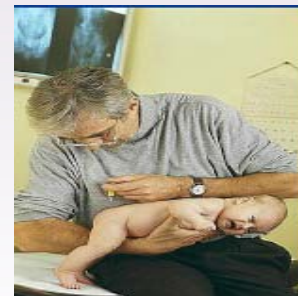


- **Médicament biologique**
- **Sujet sain**
- **Longue durée d'action**
- **Protection individuelle mais également collective**
- **Schéma vaccinal variable selon les pays**

Méthode standard d'imputabilité

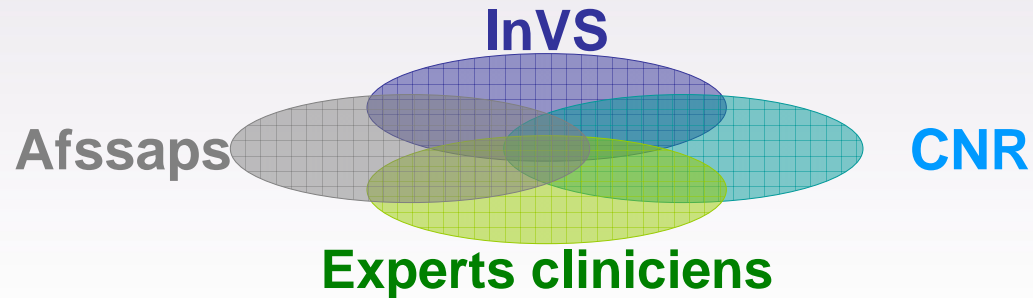
CRPV et laboratoires pharmaceutiques

- **Critères**
 - Chronologique
 - Séméiologique
 - Bibliographique
- **Facteurs confondants**
 - ATCD et/ou Pathologie sous-jacente
 - Comédication (médicaments, vaccins)
- **Degrés d'imputabilité**
 - Exclue
 - Douteuse
 - Plausible
 - Vraisemblable
 - Très vraisemblable



Politique vaccinale

Apport des données de pharmacovigilance



Comité Technique
des Vaccinations

Haut Conseil
de Santé Publique

Balance bénéfique/risques

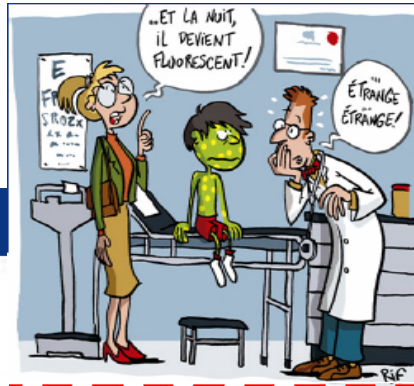


↘ Incidence de la maladie infectieuse

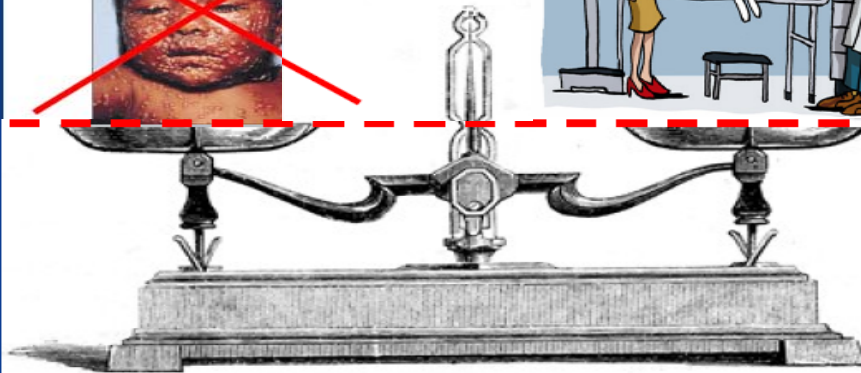
↘ Méconnaissance des risques dûs à la maladie infectieuse

↘ Focus sur les EI postvaccinaux

VARIOLE



Public
Médecins
Médias



Perte de confiance/vaccination

Crainces sur la sécurité des vaccins sans fondement

- **Associations de patients/Ligues anti- vaccinales**
 - SEP et vaccins contre le VHB (REVAHB, 2 400 adhérents)
 - Myofasciite à macrophages et vaccins contenant un adjuvant aluminique (E3M, 280 adhérents)
- **Autisme et ROR (UK)**
- **Syndrome de Guillain-Barré et vaccination grippale**
- **Thiomersal, adjuvants (squalène,...)**

Vers un suivi « renforcé » de pharmacovigilance

« *Principe de précaution* »

- **Recul d'utilisation insuffisant**
 - Campagnes de vaccination (méningite C, méningite B, grippe A)
 - Population-cible importante (HPV)
- **Population-cible dite « sensible »**
 - Nourrissons et Prevenar

Plan de gestion des risques (PGR)

Notification sollicitée et facilitée

Etudes pharmaco-épidémiologiques (surveillance post-AMM à long terme)

Plans de minimisation des risques

Plans de Gestions des Risques (ou PGR) – 1/3

Août 2001

Octobre 2004

Mise en place de plans de gestion de risques
Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil

PGR – 2/3

- **Renforcement de la surveillance des médicaments**
 - Garantir la sécurité et le bon usage du médicament en condition réelle d'utilisation
 - Surveiller de manière PRO-ACTIVE et orientée les risques dès la mise sur le marché du médicament
 - Mieux identifier les populations à risque
 - Identifier rapidement des pratiques s'éloignant du bon usage
- **2005 – Création du « SURBUM » (Département chargé de la Surveillance des Risques, du Bon Usage et l'information sur les Médicaments – Afssaps)**
- **A toute demande d'AMM: identification et mise en place des actions *ad hoc* permettant de mieux caractériser le risque et de surveiller le médicament dès sa mise sur le marché**

PGR – 3/3

- **Situations de mise en place d'un PGR Européen et/ou National:**
 - **Demande d'AMM pour:**
 - **Nouveau PA**
 - **Générique si signal PV identifié avec le princeps**
 - **Demandes d'extension ⇒ Modification significative de l'AMM**
 - **Signal PV identifié à toute étape de la vie d'un médicament**
 - **Toute problématique d'ordre national ⇒ PGR National+ PGR Européen**
- **Plan de Minimisation du risque**
 - **Actions de communication liées à un risque identifié à destination des professionnels de santé et usagers ⇒ Maîtrise de la sécurité d'emploi et du bon usage du médicament**

Campagnes de vaccination

Recul d'utilisation insuffisant

Méningite C	Méningite B	Grippe A
2002	2006	2009
Puy-de-Dôme Sud-Ouest	Seine-Maritime Somme	Nationale
Sollicitation à la notification des professionnels de santé et des patients au moyen de formulaires de déclaration SPECIFIQUE		
Suivi renforcé de PV « Pilote »	Renvoi des formulaires (enveloppes-T)	Télédéclaration Bulletin PV hebdomadaire

Population-cible dite « sensible »

Nourrissons sains et Prevenar

- **14/09/01 – vaccination généralisée des nourrissons (CSHPF)**
 - Suivi national intensif de PV (Afssaps, CRPV Tours)
- **Procédures**
 - Sollicitation de 2462 pédiatres libéraux => EI grave et/ou inattendu
 - 28 février 2003-30 septembre 2004 (19 mois)
 - Analyse globale des cas notifiés au réseau CRPV + Labo entre avril 2001 et 31 décembre 2008
- **Résultats**
 - Aucun signal particulier
 - Echecs thérapeutiques => ↗ sérotypes non vaccinaux
 - Suggestion de RCP à réactualiser mais procédure centralisée



Plan de gestion des risques(PGR)

Vaccins anti-HPV

- **GARDASIL & CERVARIX**
- **PGR National**
 - Suivi de Pharmacovigilance (CRPV Bordeaux)
 - Suivi du registre des grossesses (CRPV Lyon)
 - Groupe national référent d'experts (cliniciens, épidémiologistes)
- **Communiqués annuels de l'Afssaps: Bilan de Pharmacovigilance**

Plan de minimisation des risques (PGR)

BCG SSI et abcès au site d'injection

- **Janvier 2006 – Unique vaccin BCG disponible en France**
- **Février 2006: Signalement de cas d'abcès au site d'injection ⇒ Enquête de pharmacovigilance (CRPV St-Etienne)**
 - Dans plus d'1/4 des cas: Mésusage (surdosage, SC ou IM,...)
- **Avril 2006: PGR national= Plan de minimisation du risque**
 - Aiguille + courte
 - Autocollant sur conditionnement
 - DDL + Brochure technique

Pharmacovigilance spécifique des vaccins

A l'étranger

- **1990 - VAERS (Vaccine Adverse Event System) - CDC/USA**

- Notification spontanée
- Professionnels de santé, usagers ou proches (\neq France)
- Fiche de déclaration spécifique (<http://www.vaers.hhs.gov>)



- **1991 – IMPACT (réseau canadien)**

- Fiche de déclaration spécifique (<http://www.phac-aspc.gc.ca>)

Source : Singleton JA and al. *Vaccine* 1999; 17: 2908-17.

Scheifele DW and al. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 213-9.

Perspectives

- **Optimiser le système actuel de PV des vaccins**
 - ↘ **taux de sous-notifications (PV renforcée)**
 - **Nouveaux acteurs (patients)**
 - **Transmission électronique (Eudravigilance)**
- **↗↗ Confiance vis-à-vis de la vaccination**
 - **Mieux communiquer auprès des PS et grand public (Bilans PV, Bulletins Afssaps)**
 - **PGR⇒ Surveillance sur le long terme**
- **Révision du décret de PV en cours (révision communautaire)**
 - **El graves mais également non graves**
 - **Notifications patients (VAERS)**