

Mettre en place un système de base de pharmacovigilance

DR. ADELINE DÉCOMBE

Introduction

- ▶ Mise à jour du manuel « Comment mettre en place un système de pharmacovigilance pour les produits vétérinaires »
- ▶ Importance de la pharmacovigilance
- ▶ Présenter les avantages d'utiliser les directives pertinentes du VICH (Veterinary International Conference on Harmonization)

Contenu du manuel

1. Introduction
2. Pharmacovigilance vétérinaire – rôles et responsabilités
3. Définir le champ d'application de la pharmacovigilance
4. Rédaction d'une législation nationale appropriée et de lignes directrices supplémentaires
5. Mise en place d'un système de pharmacovigilance
6. Comment promouvoir la pharmacovigilance et encourager la notification
7. Soumission, réception et traitement des signalements spontanés
8. Comment enregistrer les données
9. Comment stocker et archiver les données de pharmacovigilance
10. Rapports de synthèse périodiques normalisés
11. Comment analyser les données cumulées
12. Gestion des risques et mesures réglementaires de suivi
13. Quels résultats communiquer et comment procéder?
14. Inspections et garantie de conformité

Définitions

- ▶ VICH GL 24
 - ▶ Termes couramment utilisés: Médicament vétérinaire, Evènement Indésirable (EI), Evènement Indésirable grave, Evènement Indésirable non escompté, Rapport (ou déclaration d'évènement indésirable (REI), Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (TAMM), Autorité Nationale Compétente (ANC)
- ▶ Intérêt de l'harmonisation internationale de la terminologie

Champ d'application de la pharmacovigilance

▶ Ambitions et champ d'application dépendront des ressources disponibles

- ▶ Outils informatiques
- ▶ Personnel
- ▶ Budget (financement)



Nb de déclarations d'évènements indésirables attendus:
Nombre de produits sur le marché?
Culture locale de déclaration?

▶ Quels produits seront concernés?

- ▶ Médicaments vétérinaires
- ▶ Autres types de produits?



Formulaire de déclaration (VICH)

Formulaire de déclaration distinct

▶ Quels évènements indésirables seront concernés?

- ▶ Animal traité
- ▶ Utilisateur
- ▶ Résidus
- ▶ Environnement

Etablir une réglementation

Législation et lignes directrices

- ▶ **Besoin d'une base juridique pour imposer des exigences et des règles**
 - Établir des structures et des systèmes
 - Obtenir un financement du gouvernement
 - Faire appliquer les mesures réglementaires
 - Clarifier juridiquement les responsabilités de chaque acteur

- ▶ **Obligation légale de signaler** → **carotte ou bâton ?**

- ▶ **Eviter de mettre trop de détails dans la législation**
 - Il est déconseillé d'inclure des détails opérationnels dans la législation
 - Maintenir la législation à un niveau général élevé
 - Inscire les détails dans les directives
 - Consulter toutes les parties prenantes



Plus flexible
Le système peut évoluer et grandir
Peut s'adapter avec l'expérience
Plus facile à mettre à jour
Augmenter l'engagement

Etablir une réglementation

Lignes directrices => Fournissent les détails opérationnels

- ▶ Faire référence à la base juridique
- ▶ Donner des orientations sur les activités de l'ANC
 - ▶ Gestion des cas d'événements indésirables - délais de traitement, procédures de réception et de classement, stockage et archivage
 - ▶ Évaluation des cas - comment les cas seront-ils évalués ?
 - ▶ Communication avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché - calendrier, méthodes, attentes
 - ▶ Investigation des problèmes identifiés et mesures de gestion des risques qui en découlent

Etablir une réglementation

Lignes directrices => Fournissent les détails opérationnels

- ▶ Lignes directrices pour la conformité des TAMM
 - ▶ Précisions sur les exigences
 - ▶ Précisions sur les attentes en matière de formation du personnel du TAMM et fréquence de recyclage
 - ▶ Précisions sur la déclaration des cas d'événements indésirables: formulaire, termes normalisés, délais de notification, etc.
- ▶ Consulter toutes les parties prenantes
 - ▶ Le système doit fonctionner pour tout le monde
 - ▶ Sensibilisation
 - ▶ Favoriser l'adhésion - faciliter une mise en œuvre harmonieuse

Responsabilités et obligations

De l'Autorité Nationale Compétente (Agence)

- ▶ Pour établir et gérer un système de pharmacovigilance :
 - ▶ Développer ou améliorer la réglementation en matière de PV
 - ▶ Recueillir des informations (envisager une base de données nationale)
 - ▶ Procéder à l'évaluation scientifique et analyse des groupes de produits
 - ▶ Comparer avec les données sur les ventes ou l'utilisation, et l'épidémiologie locale
 - ▶ Pour le contexte local et le taux d'incidence
 - ▶ Surveiller la conformité des entreprises
 - ▶ Effectuer des inspections basées sur les risques et réaliser des contrôles; Prendre des mesures correctives si nécessaire
- ▶ Lancer une enquête et une évaluation plus approfondies des problèmes d'innocuité identifiés
- ▶ Mettre en œuvre des conditions et des restrictions sur les produits
- ▶ Promouvoir et encourager le signalement
- ▶ Sensibiliser les entreprises et les vétérinaires à leurs obligations
- ▶ Communiquer aux TAMM/ vétérinaires/propriétaires d'animaux les informations importantes en matière de PV

Responsabilités et obligations

Des Titulaires d'AMM

- ▶ Garantir un système approprié de pharmacovigilance et de gestion des risques
 - ▶ S'assurer que des mesures peuvent être prises, si nécessaire
- ▶ Les responsabilités et obligations des titulaires d'AMM doivent être définies, couvrant le formulaire de collecte d'informations, la langue, les délais, les règles et les plans de communication.
- ▶ Collecter, stocker et analyser des données de pharmacovigilance sur leurs produits
 - ▶ Détection de signal
 - ▶ Communication ultérieure d'informations sur les événements indésirables
- ▶ Désigner éventuellement une personne responsable de la pharmacovigilance

Mise en place d'un système de pharmacovigilance

- ▶ Champ d'application et ressources
- ▶ Obtenir le financement
- ▶ Rédiger le cadre législatif et les lignes directrices
- ▶ Planifier la mise en œuvre du système au sein de l'Agence
 - ▶ Responsabilités – qui fait quoi? – Personnel adéquat
- ▶ Définir les responsabilités et les obligations des entreprises
- ▶ Etablir la documentation et les systèmes nécessaires:
 - ▶ Processus, procédures, langues
 - ▶ Réception des cas: papier, tableur ou base de données?
 - ▶ Etablir des outils d'analyse de données; cumul des données, gestion des signaux, analyse des tendances, seuils de déclenchement.

Utiliser les formats standards VICH GL24 et 30:

- Définitions
- Formulaires standards
- Terminologie VEDDRA

Envoi, réception et traitement des déclarations spontanées

- ▶ POINT DE DEPART ESSENTIEL: Les rapports doivent utiliser des définitions et une terminologie standard (VICH)
- ▶ Contenu standard:
 - ▶ Un déclarant identifiable (nom et coordonnées)
 - ▶ Un animal identifiable (défini au minimum par l'espèce) ou un être humain identifiable
 - ▶ Un médicament vétérinaire identifiable
 - ▶ Un ou plusieurs signes indésirables ou description de l'événement
- ▶ Langue commune = Anglais
- ▶ Accès aux outils de déclaration facile (ex: sur un site web officiel)
 - ▶ Formulaire imprimé et rempli sur papier ou téléchargé et rempli électroniquement

Exemple de formulaires de signalement

Formulaire à envoyer à (Nom et adresse de l'autorité régulatrice compétente)							CONFIDENTIEL Réservé à l'usage officiel N° de réf.:	
Fax: Courriel:			Téléphone: Site web:				<input type="checkbox"/> Rapport initial <input type="checkbox"/> Rapport de suivi	
IDENTIFICATION			NOM ET ADRESSE DE L'EXPÉDITEUR				NOM ET ADRESSE / REF. DU PATIENT	
Défaut d'innocuité chez l'animal <input type="checkbox"/> chez l'humain <input type="checkbox"/> Manque d'efficacité <input type="checkbox"/> Problème lié au temps d'attente <input type="checkbox"/> Problème environnemental <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> Vétérinaire <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Autre Nom: Adresse: Téléphone: Courriel:				Nom: Adresse: Ref.:	
PATIENT(S) Animal(s) <input type="checkbox"/> Humain(s) <input type="checkbox"/> (pour les humains, ne compléter que l'âge et le sexe)								
Espèce	Race	Sexe	Statut	Âge	Poids	Motif du traitement		
		Féminin <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/>	Stérilisé(e) <input type="checkbox"/> Gestante <input type="checkbox"/>					
MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ADMINISTRÉS AVANT L'EFFET INDÉSIRABLE PRÉSUMÉ (si le nombre de produits administrés simultanément est supérieur au nombre de colonnes disponibles, dupliquer le formulaire)								
Nom du médicament vétérinaire (MV) administré	1	2	3					
Forme galénique et concentration (par ex. comprimés de 100 mg)								
Numéro de l'autorisation de mise sur le marché								
Numéro de lot et date de péremption								
Voie et site d'administration utilisés								
Dose/Fréquence								
Durée du traitement / de l'exposition Date de début Date de fin								
Qui a administré le MV? (vétérinaire, propriétaire, autre)								
Pensez-vous que la réaction observée soit due à ce produit?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a-t-il été informé?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

DATE DU CONSTAT DE L'EFFET INDÉSIRABLE PRÉSUMÉ / /	Délai entre le début du traitement et l'événement (en minutes, heures ou jours)	Nombre de cas traités Nombre de cas régressants Nombre de morts	Durée de l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)
DESCRIPTION DE L'ÉVÉNEMENT (Problème de sécurité sanitaire pour les animaux ou problème de sécurité sanitaire pour les humains / Ne répond pas à l'efficacité escomptée / Temps d'attente / Problèmes environnementaux). Décrire l'événement. Indiquer également (a) l'état de santé de l'animal avant l'administration du MV, (b) si la réaction au MV a été traitée, comment et avec quoi, et avec quels résultats?; (c) si le ou les MV ont été retirés (=déchallenge-) et avec quels résultats, ou si le ou les animaux ont été traités à nouveau avec le(s) produit(s) (=rechallenge-) et avec quels résultats, et si la réaction a été traitée, comment et avec quoi, et avec quels résultats?			
AUTRES DONNÉES PERTINENTES (si le cas est sévère, indiquez les symptômes cliniques observés; par ex. enquête réalisée ou enquête en cours, copie du rapport du médecin pour les cas chez l'humain)			
CAS CHEZ L'HUMAIN Si le cas signalé concerne un être humain, veuillez également fournir ci-dessous des précisions sur l'exposition au médicament vétérinaire <input type="checkbox"/> Contact avec l'animal traité <input type="checkbox"/> Ingestion par voie orale <input type="checkbox"/> Exposition topique <input type="checkbox"/> Exposition oculaire <input type="checkbox"/> Exposition par injection <input type="checkbox"/> doigt <input type="checkbox"/> main <input type="checkbox"/> articulation <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/> Autre (détaillez...) Dose d'exposition:			
Si vous n'acceptez pas que vos nom et adresse complets soient envoyés au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au cas où des renseignements supplémentaires seraient demandés, veuillez cocher ici <input type="checkbox"/>			
Date	Lieu	Nom et signature de l'expéditeur	
Contact (téléphone) (si différent du numéro indiqué au recto)			



Dispositif national de pharmacovigilance vétérinaire

L'objectif de la pharmacovigilance vétérinaire est de pouvoir détecter le plus rapidement possible tout signal émergent, qu'il s'agisse d'un événement indésirable inattendu ou déjà connu, mais dont la fréquence ou la gravité est inattendue afin de prendre ensuite si nécessaire les mesures adéquates de gestion du risque, pouvant aller de l'ajout d'une précaution d'emploi au retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Déclarer les événements indésirables permet une surveillance continue des risques et des bénéfices des médicaments vétérinaires après leur mise sur le marché. Par vos déclarations, vous contribuerez à améliorer les connaissances sur les médicaments vétérinaires, ce qui bénéficiera aux animaux, à leurs propriétaires et aux acteurs de la santé animale.

La surveillance des événements des médicaments vétérinaires est réalisée grâce au dispositif de pharmacovigilance vétérinaire. L'efficacité de ce dispositif repose sur les déclarations spontanées qui, aujourd'hui, sont transmises dans plus de 90 % des cas par les vétérinaires. Quel que soit le circuit de transmission, ces déclarations seront ensuite évaluées par l'ANMV au sein de l'Anses ou par le Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL). Les signaux potentiels qui sont ainsi identifiés font ensuite l'objet d'une évaluation collective. Cette évaluation peut se dérouler au niveau européen avec les experts des autorités compétentes des autres Etats membres de l'Union européenne et/ou au niveau national.

Déclaration chez l'animal

Télédéclarer en ligne

OU

TÉLÉCHARGER
au format papier le formulaire

pour traitement individuel
(format PDF, 103 Ko)

pour traitement collectif
(format PDF, 110 Ko)

Communication en pharmacovigilance

Envoi, réception et traitement des déclarations spontanées

- ▶ Réception de la déclaration d'effet indésirable:
 - ▶ Attribuer un numéro
 - ▶ Confirmer la réception (prévoir un modèle de lettre)
 - ▶ Suivi (follow-up) en cas d'informations manquantes et/ou réponse individuelle aux déclarants
- ▶ Manipulation et stockage des documents source
 - ▶ Format papier - doit être archivé physiquement ou électroniquement (scan)
 - ▶ Electronique - doit être archivé
 - ▶ Stockage sécurisé: protection incendie/eau/vol, longévité des supports de stockage, confidentialité/protection des données

Envoi, réception et traitement des déclarations spontanées

- ▶ Enregistrement des données
 - ▶ Dans un système informatique - aide au stockage et à l'analyse
 - ▶ Vérification de la saisie des données
 - ▶ Champs de saisie des données conformes aux normes internationales (VICH GL 30, 35 et 42)
- ▶ Codage et évaluation
 - ▶ Examen d'un point de vue médical et évaluation du lien de causalité, entre l'administration du médicament vétérinaire et l'évènement indésirable
 - ▶ Personne dûment qualifiée et formée
 - ▶ VeDDRA (dictionnaire clinique basé sur le verbatim)/ ABON (évaluation de causalité)
 - ▶ Evaluation soumise aux autorités de régulation avec la référence du dossier

Enregistrer les données

- ▶ Les délais de soumission des rapports individuels devront être spécifiés dans les exigences légales locales
- ▶ Délai trop court
 - = Rapports incomplets (pas assez de temps pour obtenir les données manquantes)
 - = Plusieurs soumissions de rapports de suivi
 - = Plus de travail pour les TMM et les ANC

!! Tenir compte des ressources !!

- ▶ Exemples de chronologie:

Effet Indésirable grave: 15 jours

OU

Tous les rapports: 30 jours

Autres: 30 jours

Agence à alerter dès que possible de tout problème d'innocuité important

Stockage et archivage

- ▶ Dépend du système choisi: papier, électronique, base de données
- ▶ REI conservés par voie électronique:
 - ▶ Facilite l'analyse
 - ▶ Accès contrôlé (empêche les accès non autorisés)
 - ▶ Est protégé contre le feu, l'eau, l'intégrité des données (perte et vol)
- ▶ Idéalement: Base de données de pharmacovigilance simple (spécifique au médicament vétérinaire) compatible avec le format standard international
 - ▶ Pour le TAMM: Facilite la notification
 - ▶ Pour l'ANC: Facilite l'échange de données entre pays et autorités réglementaires
- ▶ Périodes d'archivage:
 - ▶ Pour le TAMM: minimum **2 ans** après la date d'expiration du produit (ou obligations internationales ou politique de l'entreprise) => on choisit la plus longue
 - ▶ Pour l'ANC: minimum **3 ans** après la date d'expiration du produit

Analyse des données cumulées



Méthode

- Cela dépend du nombre d'AER impliqués
- Examen du « line listing » pour un faible nombre de cas
- Analyse sur feuille de calcul pour un plus grand nombre de cas
- Base de données avec outils et logiciels statistiques
- Détecter les tendances et les signaux potentiels (déclenchement de seuil)



Analyse à intervalles réguliers

- Par produit
- Par groupe de produits similaires, par exemple même substance active
- Par espèce
- Par type EI



Mettre les données en contexte

- Taux d'incidence - augmentation des ventes
- Taux de signalement



Périodicité des analyses

- Approche basée sur le risque – surveillance selon fréquence des rapports périodiques

Gestion du signal

- ▶ Un signal est défini comme la détection d'un nouvel EI ou d'un changement dans le taux d'incidence d'un EI connu
- ▶ Les signaux doivent être hiérarchisés en fonction de leur gravité potentielle. Tous les signaux potentiels détectés doivent être validés et évalués
- ▶ Un signal confirmé est considéré comme un risque
 - ▶ Soit un risque potentiel (pas de preuve claire du lien de causalité supposé avec le produit)
 - ▶ Soit un risque avéré (preuve scientifique/base scientifique claire du lien de causalité avec le produit)
- ▶ Le niveau de risque est défini en fonction de sa gravité
 - ▶ faible : aucune mesure d'atténuation des risques n'est considérée comme nécessaire – surveillance de routine
 - ▶ important : des mesures d'atténuation des risques sont jugées nécessaires.
 - ▶ Le calendrier de mise en œuvre des mesures doit refléter le niveau de risque

En résumé

Le manuel de l'OMSA fournit une description claire et concise de la création d'un système de pharmacovigilance de base

Adopter une approche progressive pour construire le système de PV:

- Commencer petit et simple => temps/progrès
=> grand et sophistiqué

La promotion de la PV est essentielle

Vous n'êtes pas seuls! Travailler en équipe à l'harmonisation des systèmes de PV

Adopter les directives du VICH