

PHARMACOVIGILANCE

EVOLUTIONS NATIONALES ET EUROPEENNES

Innovation et sécurité sur un pied d'égalité

Dr Evelyne FALIP – directrice de la Surveillance

22 janvier 2013 – Journée d'hiver du Synprefh

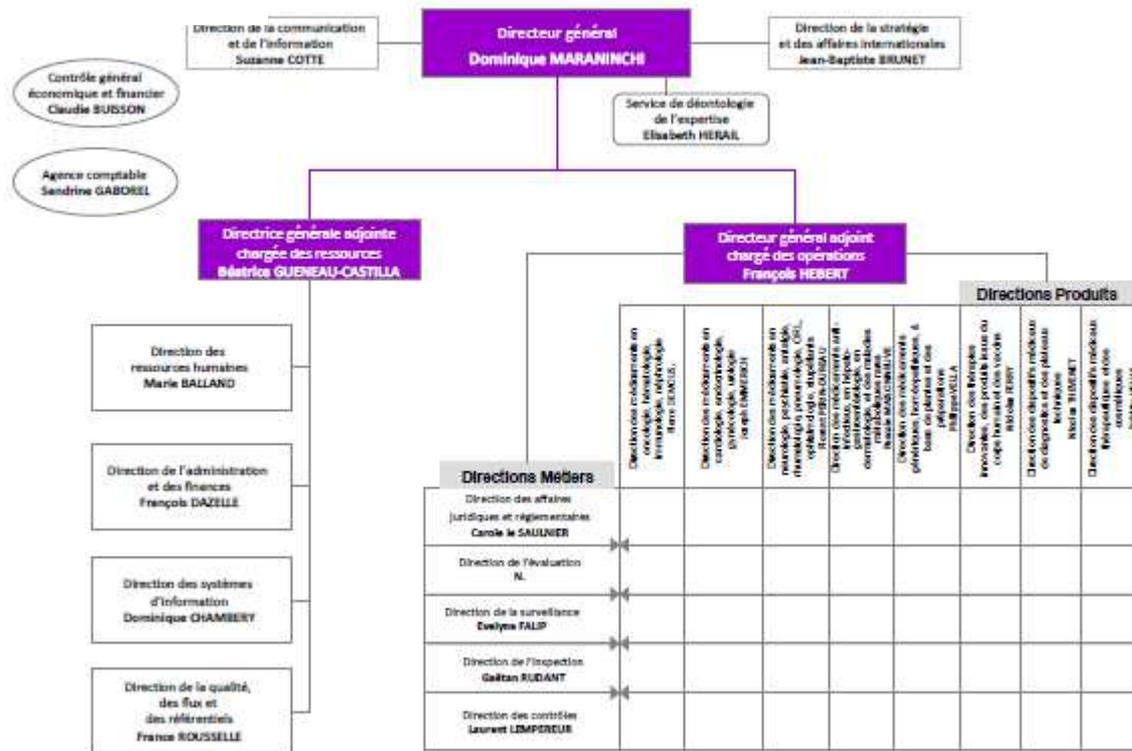
La situation française

- ◆ La PV en difficulté depuis le Médiateur
- ◆ La crédibilité du système remise en cause à tous les niveaux (UE – National – Régional)
- ◆ Plusieurs rapports parus au début de l'été en 2011
 - Rapport de l'Igas
 - Rapport des assises du médicament
 - Rapports de l'Assemblée nationale et du Sénat
- ◆ Contexte
 - La réorganisation de l'Afssaps devenue ANSM
 - La loi relative au renforcement sur la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé publiée le 29/12/2011
 - La transposition de la directive européenne sur la pharmacovigilance (2010/84). Mise en application en juillet 2012 et décret en novembre.



Une nouvelle organisation pour l'agence

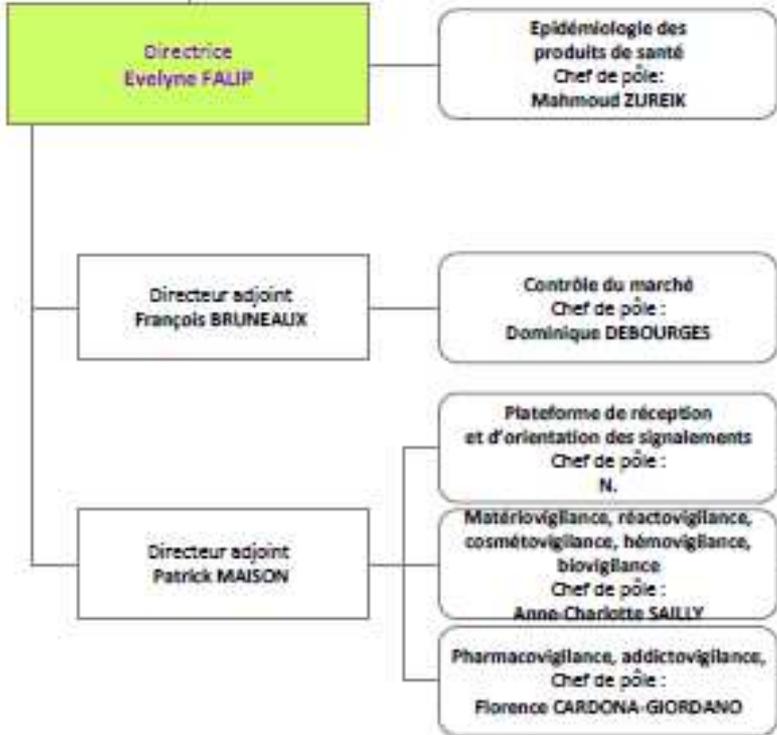
La sécurité : une préoccupation au cœur de la réorganisation



Septembre 2012

Direction de la surveillance

Directeur général adjoint
chargé des opérations
François HEBERT

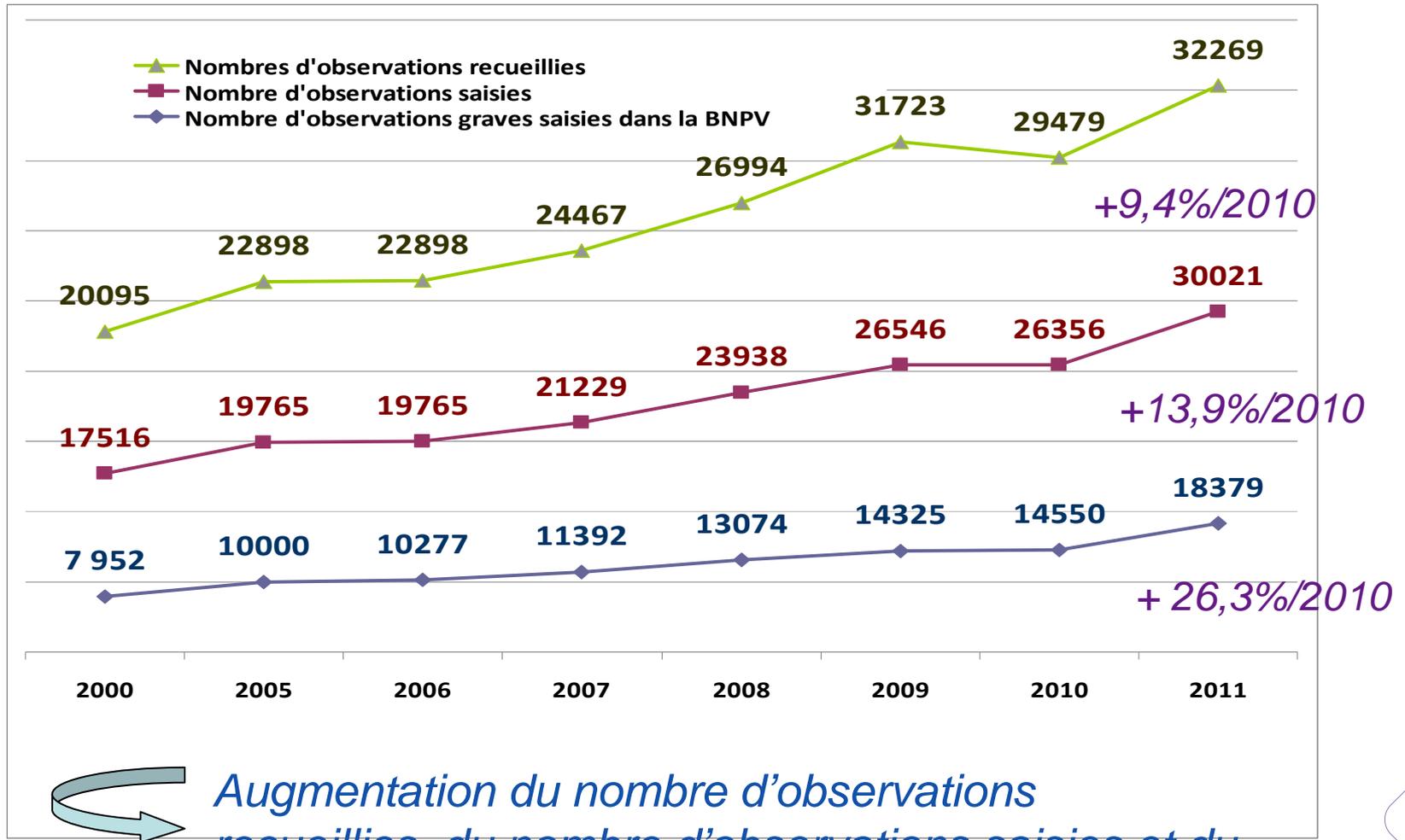


Direction Médicaments

Directions Produits	
Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie	
Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie	
Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anxiologie, rhumatologie, pneumologie, CRP, ophtalmologie, otolaryngologie	
Direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastroentérologie et dermatologie et maladies métaboliques rares	
Direction des médicaments génériques, homéopatiques, à base de plantes et de préparations	
Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins	
Direction des dispositifs médicaux, de diagnostics et des plateformes techniques	
Direction des dispositifs médicaux, thérapeutiques et de cosmétiques	

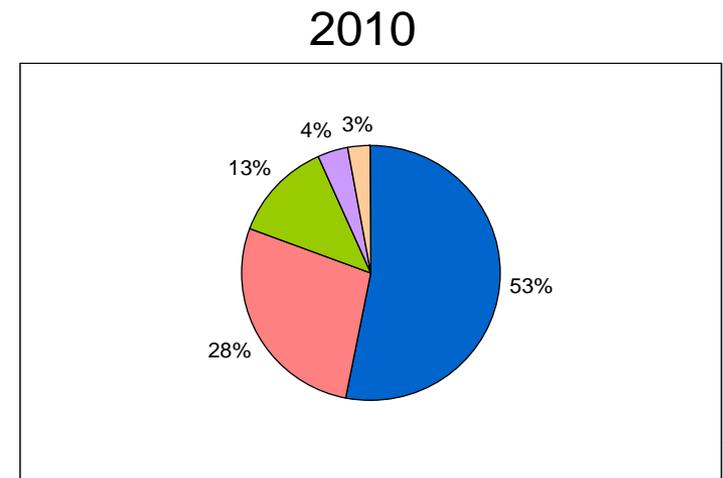
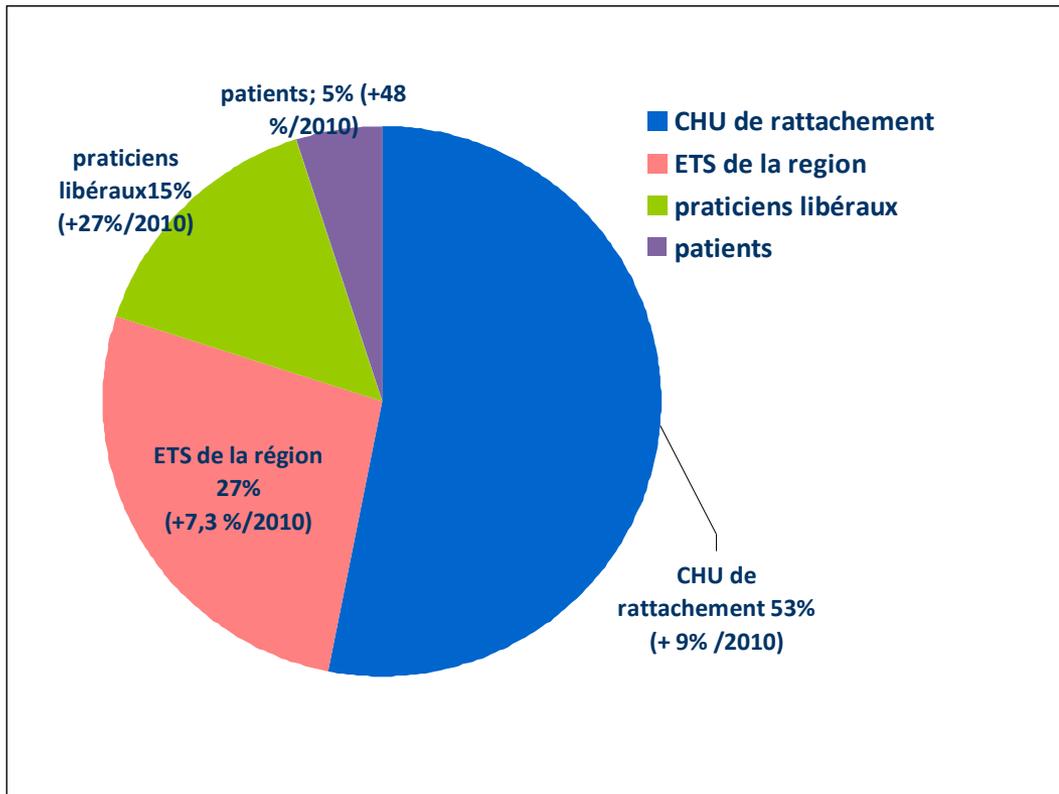
Mission de Recueil des Effets indésirables

Evolution du Recueil et de la Saisie des notifications d'EI



Mission de Recueil des Effets indésirables

Origine des notifications saisies

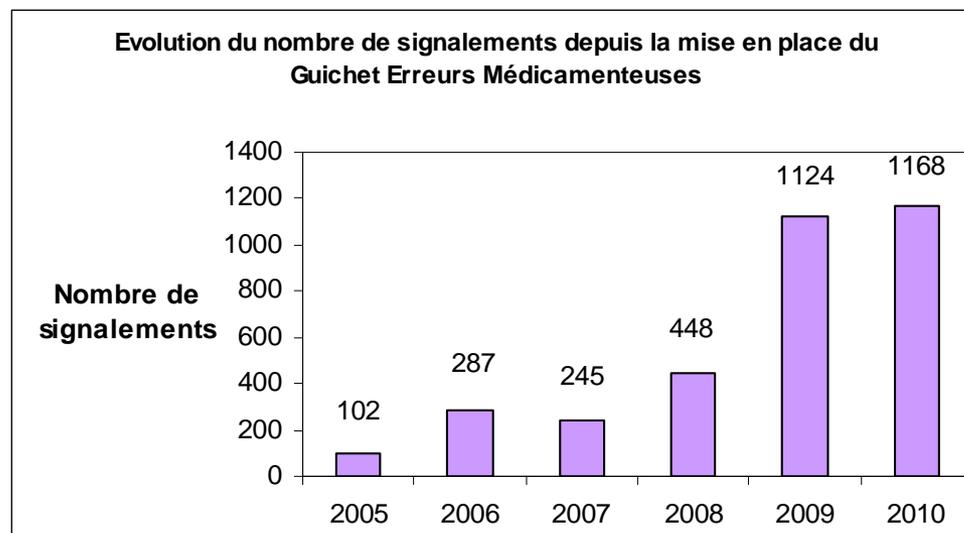


Forte progression des notifications en provenance des praticiens libéraux et des patients

Les erreurs médicamenteuses à l'ANSM

Une centralisation des signalements d'EM

- ◆ Structure de mieux en mieux connue
- ◆ Augmentation du nombre de signalements
→ sensibilisation des PS à l'EM



- ◆ Une remontée de l'information pour action : prendre les mesures adéquates dans le domaine de compétence de l'agence

1 fiche de signalement téléchargeable sur le site de l'Ansm / 1 adresse mail: erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr

Un sujet très vaste... un circuit d'alerte complexe

Trois types

- Erreurs avérées
- Erreurs potentielles
- Erreurs latentes ou risques d'erreur

Des causes multiples

- EM liées aux produits **ANSM**
- EM liées aux pratiques
- EM mixtes **ANSM**

Des conséquences diverses

- avec EI **CRPV**
- sans EI **Remontée directe ANSM**

Des caractéristiques variables

- évitables
- non évitables

Nécessité de travailler sur un partenariat ARS/CRPV/Ansm

Un partenariat indispensable avec le terrain

- ◆ Sans vos déclarations : pas d'action
- ◆ L'analyse préalable des erreurs au niveau local est indispensable
- ◆ La correction des erreurs médicamenteuses est l'affaire de tous et à tous les niveaux
 - L'agence pour les aspects réglementaires
 - Les professionnels pour la prescription, la dispensation, le stockage, l'administration et le suivi du patient

Enjeu

Réussir une approche globale et pragmatique de la gestion du risque médicamenteux dans un objectif de minimisation des risques

Une définition élargie de la pharmacovigilance

Pour mémoire, ce qui était inscrit jusqu'à fin 2011
« Surveillance du risque d'effet indésirable »

La nouvelle définition à l'article L. 5121-22

« La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 »

Signalement des effets indésirables

La loi de décembre 2011

- La déclaration des EI concerne l'ensemble des EI, graves ou non, attendus ou non
- Le cercle des déclarants est élargie
 - Obligation pour les médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes et sages-femmes
 - Possibilité ouverte pour tous les autres professionnels de santé
 - Possibilité ouverte pour les patients et les associations agréées
- Le recueil des EI dans le cadre des RTU
- L'article L. 5421-8 du CSP introduit une possible sanction financière pour le manquement du titulaire de l'AMM ou de l'exploitant en matière de signalement d'EI

⇒ Amélioration de la détection des signaux

La directive 2010/84

Un objectif de sécurité sanitaire

➤ Origine

Evaluation des systèmes de PV européens + EMA lancée par la CE en 2004

➤ Objectifs

- ✓ Définir clairement **les rôles et les responsabilités des acteurs principaux** : Agences nationales, EMA, entreprises pharmaceutiques, mais aussi les professionnels de santé et les patients.
- ✓ Rationaliser la gestion du risque :
 - Simplification de la notification des effets indésirables (EIs) / centralisation dans Eudravigilance
 - Renforcement de la surveillance des nouveaux médicaments
 - Développer une approche bénéfices/risques
- ✓ Renforcer la transparence et la communication
- ✓ Rationaliser la prise de décision sur les risques de médicaments

Définition et signalement des effets indésirables

Des innovations importantes

- ⇒ La prise en compte de la notion de mésusage. Jusqu'à présent, au niveau européen, les EI n'étaient pris en compte que si le médicament était utilisé conformément à son AMM. (ex de l'Aldalix)
- ⇒ La prise en compte de la notion d'erreurs médicamenteuses. Elles rentrent dans le champ de la PV quand elles entraînent des EI.
- ⇒ La prise en compte de la notion de surdosage qu'il soit volontaire ou accidentel. (ex du méprobamate)
- ⇒ Le champ des déclarants élargi.

⇒ Amélioration de la détection des signaux

Le développement obligatoire de méthode de détection automatisée des signaux

PRAC

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

- **Composition**
 - 1 représentant par Etat Membre (+ 1 suppléant)
 - 6 experts proposés par la Commission
 - 1 représentant des associations de professionnels de santé
 - 1 représentant des associations de patients
- **Délégation** possible par un Etat membre de sa représentation au PRAC
(avec délégation des activités de PV, maximum un seul EM)
- **Mandat** : la gestion du risque du Médicament dans sa globalité
 - ⇒ ***Evaluation du rapport bénéfice/risque dans le contexte de l'usage thérapeutique***

Une surveillance renforcée dès l'AMM accordée

- ◆ PSURs : une évaluation unique pour la même substance active ou les combinaisons comprenant cette substance active.
- ◆ Les médicaments génériques, les médicaments homéopathiques et phytothérapeutiques ne soumettent plus de PSURS.
- ◆ Des études de sécurité ou d'efficacité post autorisation peuvent être demandées.
- ◆ Chaque nouvelle AMM est assortie d'un programme de gestion des risques proportionné au profil de sécurité de la substance active.

Communication et Transparence

- Renforcement de la transparence et de la communication auprès des professionnels de santé et des patients
- **Web-portal** européen avec un lien vers les portails nationaux
- **Publication des**
 - *Des recommandations et des minutes du PRAC*
 - *Rapports d'évaluation*
 - *RCP et Notices*
 - *Synthèses des PGR*
 - *Informations sur les modalités de notification des EI*

Communication et Transparence

- **Liste des Médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire (critères en discussion)**
 - les nouvelles substances actives
 - les nouveaux produits biologiques autorisés (y compris les biosimilaires)
 - sur demande des autorités compétentes/ PRAC, les produits soumis à des mesures particulières dans le cadre d'un PGR
- **Symbole spécifique et mention dans le RCP et la notice**
- **Retrait de la liste** généralement après 5 ans (renouvellement) ou lorsque les conditions de l'AMM (PMR essentiellement) ont été remplies

Publication de la liste printemps 2013

Communication et Transparence

- Incitation et modalités de signalement des effets indésirables par les professionnels de santé et les patients ⇨ **mention dans RCP et notices de tous les médicaments**
- Evaluation de la lisibilité des RCP / notice
- **Coordination** de la communication entre les Etats Membres et l'EMA
- Auditions publiques si article 107 (automne 2012)

Mise en œuvre

◆ National

- Décret de transposition de la Directive paru en novembre 2012

◆ Européen

- Des mesures transitoires adaptées à la montée en charge au niveau européen

- Priorisation de la mise en œuvre

- Les missions de santé publique
- Les missions de transparence et de communication
- Les missions de simplification des procédures

⇒ **Implementing Measures et Good Vigilance Practice**

12 millions d'ampoules de KCl vendues par an en France
= 12 millions de risques d'erreurs graves

Chlorure de Potassium (KCl)

4 règles pour éviter les erreurs



Attention
solution
hypertonique
1 g de KCl = 13,4 mmol
ou 524 mg
de potassium

- 1 Lire toutes les mentions** de l'étiquetage
- 2 Toujours diluer** dans une solution pour perfusion (concentration maximale 50 mmol/L de potassium soit 4 g/L de KCl, chez l'adulte)
- 3 Perfuser lentement** en IV en contrôlant la vitesse (< 15 mmol/heure de potassium soit environ 1 g/heure de KCl, chez l'adulte)
- 4 Surveiller** les paramètres cliniques et biologiques + monitoring cardiovasculaire

Un exemple

Erreur d'administration avec le KCl

Chronologie

- ◆ J-9 : admission d'une patiente
- ◆ Prise en charge médicale et rééducation
- ◆ Prescription d'entrée : potassium per os

Un exemple – KCL (2)

Jour J : passage à l'injectable

- **prescription** : saisie incomplète dans le logiciel - KCl 1g/10mL injectable - pas de posologie
- **validation pharmaceutique** : pas de délivrance – retour vers le prescripteur
- **prescription n°2** : KCl 10% 10mL (1g) INJ (*libellé du logiciel*) 2 ampoules tous les jours. 1 ampoule le matin et 1 ampoule le soir. Par voie injectable
- **validation pharmaceutique n°2** après vérification du dosage
- **échange IDE – prescripteur**. Le praticien indique le passage en injectable

Pour le praticien comme pour le pharmacien, il n'y a pas de doute sur la modalité de la voie d'administration : injection IV diluée dans la perfusion de la patiente

Un exemple – KCl (3)

REMED

- Plan d'administration infirmier: prescription de KCl sous l'item « injectable » à distance de la poche de perfusion de NaCl.

- KCl : ampoule en verre

Etiquetage harmonisé avec mentions en rouge

Voie d'administration « perfusion IV lente »

Bandeau bleu

« attention solution hypertonique – à employer avec précaution ».

K écrit en gros, en rouge
avec la teneur totale de
l'ampoule exprimée en g



Un exemple – KCL (4)

REMED

- ◆ Administration du produit par voie IV directe sur 5 min, sans dilution, dans le cathéter veineux central
- ◆ Troubles du rythme cardiaque immédiats
- ◆ Décès de la patiente 1h plus tard

Contexte/moyens humains

- ◆ IDE intérimaire, diplômée depuis 1 mois
- ◆ Activité du service normale sans surcharge particulière de travail

Un exemple - KCL (5)

Intérêt de l'analyse locale

- ◆ Première approche : erreur de pratique

- ◆ Analyse détaillée
 - Logiciel
 - ❖ absence d'alerte lors de prescription de KCl
 - ❖ Ajout d'un commentaire associé à la ligne de prescription optionnel
 - ❖ Classement automatique des produits par voie d'adm. puis par ordre alphabétique
 - ❖ Pas de zone de saisie « mode d'administration »

 - Pratiques
 - ❖ prescription médicale: modalité d'administration implicite pour médecin et pharmacien
 - ❖ Malgré un doute de l'IDE, absence de demande d'avis médical

 - Médicament
 - ❖ libellé de la rubrique « posologie/mode d'administration » ambigu
 - ❖ « administrer en injection intraveineuse très lente sous surveillance médicale ou en perfusion intraveineuse après dilution dans une solution glucosée »
 - Injection IV directe exceptionnelle
 - Pas de notion de vitesse d'injection

Mesures correctives au niveau national...

- ◆ **Modification des AMM de l'ensemble des spécialités injectables à base de KCI**
 - ❖ Harmonisation et modification des dénominations: « solution à diluer pour perfusion »
 - ❖ Renforcement des infos relatives aux modalités d'administration : injecter après dilution, par perfusion
 - ❖ Suppression de la mention d'injection IV même très lente
 - ❖ Mise en garde sur le risque d'arrêt cardiaque lié à une injection rapide
 - ❖ Amélioration des étiquetages

- ◆ **Communication/Information**
 - ❖ Affiche pour les services de soins
 - ❖ Brève dans le Bulletin des Vigilances de l'Afssaps + documents sur site internet

...mais pas seulement

La sécurisation de l'administration du KCI

→ problématique essentielle à prendre en compte à tous les niveaux

Local

- ❖ protocoles de prescription, de préparation et d'administration
- ❖ Stockage
- ❖ centralisation des préparations à base de KCI
- ❖ dispensation restreinte du KCI dans les services...

Régional /National

- ❖ actions de sensibilisation et de formation des professionnels de santé,
- ❖ élaboration de recommandations...