Assurer la sécurité des produits de santé

En intégrant la gestion du risque comme principe d'action commun à toutes ses décisions, l'ANSM entend réduire les risques pour tout patient exposé aux produits de santé. Ce principe se caractérise notamment par la priorisation, selon une analyse ad hoc, de toutes les activités de sécurité sanitaire, par le renforcement des études épidémiologiques, par le développement d'une stratégie de veille et d'anticipation et par la mise en place d'une coordination des situations à risque élevé et des situations de crise sanitaire.
En effet, tout produit de santé présente des bénéfices mais aussi des risques : on parle de "balance bénéfice-risque". Le rôle de l'ANSM est de s'assurer que cette balance est et reste positive, c'est-à-dire que les bénéfices pour le patient sont supérieurs aux risques. Cette notion est fondamentale dans l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un produit de santé tout au long de son cycle de vie : lors de son développement, puis une fois qu'il a été autorisé et mis sur le marché. L'ANSM exerce ainsi une surveillance constante des produits de santé, à la recherche d'un signal éventuel. Pour en savoir plus, découvrez l'interview du directeur adjoint de la surveillance, Mehdi Benkebil.

Regard sur… la gestion du signal

Interview de Mehdi Benkebil, directeur adjoint de la surveillance

Qu'entend-on par signal ?

Le signal est le fondement de toute vigilance des produits de santé. En matière de pharmacovigilance, il existe deux catégories d'effets indésirables avec les médicaments : les effets attendus et mentionnés dans la notice ou le résumé des caractéristiques du produit et les effets non connus. Ce sont ces derniers que nous qualifions de signal. En définitive, un signal s'apparente à toute information qui mentionne un risque nouveau ou inhabituel avec un produit de santé. Il peut être quantitatif (effet connu mais dont la survenue se produit en nombre) ou qualitatif (effet nouveau ou grave).

A l'ANSM, la détection du signal provient de plusieurs sources privilégiées :

- les cas marquants transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance. A l'origine, il s'agit de signalements remontés directement par les professionnels de santé, les patients eux-mêmes ou les associations de patients,
- les signalements d'usage non conforme des laboratoires pharmaceutiques,
- mais aussi la littérature scientifique et médicale.

Le signal peut également provenir des informations de nos collègues européens, des registres ou des bases de données médico-administratives comme celles de l'Assurance maladie par exemple.

Par quel circuit le signal passe-t-il ?

Toute suspicion d'effet indésirable avec un médicament peut être déclarée sur le portail des signalements ou

directement auprès des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), qui sont placés dans les Centres hospitaliers universitaires (CHU). Le CRPV est chargé de recueillir, pour chaque signalement, toutes les informations nécessaires à son analyse aux plans clinique et pharmacologique. Une fois l'analyse terminée, il enregistre le signalement dans la base nationale de pharmacovigilance. Parmi tous les signalements déclarés, un petit nombre constitue, ce que nous appelons, des cas marquants ou signaux potentiels, qui nécessitent une évaluation plus approfondie par les équipes de l'ANSM en raison de leur gravité, de leur fréquence ou de leur caractère nouveau. A l'Agence, c'est le pôle Gestion du signal à la direction de la surveillance qui centralise ces cas marquants, les priorise en niveau de risque et les transmet aux directions médicales pour évaluation. Ils sont discutés collégialement dans le cadre de nos comités d'experts[1]

[1] Lire aussi « Les instances consultatives », page 21.

Comment travaillez-vous avec nos parties prenantes ?

En 2020, environ 45 000 signalements d'effets indésirables ont été déclarés avec des médicaments. Parmi eux, 13% ont été notifiés par des patients. Ce pourcentage est en très nette augmentation ces dernières années puisqu'il a doublé en 4 ans. Et toujours parmi l'ensemble des signalements, environ 2% sont des cas marquants. Une fois analysés par l'ANSM, ces cas marquants font l'objet de discussions dans le cadre de notre « formation restreinte signal » du comité scientifique de surveillance et pharmacovigilance (CSP) dans lequel siègent 2 professionnels de santé, 2 représentants des associations de patients et 14 membres CRPV (7 titulaires et 7 suppléants). Ensemble, les membres du comité confirment et évaluent le niveau de risque et peuvent être amenés à proposer des actions et des mesures spécifiques proposées par l'ANSM.
Ces mesures sont aussi discutées au niveau européen. Elles concernent le plus souvent une information vers les professionnels de santé et les patients. Nous pouvons aussi décider de mettre de place une enquête de pharmacovigilance réalisée par un expert CRPV dont l'objectif peut être l'évaluation d'un risque d'effet indésirable ou de réaliser une surveillance particulière ou globale d'un médicament. Les résultats de l'enquête sont alors discutés dans le cadre de la « formation restreinte expertise » du CSP dont la composition est similaire à la première formation citée ci-dessus. Les deux formations restreintes se réunissent mensuellement et deux fois par an, le CSP se réunit en session plénière. Nous organisons également une journée d'échange avec l'ensemble des 31 CRPV. Les ordres du jour et comptes rendus sont publiés sur notre site Internet.

En résumé, ce processus de traitement du signal répond à toutes les exigences de notre stratégie : ouverture aux parties prenantes, collégialité, transparence et gestion du risque comme principes d'actions à toutes nos décisions.

Quel impact la crise a-t-elle eu sur le système de gestion du signal ?

Ce travail en réseau est essentiel car les CRPV constituent pour le médicament le pilier du système de vigilance et leur analyse initiale est indispensable pour permettre la remontée de signaux et la réalisation des expertises. Il a véritablement montré son efficacité pendant la crise. Le système a même été renforcé par la mise en place d'enquêtes de pharmacovigilance sur la surveillance des traitements utilisés pour les patients atteints de COVID-19 et des vaccins et la mise en place d'un comité ANSM/CRPV hebdomadaire de revue des signaux. Nous avons su nous montrer agiles, intensifier nos modes de collaboration et renforcer notre pilotage du réseau. Le modèle utilisé pour la pharmacovigilance avec les CRPV a d'ailleurs été exporté à l'addictovigilance avec les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) puisqu'un comité de suivi a également été mis en place. Notre objectif était de surveiller de façon globale les médicaments utilisés pour le traitement des patients présentant une infection par la COVID-19 (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, corticoïdes, remdésivir…) et de préserver la détection des signaux sur les autres médicaments. Nous avons également resserré notre collaboration en interne avec la mise en place d'outils d'anticipation et d'alerte, un pilotage au jour le jour des dossiers et des signaux de vigilance et la réalisation de bilans mensuels pour aider les directions médicales dans leurs travaux d'évaluation.

Nous en avons aussi profité pour accélérer un dispositif que nous cherchions à développer ces dernières années, celui de la détection statistique du signal qui met en évidence des fréquences anormales dans la remontée des signalements, comme une surreprésentation d'un effet indésirable avec un médicament. Pendant l'été 2020, nous avons également réfléchi à intégrer un module d'intelligence artificielle à la base de données de pharmacovigilance afin de prioriser et pré-coder les effets indésirables des cas et ainsi anticiper l'afflux des signalements avec les vaccins compte tenu du nombre de personnes à vacciner.

En fait, cette crise nous a véritablement enseigné deux choses. La première était qu'il fallait renforcer la procédure de

gestion de crise pour des situations particulièrement critiques comme celle de la COVID-19. Ce que nous avons expérimenté durant les premiers mois de l'année 2020 s'est transformé en une procédure solide qui nous a permis d'anticiper la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19 avec une transparence totale de nos travaux. Cette surveillance a été déployée le 24 décembre 2020 et a fait l'objet d'un premier point de situation le 31 décembre. La seconde est tout le bénéfice qu'il y a à dialoguer avec nos parties prenantes et l'importance de faire de la pédagogie pour être mieux compris de nos publics.

Temps fort

Renforcement de l'information des patients et des pharmaciens sur les risques liés aux vasoconstricteurs par voie orale

Afin de sécuriser l'utilisation des vasoconstricteurs par voie orale, une fiche d'aide à la dispensation pour les pharmaciens ainsi qu'un document d'information pour les patients ont été mis à disposition et distribués par les pharmacies. Après avoir sollicité l'ensemble des parties prenantes, l'ANSM a élaboré ces documents afin de renforcer l'information sur le bon usage et les risques d'effets indésirables (persistance de cas d'effets indésirables rares mais graves, notamment infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique), associés à ces médicaments très largement utilisés et plus précisément ceux sous forme de comprimés et à base de pseudoéphédrine, accessibles sans ordonnance.

Chiffres clés

11 nouvelles SRE dont la SSE[1] "Pandémie COVID-19" avec une moyenne de **36** SRE en cours

[1] Une SSE est le niveau le plus élevé d'une SRE. Une SSE s'entend comme la survenue d'un événement émergent, inhabituel et/ou méconnu qui dépasse le fonctionnement du système de santé) ou de son caractère médiatique (avéré ou potentiel) et pouvant aller jusqu'à la crise.

Médicaments

- **49 758** cas d'effets indésirables ont été recueillis et enregistrés par les CRPV dont **6 492** effets déclarés par des patients
- **40 258** cas d'effets indésirables ont été déclarés par les laboratoires pharmaceutiques
- **76** enquêtes de pharmacovigilance étaient en cours en 2020 avec 11 nouvelles enquêtes ouvertes
- **7 275** notifications spontanées de cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné
- **43** enquêtes d'addictovigilance étaient en cours en 2020 avec **20** nouvelles enquêtes ouvertes
- **2 365** signalements d'erreurs médicamenteuses ou de risques d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés à l'ANSM
- **2 446** signalements de ruptures de stock et de risques de ruptures ont été gérés par l'ANSM, avec recherche d'alternatives thérapeutiques pour les produits indispensables
- **1 854** signalements de défauts de qualité

Produits sanguins

- **6 443** effets indésirables ont été déclarés en hémovigilance chez des donneurs de produits sanguins labiles
- **9 060** effets indésirables ont été déclarés en hémovigilance chez des receveurs de produits sanguins labiles

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

- **19 871** effets indésirables ont été déclarés en matériovigilance dont 794 reçus de patients et associations de patients
- **1 554** effets indésirables ont été déclarés en réactovigilance

Inspections et contrôles en laboratoire

- **441** inspections ont été réalisées en 2020 dont :
  - 15% d’inspections documentaires
  - 3% d’inspections inopinées
  - 2 % d’inspections réalisées à l’étranger
- **4 395** bulletins d’analyse issus des travaux en laboratoire ont été produits

Découvrez ci-dessous l'intégralité de la partie "Assurer la sécurité des produits de santé"

En téléchargeant les sous-parties de votre choix

- La surveillance des médicaments
- La surveillance des produits sanguins
- La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
- La surveillance des autres produits de santé
- L'nspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé
- Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire