



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 janvier 2017

Inspections, pharmacovigilance des médicaments à usage humain et comités
EMA/749446/2016 Révision 1*

Guide sur l'interprétation des notifications spontanées d'effets indésirables suspectés de médicaments

Accord de l'équipe chargée des affaires de pharmacovigilance	Novembre 2016
Adoption par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance	12 janvier 2017
Transmis pour information au groupe de surveillance de l'UE en matière de pharmacovigilance (<i>EU Pharmacovigilance Oversight Group</i>)	30 janvier 2017

**Note: mise à jour du guide actuel relatif à la manière d'interpréter les données relatives aux effets indésirables qui figure sur le portail adrreports.eu (c'est-à-dire, l'accès du public aux données EudraVigilance) à la suite de l'amélioration du site web qui sera disponible fin 2017.*



1. Introduction

Ce document fournit des orientations quant à l'interprétation des informations concernant les notifications spontanées d'effets indésirables suspectés de médicaments. Il donne également une vue d'ensemble des systèmes de pharmacovigilance actuellement en vigueur pour surveiller la sécurité des médicaments.

2. Définition d'effet indésirable

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament [1]. Il est communément appelé «effet secondaire», alors que, en comparaison, un événement indésirable peut être ou non causé par un médicament.

3. Considérations principales

- La notification d'effets indésirables suspectés chez des patients est un processus fondamental inhérent à la pharmacovigilance.
- Les notifications spontanées constituent un mécanisme important pour les professionnels des soins de santé et les consommateurs, afin de communiquer des effets indésirables suspectés aux autorités de réglementation des médicaments ou à des entreprises pharmaceutiques. Ces notifications peuvent générer des signaux de risques potentiels pour la sécurité, mais suffisent rarement à elles seules à confirmer qu'un certain effet indésirable chez un patient a été provoqué par un médicament spécifique.
- Le fait qu'un effet indésirable suspecté ait été signalé ne signifie pas nécessairement que le médicament a provoqué l'effet observé, ce dernier pouvant aussi avoir été provoqué par la maladie traitée, par une nouvelle maladie développée par le patient ou par un autre médicament pris par le patient.
- Chaque notification doit être considérée comme une pièce d'un puzzle dans lequel d'autres données sont généralement nécessaires pour compléter l'image. Elle comprend, par exemple, des données issues de notifications spontanées à l'échelle mondiale, d'essais cliniques et d'études épidémiologiques. L'évaluation de la causalité et l'interprétation des notifications sont effectuées, par conséquent, dans le contexte de toutes les données pertinentes disponibles.
- Le nombre de notifications d'effets indésirables à lui seul ne suffit pas à évaluer la probabilité que la réaction ait été provoquée par un médicament en particulier. D'autres facteurs tels que l'incidence du contexte de cet effet indésirable suspecté, la mesure et les conditions d'utilisation du médicament, la nature de la réaction, ainsi que la sensibilisation du public, doivent être pris en considération. Ces informations doivent être prises en compte lors de l'interprétation de nombreuses notifications afin d'éviter de tirer des conclusions erronées concernant les profils de sécurité des médicaments.

4. Surveillance de la sécurité des médicaments

Tous les médicaments et vaccins comportent des risques. Tous les médicaments sont autorisés au motif que le bénéfice probable est supérieur au danger potentiel. Pour qu'une autorisation de mise sur le marché parvienne à cette conclusion, les données issues d'essais cliniques menés lors du développement d'un médicament sont évaluées. Toutefois, les effets indésirables qui se produisent rarement ou surviennent après un long moment peuvent n'apparaître que lorsque le produit est utilisé par une population plus large. En outre, les bénéfices et les risques liés à un médicament utilisé dans le cadre des soins de routine chez des patients pouvant avoir plusieurs maladies ou traitements ne peuvent généralement pas être étudiés avant l'octroi de l'autorisation.

Par conséquent, après qu'un médicament est mis sur le marché, son utilisation au sein d'une population plus large exige une surveillance continue. L'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament peut évoluer au fil du temps, en fonction des connaissances accumulées au cours de son utilisation par de nombreuses personnes et de la disponibilité de nouvelles solutions thérapeutiques. La surveillance de la sécurité des médicaments est appelée pharmacovigilance. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) la définit comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments [2].

5. Notification des effets indésirables suspectés

La notification d'effets indésirables suspectés chez des patients est un processus fondamental inhérent à la pharmacovigilance. Ces notifications spontanées font suite à une suspicion de la part d'un professionnel des soins de santé ou d'un patient ayant observé des signes et des symptômes susceptibles d'avoir été provoqués par un médicament. Les autorités compétentes des États membres encouragent les professionnels des soins de santé à signaler leurs suspicions et leurs observations concernant des effets indésirables de médicaments via les systèmes de déclaration nationaux.

Les patients sont également encouragés, via les informations contenues dans les notices, à parler à leurs professionnels des soins de santé de toute réaction indésirable associée à leur traitement. En outre, la législation de 2010 relative à la pharmacovigilance constitue la base de l'établissement des systèmes de déclaration pour les patients, les soignants et les consommateurs dans toute l'Union européenne (UE). Les patients qui signalent des effets indésirables suspectés apportent une valeur ajoutée à la pharmacovigilance et fournissent des informations utiles quant à l'incidence sur la vie des patients. Ces notifications constituent également une source précieuse pour détecter des signaux de sécurité éventuels.

Les systèmes de déclaration nationaux en place garantissent que les notifications sont portées à l'attention de l'autorité compétente et du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (c'est-à-dire, la société qui commercialise le médicament), lesquels seront chargés de transmettre ces notifications à EudraVigilance.

Les notifications spontanées d'effets indésirables suspectés **graves** ou **inconnus auparavant** sont d'autant plus importantes. Un effet indésirable est considéré comme grave si :

- il met en danger la vie du patient ou l'entraîne vers une issue fatale;
- il nécessite l'hospitalisation du patient ou la prolongation de l'hospitalisation;
- il entraîne une invalidité ou un handicap durable ou important; ou
- il se traduit par une anomalie/malformation congénitale.

En outre, d'autres événements médicaux importants qui, dans l'immédiat, ne menacent pas le pronostic vital, n'entraînent pas la mort, ou n'exigent pas l'hospitalisation du patient, peuvent le mettre en danger ou nécessiter une intervention (traitement) dans le but d'éviter l'une ou l'autre des conséquences énumérées ci-dessus. Par exemple, il peut s'agir d'un bronchospasme d'origine allergique (un problème grave lié à la respiration) nécessitant un traitement en salle d'urgence ou à domicile, ainsi que de crises d'épilepsie/convulsions et de dyscrasies sanguines graves (troubles sanguins) qui ne nécessitent pas d'hospitalisation. Les événements médicaux importants sont également considérés comme des effets indésirables suspectés graves.

Les notifications spontanées relatives aux médicaments récemment commercialisés sont également une priorité, étant donné l'expérience limitée concernant ces médicaments.

6. Sources et évaluations des signaux de sécurité

Les nouvelles informations relatives à un risque potentiel sont appelées «signaux» [3]. Les signaux d'effets indésirables auparavant inconnus ou de modifications de la sévérité, des caractéristiques ou de la fréquence des effets connus peuvent provenir de plusieurs sources de données, y compris de notifications spontanées, d'essais cliniques et d'études épidémiologiques (y compris d'études de registre). Une fois qu'un signal a été identifié, des investigations sont nécessaires pour réfuter ou confirmer et évaluer le risque. Ces investigations prennent en compte la probabilité que le médicament ait provoqué ou contribué à provoquer l'effet. Elles tentent d'identifier les facteurs de risque et d'évaluer la fréquence de survenue. L'évaluation des signaux tient compte des éventuelles erreurs lors de l'utilisation du médicament ou des défauts de fabrication.

7. Mesures réglementaires possibles après l'évaluation

À la suite de l'évaluation d'un signal de sécurité, une décision quant à la mesure réglementaire la plus appropriée est prise par les autorités compétentes. La décision peut inclure:

- une demande d'étude(s) supplémentaire(s) de la part du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin d'obtenir des preuves supplémentaires sur le sujet;
- une modification des informations sur le produit¹ afin d'encourager l'utilisation sûre du médicament, par exemple: en ajoutant des avertissements concernant les signes et les symptômes à l'intention des professionnels des soins de santé et des patients, en modifiant les doses recommandées ou en incluant de nouvelles restrictions d'utilisation du médicament chez certaines populations de patients;
- la suspension de la commercialisation d'un médicament durant les investigations;
- le retrait de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament;
- l'absence de toute mesure ou évaluation supplémentaires à ce stade (le risque pour la sécurité est suivi au moyen de la pharmacovigilance de routine).

Les informations concernant les mesures réglementaires sont communiquées aux professionnels des soins de santé, aux patients et au grand public par le biais de canaux établis et dans des délais définis, selon le degré d'urgence. Les canaux établis incluent les publications sur les sites web, les informations fournies au patient, aux organisations de professionnels des soins de santé et aux médias, ainsi que l'envoi direct de courriers aux professionnels des soins de santé.

¹ Les informations sur le produit sont composées du nom du médicament, du résumé des caractéristiques du produit, de la notice destinée au patient et de l'étiquetage sur l'emballage.

8. Accès public aux notifications

Les systèmes de notification aux niveaux national et de l'UE satisfont à la législation en matière de protection des données et, par conséquent, les données contenues dans les bases de données des autorités nationales compétentes et d'EudraVigilance sont rendues anonymes et ne sont pas entièrement accessibles au public. EudraVigilance [4] est une base de données gérée par l'Agence européenne des médicaments, en collaboration avec les autorités nationales compétentes dans l'UE, qui rassemble les effets indésirables suspectés rapportés dans l'UE ainsi que les notifications hors UE soumises par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché conformément à la législation de l'Union. Une politique d'accès à Eudravigilance est en vigueur concernant l'accès du public à ces données sans porter atteinte à la confidentialité des données [5]. L'accès public est proposé via l'adresse: <http://www.adrreports.eu/>.

Les notifications anonymisées ou un rapport sur une série d'observations rendues anonymes sont également publiés occasionnellement dans la littérature scientifique par les professionnels des soins de santé.

9. Informations complémentaires

Davantage d'informations sur les mesures et les procédés relatifs à la conduite de la pharmacovigilance dans l'UE sont disponibles dans les bonnes pratiques en matière de pharmacovigilance [*Good Pharmacovigilance Practices (GVP)*] [6], en particulier dans le module GVP VI «Management and reporting of adverse reactions to medicinal products» (Gestion et notification d'effets indésirables de médicaments), et dans le module GVP IX «Signal Management» (Gestion des signaux).

10. Références

[1] Article 1^{er} de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain: Journal officiel de l'Union européenne, JO L 311 du 28.11.2001, p. 67. Disponible sous:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

[2] Centre de surveillance d'Uppsala (UMC), le Centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments. Glossaire des termes utilisés en pharmacovigilance. Disponible sous <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] Groupe de travail VIII du CIOMS Aspects pratiques de la détection de signaux en pharmacovigilance. Genève: Conseil des organisations internationales des sciences médicales; 2010.

[4] Agence européenne des médicaments. EudraVigilance. Disponible sous:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] Agence européenne des médicaments, accès aux données d'Eudravigilance. Disponible sous:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] Bonnes pratiques en matière de pharmacovigilance. Disponible sous:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp