

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 16 décembre 2022

Par

Tessa Marcot

Né(e) le 7 avril 1996 à Bergerac

Détection des signaux : comparaison de différentes sources de données en fonction du profil de risque du médicament au sein d'un laboratoire pharmaceutique

Thèse codirigée par Karine BEAUBRUN-GIRY et Fanny MAZENS

Examineurs :

Mme. Karine BEAUBRUN-GIRY, Maître de Conférences des Universités et Docteur en pharmacie, laboratoire de galénique de la faculté de pharmacie de Limoges

Mme. Fanny MAZENS, Responsable de pharmacovigilance et Docteur en Pharmacie, Laboratoires Bouchara-Recordati

Mme. Marylène VIANA, Professeur des Universités, laboratoire de galénique de la faculté de pharmacie de Limoges



Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le **16 décembre 2022**

Par Tessa Marcot

Né(e) le 7 avril 1996 à Bergerac

Détection des signaux : comparaison de différentes sources de données en fonction du profil de risque du médicament au sein d'un laboratoire pharmaceutique

Thèse codirigée par Karine BEAUBRUN-GIRY et Fanny MAZENS

Examineurs :

Mme. Karine BEAUBRUN-GIRY, Maître de Conférences des Universités et Docteur en pharmacie, laboratoire de galénique de la faculté de pharmacie de Limoges

Mme. Fanny MAZENS, Responsable de pharmacovigilance et Docteur en Pharmacie, Laboratoires Bouchara-Recordati

Mme. Marylène VIANA, Professeur des Universités, laboratoire de galénique de la faculté de pharmacie de Limoges



Liste des enseignants

Le 1er septembre 2022

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

| | |
|--------------------------------|--|
| M. PICARD Nicolas | Pharmacologie |
| Mme ROGEZ Sylvie | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. SAINT-MARCOUX Franck | Toxicologie |

Professeurs des Universités – Universitaires

| | |
|------------------------------|--|
| M. BATTU Serge | Chimie analytique et bromatologie |
| M. CARDOT Philippe | Chimie analytique et bromatologie |
| M. COURTIOUX Bertrand | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. DESMOULIERE Alexis | Physiologie |
| M. DUROUX Jean-Luc | Biophysique et mathématiques |
| Mme FAGNÈRE Catherine | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| M. LIAGRE Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme MAMBU Lengo | Pharmacognosie |
| M. TROUILLAS Patrick | Biophysique et mathématiques |
| Mme VIANA Marylène | Pharmacie galénique |

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

| | |
|-------------------------------|--|
| M. BARRAUD Olivier (*) | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| Mme. CHAUZEIX Jasmine | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. JOST Jérémy | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

| | |
|-------------------------------------|--|
| M. BASLY Jean-Philippe (*) | Chimie analytique et bromatologie |
| Mme BEAUBRUN-GIRY Karine | Pharmacie galénique |
| Mme BÉGAUD Gaëlle | Chimie analytique et bromatologie |
| M. BILLET Fabrice | Physiologie |
| Mme BONAUD Amélie | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. CALLISTE Claude | Biophysique et mathématiques |
| M. CHEMIN Guillaume | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme CLÉDAT Dominique | Chimie analytique et bromatologie |
| M. COMBY Francis | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| Mme DELEBASSÉE Sylvie | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| Mme DEMIOT Claire-Elise (*) | Pharmacologie |
| M. FABRE Gabin | Biophysique et mathématiques |
| M. LABROUSSE Pascal (*) | Botanique et cryptogamie |
| Mme LAVERDET Betty | Pharmacie galénique |
| M. LAWSON Roland | Pharmacologie |
| M. LÉGER David | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme MARRE-FOURNIER Françoise | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. MERCIER Aurélien | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Mme MILLOT Marion (*) | Pharmacognosie |
| Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia | Pharmacie galénique |
| Mme POUGET Christelle (*) | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| M. TOUBLET François-Xavier | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| M. VIGNOLES Philippe (*) | Biophysique et mathématiques |

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

| | |
|------------------------------|---|
| Mme MARCELLAUD Elodie | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
|------------------------------|---|

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

| | |
|-----------------------------------|--|
| M. DELMON Cédric | Pharmacognosie, botanique et mycologie |
| Mme KENE MALAHA Angéladine | Épidémiologie, statistique, santé publique |

Enseignants d'anglais

| | |
|----------------------------|---------------------|
| M. HEGARTY Andrew | Chargé de cours |
| Mme VERCELLIN Karen | Professeur certifié |

Remerciements

Pour son soutien durant toute la rédaction de ma thèse et sa patience, je tiens à remercier Fanny MAZENS, ma co-directrice de thèse, responsable de pharmacovigilance dans le laboratoire Bouchara-Recordati. J'ai été particulièrement bien accueillie durant mon année d'alternance par toute l'équipe du service de pharmacovigilance du laboratoire Bouchara-Recordati. Grâce à Fanny, j'ai pu trouvé un sujet de thèse sur un domaine de la pharmacovigilance qui me passionne : la détection de signal.

Je tiens à remercier Karine BEAUBRUN-GIRY, ma seconde co-directrice de thèse et maître de conférence pharmacienne dans le service de galénique de la faculté de pharmacie de Limoges pour sa disponibilité et sa sollicitude.

Je remercie Marylène VIANA, présidente de mon jury, professeur responsable de la filière industrie de la pharmacie de Limoges, pharmacienne et responsable du service galénique de la faculté de pharmacie de Limoges, pour avoir acceptée de présider ma thèse.

Pour les enseignements de pharmacie que j'ai pu recevoir durant mes années d'études, je remercie la faculté de pharmacie de Limoges. Je tiens aussi à remercier la faculté de médecine de Paris Descartes et notamment le corps enseignant du master Vigilances et Sécurité sanitaires qui m'a permise de me spécialiser dans le domaine des vigilances sanitaires.

Pour les nombreuses heures de révisions et tous les bons moments passés durant mes études à la faculté de pharmacie, je tiens à remercier Jeremy COUTURAS, Myriam SPORTES, Laurène CONIL, Romain BACHELOT et Arnaud AUGROS. Je tiens à remercier plus particulièrement Anne SERRANO et Chrysanthi PACHOULIDE qui ont été là pour m'écouter et me motiver tout au long de mes études. Notamment durant les quelques mois de rédaction de ma thèse.

Je tiens aussi à remercier mon compagnon Kilian HERSENT pour m'avoir soutenue émotionnellement durant toute la rédaction de ma thèse ainsi que pour l'avoir relue.

Je souhaiterais aussi citer Helene GENIAUX, pharmacienne au Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges qui par sa passion de son métier, contagieuse, m'a permise de confirmer que je souhaitais suivre la voie de la pharmacovigilance.

Et parce que toutes mes amitiés m'ont permise de stimuler ma confiance en moi et de suivre le chemin que je visais, je tiens à remercier Estelle BONNEAU, Gaëtan NOURRICIER, Clément TABONE, Mélanie BAUGIER, Benjamin GUITTARD et Grégoire COUDERT.

Ainsi que les membres de ma famille proche qui m'ont suivi dans mon parcours : François, Fabienne, Lalie et Tom MARCOT

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

| | |
|--|----|
| Tableau des abréviations | 13 |
| Introduction | 15 |
| 1. Détection de signaux..... | 16 |
| 1.1. Définition | 16 |
| 1.2. Les différentes méthodes | 17 |
| 2. Les différentes sources de données..... | 20 |
| 2.1. Base de données interne..... | 20 |
| 2.2. <i>EudraVigilance Data Analysis System</i> (EVDAS) | 24 |
| 2.3. Veille bibliographique | 31 |
| 2.4. Veille réglementaire..... | 33 |
| 3. Phase pilote de la méthode de détection des signaux à partir du profil de risque d'un médicament : exemple d'un laboratoire | 38 |
| 3.1. Détermination du profil de risque du médicament..... | 38 |
| 3.1.1. Présentation du scoring de priorisation | 38 |
| 3.1.2. Les différents facteurs | 39 |
| 3.1.2.1. Type de produit | 39 |
| 3.1.2.2. Evolution du nombre de cas | 40 |
| 3.1.2.3. Nombre de signaux confirmés..... | 40 |
| 3.1.2.4. Profil de sécurité | 41 |
| 3.1.2.5. Existence d'une enquête ou d'un suivi national de pharmacovigilance..... | 43 |
| 3.1.2.6. Echéance au prochain <i>Periodic Safety Update Report</i> (PSUR)..... | 44 |
| 3.1.2.7. Avis du responsable de pharmacovigilance..... | 44 |
| 3.2. Les différents profils | 45 |
| 3.2.1. Les médicaments à risque..... | 45 |
| 3.2.2. Les médicaments non à risque..... | 46 |
| 3.3. Discussion concernant la phase pilote..... | 46 |
| 3.3.1. <i>EudraVigilance Data Analysis System</i> (EVDAS) | 46 |
| 3.3.2. Base de données interne | 47 |
| 3.3.3. Veille bibliographique | 49 |
| 3.3.4. Veille réglementaire..... | 49 |
| 3.3.5. Scoring de priorisation..... | 50 |
| 3.3.6. Limitation de données | 51 |
| 4. Extension de la méthode pour comparer les différentes sources de données de détection des signaux à partir du profil de risque d'un médicament..... | 52 |
| 4.1. Objectifs | 52 |
| 4.2. Méthode | 52 |
| 4.2.1. Choix de la méthode de détection de signaux utilisées par les laboratoires inclus dans l'étude..... | 52 |
| 4.2.1.1. Détecter les signaux issus de la base de données | 53 |
| 4.2.1.2. Détecter les signaux issus d' <i>EudraVigilance Data Analysis System</i> (EVDAS) | 54 |
| 4.2.1.3. Détecter les signaux issus de la veille bibliographique | 54 |
| 4.2.1.4. Technique d'analyse d'un signal à travers un exemple..... | 55 |
| 4.2.2. Signal detection plan et profil des médicaments..... | 57 |

| | |
|---|----|
| 4.2.3. Détermination des données et de la durée de l'étude..... | 61 |
| 4.2.4. Analyse statistique des données | 63 |
| Conclusion | 67 |
| Références bibliographiques | 68 |
| Annexes | 71 |
| Serment De Galien..... | 80 |

Table des illustrations

| | |
|--|----|
| Figure 1 - Arbre décisionnel durant la procédure d'évaluation d'un signal selon les <i>Good pharmacoVigilance Practices</i> (GVP) module IX (5) | 17 |
| Figure 2 - Logigramme de décision concernant le signal d'un <i>Preferred Term</i> (PT) lors d'un premier rapport EVDAS | 27 |
| Figure 3 - Procédure pour l'analyse, la priorisation et l'évaluation des signaux par le comité de pharmacovigilance et d'évaluation du risque (PRAC) (5) | 36 |
| Figure 4 - Répartition de la fréquence des <i>Periodic Safety Update Reports</i> (PSUR) par substances actives autorisées dans l'Union Européenne à partir de l' <i>European Union Reference Dates</i> (EURD) <i>list</i> (35) | 60 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 - Classification des méthodes de détection de signaux selon <i>John A. Clark et al</i> (6)..... | 18 |
| Tableau 2 - <i>electronic Reaction Monitoring Report</i> (eRMR) de AL1/AL2 du 1 ^{er} Novembre 2019 au 31 Octobre 2020..... | 26 |
| Tableau 3 - Tableau de sélection des <i>Preferred Terms</i> (PT) selon EVDAS pour le Semestre 1 de AL1/AL2 | 28 |
| Tableau 4 - Listage des lignes pour le <i>Preferred Term</i> (PT) « syncope » pour AL1/AL2 à la date du 03-DEC-2020..... | 28 |
| Tableau 5 - Table de décision combinant les critères chronologiques (C) dans la méthode française d'imputabilité réactualisée de 2011 (17)..... | 29 |
| Tableau 6 - Catégories d'imputabilité de la méthode du WHO-UMPC..... | 30 |
| Tableau 7 - L'algorithme de Naranjo (19) | 31 |
| Tableau 8 - Scoring du <i>Signal Detection Plan</i> | 39 |
| Tableau 9 - Extrait du « <i>Signal Track Table</i> » du laboratoire pharmaceutique : Exemple pour une molécule X en 2019-2020..... | 41 |
| Tableau 10 - Extrait du tableau de suivi des Plans de Gestion de Risque (PGR) pour le risque d'intoxication accidentelle pédiatrique avec la molécule X (mise à jour de Mai 2021) 42 | |
| Tableau 11 - Extrait du tableau de suivi des enquêtes de pharmacovigilance et des suivis nationaux (mise à jour Mai 2021) | 43 |
| Tableau 12 - Extrait du « <i>Signal Detection Plan 2021</i> » pour le médicament X | 45 |
| Tableau 13 - Extrait du « <i>Signal Detection Plan 2021</i> » pour le médicament Y | 46 |
| Tableau 14 - Tableau compilé des différents groupes de médicaments étudiés (Voir Annexe 1.1)..... | 48 |
| Tableau 15 - Commentaires pour le <i>Preferred term</i> (PT) « diabète insipide » pour x à la date du 03-FEV-2021 | 56 |
| Tableau 16 - Tableau récapitulatif des différents tests utilisés | 66 |
| Tableau 17 : Tableau récapitulatif des médicaments utilisant l' <i>EudraVigilance Data Analysis System</i> (EVDAS) comme source de donnée..... | 72 |
| Tableau 18 : Tableau récapitulatif des médicaments non à risque n'utilisant pas l' <i>EudraVigilance Data Analysis System</i> (EVDAS) comme source de donnée | 72 |
| Tableau 19 : Tableau récapitulatif des médicaments utilisant l' <i>EudraVigilance Data Analysis System</i> (EVDAS) comme source de donnée | 74 |
| Tableau 20 : Groupe témoin de médicaments non à risque n'ayant pas utiliser l' <i>EudraVigilance Data Analysis System</i> (EVDAS) sur la période de 2019 à 2021. | 76 |
| Tableau 21 : Groupe témoin de médicaments non à risque ayant utilisé l' <i>EudraVigilance Data Analysis System</i> (EVDAS) sur la période de 2019 à 2021. | 78 |

Tableau des abréviations

AL : Anesthésiques locaux

AMM : Autorisation de Mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BCPNN : Bayesian Confidence Propagation Neural Network (Réseau Neuronal à propagation de confiance Bayésien)

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité pour les produits médicaux pour utilisation humaine)

CMDh : Coordination group for Mutual recognition and Decentralised Procedures – Human (Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées humaines)

CRPV : Centre Régionale de PharmacoVigilance

CTPV : Comité Technique de PharmacoVigilance

EEE : Espace économique européen

EI : Effet indésirable

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des médicaments)

eRMR : electronic Reaction Monitoring Report (Rapport électronique de surveillance des réactions)

EU : European Union (Union Européenne)

EURD List : European Union Reference Dates List

EVDAS : EudraVigilance Data Analysis System (système d'analyse des données d'Eudravigilance)

EVPM : EudraVigilance Post-autorisation Module

FDA : Food and Drug Administration (Autorité compétente de santé américaine)

GVP : Good PharmacoVigilance Practices (Bonnes pratiques de pharmacovigilance européenne)

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conseil international d'harmonisations des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain)

ICSR : Individual Case Safety Report (Cas rapporté individuel de sécurité)

IME list : Important Medical Event list (Liste des événements médicaux importants)

MARR : Mesures additionnelles de réduction des risques

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées)

MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Autorité compétente de santé anglaise)

MLM : Medical Literature monitoring (Surveillance de la littérature médicale)

NCA : National Competent Authorities (autorités compétentes nationales)

NCBI : National Center for Biotechnology Information (Centre national américain pour l'information sur les biotechnologies)

PGR : Plan de gestion de risque

PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Autorité compétente de santé japonaise)

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité de pharmacovigilance et d'évaluation du risque)

PSDF : Periodic Signal Detection Form (Rapports de détection de signaux périodiques)

PSMF : Pharmacovigilance System Master File

PSUR : Periodic Safety Update Report (Rapport de sécurité périodique)

PT : Preferred Term (Terme de préférence)

QPPV : Qualified Person in Pharmacovigilance (Responsable de pharmacovigilance)

RCP : Résumé Caractéristique Produit

ROR : Reporting Odds Ratio

RPV : Responsable de pharmacovigilance

SDR : Signals of disproportionate reporting (Signal de disproportionnalité)

SMART : Signal Management Review Technical Working Group (Groupe de travail sur la gestion des signaux)

WHO : World Health Organization (OMS : Organisation mondiale de la santé)

Introduction

Dans le domaine de la santé, les vigilances sont nécessaires pour prévenir les crises sanitaires et garantir la sécurité des patients. Les vigilances sont organisées autour de processus continus de recueil, d'analyse et de diffusion standardisées de données portant sur des événements sanitaires indésirables. Elles ont une finalité d'alerte, de gestion et de prévention des risques (1). De fait, les vigilances englobent de nombreux domaines de la santé tels que les dispositifs médicaux, l'offre de soins en hôpital, le sang, ... mais surtout dans le cadre de cette thèse, la vigilance concernant le médicament.

Cette vigilance du médicament est la pharmacovigilance dont le principal objectif est de constamment surveiller l'équilibre de la balance bénéfique risque des médicaments (2). 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 aux articles L.5121-1 et R.5121-150 du Code de la Santé Publique français. Ce dispositif de vigilance est présent tout au long du cycle de vie du médicament à partir de la phase 1 des essais cliniques, voir possiblement avant avec la modélisation moléculaire, jusqu'à l'arrêt d'autorisation de mise sur le marché suivant l'arrêt de commercialisation.

Dans la pharmacovigilance, la détection de signaux est un élément clé. En effet, elle correspond à une démarche active de recherche d'effets indésirables en prévention d'un événement sanitaire majeur.

Cette thèse a pour objectif de proposer des solutions pour optimiser la détection de signal de façon à détecter le plus de signaux confirmés en minimisant le temps de recherche dans les différentes sources de données. L'angle des solutions proposées étant la différenciation des médicaments selon 2 profils, à risque et non à risque, de façon à appliquer des procédés différents pour permettre cette optimisation du temps de recherche. De plus, ce travail permettrait d'évaluer aussi la pertinence de l'utilisation de l'*EudraVigilance Data Analysis System* (EVDAS) comme source de données en fonction du profil du médicament. EVDAS est un algorithme d'analyse des données d'Eudravigilance, la base de données européennes de pharmacovigilance, récemment mis en place et dont des rapports périodiques sont en phase d'être une obligation pour les titulaires d'autorisation de mise sur le marché.

Tout d'abord, nous présenterons les différentes méthodes existantes de la détection des signaux. Ensuite, un point pratique et réglementaire sera expliqué concernant les différentes sources de données qui peuvent être utilisées pour rechercher des signaux de pharmacovigilance. Une fois le contexte mis en place, une discussion sur le retour d'expérience notamment avec l'utilisation d'EVDAS et le « *Signal detection Plan* » seront décrit. Dans une dernière partie, une proposition d'étude sera exposée.

1. Détection de signaux

1.1. Définition

Pour définir ce qu'est la détection de signaux en pharmacovigilance, il faut d'abord définir ce qu'est un signal. Selon l'organisation mondiale de la santé (WHO), un signal est une information rapportée sur une possible imputabilité d'un médicament dans l'apparition d'un effet indésirable, l'interaction entre l'effet indésirable et le médicament étant précédemment inconnue ou insuffisamment documentée. Il est requis, usuellement, qu'il y ait plus qu'un seul cas rapporté (ICSR = *Individual Case Safety Report*) pour générer un signal, dépendant de la gravité de l'évènement et de la qualité des informations (3).

De fait, la détection de signal est la procédure de recherche et/ou d'identification des signaux utilisant des données à partir de différentes sources, selon l'annexe I des définitions des *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) (4). Un ensemble d'activités est réalisé pour déterminer ou non, à partir de l'examen de cas de pharmacovigilance, de données cumulées des systèmes de surveillances actifs (base de données internes aux laboratoires par exemple), d'informations de la littérature scientifique ou d'autres sources de données, qu'il y ait de nouveaux risques associés à une substance active ou de nouvelles caractéristiques de risques déjà connus. La détection de signaux suit donc une méthodologie selon laquelle la nature des données, les caractéristiques de la population ciblée et le médicament concerné sont pris en compte (5).

Toutes nouvelles recommandations, décisions, communications ou recherches sur un signal, rentrera dans le processus de la gestion des signaux en pharmacovigilance (4). Ce processus est établi en différentes étapes successives en commençant par la détection de signal puis la validation du signal, sa confirmation, l'analyse et la priorisation du signal, l'évaluation du signal et les actions recommandées.

La détection, validation et confirmation du signal se font généralement par le titulaire d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Tandis que l'analyse, la priorisation, l'évaluation et les actions recommandées peuvent se faire au niveau des autorités sanitaires (Agence européenne des médicaments (EMA = *European Medicines Agency*), Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)...). Evidemment, pour les titulaires d'AMM avec de nombreux médicaments, il est aussi nécessaire qu'ils fassent de la priorisation. La priorisation consiste à prendre des mesures appropriées si un signal a un fort impact en termes de santé publique même si l'évaluation du signal n'a pas encore pu être entièrement établie.

Une fois le signal détecté, il est validé, ou non, en regardant si les données observées contiennent un niveau suffisant de preuves pour mettre en cause le médicament. Ensuite le signal doit être confirmé, c'est-à-dire qu'il faut explorer dans les différentes sources de données, accessibles par le titulaire d'AMM, s'il y a effectivement des données pertinentes supplémentaires. La confirmation d'un signal ne consiste pas en une évaluation complète du signal mais en un apport de données suffisant pour que le signal puisse être discuté au niveau des autorités de santé, EMA ou ANSM pour la France. Ce procédé est décrit dans le schéma ci-dessous du module IX – Signal management des GVP (5) :

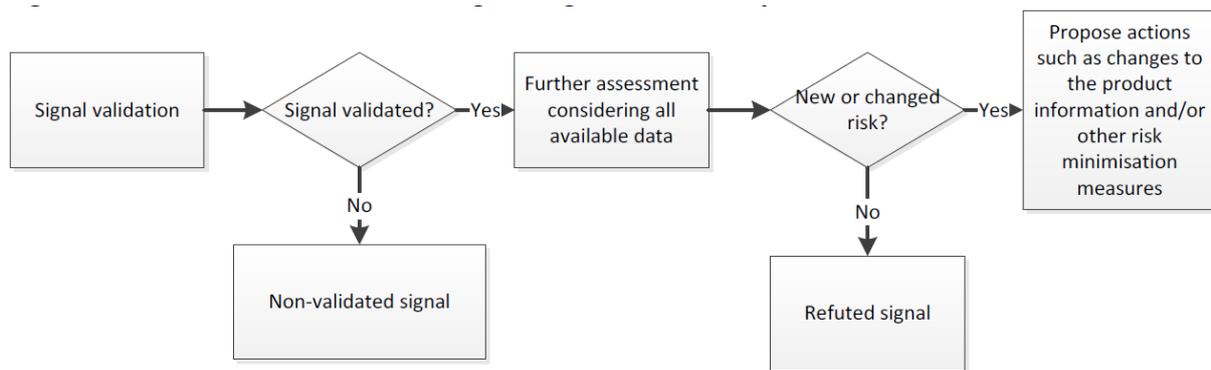


Figure 1 - Arbre décisionnel durant la procédure d'évaluation d'un signal selon les *Good pharmacovigilance Practices* (GVP) module IX (5)

Les autorités peuvent alors analyser l'impact du signal potentiel sur la santé publique, ce qui permet d'établir des délais de traitement du signal : c'est l'étape d'analyse et de priorisation. Puis, ils vont prendre toutes les sources à leur disposition pour faire une évaluation complète du signal et, à terme, le rapport présentera des recommandations sur la conduite à tenir vis-à-vis de l'effet indésirable et du médicament (5).

La pharmacovigilance de nos jours tend à perfectionner la détection de ces signaux à l'aide de différents outils et méthodes, de façon à cibler les effets indésirables d'un médicament le plus précocement possible avant que ceux-ci ne deviennent des enjeux de santé publique.

En 2010, le groupe de travail du conseil pour l'organisation internationale des sciences médicales sur les aspects pratiques de la détection de signaux en pharmacovigilance présenta une liste de différentes méthodes de détection de signal (3). Ces différentes méthodes sont à la fois basées sur une approche qualitative, historique en pharmacovigilance, mais aussi quantitative, s'appuyant sur les statistiques. Depuis, d'autres méthodes se sont développées.

Dans la sous-partie suivante, une introduction aux différentes méthodes de détection des signaux les plus utilisées sera exposée.

1.2. Les différentes méthodes

En 2001, Clark J et son équipe ont décrit une classification des différentes méthodes qui peuvent être utilisées dans les détections de signaux (6). Dans cette classification, les méthodes sont ordonnées en fonction des différentes étapes fonctionnelles dans la gestion des cas en pharmacovigilance et en fonction de la stratégie d'utilisation des données.

Concernant les différentes étapes fonctionnelles, il y a :

- Le tri. Il permet d'organiser les cas de pharmacovigilance significatifs en différents sous-ensemble de taille raisonnable basé sur le contenu (par exemple femme enceinte ou non ; antécédents familiaux ou non) et/ou le nombre. Ce type de méthode est considéré comme traditionnel, historique. L'ensemble des laboratoires fonctionne *a minima* avec ces méthodes.
- L'identification. Elle utilise un modèle statistique pour identifier les paires des médicaments/effets indésirables (EI) d'intérêt.

- Formation de séries de cas. Elle permet de tester une potentielle association entre un médicament et un effet indésirable. Cette association donne alors une possible définition des critères que devrait avoir un cas pour appartenir à la série de cas. Une définition de cas spécifie les éléments nécessaires *a minima* pour qu'un cas de pharmacovigilance puisse être considéré comme un cas de la série.
- Caractérisation de série de cas. Elle permet de décrire les caractéristiques de la série de cas produit/Effet indésirable, en se focalisant sur les cas, la démographie, les facteurs de risques et les possibles mécanismes d'action.

Ensuite, concernant les stratégies d'analyse sur les données, elles peuvent être soit intraproduit, soit interproduit. Les méthodes intraproduits génèrent des signaux par l'examen des cas spontanés dans un contexte de surveillance du médicament et de ses utilisateurs. Les méthodes interproduits, au contraire, fonctionnent en comparant les cas spontanés du médicament sous surveillance avec les cas spontanés des autres produits. De fait les méthodes intraproduits peuvent être quantitatives et qualitatives tandis que celles interproduits ne peuvent être que quantitatives.

Cette classification a été traduite et présentée dans le tableau ci-dessous avec le nom de certaines méthodes de détection de signaux.

Tableau 1 - Classification des méthodes de détection de signaux selon *John A. Clark et al* (6)

| Etapas fonctionnelles | Stratégies sur les données | | |
|--|---|---|---|
| | Qualitative et intraproduit | Quantitative et intraproduit | Qualitative et interproduit |
| Tri | Méthodes de tri qualitatif Méthode du mot-clé | Méthodes de tri quantitatif Jugement subjectif Critère aléatoire | |
| Identification | Filtrage par l'évaluation de l'imputabilité Jugement subjectif Méthodes d'évaluation standardisées Calculs de probabilités Bayesians | Méthodes d'identification quantitative et intraproduit Méthodes d'identification de series Méthodes d'identification de cluster temporspatial | Méthode d'identification interproduit |
| Formation de séries de cas | Méthode de formation de série de cas qualitative et intraproduit | Méthode de formation de série de cas quantitative et intraproduit | Méthode de formation de série de cas interproduit |
| Caractérisation des séries de cas | Méthode de caractérisation de série de cas qualitative et intraproduit | Méthode de caractérisation de série de cas qualitative et intraproduit | Méthode de caractérisation de série de cas interproduit |

Parmi les différentes méthodes citées certaines sont très utilisées actuellement en pharmacovigilance. Par exemple la méthode utilisée par l'Organisation Mondiale de la Santé dans Vigibase (la base de données de l'Organisation Mondiale de la Santé), se base sur

l'approche statistique Bayésienne, la BCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network). Le principe de la BCPNN est d'associer deux à deux les médicaments et les événements indésirables. Ensuite, une valeur métrique d'association, appelée « combinaison événement-médicament », est déterminée en moyenne pour l'ensemble des médicaments de la base de données. Cette valeur est alors comparée pour chaque « combinaison événements-médicaments » individuelle en utilisant une règle de Bayes qui est une règle de probabilité conditionnelle. Cette méthode s'applique surtout à des bases de données à large échelle pour cibler des événements indésirables rares. Elle permet de mettre en évidence des combinaisons médicaments-événements pour un nombre de cas rapportés faible en limitant le nombre de faux positifs (3).

2. Les différentes sources de données

2.1. Base de données interne

Selon le règlement européen sur la surveillance des médicaments, il est obligatoire pour le titulaire d'AMM de fournir à tout moment des données prouvant que le rapport bénéfice/risque du médicament est favorable (2). Il est d'ailleurs précisé, dans les GVP module I intitulé « le système de pharmacovigilance », que les titulaires d'AMM se doivent de mettre à jour leur base de données interne des effets indésirables (ou tout autre système de collecte de données) régulièrement dans le cas où les autorités auraient besoins d'informations (7).

Ces bases de données internes se doivent de respecter certains critères, notamment sur la confidentialité des données personnelles des patients, mais aussi des critères d'intégrité. En effet, le responsable de pharmacovigilance QPPV, doit être informé de toute modification de la base de données qui pourrait avoir un impact sur les activités de pharmacovigilance : tout changement doit pouvoir être tracé (7).

Mais qu'est-ce qu'une base de données ? Une base de données est un outil, généralement informatique, permettant d'enregistrer différents types de données rattachées à un cas. A partir de l'enregistrement de ces données, il est donc plus aisé de classer et trier les différentes informations de façon à les analyser plus facilement.

Archaïquement, ces outils sont calqués sur le système d'un tableur numérique tel que excel. Actuellement, ils ont une ergonomie plus accessible avec notamment de nombreux champs déjà prédéfinis ou même des accès différents à certains champs en fonction des attributions de la personne qui accède aux données.

En pharmacovigilance, de nombreux logiciel de base de données ont été mis au point tel que, pour en citer certains, Argus® d'Oracle, Safety easy® d'AB cube ou Evereport® d'Evedrug.

De façon à faciliter les échanges de communication avec l'EMA, l'ensemble de ces bases de données permettent *a minima* de réaliser un formulaire E2B pour un cas individuel spontané d'effet indésirables (ICSR). Ce formulaire est décrit dans les guidances du Conseil international d'harmonisations des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH). Pour chaque cas, le formulaire est *in fine* transmis à la base de données Eudravigilance qui recense tous les cas d'effets indésirables des médicaments avec une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe.

Notamment pour que ce formulaire soit considéré comme valide, un minimum d'informations est requis (8) :

- Un patient identifiable soit par son âge, soit par ses initiales, soit par son sexe ;
- Un rapporteur identifiable soit par ses qualifications (patient, médecin, pharmacien...) soit par ses initiales ;
- Un effet ou une réaction indésirable ;
- Un médicament suspect ou interagissant.

Cependant ces informations ne sont pas suffisantes pour l'analyse d'un cas. Le formulaire E2B permet donc de fournir un ensemble supplémentaire d'informations.

Il y aura tout d'abord des informations permettant de tracer correctement le cas. Ces informations ont une visée plus administrative et organisationnelle :

- **L'identification du rapport du cas de pharmacovigilance** avec l'identifiant du laboratoire qui reçoit le cas, la date de création, le type de rapport (spontané, provenant d'une étude...), la date de réception des informations par le laboratoire, la date des plus récentes informations données, la liste des documents sources, le numéro unique d'identification du cas, les autres numéros d'identification du cas et, si le cas échéant, les rapports liés.
- Les informations sur **la source primaire du cas** tel que le nom du rapporteur, son titre, son adresse, son organisation, sa qualification...
- Les informations sur l'entité qui transmet le cas tel que son type (laboratoire, autorité de santé, professionnel de santé, Centre Régional de Pharmacovigilance CRPV, ...), son organisation, la personne responsable du rapport, des moyens pour la contacter...
- Le cas échéant, des informations sur **l'article** dont sont retenues les informations avec les références et l'article en lui-même.
- Le cas échéant, des informations sur l'étude dans laquelle les événements indésirables sont apparus.

Ensuite, de nombreuses informations nécessaires à l'analyse sont incluses, notamment toutes les informations sur le patient :

- **Son âge** ou sa catégorie d'âge. En effet certains médicaments sont contre-indiqués pour certaines catégories d'âge (par exemple les enfants). En renseignant cette partie, cela permet d'obtenir des informations précises sur des catégories de populations qu'il n'était pas possible d'observer durant les essais cliniques.
- **Son poids, sa taille, son sexe**. Ce sont des informations standards mais nécessaires pour savoir s'il y a eu un bon usage du médicament notamment pour les enfants. Cela permet aussi d'établir le statut de surpoids des adultes, le surpoids étant un facteur de risques de nombreux effets indésirables.
- **Son statut enceinte ou non**, les dernières menstruations. Durant les essais cliniques, les femmes enceintes ne sont pas incluses. Il y a donc que très peu d'informations sur l'impact du médicament sur l'enfant à naître ou même sur la femme enceinte dont la physiologie a été modifiée de par sa gestation.
- **L'historique médical et médicamenteux de la personne** ou de sa famille ou les conditions médicales actuelles de la personne. Il est important d'avoir ces informations car elles permettent de faire une analyse complète. En effet, certains médicaments sont connus pour provoquer des effets indésirables avec un délai d'apparition long (cancer, AVC,...). Ainsi que certaines maladies qui sont des facteurs de risques pour d'autres pathologies. S'il y a déjà des expositions à ces éléments alors il est possible que l'imputabilité du médicament soit moindre.
- Dans l'optique de résoudre ou comprendre les effets indésirables que subit le patient, il est possible que celui-ci ait fait des analyses ou des tests. Ces analyses peuvent être renseignées dans **le formulaire E2B**, une place y est attitrée.

Une fois le dossier du patient connu, il est nécessaire de bien comprendre l'évènement indésirable possiblement lié au médicament :

- Description de l'effet indésirable et **son codage en langage MedDRA**, le dictionnaire médical réglementaire, standardisé, utilisé en Europe pour coder les effets indésirables en pharmacovigilance : ce sont deux éléments importants. Parfois quand les cas sont relus certains codages en MedDRA ne sont plus appropriés (obsolètes ou mal classés par exemple). Il sera donc nécessaire de se référer à la description originelle du cas par le rapporteur. Inversement, la description de la réaction indésirable en langage courant par le rapporteur de l'évènement peut ne pas correspondre à l'équivalent médical ou peut ne pas être assez précise. Uniformiser les cas de pharmacovigilance grâce au codage MedDRA permet de réaliser des statistiques plus aisément et qualitativement de reconnaître des cas similaires même si la description originelle n'était pas exactement la même.
- **La gravité de la réaction** doit aussi être mentionnée. Réglementairement, il y a des différences de délais de déclaration de cas en fonction de la gravité de celle-ci. Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance (9), un cas grave doit être transmis à Eudravigilance dans les 15 jours à compter de sa réception par le laboratoire tandis qu'un cas non grave doit être déclaré dans les 90 jours. En dehors des différences de délais de déclarations réglementaires, il est nécessaire de savoir quelle est la gravité des effets indésirables pour évaluer les risques du médicament. Par exemple, si un médicament présente une réaction allergique de type rhinite, il ne présente pas autant de risque qu'un médicament qui présente des réactions allergiques de type œdème de Quincke. Il y a différents critères de gravité :
 - Résultant à un décès
 - Mise en jeu du pronostic vital
 - Cause ou prolongation d'hospitalisation
 - Survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent
 - Anomalie congénitale ou mort-né
 - Autre condition médicale importante. Sur ce point, la gravité peut être évaluée selon l'avis de la personne qui fait l'analyse médicale du cas. En général, la liste des « *Important Medical Event* » (IME), mise à jour régulièrement par le groupe d'expert de l'EMA, sert d'indicateur.
- **L'historique de la réaction** est aussi important et peut permettre de déterminer le délai entre l'apparition de l'effet indésirable et la prise du médicament, de même que la durée de la réaction.
- **La résultante de l'effet indésirable** au moment de la prise de connaissance par le laboratoire doit être renseignée. En effet, il est possible que l'effet indésirable ne soit pas encore résolu, cela doit être pris en compte dans l'évaluation du cas.
- Bien que n'étant pas obligatoire pour enregistrer un cas, il est toujours intéressant d'avoir **une confirmation médicale** des effets indésirables par un professionnel de santé.

Les informations sur le patient et sur les effets indésirables étant recensées, des informations sur les médicaments pris par le patient au moment ou avant l'apparition des effets indésirables sont nécessaires dans l'étude des interactions ou des effets indésirables connus pour **ces médicaments concomitants**. Il n'y a pas de nombre limite de médicament à pouvoir signaler

dans cette partie de l'E2B. Et pour chacun des médicaments, il y a plusieurs informations qu'il est possible d'ajouter :

- Des informations administratives pour identifier le médicament et le laboratoire.
- Des informations sur les conditions de prise du médicament : pour quelle indication ? A quel dosage ? Par quelle voie d'administration ? Ces informations peuvent renseigner sur la bonne utilisation ou non du produit.

Le dernier élément à pouvoir transmettre est **le narratif du cas**. Le narratif du cas est très important car il résume les différents éléments mentionnés dans la base de données. En plus de cela, il est à rédaction libre, il n'y a pas de champs à remplir. De fait, des éléments du cas qui ne peuvent pas être retranscrits dans les différents champs de la base de données, peuvent être mentionnés dans le narratif. Notamment, l'avis du rapporteur sur le cas. De plus, cela permet une meilleure compréhension du cas, en faisant des liens entre les différents champs énoncés dans la base de données. Le chargé de pharmacovigilance en charge du cas peut aussi décrire et justifier son analyse. En effet, dans cette partie du formulaire, **l'imputabilité du médicament** du laboratoire est analysée et **le caractère listé ou non** de l'effet indésirable dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament suspect est mentionné. Pour cela, même si le cas est peu documenté, le narratif est fortement recommandé.

De plus avec ce formulaire, il est possible de transmettre des copies des fichiers sources anonymisés, tel que le rapport d'appel téléphonique ou les mails sources. Cela permet aussi de se rendre compte si les délais réglementaires sont respectés, car la date de transmission du rapporteur au laboratoire est inscrite dans les documents sources. Pour ajouter une précision réglementaire, le laboratoire est dans l'obligation de conserver les documents sources, selon l'article 12 du règlement de 2012 (2). C'est-à-dire qu'il a à sa disposition tous les éléments pour analyser un cas ainsi que les moyens de contacter le rapporteur du cas. Si les autorités veulent plus d'informations qui ne seraient pas contenues dans le formulaire E2B, elles pourraient les réquisitionner, en dehors des informations confidentielles.

L'utilisation d'une base de données permet de mieux catégoriser les informations et donc de faciliter le travail de détection de signal. De fait, certaines bases de données permettent de remplir plus d'informations que celles proposées par le formulaire E2B, pour plus de praticité. Par exemple, le logiciel de base de données utilisé dans le cadre de cette thèse permet une classification des cas selon différentes catégories : cas d'une femme enceinte, cas sans effet indésirable, cas d'utilisation hors AMM, cas de mésusage, cas de surdosage, ...

Dans un contexte de détection de signal, l'utilisation de ces bases de données est primordiale. Réglementairement, à chaque rédaction du rapport de sécurité périodique du médicament (PSUR), le cumulatif des effets indésirables doit être renseigné dans la partie « *Data in summary tabulations* ». De même, dans le PSUR, il y a la section 15 « *overview of signals : new, ongoing or closed* ». Cette section permet de rassembler tous les signaux qui ont été détectés durant la période. Notamment, il est décrit dans les *Good pharmacovigilance Practices* (GVP) que pour le PSUR, un signal peut être qualitatif, c'est à dire qu'il peut provenir d'un seul cas individuel ou d'une série de cas, ou quantitatif c'est-à-dire qu'il peut être déduit à partir d'un score de disproportionnalité par exemple. Dès lors, il est nécessaire d'utiliser une base de données pour trouver ces signaux potentiels et elle est d'autant plus nécessaire quand il s'agit d'une série de cas (10).

2.2. EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS)

La détection de signaux par les laboratoires pharmaceutiques est incontournable dans le travail quotidien en pharmacovigilance, notamment après la mise sur le marché des médicaments. Cette vision portée par l'Europe a vu naître la mise à jour de la réglementation n°726/2004 sur la performance des activités de pharmacovigilance le 19 juin 2012 (N°520/2012). Dans l'article 18 de cette réglementation, il est expliqué les obligations des titulaires d'AMM en regard de la base de données Eudravigilance (2) :

- « Les titulaires d'AMM, les autorités compétentes nationales (NCA) et l'EMA assurent la surveillance continue de la base de données Eudravigilance à une fréquence proportionnelle au risque identifié, aux risques potentiels et à la nécessité d'obtenir des informations supplémentaires »
- « Lorsqu'un titulaire d'AMM détecte un nouveau signal lors de la surveillance de la base de données Eudravigilance, il le valide et en informe immédiatement l'EMA et les NCAs. »

Eudravigilance est une base de données, sous la responsabilité de l'EMA, qui centralise les cas anonymisés d'effets indésirables survenus dans l'Espace économique européen (EEE) ou dans d'autres pays pour tous les médicaments utilisés dans l'EEE, déclarés par les laboratoires (9). Cette base a été mise en service le 22 Novembre 2017. Eudravigilance est le système permettant de gérer et analyser les informations sur les réactions indésirables suspectes des médicaments qui ont été autorisés ou pour lesquels une étude clinique est en cours dans l'Union Européenne (EU). Tous les titulaires d'AMM de médicament ont accès à cette base.

Les données qui vont être traitées dans Eudravigilance sont des déclarations d'ICSR (*Individual Case Safety Report*) par les Autorités de Santé Nationales (NCA) ou les titulaires d'AMM. Ces ICSRs correspondent à l'apparition d'effets indésirables suite à la prise de médicaments chez un patient donné. A partir des différents ICSRs, une analyse qualitative de chaque cas sera effectuée ainsi qu'une analyse quantitative. Cet algorithme est appelé EVDAS.

Dans le rapport annuel d'Eudravigilance de 2019, il est décrit la phase pilote des rapports EVDAS. Cette phase pilote a commencé le 22 Février 2018, date à partir de laquelle les titulaires d'AMM des substances actives sélectionnées doivent surveiller leurs médicaments dans Eudravigilance et informer l'EMA ainsi que les Autorités de santé nationales (NCA) en cas de signaux validés associés. Cette phase pilote implique 288 substances actives et combinaisons. Basé sur l'article 57 du règlement n°726/2004, plus de 400 titulaires d'AMM ont été impactés par la phase pilote (11).

Après avoir considéré l'expérience acquise au cours de la première année du pilote, l'EMA et la Commission européenne ont convenu de prolonger l'exercice jusqu'à fin 2023 en vue de générer des données plus robustes (12). Cela signifie que d'ici là, seuls les titulaires d'AMM ayant une substance active sur la liste pilote devront continuer à effectuer la détection des signaux en utilisant Eudravigilance comme source de données. Tous les autres titulaires d'AMM auront également accès aux données d'Eudravigilance et pourront intégrer cette source de données dans leurs propres processus de gestion des signaux.

Dans la pratique, les laboratoires pourront aussi s'appuyer sur les *Good pharmacoVigilance Practices* (GVP), notamment le module IX sur la gestion des signaux, pour rédiger les rapports liés à EVDAS et pour justement prendre en compte un signal ou non. Les GVP sont des guidances réglementaires. Ce ne sont pas des lois à proprement dit mais elles ont une portée réglementaire car ce sont des guides expliquant ce que demandent les autorités en termes de pharmacovigilance.

Des rapports, exploitant les données d'EVDAS, vont alors intégrer la détection de signal. Le rapport EVDAS a pour objectif premier de détecter des signaux. Une fois détectés, la démarche à suivre de validation des signaux est celle des GVP module XI, présentée précédemment. Les GVP indiquent aussi la fréquence à laquelle doivent être rédigés les rapports EVDAS : une fréquence d'au plus tous les 6 mois.

Le choix des substances actives par l'EMA :

Dans l'annexe VI du rapport annuel 2020 d'Eudravigilance, il est expliqué comment est mis en place la phase pilote, précédemment citée, et l'évolution de celle-ci (13).

Cette phase pilote est supervisée par le groupe de travail SMART qui est une collaboration des différents états membres et de l'EMA, ayant pour objectif le renforcement et la simplification des processus de gestion des signaux au sein de l'Union Européenne. Ce groupe de travail est lié au PRAC, le comité de pharmacovigilance et évaluation du risque, qui est responsable de l'évaluation et la surveillance de la sécurité des médicaments pour les humains au sein de l'Union Européenne (13).

La liste des substances actives et combinaisons prises en compte dans la phase pilote correspond à la liste des produits pharmaceutiques sous surveillance renforcée datant du 25 octobre 2017 (révision n°49 de cette liste).

Cette liste originelle inclut (14) :

- Les médicaments contenant une nouvelle substance active qui n'est contenue dans aucun autre médicament autorisé dans l'Union Européenne au 1^{er} Janvier 2011.
- Les médicaments biologiques autorisés après le 1^{er} Janvier 2011, ceci s'applique à tous les médicaments biologiques dont les biosimilaires.
- Les médicaments pour lesquels le laboratoire titulaire d'AMM est requis de faire une étude de sécurité de post-autorisation.
- Les médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation conditionnelle ou autorisés dans des circonstances exceptionnelles et les médicaments autorisés avec des obligations spécifiques en matière d'enregistrement ou de surveillance des effets indésirables suspectés des médicaments.

L'actualisation de la liste originelle des médicaments sous surveillance renforcée ne modifie pas la liste des substances prises en compte dans la phase pilote.

Comment identifie-t-on un signal sur EVDAS ?

Tableau 2 - *electronic Reaction Monitoring Report* (eRMR) de AL1/AL2 du 1^{er} Novembre 2019 au 31 Octobre 2020

| Active Substance | SOC | HLGT | HLT | PT | IME | New EVPM | New EVPM | Total EVPM | Total EVPM | ROR (-) All | SDR All |
|------------------|--------------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------|-----|----------|----------|------------|------------|-------------|---------|
| AL1/AL2 | Blood and lymphatic system disorders | Anaemias nonhaemolytic and marrow depression | Anaemias NEC | Anaemia | | 0 | New EVPM | 1 | Total EVPM | 0,02 | No |
| AL1/AL2 | Nervous system disorders | Neurological disorders NEC | Disturbances in consciousness NEC | Loss of consciousness | IME | 1 | New EVPM | 17 | Total EVPM | 1,79 | Yes |
| AL1/AL2 | Blood and lymphatic system disorders | Haematological disorders NEC | Haematological disorders | Methaemoglobinaemia | | 10 | New EVPM | 109 | Total EVPM | 103,25 | No |

Ci-dessus (Tableau 2), une représentation de l'eRMR, *electronic Reaction Monitoring Report*, d'une association d'anesthésiques locaux (AL) sur la période choisie, du 1^{er} Novembre 2019 au 31 Octobre 2020. Pour une meilleure mise en forme, les colonnes détaillant la répartition des cas dans les différents continents ou selon les populations spéciales ont été tronquées car elles ne sont pas utilisées lors de la détection de signaux.

Les signaux sont répartis en « *Preferred Term* » (PT), c'est-à-dire en codage préférentiel selon le dictionnaire MedDRA. Pour chaque PT, pour une substance active donnée, un nombre d'ICSR (*Individual Case Safety Report*) rapportés lui est associé. Ce dernier étant signifié dans le tableau par les colonnes EVPM (*EudraVigilance Post-autorisation Module*).

Pour chacun de ces PT, la base effectuera une analyse de disproportionnalité. Le principe est de comparer la fréquence des cas rapportés pour le médicament avec le PT spécifique à la fréquence de ce même PT rapporté pour l'ensemble des autres médicaments de la base. Ce calcul se fait sur la base d'un odds ratio (ROR) (15) :

$$ROR = \frac{ICSRs \text{ pour le PT spécifique et pour le médicament à analyser}}{ICSRs \text{ pour l'ensemble des PTs pour le médicament à analyser}} / \frac{ICSRs \text{ pour le PT spécifique et pour l'ensemble des médicaments de la base}}{ICSRs \text{ pour l'ensemble des PTs pour l'ensemble des médicaments de la base}}$$

Le signal de disproportionnalité (SDR) qui en résulte sera alors considéré comme positif si:

- le ROR est supérieur à 1 et le nombre de cas supérieur à 3
- le nombre de cas est supérieur à 5 et que l'effet indésirable est dans la liste des potentiels événements médicaux importants, liste IME.

De plus, l'eRMR donne un lien hypertexte vers l'accès direct aux listages des lignes en cliquant sur New EVPM ou Total EVPM dans la ligne correspondante (Tableau 2).

Dans le cadre d'un rapport EVDAS, tous les PTs avec un SDR positif seront sélectionnés. Mais il est possible par exemple, de sélectionner des PTs avec un ROR supérieur à 1 mais qui n'est pas SDR positif pour diminuer la quantité de faux-négatif.

A partir de cette sélection, il y aura trois étapes principales à suivre :

- Détermination du caractère listé
- Recherche de doublons
- Imputabilité

Détermination du caractère listé :

Afin de déterminer si l'effet est listé ou non, il faut consulter le Résumé des Caractéristiques du Produits du médicament de référence, en vigueur sur la période considérée, accessible sur la base de données publique des médicaments de l'ANSM, pour voir si l'effet apparaît dans la section 4.8 « Effets indésirables » (16).

A partir de ces informations, la méthode à suivre est décrite par le logigramme suivant (Figure 2) :

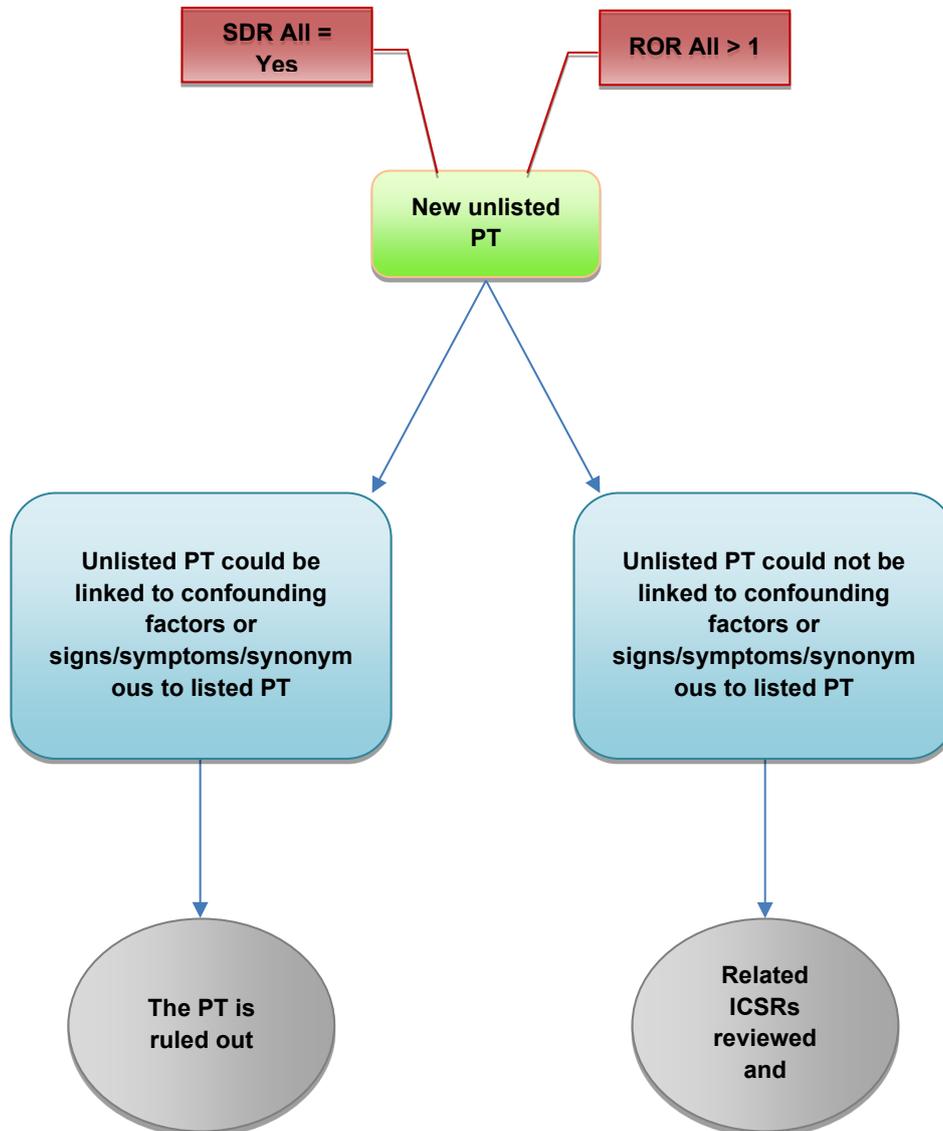


Figure 2 - Logigramme de décision concernant le signal d'un *Preferred Term* (PT) lors d'un premier rapport EVDAS

Il est à noter que l'ensemble des figures et tableaux contenus dans un rapport EVDAS sont en anglais car ils ont pour vocation à être transmis à l'EMA qui utilise l'anglais comme langue officielle.

Si un effet non listé apparaît, mais qu'il peut être expliqué par des facteurs confondants, c'est à dire des facteurs de risques non liés au médicament, ou des symptômes listés alors le PT n'est pas pris en compte. Si non, une revue des cas et une évaluation devra être effectuée

concernant le PT. Suite à la revue des PTs, selon le logigramme, un tableau résumera les analyses réalisées par le titulaire d'AMM (Tableau 3).

Tableau 3 - Tableau de sélection des *Preferred Terms* (PT) selon EVDAS pour le Semestre 1 de AL1/AL2

| Active Substance | PT | COMMENT | IME/DME | New EVPM | Tot EVPM |
|------------------|-----------------------|--|---------|----------|----------|
| AL1/AL2 | Loss of consciousness | Listed. | IME | 1 | 17 |
| AL1/AL2 | Syncope | Unlisted but could be a result of anaphylactic shock, which is known and mentioned in AL1/AL2 Label Generic 5 %, pansement adhésif cutané RSI dated: JAN-2020. | IME | 2 | 16 |
| AL1/AL2 | Seizure | Listed in context of overdose. | IME | 1 | 20 |
| AL1/AL2 | Angioedema | Unlisted but could be a result of hypersensitivity reaction, which is already mentioned in AL1/AL2 Label Generic 5 %, pansement adhésif cutané RSI dated JAN-2020. | IME | 0 | 13 |
| AL1/AL2 | Circulatory collapse | Unlisted but could be a result of anaphylactic shock, which is known and mentioned in AL1/AL2 Label Generic 5 %, pansement adhésif cutané RSI dated JAN-2020. | IME | 1 | 7 |

En conclusion, seuls les PT non listés, sans justification, seront considérés comme des signaux potentiels à traiter. Dans l'exemple ci-dessus du tableau 3, il n'y a pas eu de signaux à traiter.

Recherche de doublons

Pour chaque PT, l'eRMR donne accès à un listage des lignes de cas comme présenté dans le Tableau 4. Dans l'exemple, une seule ligne est présentée. De plus, certaines colonnes qui ne sont pas utilisées pour la recherche de doublon ou pour l'analyse des cas ont été supprimées. Dans cette base, il est possible qu'un même cas soit listé plusieurs fois, d'où l'intérêt de la recherche de doublon une fois la liste récupérée.

Tableau 4 - Listage des lignes pour le *Preferred Term* (PT) « syncope » pour AL1/AL2 à la date du 03-DEC-2020

| EU Local Number | Worldwide Unique Case Identification | EV Gateway Receipt Date | Primary Source Qualification | Patient Age Group | Patient Sex | Reaction List PT (Duration – Outcome - Seriousness Criteria) | Suspect/interacting Drug List (Drug Char - Indication PT - Action taken - [Duration - Dose - Route]) | Concomitant/Not Administered Drug List (Drug Char - Indication PT - Action taken - [Duration - Dose - Route]) | ICSR Form |
|-------------------|--------------------------------------|-------------------------|---|-------------------|-------------|--|--|---|----------------------|
| EU-EC-10006059186 | NO-NOMAADVRE-PASRAPP-2020-0006922 | 25/05/2020 | Non Healthcare professional (Consumer or other Non-Health Professional) | 3-11 Years | Female | Syncope (n/a - Recovered/Resolved -) | [al1, al2] (S - Ear piercing - Drug withdrawn - [n/a - .5mg - n/a]) | Not reported | ICSR |

Imputabilité

Il est important dans l'analyse d'un signal, de déterminer l'imputabilité, c'est-à-dire de pouvoir déterminer le niveau de mise en cause du médicament dans l'évènement indésirable. Si l'imputabilité est forte, alors l'évènement indésirable devient un effet indésirable probablement

due au médicament, et le signal pourra alors être validé. Quand un signal est validé, la phase de confirmation est enclenchée, en analysant d'autres sources comme détaillé précédemment dans la partie I.1. Cependant, même si le cas a une forte imputabilité à lui seul, il ne sera pas forcément confirmé par manque de données additionnelles ou si les données fournies ne sont pas fiables, par exemple. L'imputabilité ne suffit pas à l'analyse d'un signal de pharmacovigilance.

Il existe différentes méthodes d'imputabilité. Les plus courantes sont basées sur des arbres décisionnels utilisés par une personne qualifiée, tel que la méthode Bégaud, la méthode de du WHO ou encore l'algorithme de Naranjo (17).

En France, la méthode française d'imputabilité, aussi nommée la méthode Bégaud (Tableau 5) est encore très utilisée notamment dans les CRPV et à l'ANSM. Cette méthode repose sur l'évaluation de 8 critères répartis en 3 groupes (chronologiques, sémiologique, bibliographique). Sept critères permettent d'établir un score chronologique (C) et un score sémiologique (S), qui combiné, aboutissent à un score d'imputabilité intrinsèque (I). Le huitième critère est le critère bibliographique (B) qui établit donc l'imputabilité extrinsèque (E). Ce dernier critère ne sera pris en compte que si le signal est validé et permettra alors la confirmation du signal. Il n'est pas décrit dans le Tableau 5. Cette méthode a été réactualisée à plusieurs reprises, la dernière version en cours étant celle de 2011 (17).

Tableau 5 - Table de décision combinant les critères chronologiques (C) dans la méthode française d'imputabilité réactualisée de 2011 (17)

| Administration du médicament | Délai d'apparition de l'effet | | | | | | Incompatible | | |
|---|---|------|------|---|------|------|--|------|------|
| | Suggestif ^a | | | Compatible (<i>ni suggestif, ni incompatible</i>) | | | | | |
| Évolution de l'effet | Ré-administration du médicament (R) | | | | | | | | |
| | R(+) | R(0) | R(-) | R(+) | R(0) | R(-) | | | |
| « Suggestive » Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament), ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant | C3 | C3 | C1 | C3 | C2 | C1 | C0 | | |
| « Non concluante » Lésions irréversibles ou décès Évolution inconnue Recul insuffisant après l'arrêt du médicament Persistence de l'effet et médicament non arrêté Persistence de l'effet après administration unique | C3 | C2 | C1 | C3 | C1 | C1 | C0 | | |
| « Non suggestive » Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant Régression complète malgré la poursuite du médicament | C1 | C1 | C1 | C1 | C1 | C1 | C0 | | |
| Sémiologie clinique ou paraclinique | Évocatrice ^b du rôle de ce médicament et facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament | | | Évocatrice ^b du rôle de ce médicament ou facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament | | | Ni sémiologie évocatrice ^b du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé | | |
| Autre cause non médicamenteuse | Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique | | | | | | | | |
| | L(+) | L(0) | L(-) | L(+) | L(0) | L(-) | L(+) | L(0) | L(-) |
| Absente après bilan approprié | S3 | S3 | S2 | S3 | S3 | S1 | S3 | S2 | S1 |
| Non recherchée (ou bilan incomplet) | S3 | S3 | S1 | S3 | S2 | S1 | S3 | S1 | S1 |
| Présente | S2 | S2 | S1 | S2 | S1 | S1 | S1 | S1 | S0 |

^a Évocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés.

| Combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) | Score d'imputabilité intrinsèque (I) |
|--|--------------------------------------|
| C0 ou S0 | 10 |
| C1S1 | 11 |
| C1S2 | 12 |
| C2S1 | |
| C2S2 | 13 |
| C1S3 | 14 |
| C3S1 | |
| C2S3 | 15 |
| C3S2 | |
| C3S3 | 16 |

La méthode qui a été mise en place par l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO) (Tableau 6) se présente sous la forme d'une liste de critères d'évaluation. Ces critères sont centrés sur l'aspect clinique et pharmacologique du cas, pour chacun des niveaux d'imputabilité que la méthode cite (certain, probable, possible, douteux, non classifié, non classifiable). Cette méthode possède beaucoup moins de critères : elle laisse plus de place au jugement de l'expert en charge du cas et cela lui permet d'être utilisée quelque soit le type de cas (18).

Tableau 6 - Catégories d'imputabilité de la méthode du WHO-UMPC

| <i>Causality term</i> | <i>Assessment criteria*</i> |
|--------------------------------------|---|
| Certain | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake • Cannot be explained by disease or other drugs • Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) • Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) • Rechallenge satisfactory, if necessary |
| Probable / Likely | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Unlikely to be attributed to disease or other drugs • Response to withdrawal clinically reasonable • Rechallenge not required |
| Possible | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Could also be explained by disease or other drugs • Information on drug withdrawal may be lacking or unclear |
| Unlikely | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanations |
| Conditional / Unclassified | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality • More data for proper assessment needed, or • Additional data under examination |
| Unassessable / Unclassifiable | <ul style="list-style-type: none"> • Report suggesting an adverse reaction • Cannot be judged because information is insufficient or contradictory • Data cannot be supplemented or verified |

* All points should be reasonably complied with

L'algorithme de Naranjo, quant à lui, correspond à une série de 10 questions avec des réponses « OUI » ; « NON » ; « Ne sait pas » sur lesquelles des points vont être attribués. En fonction du score total de point, cet algorithme permet de déterminer le niveau d'imputabilité. Cependant, certaines de ces questions sont rarement applicables, ou trop restrictives, telle que « l'analyse dans le fluide corporel en concentration toxique », et pourtant l'imputabilité peut être forte.

Tableau 7 - L'algorithme de Naranjo (19)

| Questions | Oui | Non | Inconnu ou non testé | Scoring |
|--|------------|------------|-----------------------------|--|
| 1. Y a-t-il déjà eu des rapports concluants sur cette réaction ? | +1 | 0 | 0 | ≥ 9 = EI certain 5-8 = EI probable 1-4 = EI possible 0 = EI douteux |
| 2. Les événements indésirables sont-ils apparus après l'administration du médicament suspecté? | +2 | -1 | 0 | |
| 3. La réaction négative s'est-elle améliorée après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antidote spécifique ? | +1 | 0 | 0 | |
| 4. La réaction négative est-elle réapparue lorsque le médicament a été administré de nouveau ? | +2 | -1 | 0 | |
| 5. Y a-t-il d'autres causes qui pourraient avoir provoqué la réaction? | -1 | +2 | 0 | |
| 6. La réaction est-elle réapparue après l'administration d'un placebo ? | -1 | +1 | 0 | |
| 7. Le médicament a-t-il été détecté dans un fluide corporel à une concentration toxique? | +1 | 0 | 0 | |
| 8. La réaction s'est-elle aggravée en augmentant la dose, et améliorée en diminuant la dose ? | +1 | 0 | 0 | |
| 9. Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition? | +1 | 0 | 0 | |
| 10. L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives ? | +1 | 0 | 0 | |

Dans les GVP, il n'y a pas d'instruction sur l'utilisation préférentielle d'une méthode ou d'une autre. Elle est au libre choix du titulaire d'AMM. Cependant, utiliser une méthode d'imputabilité quelque soit son type est nécessaire pour une bonne analyse du signal (20).

2.3. Veille bibliographique

Tout comme pour la base de données interne, la veille bibliographique est aussi une obligation réglementaire. En effet, dans l'article 28 du règlement EU 520/2012, dans le contenu d'un rapport de sécurité de cas individuel, il est écrit qu'il faut renseigner les effets indésirables signalés dans la littérature médicale mondiale (21).

En pratique cela signifie qu'il faut regarder régulièrement la littérature pour voir s'il y a présence ou non d'évènement indésirables avec les médicaments du laboratoire.

Dans les GVP, module VI, une section explique comment gérer les rapports venant de la littérature dans le cadre d'un ICSR (19)(20). Il est décrit que les titulaires d'AMM sont tenus de s'informer sur les possibles publications à travers une revue systématique de la littérature médicale à l'aide de bases de données de références à une fréquence d'au moins une fois par semaine. De plus, le titulaire d'AMM doit s'assurer qu'une surveillance scientifique et médicale des publications dans les journaux locaux est réalisée dans les pays, où il possède des AMM.

Il y a cependant des critères d'exclusion concernant certains articles. Par exemple, il n'est pas nécessaire de faire un ICSR pour les cas dans des pays où le laboratoire est titulaire d'AMM

mais où il n'a jamais commercialisé le produit. De fait, il est évident que l'effet indésirable ne concernera pas le produit du laboratoire.

Il n'est pas non plus recommandé de présenter des résultats d'études de post-autorisation, de méta-analyses ou de résumé de littérature. En effet, les études ont un système de pharmacovigilance qui leur sont propres. Dans le cas où l'étude présente des problèmes de sécurité avec le médicament alors le laboratoire en sera informé par des sources plus réglementaires que par la veille bibliographique. Cela permet d'éviter les doublons dans la base de données interne ou dans Eudragilance. Cela évite donc de fausser la balance bénéfico-risque du médicament. Les résumés de littérature ne doivent pas non plus être sélectionnés pour éviter les doublons. Effectivement, si la veille bibliographique est bien effectuée alors les articles présents dans le résumé auront déjà été sélectionnés au moment de leurs sorties respectives.

Dans certains cas, l'EMA surveille elle-même la littérature scientifique. De fait, si l'article avec un possible effet indésirable fait mention d'une analyse à partir d'une base de données d'autorité de santé de l'union européenne alors il n'est pas nécessaire de créer un ICSR. L'EMA aura probablement déjà intégré cet ICSR à sa propre base et aura déjà transmis au laboratoire le cas. En effet, l'EMA est responsable de la veille bibliographique d'un certain nombre de substances parmi une littérature médicale indexée. De cette façon, l'EMA aide à identifier des réactions d'effet indésirable pour les médicaments autorisés dans l'EU. L'objectif de ce service permet de limiter la multiplication d'effort par différents titulaires d'AMM pour la même substance active. Cela évite aussi que le même rapport soit intégré dans la base de données par les différents titulaires d'AMM. Cette activité de l'EMA permettrait une augmentation de la qualité et de la cohérence des données et donc, par extension, l'amélioration de la surveillance de la sécurité des médicaments. Ce service s'appelle *Medical Literature monitoring* (MLM) et est entièrement opérationnel depuis Septembre 2015. Il répond à l'application de l'article 27 du règlement EU n°726/2004 (22).

De plus, la littérature médicale mondiale a une section dans la rédaction d'un PSUR, la section 11 (10).

Dans cette section, il est spécifié qu'il doit être mis en évidence toutes les publications qui présenteraient des événements nouveaux et significatifs. Il est aussi précisé que la recherche pour ces publications doit être plus large que la recherche pour les effets indésirables. En effet, dans cette section du PSUR, il est à considérer les études qui rapportent des effets indésirables avec d'autres produits que celui du laboratoire contenant la même substance active et, si cela est pertinent, des informations sur d'autres substances actives de la même classe thérapeutique que la substance active évaluée dans le PSUR.

D'autant plus que dans cette section, il faut aussi considérer des situations spéciales d'information sur la sécurité du médicament :

- Les aboutissements d'une grossesse sans effets indésirables ;
- L'utilisation dans la population pédiatrique ;
- L'utilisation dans le cadre d'accès compassionnel, avec l'indication mentionnée. L'accès compassionnel permet l'accès à des médicaments pour lesquels les industriels n'envisagent pas de démarches en vue d'une AMM en France alors qu'ils répondent à un besoin thérapeutique (23).

- Le manque d'efficacité ;
- Les surdosages asymptomatiques, abus et mésusages ;
- Les erreurs médicamenteuses où aucun effet indésirable n'est survenu ;
- Des résultats de sécurité importants non cliniques.

Il existe plusieurs bases de données de référence où il est possible de trouver des articles médicaux :

- Pubmed est une bibliothèque en ligne, développée et entretenue par le NCBI (Centre national américain pour l'information sur les biotechnologies), qui comprend des abstracts de la littérature biomédicale provenant de MEDLINE, de journaux de science de la vie, et de livres en ligne. MEDLINE est la base de données de bibliographie qui contient le plus de références d'articles de journaux en science de la vie avec une attention particulière sur la biomédecine (24).
- Embase est une base de données d'Elsevier qui contient notamment les articles d'Excerpta Medica, un éditeur d'articles, qui ne peuvent être visible sur PubMed. C'est une source de bibliographie supplémentaire recommandée par les GVP (25).
- Scopus, du même éditeur Elsevier, est une grande bibliothèque d'abstracts et de citations qui ont été vérifiés par des groupes d'expert (26).
- Google Scholar est un service de Google permettant la recherche d'articles et de publications scientifiques. Lancé fin 2004, il inventorie des articles approuvés ou non par des comités de lecture, des thèses de type universitaire, des citations ou encore des livres scientifiques (27).

En plus de ces bases de données, pour réaliser la veille bibliographique locale (à l'échelle d'un pays), il doit être pris en considération certains magazines médicaux, majoritairement locaux, qui ne seraient pas indexés dans les différentes bases de données de références. Cela peut aussi bien être des revues médicales généralistes tel que « Prescrire » ou « Le quotidien du médecin » que des revues spécialisées tel que « la lettre au cardiologue » ou « Courrier des addictions ».

2.4. Veille réglementaire

Les médicaments sont soumis à une forte réglementation qui est en constante évolution, notamment sur l'activité de pharmacovigilance. Il est donc nécessaire de faire une veille réglementaire. En effet, les autorités de santé vont, elles aussi, réaliser un travail de pharmacovigilance, comme le précise le règlement EU 726-2004. La NCA pourra prendre des mesures provisoires d'urgence y compris l'introduction de modifications de l'AMM à tout moment, et la réévaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament (2).

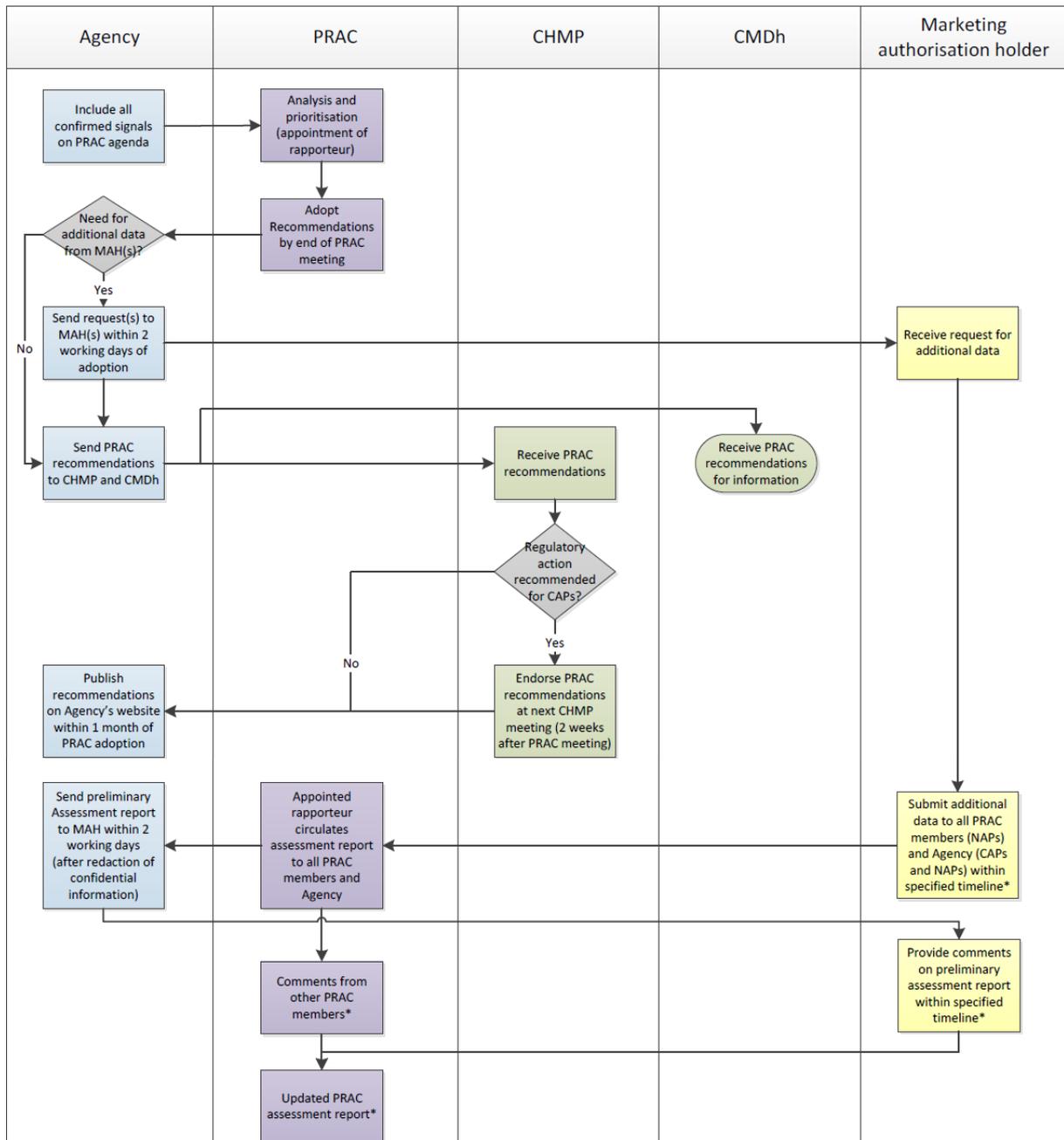
En France, l'ANSM est cette autorité et est chargée de réaliser la pharmacovigilance. Il est donc important de s'informer des actions de pharmacovigilance qu'elle réalise. Il est possible de s'abonner à une newsletter hebdomadaire sur toutes les informations de sécurité de l'ANSM ou à une veille personnalisée quotidienne avec uniquement les informations qui concernent le laboratoire (28).

En plus de l'autorité de santé nationale, le règlement précise que « Il est également nécessaire de prendre des mesures pour assurer la surveillance des médicaments autorisés par la communauté, et en particulier la surveillance intensive des effets indésirables [...]. » Cela veut donc dire que l'Union Européenne, par l'intermédiaire de l'EMA, réalise des activités de pharmacovigilance. Le PRAC assure cette fonction.

Ce comité est composé de différents experts dans la sécurité des médicaments, des différentes autorités de santé des états membres, des scientifiques experts, des représentants de patients et des représentants de professionnels de santé nommés par la commission Européenne (29).

Le PRAC évalue donc les signaux provenant d'Eudravigilance et peut faire des recommandations d'action réglementaire (29).

Comme détaillé dans les GVP module XI, les recommandations du PRAC sont adoptées après priorisation et discussion durant l'évaluation du signal. La priorisation par le PRAC est réalisée en fonction des informations que le rapporteur (le titulaire d'AMM ou l'état membre) aura transmises notamment concernant la gravité, la fréquence de survenue, l'atteinte de population vulnérable, les conséquences d'un arrêt du traitement ou l'existence d'autres options thérapeutiques pour la maladie. De cette façon, le PRAC peut réaliser des analyses de signaux en urgence pour des effets indésirables probablement graves et de forte incidence par exemple. Pour des évaluations de signaux qui mènent à des recommandations du PRAC, il peut y avoir différentes étapes, notamment si des données supplémentaires sont requises auprès du rapporteur. Dans le cadre de variation, c'est-à-dire de modification des informations du produit tel que la notice ou le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), le PRAC doit soumettre sa recommandation soit au comité pour les produits médicaux pour utilisation humaine (CHMP) quand il s'agit de médicaments à procédure centralisée soit au groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées humaines (CMDh) quand il s'agit, comme son nom l'indique, de procédures décentralisées. De fait, ces deux comités préviennent les états membres qui eux doivent prendre les mesures appropriées au niveau national. Tout ceci est décrit dans la Figure 3 ci-dessous.



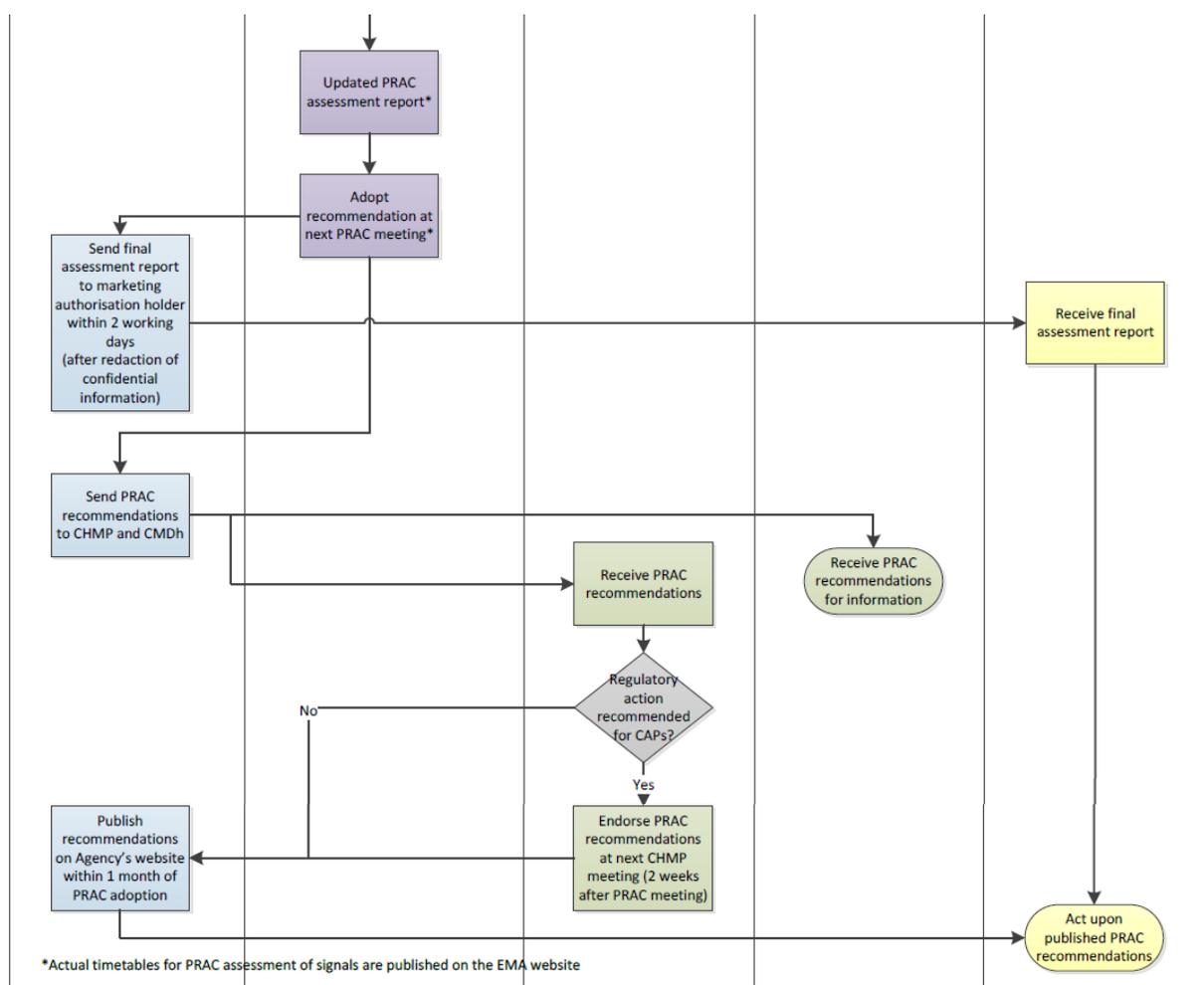


Figure 3 - Procédure pour l'analyse, la priorisation et l'évaluation des signaux par le comité de pharmacovigilance et d'évaluation du risque (PRAC) (5)

Les recommandations peuvent inclure différentes conclusions :

- Le titulaire d'AMM doit fournir des données additionnelles pour l'évaluation dans le cadre de la procédure des signaux.
- Le titulaire d'AMM doit fournir une revue de données additionnelles dans le PSUR suivant.
- Le titulaire d'AMM doit mettre à jour les informations de son produit.
- Le titulaire d'AMM doit soumettre un plan de gestion des risques sur son médicament ou une mise à jour d'un plan déjà existant.
- Le titulaire d'AMM doit ajouter des mesures additionnelles de minimisation des risques.
- Le titulaire d'AMM devrait sponsoriser une étude post-autorisation.
- Une suspension du médicament selon l'article 20 du règlement EU n°726/2004.
- L'EMA ou l'état membre doit collecter de plus amples informations.
- Des groupes d'experts de l'EMA devraient être consultés.

- Une inspection doit être réalisée pour vérifier si le titulaire d'AMM respecte les exigences de pharmacovigilance.
- Aucune action requise autre que la pharmacovigilance de routine

Tout comme l'ANSM, l'EMA publie sur son site internet les actions réglementaires recommandées par le PRAC (5). Il est donc important de régulièrement regarder l'actualité du PRAC.

De plus dans un contexte de détection de signal, il est intéressant de savoir, en tant que titulaire d'AMM, ce que les autorités de santé des autres pays recommandent sur ses substances actives. En effet, certaines substances peuvent être utilisées en plus grande quantité dans certains pays par rapport à la France, et donc montrer des effets indésirables qui seraient rares, non détectables ou non déclarés dans la population utilisant le produit en France. Il y aurait une possibilité que cet effet indésirable apparaisse plus tard en France.

Evidemment les données de pharmacovigilance des autres pays ne sont pas forcément accessibles. De plus, les systèmes de pharmacovigilance peuvent être très différents d'un pays à un autre. Cependant, certains pays ont des données accessibles de pharmacovigilance tout comme l'EMA dans l'Union Européenne. Par exemple, le Royaume-Uni avec la MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*), les Etats-Unis d'Amérique avec la FDA (*Food and Drug Administration*) et le Japon avec la PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*).

Certaines entreprises se sont même spécialisées dans la veille réglementaire tel que le « *Safety Observer* » qui publie un mensuel avec l'ensemble des nouveautés réglementaires de l'EMA, du MHRA et de la FDA. Ce genre d'offre permet d'observer des réglementations qui pourraient toucher le médicament du laboratoire mais qui ne sont pas forcément demandées par le PRAC ou par l'ANSM. Par exemple, l'EMA peut faire des ajustements législatifs ou des ajustements sur la réglementation de certains types de produits en termes de signaux, il est donc intéressant d'avoir les informations que fournissent ce type de revue.

3. Phase pilote de la méthode de détection des signaux à partir du profil de risque d'un médicament : exemple d'un laboratoire

Pendant, un an dans le cadre de cette thèse, un suivi de la détection de signal au sein d'un laboratoire pharmaceutique a été réalisé. Ce laboratoire titulaire d'AMM et exploitant a notamment décidé de mettre en place les nouveaux rapports EVDAS.

Les données de 3 années de « *Signal detection Plan* », intégrant EVDAS, ont été utilisées (2019 ; 2020 ; 2021)

3.1. Détermination du profil de risque du médicament

3.1.1. Présentation du scoring de priorisation

Pour préparer l'ajout de la détection de signaux avec EVDAS à la fin de la phase pilote en 2022, le service de pharmacovigilance d'un laboratoire pharmaceutique a intégré, en routine, les rapports EVDAS dans la détection de signal. De plus, ce laboratoire a aussi intégré EVDAS en tant que source de données pour l'évaluation d'un signal dans un contexte de confirmation d'un signal.

Un plan annuel de détection de signal (« *Signal detection Plan* ») a alors été mis en place dont les objectifs principaux sont :

- De cibler les substances actives qui suggèrent un risque d'impact important chez les patients ou sur la santé publique tel que la sévérité, l'exposition aux patients, ...
- De prioriser selon un planning la fréquence des rapports de détection de signaux périodiques (PSDF) tel que le rapport EVDAS ou le PSDF lié au PSUR.

L'ajout des rapports EVDAS dans le « *Signal detection Plan* » permet d'entraîner l'équipe de pharmacovigilance à la réalisation de ce type de rapport. Mais, cela permet aussi d'organiser la répartition de la charge de travail supplémentaire avant l'obligation réglementaire de l'utilisation d'EVDAS.

La mise à jour de ce plan est effectuée tous les ans afin de réévaluer et confirmer les substances actives prioritaires, nécessitant une surveillance renforcée. Cette mise à jour est donc plus fréquente que celle définie pour le PSUR.

Pour cela, le système de scoring présenté ci-dessous (Tableau 8) sera utilisé. Le scoring est une technique qui permet d'affecter un score à un concept. Le score obtenu correspondant à une probabilité de risque permet de prioriser la fréquence de détection de signal pour les médicaments.

Tableau 8 - Scoring du *Signal Detection Plan*

| Type de produit (Product type) | |
|---|----|
| Générique | 2 |
| Médicament de référence | 10 |
| Evolution du nombre de cas (Evolution of the number of cases) | |
| <i>par rapport à l'année précédente</i> | |
| Pas de cas | 0 |
| Stagne (0-5) | 5 |
| Progression (+5) | 10 |
| Nombre de signaux confirmés (N <> N-1) | |
| Pas de signal confirmé | 0 |
| > 1 signal confirmé | 5 |
| Profil de sécurité (nécessitant des mesures additionnelles de réduction des risques (MARRs)) | |
| Avec outils de minimisation des risques | 10 |
| Sans outils de minimisation des risques ou Questionnaire additionnel | 0 |
| Existence d'une enquête ou d'un suivi national | |
| Avec | 10 |
| Sans | 0 |
| Échéance du prochain PSUR | |
| < 3 ans | 2 |
| Entre 3 et 5 ans | 5 |
| > 5 ans | 10 |
| Note du Responsable de Pharmacovigilance (RPV) | |
| Note attribuée par le RPV sur la détection du signal par rapport au produit | |
| | |
| Détection de signal à réaliser de façon prioritaire pour les produits avec un score supérieur à 35 | |

Une présentation de chacun des facteurs dans le scoring est détaillée dans la partie suivante.

3.1.2. Les différents facteurs

3.1.2.1. Type de produit

Tout d'abord, il a été choisi de mettre un score sur le statut générique ou non du médicament. En effet, lorsqu'une variation sur un produit de référence autorisé par la communauté européenne est réalisée, le titulaire d'AMM du générique est prévenu de cette variation et doit l'ajouter au RCP de son produit générique avec les mots exacts de cette variation dans les 2 mois qui suivent. Une harmonisation administrative entre les différents médicaments génériques et le médicament de référence est réalisée par le secrétariat de l'EMA (30). Métaphoriquement, le produit de référence joue le rôle de chef d'orchestre pour ses produits génériques. Cela veut dire que le titulaire d'AMM du médicament de référence a une plus grande responsabilité en termes de surveillance des signaux mais que la responsabilité des titulaires d'AMM des médicaments génériques n'est pas nulle.

De plus, un médicament générique est souvent un médicament mature avec un usage bien établi et peu d'activité de vigilances car la plupart des effets sont connus. De même, un

médicament qui aurait fait l'objet d'un retrait d'autorisation pour des raisons de sécurité ne peut pas devenir un générique.

En routine de détection de signal, plusieurs laboratoires ont la possibilité de se rassembler pour, par exemple, faire la veille bibliographique de la substance active de leurs médicaments génériques respectifs.

Dans le scoring, le laboratoire a donc choisi de valoriser les médicaments de référence en mettant un score de 10 par rapport aux génériques, leur mettant un score de 2.

3.1.2.2. Evolution du nombre de cas

La plupart des substances actives du laboratoire ont peu d'activité concernant le nombre de cas car ce sont des substances actives matures avec seulement une dizaine de cas par an. Une molécule fait exception, de part sa nature addictive et donc son utilisation abusive, elle génère beaucoup d'activité de vigilance. De fait, lorsqu'il y a une progression de plusieurs cas d'une année à une autre, cela veut dire qu'il y a plus d'activité sur la substance active et qu'il peut être nécessaire de renforcer la surveillance. Ce renforcement peut s'effectuer par l'ajout, en routine, des rapports EVDAS périodiques dans les outils de détection de signaux.

Pour graduer le score, il a donc été décidé de mettre

- Un score de 0, s'il n'y a pas eu de nouveau cas sur l'année précédente (année n-1), par rapport à l'année d'il y a 2 an (année n-2).
- Un score de 5, s'il y a eu entre 1 et 5 nouveaux cas sur l'année précédente, c'est-à-dire qu'il y a eu une stagnation dans le nombre de cas.
- Un score de 10, s'il y a eu plus de 5 nouveaux cas sur l'année précédente.

L'évolution du nombre de cas se fait sur l'année n-1 par rapport à l'année de réévaluation du « *Signal detection plan* ». L'année n-1 est une année complète et révolue ce qui permet d'avoir une mesure constante d'une année à l'autre et cette unité de mesure est assez large pour identifier un minimum de cas. De plus, usuellement la réévaluation du « *Signal detection plan* » se fait en début d'année. Il n'y a seulement que quelques mois qui sont passés, et possiblement des cas qui sont encore en cours de traitement.

3.1.2.3. Nombre de signaux confirmés

Si un médicament présente, dans l'année précédente, un signal validé-confirmé, cela signifie que les risques ont augmenté par rapport à d'autres médicaments. Il est donc nécessaire d'accroître la surveillance dans le cas où le médicament montrerait par la suite un nouveau signal. Dans cette optique, le laboratoire donne un score de 0 aux substances actives qui n'ont pas développé de signaux et 5 aux substances actives qui en ont développés.

Les substances actives, qui ont eu un signal validé, sont des substances actives pour lesquelles des rapports d'analyses ont été réalisés. Ces rapports sont instaurés, par exemple, lorsqu'un effet indésirable, inattendu pour un médicament, est détecté en tant que nouveau signal potentiel. Ils permettent la documentation de l'évaluation de ce signal jusqu'à sa confirmation, ou non, selon la méthode des GVP décrite précédemment. La source de ce signal peut être variable. Cependant une fois le signal validé, toutes les sources disponibles sont explorées, pour faire son évaluation.

Dans un objectif de suivi, les signaux détectés sont rassemblés dans un tableau de suivi présenté ci-dessous (Tableau 9). Ce tableau est un outil de travail qui sert pour l'exercice

précédemment présenté, le « *Signal Detection Plan* », mais aussi par exemple pour la rédaction de rapports périodiques de sécurité (PSUR).

Tableau 9 - Extrait du « *Signal Track Table* » du laboratoire pharmaceutique : Exemple pour une molécule X en 2019-2020

| Active substances | Signal | Source of the signal | Date when signal was suspected | Signal validated (YES/NO) | Signal confirmed or refuted | Signal leading to a safety variation (YES/NO) |
|-------------------|---|--|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---|
| X | Drug interaction between X and antiretrovirals | Weekly literature review | sept-19 | NO | NA | NA |
| X | Drug interaction between X and direct-acting antivirals | Weekly literature review | oct-19 | NO | NA | NA |
| X | Drug interaction between X and trabectedin | Weekly literature review | oct-19 | YES | Refuted | NO |
| X | Drug-drug interaction X-naloxegol | Signal detection meeting and a medical enquiry | 05-nov-20 | YES | Confirmed | YES |

3.1.2.4. Profil de sécurité

Les signaux identifiés ont pour vocation de détecter les nouveaux risques. Cependant, certains risques sont déjà connus pour des médicaments. Des mesures de minimisation sont alors mis en place pour encadrer les risques associés à ces médicaments, par des mesures de routine, via les Résumés des Caractéristiques des Produits/notice, ou parfois aussi par la mise en place de mesures additionnelles de réduction des risques (MARRs). Selon le module XVI des GVP, ces MARRs peuvent prendre différentes formes (31) :

- Des programmes éducationnels avec, par exemple des brochures aux patients et aux médecins
- Des programmes de contrôles d'accès, par exemple avec l'ajout dans la liste des stupéfiants
- D'autres mesures

Ces MARRs sont inscrites dans les plans de gestion de risque (PGR) des substances actives. Le PGR est un document dynamique qui doit être mis à jour tout au long du cycle de vie d'un médicament. Il contient les ajouts de problèmes de sécurité, nommés « *Safety concerns* ». Il possède aussi le profil de sécurité du médicament entièrement caractérisé, ainsi que les suppressions et les reclassifications des « *Safety concerns* » (32).

De fait, dans ce laboratoire, pour suivre les MARRs par médicaments, un tableau de suivi des PGR a été mis en place avec une colonne signifiant la présence ou non de MARRs, comme présenté ci-dessous (Tableau 10) pour l'exemple d'une molécule X. Dans le tableau, à la colonne « Additionnelle » est présentée une liste de MARRs. Cette liste est un exemple plus détaillé ce qu'il est possible de réaliser comme actions, en tant que titulaire d'AMM.

Si le produit a des conditions renforcées en plus du suivi de routine par le service de pharmacovigilance, cela veut dire que la substance active présente plus de risques. Il est donc

nécessaire que dans le scoring elle ait une valeur plus importante qu'une substance active avec une gestion de risque de routine.

Tableau 10 - Extrait du tableau de suivi des Plans de Gestion de Risque (PGR) pour le risque d'intoxication accidentelle pédiatrique avec la molécule X (mise à jour de Mai 2021)

| Produit Version PGR | Risques Identifiés (1), Potentiels (2), Données manquantes (3) | Mesures de réduction des risques | | |
|------------------------|--|---|--|--|
| | | Routine | Additionnelle | Mesures d'impact |
| X 13Fev2017 v1.0 | Intoxication accidentelle chez l'enfant/ Surdosage (1) | <p>RCP</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration <i>La plaquette thermoformée est sécurisée pour les gélules ; Le flacon est équipé d'un bouchon sécurité pour le sirop en raison du risque mortel, en cas d'ingestion accidentelle par un enfant. Les patients doivent être avertis de mettre les plaquettes thermoformées hors de portée des enfants, de ne jamais ouvrir les flacons à l'avance et de ne pas prendre ce médicament devant des enfants.</i></p> <p>4.4. Mise en garde spéciales et précautions d'emploi <i>La dose létale de X est de l'ordre de 1 mg/kg pour les enfants. Afin d'éviter tout risque d'ingestion accidentelle, les patients doivent être avertis de mettre les flacons en sûreté, de ne jamais ouvrir à l'avance les flacons, de les tenir hors de portée et de la vue des enfants et de ne pas prendre ce médicament devant les enfants.</i></p> <p>4.8 Effets indésirables Listé comme un effet indésirable</p> <p>4.9 Surdosage Information sur les intoxications pédiatriques</p> <p>Notice du Patient Introduction <i>Alerte sur l'utilisation uniquement par les patients. Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants. Ne prenez pas ce médicament devant des enfants. N'ouvrez pas de flacons ou de plaquettes à l'avance.</i></p> <p>Section 2. Informations à connaître avant de prendre le traitement <i>Mise en garde : En cas d'ingestion accidentelle, il existe un risque mortel pour les enfants. N'ouvrez jamais les flacons ou les gélules à l'avance, tenez les flacons ou plaquettes hors de portée des enfants. Ne prenez pas ce médicament devant les enfants</i></p> <p>Section 3. Comment prendre X <i>Rappel de tenir les flacons ou plaquettes hors de portée des enfants. N'ouvrez jamais les flacons ou les gélules à l'avance, Symptômes et instructions en case de surdosage Un surdosage de ce produit constitue un danger vital, nécessitant un traitement en urgence sous surveillance médicale. Appelez immédiatement les secours.</i></p> <p>Section 4. Effets indésirables <i>Alerte sur les ingestions accidentelles</i></p> <p>Conditionnement Sur le conditionnement primaire (carton extérieur) et secondaire (étiquettes sur le flacon et la plaquette thermoformée), les informations suivantes écrites en rouge sont ajoutées : -- Pour la forme gélule : <i>"Risque d'intoxication fatale, particulièrement chez les enfants. Ne pas sortir les gélules de la plaquette avant utilisation"</i> -- Pour la forme sirop : <i>"Risque d'intoxication fatale particulièrement chez les enfants. Ne pas ouvrir le flacon avant utilisation"</i>.</p> | <p>Diffusion d'une lettre aux professionnels de santé et aux patients (en 2008 puis en 2011)</p> <p>Lettres remises au patient lors de la première prescription ou délivrance de X, puis de façon répétée</p> <p>Posters affichés dans les lieux de primo-prescription : CSAPA, services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes et CAARUD (courrier ANSM de juillet 2013)</p> <p>Matériel éducatif pour les patients : « Les points clés de votre traitement par X ».</p> | <p>Etude d'impact sur la notice éducationnelle pour les patients traités avec X (soumise à l'ANSM en 2014)</p> |

3.1.2.5. Existence d'une enquête ou d'un suivi national de pharmacovigilance

En France, les autorités qui identifient un nouveau signal potentiel associé à un médicament ou à une classe médicamenteuse peuvent demander aux laboratoires une évaluation de toutes les données disponibles associées à ce signal. Cela rentre dans le cadre d'enquête nationale des substances actives. Ces enquêtes sont menées par un expert d'un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) sur demande de l'ANSM. Une enquête de pharmacovigilance est temporaire, elle doit respecter un délai imparti (33). Pour exemple, en mars 2017 avec la mise sur le marché de la nouvelle formule du Levothyrox®, une enquête nationale de pharmacovigilance a été initiée pour analyser les signalements d'effets indésirables rapportés. Les résultats de cette enquête ont été évalués par le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) (34).

Tout comme pour les signaux et les MARRs, le laboratoire a un tableau de suivi des enquêtes nationales de pharmacovigilance sur lequel il est possible de se référer pour établir le score du « *Signal detection plan* ». Un extrait est présenté ci-dessous comme exemple (Tableau 11).

Tableau 11 - Extrait du tableau de suivi des enquêtes de pharmacovigilance et des suivis nationaux (mise à jour Mai 2021)

| Product | Date reception demande | Date d'envoi | Etat | Commentaires |
|---------|--------------------------|--------------------------|----------|--|
| X | 21/11/2018 30/11/2018 | 30/11/2018 13/03/2019 | Terminée | Revue des cas et de la littérature relative à la survenue de symptômes de l'hypogonadisme sous X |

Dans certains cas, des substances actives sont sur la liste précédemment citée des médicaments sous surveillance renforcée. Ces substances actives sont considérées comme sensibles et nécessitent un retour périodique aux autorités dans le cadre d'un suivi national. La sensibilité de la substance active peut être liée à sa nouvelle arrivée sur le marché. Lorsqu'une surveillance renforcée, via la mise en place d'un suivi national, est demandée pour ces substances actives alors le score sur le « *Signal detection plan* » sera plus élevé que pour les médicaments qui n'en ont pas.

Pour continuer avec l'exemple du médicament X, il fait aussi l'objet d'un suivi national d'addictovigilance avec des mesures renforcées de suivi pour les risques suivants :

- Intoxication accidentelle chez l'enfant :
 - o Cas graves envoyés immédiatement aux autorités
 - o Cas évalués par les autorités dans le cadre d'un suivi national renforcé
- Mésusage (injection, sniff)
 - o Cas graves envoyés immédiatement aux autorités
 - o Liste des cas graves et non graves envoyés aux autorités tous les trimestres
 - o Cas évalués par les autorités dans le cadre d'un suivi national renforcé
- Usage détourné/trafic/Abus/Dépendance
 - o Cas graves envoyés immédiatement aux autorités
 - o Liste des cas graves et non graves envoyés aux autorités tous les trimestres
 - o Cas évalués par les autorités dans le cadre d'un suivi national renforcé

3.1.2.6. Echéance au prochain *Periodic Safety Update Report* (PSUR)

Dans le cadre de la réalisation d'un PSUR, il est nécessaire de présenter les résultats associés à la détection de signal sur la période considérée par le PSUR. En cas de signal détecté et validé, il est demandé aux titulaires d'AMM de prendre en compte EVDAS comme source (10). De fait, si l'échéance est proche alors la détection des signaux sur Eudravigilance sera rapprochée. Si la réalisation du PSUR est éloignée, la probabilité de détecter les signaux sera plus importante car la période de temps est plus allongée.

Les échéances des PSURs sont données par une liste de l'EMA, l'*European Union Reference Dates* (EURD) List. Cette liste permet de faire en sorte que tous les titulaires d'AMM d'une même substance active rendent leur PSUR à la même date à l'EMA et avec les mêmes fréquences de soumission, ce qui facilite l'évaluation par le PRAC (35).

Le laboratoire a un échéancier interne pour les PSURs. Il est mis à jour régulièrement, pour les substances actives du laboratoire et prend comme source de données, l'EURD list. Plus la période sera longue, plus le nombre de cas recensés sera important. De fait, plus l'échéance au PSUR est longue, plus le score sera élevé.

Dans le contexte de l'établissement d'un scoring, il a donc été choisi de mettre :

- Un score de 2 pour les PSUR arrivant dans moins de 3 ans.
- Un score de 5 pour les PSURs arrivant entre 3 et 5 ans.
- Un score de 10 pour les PSURs arrivant dans plus de 5 ans.

3.1.2.7. Avis du responsable de pharmacovigilance

Le responsable de pharmacovigilance (RPV) peut être amené à ajouter un score « intrinsèque ». Ce score donné fera ressortir le produit comme à risque, c'est-à-dire avec un score total de 35, de façon à prendre en compte la substance active dans les prochains rapports.

Par exemple, pour certaines substances actives des accords sont conclus entre les laboratoires pour répartir les responsabilités concernant les activités de pharmacovigilance, y compris les activités de détection du signal pour réaliser les rapports EVDAS par exemple. Même s'il n'y a rien dans le score initial qui pouvait présager que la substance active est plus à risque, si la responsabilité revient au laboratoire pharmaceutique de faire la détection de signal pour cette substance, c'est à travers cette catégorie que cela pourra être considéré.

Cet avis du responsable de pharmacovigilance est spécifique à l'organisation interne du laboratoire et ne rentre en aucun cas dans la méthode à réaliser pour déterminer si un médicament est plus à risque ou non. De fait, ce facteur, bien qu'existant, ne sera pas pris en compte.

3.2. Les différents profils

3.2.1. Les médicaments à risque

Tableau 12 - Extrait du « *Signal Detection Plan 2021* » pour le médicament X

| Nom de marque | Substance active | Générique | nr. ICS R 2019 | nr. ICS R 2020 | Suivi National/ Enquête de PV | Echéance au prochain PSUR | MARR | Type de produit | Evolution du nombre de cas | Nécessitant des mesures additionnelles de risques | Suivi National/ Enquête de Pharmacovigilance | Echéance au prochain PSUR | Signaux validés | Commentaires scoring RPV | SCORE |
|---------------|------------------|-----------|----------------|----------------|-------------------------------|---------------------------|------|-----------------|----------------------------|---|--|---------------------------|-----------------|--------------------------|-------|
| X | x | NO | 457 | 485 | Yes | 01/05/2022 | Yes | 10 | 10 | 10 | 10 | 2 | 5 | PSDF through EVDAS | 47 |

Le risque du médicament va donc être défini à partir des différents facteurs précédemment présentés. Cependant, certains éléments sont à noter : la plupart de ces médicaments à risque seront des médicaments de référence avec un score de 10 pour le type de produit c'est-à-dire princeps. En effet, le type de produit n'est pas lié aux risques intrinsèques du médicament mais à la responsabilité du laboratoire titulaire d'AMM pour le médicament. Il n'est pas nécessaire que deux laboratoires titulaires d'AMM, celui du médicament de référence et celui du médicament générique, fassent les mêmes rapports. De fait, il est important de faire ressortir dans les scores le type de produit. Cependant, ce n'est pas le type de produit qui permet de déterminer le risque à lui seul. Dans ce modèle de scoring, le score total est de 55 points en considérant les médicaments à risque à plus de 35 points et les médicaments non à risque à moins de 35 points. Le risque d'un médicament ne sera évalué que sur 45 points, de fait, puisque le type de produit n'est pas un facteur de risque.

Dans l'exemple du Tableau 12, le médicament X présente de nombreux facteurs de risques. Tout d'abord, le **nombre de cas** enregistré entre l'année 2019 et l'année 2020 a été augmenté de 28 ICSRs. Pour un nombre de cas rapporté > 5 l'année précédente, un score maximal de 10 est attribué.

Comme vu précédemment cette molécule fait l'objet d'un **suivi national d'addictovigilance**, elle aura donc un score de 10 points supplémentaires. Cela veut aussi dire que d'une année à l'autre cette molécule aura toujours un score minimum de 20 points. Cependant, il est à noter que si elle fait l'objet, en plus, d'une enquête de pharmacovigilance nationale par l'ANSM comme ce fut le cas pour l'hypogonadisme en 2018, le score pour cette case ne changera pas.

De plus, ce médicament fait l'objet d'une **mise en place de mesures additionnelles de réduction des risques (MARR)** pour encadrer notamment un risque d'intoxication accidentelle chez les enfants ou de surdosage et un schéma thérapeutique précis (Tableau 10). Pour une mise en place de MARR, un score de 10 points sont ajoutés.

Durant l'année 2020, la molécule X a présenté un **signal validé et confirmé** « Interaction médicamenteuse entre X et naloxegol » (Tableau 9). L'apparition de ce signal suggère que la substance active présente encore des risques potentiels inconnus, d'où l'intérêt d'avoir un score élevé si des signaux sont présents lors de l'année suivante. Pour l'apparition d'un signal ou plus, 5 points sont ajoutés au score.

In fine, cette molécule présente donc toutes les caractéristiques d'une molécule qui pourrait être considérée comme « à risque ».

Le seul point sur lequel, elle n'a pas le score le plus élevé, est l'**échéance au prochain PSUR** qui est l'année qui suit. De fait, en 2022, comme une analyse complète et approfondie sera réalisée sur les signaux pour le PSUR, renforcer la surveillance n'aurait pas été pertinent si par ailleurs cette molécule ne présentait pas d'autres risques.

3.2.2. Les médicaments non à risque

Tableau 13 - Extrait du « *Signal Detection Plan 2021* » pour le médicament Y

| Nom de marque | Substance active | Générique | nr. ICSR 2019 | nr. ICSR 2020 | Suivi National/ Enquête de PV | Echéance au prochain PSUR | MARR | Type de produit | Evolution du nombre de cas | Nécessité des mesures additionnelles de risques | Suivi National/ Enquête de Pharmacovigilance | Echéance au prochain PSUR | Signaux validés | Commentaires scoring RPV | SCORE |
|---------------|------------------|-----------|---------------|---------------|-------------------------------|---------------------------|------|-----------------|----------------------------|---|--|---------------------------|-----------------|--------------------------|-------|
| Y | y | NO | 4 | 9 | No | 01/04/2025 | No | 10 | 5 | 0 | 0 | 5 | 0 | routine Signal Detection | 20 |

Dans les médicaments non à risque, il est fort probable de trouver des génériques mais aussi des molécules de références matures, comme c'est le cas dans l'exemple présenté dans le Tableau 13.

Comparé à l'exemple X précédent, le médicament Y présente **un nombre minime de cas**, même s'il y a une légère augmentation entre les deux années précédant 2021.

Ensuite, il n'y a eu **ni signaux validés, ni enquête ou suivi national** et il n'y a **pas de MARRs**. Les médicaments non à risque sont généralement peu sujet à de l'activité en pharmacovigilance comme nous pouvons le voir ici.

Dans cet exemple, le PSUR a été réalisé l'année précédente, en 2020, donc l'analyse des signaux est récente même si le prochain PSUR est dans 4 ans. Ce médicament n'a donc pas un score suffisant pour réaliser les rapports EVDAS de façon périodique en plus de la détection de signal de routine.

3.3. Discussion concernant la phase pilote

Lors de cette expérimentation dans un laboratoire pharmaceutique, sur ce nouvel exercice qu'est le rapport EVDAS, plusieurs points de réflexion sont apparus sur ces rapports en eux-mêmes mais aussi sur les procédures de détection de signaux mises en place.

3.3.1. EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS)

Tout d'abord concernant EVDAS, dans les différentes étapes à suivre pour réaliser un rapport, la recherche de doublon est primordiale. En effet, par expérience, la base Eudravigilance présente des cas doublons. Souvent un cas avec un patient a plusieurs médicaments mis en jeu. Il est donc possible que plusieurs laboratoires soient impliqués. Ces différents laboratoires vont donc déclarer le cas pour leur médicament. En principe, un titulaire d'AMM ne doit pas retransmettre d'ICSR qu'il a reçu par Eudravigilance, sauf dans le cas où il a des informations additionnelles directement de la source primaire. Cette règle n'est probablement pas toujours respectée par les titulaires d'AMM. Il est aussi possible que la source primaire (par exemple le patient ou le médecin) contacte tous les titulaires d'AMM des différents laboratoires des médicaments suspects dans l'évènement indésirable ou qu'elle contacte à la fois les titulaires d'AMM et les autorités de santé (l'ANSM ou les CRPV pour la France). Il se peut aussi qu'un cas de follow-up, c'est-à-dire d'ajout d'information à un cas initial, ne soit pas bien décrit comme un follow-up et donc il sera considéré comme un nouveau cas. Un même cas peut donc être déclaré plusieurs fois sur Eudravigilance et les doublons ne sont pas forcément détectés. De fait, cela crée un biais rendant le SDR faux-positif pour un signal potentiel.

En pratique, si le signal est considéré comme potentiel, il faut analyser tous les cas correspondant au signal pour vérifier sa validité. Pour exemple, il peut arriver d'avoir 98 cas doublons non regroupés en mastercase et donc 98 cas à revoir alors qu'il n'y a qu'un seul cas

in fine. La charge de travail est importante pour ce cas de figure sans un réel intérêt de pharmacovigilance.

Lorsque des doublons d'un même cas sont détectés par EudraVigilance un mastercase est créé pour les rassembler dans un seul cas, permettant ainsi de réduire les erreurs statistiques lors de l'utilisation de la base de données. Ce mastercase est réalisé selon les guidances des *Good pharmacoVigilance Practices* (GVP) Module VI Addendum I « Duplicate management of suspected adverse reaction reports » (36). Cependant, cette recherche de doublon se fait par un algorithme qui vérifie au mot pour mot si les éléments sont identiques. Dans la création de cas, bien qu'il y ait une formation commune, différents chargés de pharmacovigilance auront différentes manières de procéder, ne faisant pas ressortir exactement les mêmes informations, d'autant plus si le patient est polymédicamenté. De même, il est possible de faire des erreurs en remplissant la base de données. Ce sont autant d'éléments empêchant l'algorithme de faire une recherche efficace, bien en deçà d'une intelligence artificielle qui comprendrait que des différences entre deux cas doublons peuvent exister et qui saurait les identifier. Il y a donc beaucoup de doublons de cas dans Eudravigilance.

De notre expérience, ce sont les titulaires d'AMM qui utilisent les données statistiques d'EVDAS, qui se rendent compte de la présence de doublons et qui requièrent la création de mastercase.

De plus, actuellement, le travail de surveillance d'EVDAS, *a minima* tous les 6 mois, peut être réalisé par tous les titulaires d'AMM. Pour le moment, les titulaires d'AMM ayant une même substance active avec les mêmes indications, doivent rédiger individuellement les rapports EVDAS, comme pour le PSUR. Il serait plus avisé d'écrire un rapport commun avec les autres titulaires d'AMM. De cette façon, la charge de travail serait moindre à la fois pour l'EMA mais aussi pour les titulaires d'AMM. Il n'y a actuellement pas de directives claires sur ce point, il faudra attendre la fin de la phase pilote. Cependant, il est à noter qu'EVDAS est rentrée dans les sources à utiliser pour la réalisation d'un PSUR. Cela veut dire qu'à chaque PSUR, les titulaires d'AMM seront obligés de faire une revue d'Eudravigilance avec EVDAS et d'analyser les données. Il n'y a actuellement pas de recul suffisant qui puissent confirmer que l'analyse d'EVDAS permet d'obtenir des signaux validés et confirmés. Également, il n'y a pas de recul suffisant pour confirmer que son utilisation durant la rédaction d'un PSUR permet de détecter des signaux non visibles par d'autres sources de données. Hypothétiquement, pour des médicaments qui sont avec un profil non à risque, il peut être amplement suffisant de faire l'analyse d'EVDAS à la fréquence du PSUR ainsi que de l'utiliser comme source complémentaire pour confirmer un signal.

Au vu de l'expérience du laboratoire avec 2 de ses médicaments à risque, un signal confirmé a été détecté grâce à la source EVDAS mais aucun signal n'a été validé pour les autres médicaments. De fait, la rédaction des rapports tous les 6 mois pourrait être appliqué aux médicaments à risque selon le scoring interne.

3.3.2. Base de données interne

Concernant la base de données internes au laboratoire, dans les *Good pharmacoVigilance Practices* (GVP), il est écrit que la détection de signaux peut impliquer des revus d'ICSRs, des analyses statistiques ou la combinaison des deux selon le volume de l'ensemble des données (5). De fait, dans les procédures du laboratoire, une réunion de détection des signaux est prévue toutes les 6 semaines. Durant cette réunion, il en ressort une liste en ligne de l'ensemble des cas sur la période. Chacun des cas sont revus individuellement par l'ensemble

du service de pharmacovigilance pour identifier des signaux potentiels. Il faut savoir que tous les cas analysés durant cette séance ne sont pas forcément des cas qui ont été évalués par les chargés de pharmacovigilance du laboratoire : les cas provenant d'Eudravigilance concernant les substances actives, avec une forme galénique similaire, du laboratoire sont directement ajoutés dans la base de données interne. Ce sont les cas L2A.

Cette approche est qualitative et permet d'avoir un point de vue global sur l'activité de vigilance des médicaments et donc de détecter des signaux qui n'auraient pas été identifiés lors de l'analyse d'un cas. Cependant, cela reste de la vigilance à court-terme, sur une période de 6 semaines. Ce type d'exercice peut être très efficace pour détecter des défauts dans un lot qui conduit à des effets indésirables, ou des effets indésirables fréquents à peu fréquents. Néanmoins, elle ne permet pas de détecter les effets indésirables au long terme notamment les effets indésirables rares à très rares. Il peut être proposé une autre approche pour diminuer les faux-négatifs, surtout sur les médicaments identifiés comme des profils à risque. En plus de l'analyse toutes les 6 semaines de la base de données, il peut être intéressant de sortir un *electronic Reaction Monitoring Report* (eRMR) interne au laboratoire en ciblant tous les effets indésirables non listés avec plus de 3 cas au cumulatif, qui ne sont pas des signaux déjà en cours de traitement.

De plus, de l'expérience du laboratoire, peu de signaux sont issus de la base de données interne (Tableau 14), et souvent il est nécessaire de compléter les informations quelque soit le profil du produit. Mais une étude de plus grande envergure avec différents laboratoires pourrait montrer une affirmation contraire. Cela peut-être un biais lié au portefeuille produit du laboratoire pharmaceutique.

Tableau 14 - Tableau compilé des différents groupes de médicaments étudiés (Voir Annexe 1.1)

MNR = Médicament non à risque selon le scoring de présentation n'utilisant pas EVDAS comme source de données ; MENR = Médicament utilisant EVDAS comme source de données non à risque selon le scoring de priorisation ; MER = Médicament utilisant EVDAS comme source de données à risque selon le scoring de priorisation

| Numérotation méd | Année | BdD interne : PSUR /SDM | | EVDAS | | Veille bibliographique | | Veille Règl/PRAC | |
|------------------------------|---------------|-------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|
| | | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés |
| Groupe MNR 14 médicaments | 2021 | 0 | 0 | | | 7 | 2 | 1 | 1 |
| | 2020 | 1 | 1 | | | 4 | 0 | 8 | 8 |
| | 2019 | 0 | 0 | | | 6 | 3 | 11 | 11 |
| | total signaux | 1 | 1 | | | 17 | 5 | 20 | 20 |
| Groupe MENR 7 médicaments | 2021 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 2020 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 2019 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | total signaux | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| Groupe MER 2 médicaments | 2021 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 2019 | 1 | 0 | 3 | 1 | 8 | 0 | 1 | 0 |
| | total signaux | 2 | 1 | 4 | 1 | 11 | 0 | 2 | 1 |

3.3.3. Veille bibliographique

Concernant la veille bibliographique, son point fort est qu'elle permet d'accéder à des données du monde entier, pas uniquement celles sur le territoire Européen ou les zones de ventes hors Europe des médicaments autorisés dans l'EU. En dehors de l'aspect réglementaire, il est donc important de vérifier ces données toutes les semaines.

De ce que nous pouvons voir dans le Tableau 14, dans le laboratoire pharmaceutique, il y a de nombreux signaux validés, 17 pour les médicaments non à risque et 11 pour un des médicaments à risque sur 3 ans. Cependant seulement 5 seront validés pour les médicaments non à risque et aucun pour les médicaments à risque. Les 11 signaux validés concernent un seul des deux médicaments considérés comme à risque, alors que les 17 signaux validés des médicaments non à risque concernent 6 médicaments différents. Il est donc possible de faire l'hypothèse que les médicaments à risque intéressent beaucoup la presse scientifique, bien qu'en terme de pharmacovigilance, elle ne présente pas plus de signaux avérés. De façon à trier l'information, une vérification de la littérature toutes les semaines et certainement très pertinente. Cependant pour les médicaments avec un profil non à risque, si en moyenne, ils ont un seul signal validé par an, il n'est peut-être pas nécessaire de faire une veille hebdomadaire, d'autant plus que ce sont des médicaments qui intéressent souvent moins la recherche car ils sont bien connus. Hypothétiquement, une veille bibliographique mensuelle pourrait suffire. Cela serait un moyen de diminuer la charge de travail des équipes de pharmacovigilance tout en gardant un niveau de surveillance élevé des substances actives.

3.3.4. Veille réglementaire

Concernant, l'aspect veille réglementaire, elle est obligatoire et semble pertinente. En effet, sur les 3 ans, pour les 21 médicaments non à risque 23 signaux ont été validés et 1 pour les deux médicaments à risques (Tableau 14). Le PRAC analyse en simultanée l'ensemble des PSURs des titulaires d'AMM pour une substance active sur une période donnée. Lors de l'analyse d'un PSUR, il est courant que des signaux supplémentaires apparaissent car l'analyse est beaucoup plus approfondie que la vigilance de routine. Cette analyse permet de faire une évaluation quali-quantitative au long-terme, et donc pourrait suffire à compléter l'analyse à court-terme de la base de données. Il est possible que certains titulaires d'AMM détectent dans leur base interne de données, un signal qu'ils n'auraient pas vu avant, ou que des titulaires d'AMM, regardant une veille bibliographique plus globale par rapport à d'autres titulaires d'AMM, identifient un signal dans des revues que d'autres ne surveillent pas. Le PRAC fait alors une recommandation pour tous les titulaires d'AMM impliqués.

De plus, avec les recommandations d'autres pays, comme cité dans la partie II.4, le PRAC peut décider d'analyser les signaux et de les confirmer par la suite, donnant lui aussi des recommandations.

Cependant, certains signaux peuvent avoir été validés mais non confirmés par un titulaire d'AMM à cause d'un manque de données pertinentes. De fait, la plupart des recommandations du PRAC ne sont pas inconnus des titulaires d'AMM mais la vue d'ensemble au niveau européen qu'a le PRAC est hautement intéressante en pharmacovigilance.

Une veille réglementaire mensuelle plus approfondie, en plus des notifications réglementaires individuelles qui signalent notamment des recommandations, pourrait être efficace sans demander trop de temps.

3.3.5. Scoring de priorisation

En plus de ces différents points de réflexion sur les procédures de détection de signaux mises en place et les rapports EVDAS, le scoring a pu être mis à l'essai. Effectivement, il a pu mettre en évidence les médicaments qui avaient le plus d'activité de pharmacovigilance en écartant aussi certains médicaments. Dans un contexte de pandémie mondiale de COVID19, des molécules matures se sont retrouvées avec une recrudescence de cas et d'article de littérature, donc de signaux potentiels. En effet, elles ont été considérées comme des traitements préventifs ou curatifs potentiels à la COVID19 dans un cadre d'absence d'alternatives thérapeutiques et une urgence à mettre en place des actions. Néanmoins, le scoring était correctement construit pour que ces deux facteurs (« Evolution du nombre de cas » et « Nombre de signaux confirmés ») ne soient pas des facteurs prédominants, notamment en choisissant de considérer comme un facteur positif de risque le nombre de signaux confirmés, et non le nombre de signaux validés. Cependant, dans le scoring construit de cette façon sur les deux médicaments considérés comme à risque, l'un d'eux n'était pas considéré comme tel en 2019 (Annexe 1 Tableau 18). Deux éléments sont possiblement à revoir :

- Le score seuil n'est pas assez restrictif
- Un des facteurs n'est pas assez restrictif.

Le score seuil est à 35 points, considérant ainsi tous les médicaments avec un score supérieur ou égal comme à risque avec un score maximal de 55 points. Possiblement, ce score seuil est trop bas. En effet, comme expliqué dans la partie III.2.1 sur les médicaments à risque, le fait qu'une molécule soit de référence est un élément administratif plus qu'un élément d'évaluation du risque. Souvent, ce sont des médicaments avec un score de 10 pour le facteur « type de produit » qui sont considérés comme à risque par le laboratoire. De fait, il y a 5 autres facteurs à remplir, en dehors de « l'avis du responsable PV », pour considérer le médicament comme à risque. Remplir 2 facteurs sur les 5 restants semble être un bon compromis :

- Cela permet une marge de variabilité d'une année à l'autre pour les médicaments non à risque sans qu'ils soient requalifiés comme à risque
- Mais aussi, cela permet d'avoir assez de facteurs pour obtenir des molécules qui devraient avoir une surveillance renforcée mais qui ne l'ont pas, c'est-à-dire pour ne pas avoir de faux-négatifs.

In fine, il faudrait alors 30 points *a minima* (10 pour chacun des 2 facteurs et 10 pour le type de produit) pour considérer le médicament comme à risque. Voir possiblement 27 due à la présence du facteur « nombre de signaux validés » qui n'est pas à 10 au maximum mais à 5. Donc il faudrait 3 facteurs positifs dont « le nombre de signaux validés » pour être considéré comme à risque.

3.3.6. Limitation de données

Cette expérimentation dans le laboratoire, a permis de faire ressortir des données, non statistiques, bien que l'objectif premier était de mettre en place, en routine, les rapports EVDAS. En termes de nombre de signaux validés et confirmés, peu provenaient d'EVDAS comme source de données du signal. Cela à amener à la réflexion qu'EVDAS n'était possiblement pas une source de données pertinente pour certaines substances actives. Vient alors le sujet de cette thèse qui est de comparer statistiquement les différentes sources de données entre elles, sur plusieurs années, en fonction du type de médicament comme présentés précédemment. Cependant, cette idée se heurta rapidement à un manque de données : **Pourquoi les données d'un seul laboratoire ne suffisent-elle pas ?**

L'expérimentation réalisée avec le laboratoire pharmaceutique avec la mise en place d'EVDAS et le profil des médicaments n'est pas suffisante pour en extraire des conclusions mais permet, comme développé dans la partie précédente, de donner un retour d'expérience et de faire des hypothèses sur une différente organisation pour optimiser la détection de signal.

Tout d'abord, bien qu'étant varié en termes de domaines thérapeutiques, le portefeuille produits du laboratoire comporte principalement des médicaments matures donc avec peu d'activité. Sur les deux médicaments considérés comme à risque, ce sont aussi des substances actives matures mais avec un profil de risque d'addiction, de fait les usages détournés augmentent intrinsèquement l'activité de pharmacovigilance.

Pour que cette expérimentation soit représentative de l'ensemble des médicaments présents sur le marché européen, il aurait été intéressant d'intégrer des médicaments nouveaux sur le marché. De plus, l'objectif de cette expérimentation était surtout de mettre en évidence quelle source permet d'obtenir le plus de signal. Cependant, avec des molécules matures, l'apparition de nouveaux signaux reste faible.

De fait, statistiquement faire des comparaisons avec un échantillon contenant seulement 2 sujets, les 2 médicaments considérés comme à risque selon le scoring du laboratoire (facteur « profil du médicament »), cela manque de représentativité et de puissance. D'autant plus qu'avec le second facteur « Nombre de signaux », il n'y avait pas assez de signaux pour pouvoir faire ressortir une tendance, ce qui se traduit par des variances qui ne sont pas homogènes. Le dernier facteur, la source utilisée, est le seul qui ne semble pas problématique dans cette expérimentation.

Si les données avaient été suffisantes en nombre, un test ANOVA à deux facteurs aurait été l'idéal. Cependant, les prérequis pour le test ANOVA n'ont pas pu être rempli par manque de données.

Il pourrait être possible de réaliser l'expérience avec un test Kruskal-Wallis qui n'est pas un test paramétrique mais qui ne prendrait en compte qu'un seul des facteurs. Or en statistique, il est démontré que faire des comparaisons de comparaisons, cela est moins puissant que d'utiliser directement un test qui permet de calculer les probabilités pour chacun des cas.

En plus des points précédents, le manque de représentativité des échantillons du portefeuille produits du laboratoire pharmaceutique ne permet pas des conclusions pertinentes suite à des tests statistiques.

4. Extension de la méthode pour comparer les différentes sources de données de détection des signaux à partir du profil de risque d'un médicament

4.1. Objectifs

La méthode qui va être décrite est de réaliser une comparaison de différentes sources de données utilisées en routine de pharmacovigilance, c'est-à-dire les 4 sources de données précédemment décrites : la base de données interne, EVDAS, la veille bibliographique et la veille réglementaire

Il y a plusieurs objectifs à cela :

- Tout d'abord, déterminer quelle est la source de donnée qui requière le plus de temps
- Ensuite, déterminer celle qui est la plus efficace
- Observer s'il y a des variations en fonction du profil de risque identifié du médicament
- Et pour finir, évaluer si l'introduction de l'algorithme EVDAS en routine de pharmacovigilance apporte un intérêt comme source de données à consulter régulièrement ou à consulter de manière ponctuelle pour confirmer un signal

4.2. Méthode

4.2.1. Choix de la méthode de détection de signaux utilisées par les laboratoires inclus dans l'étude

Dans les GVP module IX, la détection de signal est décrite comme une surveillance périodique des bases de données de potentiels effets indésirables (5). Cependant, le module présente uniquement une démarche à suivre sans préciser les fréquences de surveillance ni les méthodes à utiliser pour surveiller.

La méthode utilisée doit avoir plusieurs critères :

- Être simple d'utilisation de façon à limiter les erreurs
- Détecter les signaux de manière précoce
- Dépendre le moins possible des opérateurs de façon à pouvoir les interchanger sans influencer sur l'efficacité de la méthode mise en place

Les méthodes proposées ne sont pas forcément les meilleures méthodes et doivent être mises à l'essai. Ces méthodes font suite aux réflexions sur la phase pilote sur ce qui pourrait être exploitable et ce qui ne le pourrait pas.

4.2.1.1. Détecter les signaux issus de la base de données

Plusieurs méthodes sont utilisées pour détecter des signaux à partir de la base de données interne au laboratoire. Tout d'abord, dans l'organisation du travail de l'entreprise : un médicament est attribué à une seule personne, de fait le chargé de pharmacovigilance qui s'occupe du médicament en est un expert. Les cas isolés pouvant être des signaux seront possiblement mieux détectés.

Cependant, cette méthode nécessite un certain temps d'intégration des connaissances concernant le médicament par le chargé de pharmacovigilance mais aussi cela implique que le chargé de pharmacovigilance soit le seul à possiblement détecter un signal sur un médicament. Il est alors nécessaire d'impliquer toute l'équipe dans la détection de signal pour tous les médicaments. De cette façon, si le chargé de pharmacovigilance venait à ne plus faire partie de l'équipe, temporairement ou définitivement, il pourrait être remplacé par n'importe quel membre sans que la détection de signaux ne soit moins efficace.

Notamment, comme exprimer dans le retour d'expérience partie III.3, une révision de routine sur des périodes de 6 semaines pour détecter des cas avec des effets indésirables nouveaux et détecter des séries de cas, sera mise en place. En plus de cette révision des cas sur 6 semaines, un eRMR interne au laboratoire ciblant tous les effets indésirables non listés avec un SDR positif sera réalisé et évalué durant la révision de détection des signaux. Pour les laboratoires avec un portefeuille produit en deçà d'un seuil limite de SDR ne sera pas assez puissant. Ce seuil peut être mis en évidence en calculant la puissance du test, car la puissance statistique, fixée à 80% dépend du risque alpha, fixé à 5%, de la différence entre les moyennes et de la taille des échantillons. Cette taille des échantillons correspond au seuil limite. Si le laboratoire est en-dessous du seuil recommandé alors il faudra faire un eRMR avec les médicaments qui ont plus de 3 cas au cumulatif pour le même effet indésirable et dont l'effet indésirable n'est pas un des signaux déjà en court de traitement.

En plus de la révision de routine de détection de signaux, il y a la contrainte réglementaire de faire une revue de l'ensemble des cas sur la période dictée par l'EURD list entre chaque PSUR. A noter que, dans le PSUR, il faut réaliser une analyse sur la période mais aussi au cumulatif.

Pour l'identification d'un cas potentiel grâce à la base de données, il y a certaines règles à suivre.

Tout d'abord, si l'effet indésirable n'est pas connu et que l'imputabilité est forte, notamment avec un déchallenge positif et un rechallenge positif, alors il est possible que ce soit un nouveau signal. Et il est d'autant plus important d'y porter une attention si l'effet indésirable est grave. A noter qu'un déchallenge correspond au cas où un patient a arrêté le médicament et que l'EI s'est amélioré ou a disparu. Un rechallenge correspond au cas où le patient a repris le médicament causant l'EI, après un déchallenge, et que l'effet est réapparu

De plus, il est possible d'obtenir un signal dans le cas où un EI non connu, mais de faible imputabilité, apparaît plusieurs fois. Il est d'autant plus important d'analyser ce signal si la période d'apparition de l'effet indésirable chez différentes personnes est peu étendue. Cette situation pourrait correspondre à une série de cas.

Il peut aussi y avoir des signaux de risques déjà connus mais qui s'avèrent être plus graves que ce qu'il n'a été démontré. Un signal peut découler de ce type de cas.

4.2.1.2. Détecter les signaux issus d'*EudraVigilance Data Analysis System* (EVDAS)

Pour la méthode de détection de signaux à appliquer sur EVDAS, il faut récupérer l'eRMR du médicament sur la période des 6 mois précédents. Sélectionner tous les *Preferred Terms* (PT) avec un SDR positif puis sélectionner tous les PT notés comme appartenant à la liste IME avec un ROR supérieur à 1 même s'ils ne sont pas SDR positif. De cette façon, il y a aura très peu de faux-négatifs sur les effets indésirables potentiellement graves. En effet, si le nombre de cas est en dessous de 5 alors le SDR ne sera pas positif mais il est possible que qualitativement, l'effet indésirable fasse l'objet d'un signal potentiel.

A partir de cette sélection, il faudra appliquer les trois étapes précédemment décrites dans la partie II.2 :

- Détermination du caractère listé
- Recherche de doublons
- Imputabilité

Pour l'imputabilité, la méthode du WHO est utilisée.

4.2.1.3. Détecter les signaux issus de la veille bibliographique

Pour la veille bibliographique, dans le cadre de cette étude, il faut que les différents laboratoires créent 2 listes de recherche hebdomadaires. Une liste avec les médicaments à risque et une liste avec les médicaments non à risque. Dans ces listes seront contenues, le nom de marque de chacun des médicaments inclus dans la liste, la dénomination commune internationale (DCI) des médicaments ainsi que leurs noms de la famille médicamenteuse. La liste est à la fois appliquée à PubMed, Embase et Google Scholar, avec des variations de codages de la liste en fonction des sites utilisés. La recherche est faite aussi dans la presse scientifique locale non indexée sur ces sites. Celle-ci varie en fonction des médicaments, donc variables en fonction des laboratoires.

En général, il y a une grande quantité d'articles. Il faut donc faire un premier tri en lisant uniquement les abstracts. Si dans un abstract, il est fait mention d'un évènement indésirable, ou d'analyse toxicologiques, ou une allusion à un effet possible tous liés au médicament du laboratoire, alors l'article sera conservé pour une analyse plus détaillée.

Dans un second temps, les articles des abstracts retenus sont tous récupérés et lus.

A la lecture, il faut alors identifier si :

- Le cas provient effectivement d'un pays où le médicament est distribué par le laboratoire
- Le cas est valide ou non
- Le cas a été utilisé dans les conditions normales d'utilisation ou non
- Le cas concerne une population spéciale (enfants, femmes enceintes, personnes âgées, ...)

Les articles qui sont aussi sélectionner les articles qui ne correspondent pas à des cas mais qui peuvent être utiles pour la rédaction d'un PSUR, comme décrit dans la partie II.3. Il peut y

avoir des signaux potentiels sans pour autant avoir de cas. Par exemple, si un article présente un nouveau mécanisme d'action pour un des médicaments, alors il faut s'attendre à possiblement voir apparaître des effets liés à ce mécanisme d'action.

4.2.1.4. Technique d'analyse d'un signal à travers un exemple

Pour expliquer comment doit être analysé un signal, ce paragraphe présente un exemple à partir d'un signal validé provenant de la source EVDAS.

De façon général, un signal est analysé en prenant en compte divers critères :

- Tout d'abord, il faut pouvoir déterminer les antécédents du patient. Pour cela, il est nécessaire d'avoir des connaissances médicales sur la physiopathologie des maladies et surtout sur les conséquences au long terme qu'elles peuvent induire.
- Ensuite, il faut déterminer les médicaments concomitants. En regardant le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chacun des médicaments, de par leurs mécanismes d'action, les interactions et leurs effets indésirables, il sera possible de déterminer quels médicaments sont suspects ou non dans l'évènement indésirable soulevé lors du signal.
- Puis, d'autres concomitants sont recherchés dans l'évènement indésirable : environnement, des maladies en cours ou un cadre de vie particulier (stress, deuil, régime alimentaire, ...). Cette étape requière aussi des connaissances médicales de façon à pouvoir voir le lien entre les différents facteurs de risques et l'évènement indésirable initiant le signal.

Evidement, certains signaux peuvent être différents de ce contexte général et ne pas avoir de patients spécifiques mais plutôt un groupe de patients ou possiblement une étude chez l'animal. Dans ces cas là, la recherche des antécédents ou des concomitants peut-être infructueuse. Cependant, dans le contexte de la détection de signal, il faut chercher à obtenir le maximum d'informations.

Dans le rapport du semestre 7 d'EVDAS, pour le médicament X, sur la période du 1^{er} Septembre 2020 au 28 Février 2021, un nouveau PT non listé dans le RCP de X est ressorti : le diabète insipide.

De fait une analyse de chacun des cas a été effectuée à partir des listages des lignes et des ICSRs. Pour chaque cas, les informations pertinentes ont été mises en valeur afin d'évaluer la plausibilité du signal.

Dans le tableau ci-dessous (Tableau 15), les analyses des différents cas sont décrites dans les commentaires.

Tableau 15 - Commentaires pour le *Preferred term* (PT) « diabète insipide » pour x à la date du 03-FEV-2021

| Worldwide Unique Case Identification | Commentaires |
|--------------------------------------|--|
| US-GLAXOSMITHKLINE-US2021GSK***** | Le patient a reçu une administration d'épinéphrine, or l'adrénaline inhibe la sécrétion d'insuline induisant une augmentation de la glycémie. Imputabilité : peu probable (WHO-UMC : Disease or other drugs provide plausible explanations) Source : ANAPEN 500 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie - Résumé des caractéristiques du produit ; Disponible sur : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66223317&typedoc=R |
| US-NAPPMUNDI-USA-2014-***** | Effet non-listé pour l'OXYCODONE (médicament concomitant) C'est un cas de suicide avec possiblement de nombreux autres agents pris qui n'ont pas été rapportés en plus de x et de l'oxycodone : cas de polymédication ne permettant pas d'établir l'imputabilité de la x. Imputabilité : non classé (WHO-UMC : More data for proper assessment needed) |
| US-EMA-20170207-psevhumanwtd-***** | Cas d'un enfant, entre 2 mois et 2 ans, qui peut être lié à une erreur médicamenteuse (surdosage). Le tableau clinique fait penser à un coma : un coma peut être causé par un diabète (souvent de type 2 mais aussi pour celui de type 1, plus probable pour un enfant de cet âge). Imputabilité : possible (WHO-UMC : Could also be explained by disease or other drugs) Source : Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Coma. 2021 Nov 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29489232. |
| US-GLAXOSMITHKLINE-US2015GSK***** | Effet non-listé pour la NALOXONE (médicament concomitant) L'épinéphrine, la norépinéphrine et la vasopressine ont été utilisées : en termes de mécanisme d'action le diabète peut être expliqué. C'est un cas d'un enfant de 19 mois avec une exposition accidentelle induisant une toxicité à divers agents (mésusage), fatale: cas de polymédication ne permettant pas d'établir l'imputabilité de x. Imputabilité : non classé (WHO-UMC : More data for proper assessment needed) Source : ANAPEN 500 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie - Résumé des caractéristiques du produit ; Disponible sur : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66223317&typedoc=R |
| US-GlaxoSmithKline-B*****A | C'est un cas d'un enfant de 9 mois mort dans un contexte de mésusage avec de multiples doses d'épinéphrine : en termes de mécanisme d'action le diabète peut être expliqué. Imputabilité : peu probable (WHO-UMC : Disease or other drugs provide plausible explanations) Source : ANAPEN 500 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie - Résumé des caractéristiques du produit ; Disponible sur : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66223317&typedoc=R |
| US-EMA-20120314-slalp-***** | L'AMITRIPTYLINE peut entraîner une modification de la glycémie. GABAPENTINE peut induire une hyperglycémie Le patient présente un surdosage pour divers produits Imputabilité : peu probable (WHO-UMC : Disease or other drugs provide plausible explanations) Source : LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65892928&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables NEURONTIN, 100 mg, gélule - Résumé des caractéristiques du produit https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62678755&typedoc=R |

Un résumé de l'analyse des cas est alors effectué :

Au total, six cas ont été rapportés avec le PT « diabète insipide » dans EVDAS avec x. Tous les cas sont rapportés chez les enfants. Parmi les six cas, cinq ont été rapportés dans un contexte de prise accidentelle ou de toxicité à de nombreux agents avec coma après un arrêt cardiaque. Un cas a été rapporté dans le contexte d'un suicide complété. Trois, parmi les six cas, ont été rapportés dans un contexte de surdosage qui fut traité par l'épinéphrine, une substance active bien connue pour inhiber la sécrétion d'insuline et par conséquent augmenter la glycémie. Dans deux autres cas, x était associé à d'autres substances actives (amitriptyline, gabapentine) qui peuvent aussi induire des troubles de la glycémie. Pour tous ces cas, le diabète apparaît chez des patients qui sont dans un coma sérieux avec une décompensation d'organe multiple qui peut aussi expliquer les troubles de la glycémie.

De fait, en suivant le logigramme de la validation des signaux selon les GVP (Figure 1), ce signal est considéré comme valide. Une confirmation du signal est nécessaire.

En complément de la source EVDAS, une requête a été effectuée dans la base de données interne au laboratoire, avec le PT « diabète insipide » chez les enfants, nourrissons et nouveau-nés pour étendre la recherche : aucun cas n'a été trouvé.

De plus, une recherche dans la littérature basée sur les critères suivants « opioïde », « enfants » et « diabète » a été réalisée sur Pubmed et Science Direct (plateforme utilisant Embase comme base de données). Aucune publication pertinente n'a été rapportée dans le cadre de diabète chez les enfants recevant x ou présentant un surdosage avec cette substance active.

Ces recherches d'analyse du signal ne se font pas uniquement sur la période de l'EVDAS mais sur le cumulatif depuis la date de l'AMM.

Pour conclure sur ce signal, le laboratoire pharmaceutique déclare qu'il n'y a pas de nouveaux signaux émergeant de la revue qualitative des ICSRs et des autres données.

Cet exemple présente une situation de signal validé mais réfuté (non confirmé).

Les signaux issus de la base de données du laboratoire ou de la veille bibliographique seront analysés de la même façon que pour les signaux provenant d'EVDAS.

4.2.2. Signal detection plan et profil des médicaments

Comme l'exprime le règlement EU n°520/2012, le titulaire d'AMM peut, le cas échéant, utiliser des systèmes de pharmacovigilance distincts pour différentes catégories de médicaments. Chacun de ces systèmes est décrit dans un dossier permanent du système de pharmacovigilance distinct (21). A noter, qu'en routine le terme anglosaxon PSMF (*Pharmacovigilance System Master File*) est employé pour désigner ce dossier. De fait, la catégorie du médicament peut être établie sur son profil à risque ou non. Si ce règlement s'applique au niveau du système de pharmacovigilance, alors il est important de pouvoir démontrer que tous les médicaments ne doivent pas avoir le même niveau de traitement en termes de détection de signal car ils ne demandent pas le même niveau de surveillance.

Suite à l'application du scoring dans le « *Signal Detection Plan* », certains éléments ont pu être réfléchis de façon à ce que le résultat du score soit le plus représentatif possible d'un profil à risque ou d'un profil non à risque pour un médicament.

Chacun des facteurs du scoring aurait une échelle en 4 niveaux différents (1 douteux, 2 possible, 3 probable et 4 certain). Cette échelle est plus compréhensible et laissera moins de place à un jugement de valeur arbitraire qu'une échelle sur 10 points. A noter, que l'échelle sur 10 points utilisée par le laboratoire fonctionnait comme une échelle à 4 points avec 2 points en douteux, 5 points en possible et 10 points en certain. Une échelle de valeur en 4 valeurs est quelque chose qui est déjà couramment utilisé en pharmacovigilance avec l'algorithme d'imputabilité du WHO vu précédemment.

Par rapport à la phase pilote mise en place par le laboratoire pharmaceutique, certains facteurs vont être changés et d'autres ajoutés afin d'optimiser le scoring.

Tout d'abord il y aura le « **Type de produit** » :

- 4 points pour un médicament de référence

- 0 point pour un médicament générique

Il est important de créer un différentiel de points entre ces deux types de médicament car ce facteur n'est pas lié à l'évaluation du risque en lui-même mais à la responsabilité du laboratoire pour le médicament.

Ensuite, l'« **Evolution du nombre de cas** » va être modifiée par rapport à ce qui a été mis en place dans le laboratoire. Pour observer l'évolution du nombre de cas, il faudra considérer le nombre de cas sur 3 ans avant l'année n-2 pour avoir une vue à moyen-terme de l'évolution du nombre de cas pour les substances actives accessibles au public, sur le marché européen, depuis plus de 2 ans. Il faudra alors voir si l'année n-1 est comprise dans l'intervalle d'incertitude à 5% de ces 4 années. Pour les médicaments n'ayant pas *a minima* 30 cas sur les 4 ans ou pour les médicaments contenant des substances actives accessibles depuis moins de 2 ans au public, alors un nombre d'ICSR guidera l'évolution.

- Une dégression nette en dessous de l'intervalle d'incertitude ou une dégression supérieure à 5 ICSRs pour les autres médicaments = - 1 point

Un point négatif est appliqué car cela veut dire que les mesures mises en place sur ce médicament par le laboratoire ont été efficaces. Il est possible de diminuer la vigilance sur le médicament, en respectant bien évidemment la vigilance de routine.

- Pas d'évolution du nombre de cas au risque statistique de 5% par rapport à la moyenne des 4 années avant n-1 et un nombre d'ICSR à n-1 de 0 = 0 point
- Pas d'évolution de cas au risque 5% par rapport à la moyenne des 4 années avant n-1 et un nombre d'ICSR à n-1 supérieur à 0 = 1 point
- Une augmentation par rapport à la moyenne comprise dans l'intervalle d'incertitude ou une augmentation inférieure ou égale à 5 ICSRs pour les autres médicaments = 2 points
- Une augmentation nette au-dessus de l'intervalle d'incertitude ou une augmentation supérieure à 5 ICSRs pour les autres médicaments = 4 points

Puis, il y a le « **Nombre de signaux** » :

- S'il n'y a pas eu de nouveau signal dans l'année passée = 0 point
- S'il y a eu un nombre de signaux validés supérieur à 1 = 1 point

En effet, cela veut dire qu'il y a de l'activité sur la substance active. Donc il faut possiblement surveiller de façon plus renforcée pour ne pas manquer les nouvelles informations sur la substance. Cela s'applique surtout dans le cadre de signaux provenant de la veille bibliographique car il est possible que des auteurs sortent leurs travaux sur la même période et que le sujet intéresse de nouveaux travaux.

- S'il y a eu un nombre de signaux confirmés supérieur à 1 ou un nombre de signaux validés supérieur à 2 = 2 points.

Un nouveau signal ne change pas fondamentalement le statut de la molécule (par exemple si l'effet indésirable est non grave) et l'augmentation de l'activité de pharmacovigilance sur la substance active peut être uniquement temporaire. Il n'est

donc pas nécessaire d'augmenter le score de la substance de façon importante (pour augmenter son estimation du risque).

- Nombre de signaux confirmés supérieur à 2 = 4 points

L'activité sur la substance active est forte, la surveillance doit être impérativement renforcée.

Concernant le « **Profil de sécurité** », il doit être établi en fonction de ce qu'il est écrit dans le PGR concernant les MARRs (31) :

- S'il n'y a pas de MARR pour le médicament = 0 point
- S'il y a des MARRs pour le médicament = 2 points

En effet, les mesures additionnelles sont normalement mises en place pour diminuer le risque du médicament. Le risque est bien présent mais sous contrôle. C'est pour cette raison qu'un score de 4 points n'a pas été choisi pour ce critère de risque

Les facteurs « enquête nationale » et « suivi nationale » sont séparés. Pour l'enquête nationale et le suivi national, il a été décidé de séparer les deux facteurs car une substance active peut à la fois avoir une demande d'enquête et à la fois être impliquée dans un suivi. Un médicament avec ces deux éléments présente donc plus de risque. Donc les deux critères de risque ont été séparés.

« **Enquête nationale** »

- Pas d'enquête = 0 point
- Enquête = 4 points

« **Suivi national** »

- Pas de suivi = 0 point
- Suivi = 4 points

Le facteur suivant correspond à « **Echéance au prochain PSUR** ». Pour établir cette échelle de temps, il a été choisi de prendre l'ensemble des substances actives présente sur l'EURD list (mise à jour du 21 janvier 2022) et d'en sortir les différents quartiles, comme présenté dans le graphique ci-dessous :

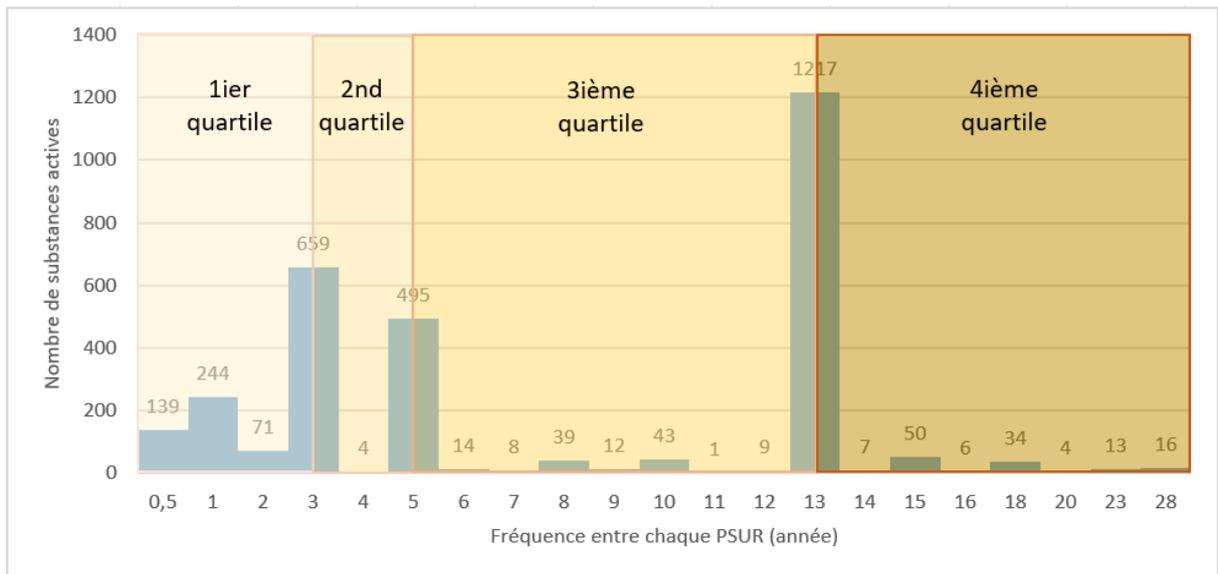


Figure 4 - Répartition de la fréquence des *Periodic Safety Update Reports* (PSUR) par substances actives autorisées dans l'Union Européenne à partir de l' *European Union Reference Dates* (EURD) list (35)

Ce graphique permet de ne pas donner d'estimation arbitraire des intervalles d'années sur le scoring mais de les lier à l'échéance des PSUR pour les différentes substances actives. Cela permet aussi d'étaler dans le temps de façon équitable les médicaments qui seront plus à risque ou non. Comme expliqué dans la partie III.1.2.6, plus le temps est long plus le risque de ne pas détecter un signal est important. La règle de scoring suivante est donc établie :

- Pour une échéance au prochain PSUR inférieure à 3 ans = 1 point
- Pour une échéance entre 3 et 5 ans = 2 points
- Pour une échéance entre 5 et 13 ans = 3 points
- Pour une échéance supérieure à 13 ans = 4 points

Le dernier facteur de risque présenté est celui de la « **Présence sur la liste des médicaments en surveillance renforcée de l'Union Européenne** ». En effet, dans le laboratoire où l'expérience a été réalisée, il n'y avait pas de médicaments sur cette liste. Cependant, si plusieurs laboratoires effectuent l'expérience, alors il est possible qu'ils aient des médicaments dans cette liste. Or, cette liste est en elle-même une alerte pour renforcer la surveillance du médicament, ce qui veut dire que le médicament a des risques potentiels.

- Présent sur la liste = 4 points
- Absent de la liste = 0 point

Finalement, il est possible d'obtenir un score maximal de 30 points et un score minimal à 0 point. Ce score a été établi avec 8 facteurs.

Il faudrait alors que le médicament ait 4 points liés au « type de produit » et qu'il ait ensuite 2 facteurs avec le maximum de points pour dire qu'il puisse présenter un profil à risque. Cela

veut donc dire que le profil à risque sera mis à 12 points ou plus. En sachant aussi, que ce système de scoring comporte un point négatif. Ce point négatif permet de réguler l'estimation du risque lié au médicament, il permet d'éviter les faux positifs.

4.2.3. Détermination des données et de la durée de l'étude

Estimation du temps :

Pour estimer le temps de travail que requière chaque source de signaux, la méthode qui viendrait le plus rapidement à l'esprit est de mesurer le temps en lui-même.

Cependant, en termes de praticité la mesure du temps ne semble pas optimale. Il existe actuellement des logiciels de gestion des temps en entreprise qui pourraient être programmés pour qu'on spécifie quelle source est utilisée durant les activités de détection des signaux. Mais toutes les sources ne s'appliquent pas à l'ensemble des médicaments.

Par exemple, pour la veille bibliographique, une liste de mots-clés est enregistrée avec l'ensemble des médicaments du laboratoire alors qu'au contraire l'utilisation d'EVDAS est pour un seul médicament au cas par cas. De fait, si pour EVDAS il serait simple d'attribuer un temps pour un médicament, alors pour la veille bibliographique il ne serait pas possible d'attribuer un temps précis par médicament sans augmenter intrinsèquement le temps de la veille bibliographique. En effet, faire l'action de manière groupée sur tous les médicaments est plus efficace qu'au cas par cas. Cette méthode fausserait l'étude en elle-même. De plus en procédant au cas par cas, il y a une forte inter individualité qui est à prendre en compte : chaque chargé de pharmacovigilance ne met pas le même temps pour les mêmes tâches. Il faudrait rajouter en plus cette inter variabilité, ce qui compliquerait les analyses et fausserait possiblement les conclusions.

Ensuite, si au contraire, nous décidions de considérer qu'en fonction du profil du médicament, il y ait une liste pré-enregistrée pour la veille bibliographique c'est-à-dire une liste pour les médicaments à risque et une liste pour les médicaments non à risque selon « *Signal Detection Plan* » de l'année en cours, et que le temps d'utilisation d'EVDAS soit réparti aussi entre les deux profils de médicament, il serait possible d'obtenir une analyse. De plus, le fait de tout grouper, cela annexerait la variabilité interindividuelle entre les variations de méthodes des laboratoires et les variations interindividuelles. En effet, ceux qui travaillent vite compenseront ceux qui travaillent moins vite. Pour être plus précis, il est possible d'estimer si les variations interindividuelles et les variations de méthodes suivent une loi normale. Si tel est le cas, alors l'utilisation de la méthode groupée permettra de diminuer les contraintes de méthodes et de calculs. Cependant, d'une année à l'autre le profil d'un médicament peut changer, cette méthode ne permettrait pas d'exclure les médicaments qui changent de groupe de profil et donc qui pourraient fausser les conclusions. En effet, l'étude se fait de façon cumulative sur plusieurs années. Donc les médicaments doivent rester dans les mêmes groupes de profil de risques pendant toute la durée de l'étude.

Le plus simple serait alors de comparer le nombre de signaux validés par médicament sur un certain nombre d'années. En effet, un signal validé nécessite toujours une analyse plus approfondie de l'effet indésirable de façon à le confirmer ou non et donc il est nécessaire de passer du temps à la rédaction d'un rapport. Ce temps peut être différent en fonction des informations trouvées ou du chargé de pharmacovigilance en charge de l'analyse du signal mais plus le nombre de signaux validés est important, intrinsèquement, plus le temps passé sur la détection de signal est important. L'utilisation de cette donnée est donc moins précise sur un différentiel de temps entre les différentes sources. Cependant elle permet une

estimation globale, elle permet de s'annexer des variabilités interindividuelles et elle permet d'exclure les médicaments qui changent de profils sur la période de l'étude.

Estimation de l'efficacité :

Un moyen pour optimiser le temps est de consacrer plus de temps pour les méthodes les plus efficaces si nécessaire et de consacrer moins de temps pour les méthodes les moins efficaces. Dans cette étude, les données qui permettront de juger l'efficacité d'une source par rapport à une autre sont les proportions de signaux confirmés par rapport aux signaux validés. Plus le rapport sera proche de 1, plus la source sera efficace. En effet, si les signaux validés s'avèrent le plus souvent être des signaux confirmés alors cela veut dire que le temps passé à rédiger les rapports d'analyse des signaux est un temps mis à profit. Au contraire, si les signaux ne sont pas confirmés alors le temps passé à rédiger le rapport d'analyse n'aura pas permis la détection d'un nouveau signal.

Profil du médicament :

Le profil du médicament devra être établi selon les règles précédemment citées dans le scoring. L'analyse du profil du médicament permettra de mettre en évidence s'il y a une différence significative entre les deux profils en termes de détection de signaux. Pour cela, il faudra pour chacun des profils faire une comparaison à deux facteurs : la source du signal et le nombre de signaux.

L'analyse peut être faite avec le nombre de signaux validés. De fait, s'il y a une différence significative entre les deux profils de la quantité de signaux validés, en fonction de la source, il pourrait être opportun d'augmenter la fréquence de recherche de signaux sur la source qui présente le plus de signaux validés. De même, il serait possible de diminuer la fréquence de consultation de la source pour le profil présentant le moins de signaux validés. Cela permettrait d'optimiser le temps.

Par exemple, si pour un médicament non à risque, la quantité de signaux validés est plus importante pour EVDAS, la fréquence de consultation d'EVDAS peut être augmentée mensuellement de façon à identifier immédiatement les signaux validés. Cela permettrait de dégrossir l'analyse pour la rédaction du rapport EVDAS, et notamment d'exclure les signaux non-confirmés de façon plus régulière, avant sa revue complète à fréquence régulière de tous les 6 mois.

L'analyse peut aussi être faite avec le ratio de signaux confirmés par rapport aux signaux validés. A ce moment, s'il y a une différence significative entre les deux profils de la quantité de signaux en fonction de la source, il pourrait être intéressant d'adapter la méthode de recherche et de détection de signaux de chaque source en fonction du profil du médicament.

Par exemple, sur EVDAS si pour les médicaments avec un profil à risque, un ratio de signaux confirmés par rapport aux signaux validés est plus élevé que pour les médicaments avec un profil non à risque alors des ROR supérieurs à 0,9 au lieu de 1 doivent être pris en compte en plus des SDR positifs, pour les profils non à risque. De cette façon, la proportion de faux-négatifs sera diminuée.

EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS) :

Avec toutes ces données, il est possible de dire si EVDAS est un réel apport ou non en tant que source en complément, ou source à part entière, de données. Effectivement, sur cette étude, les autres sources sont surveillées plus régulièrement qu'EVDAS. De fait, si EVDAS ne présente pas ou peu de signaux confirmés alors cela veut dire que les signaux ont pu être détectés par l'utilisation des autres sources (base de données interne, veille bibliographique, veille réglementaire, ...). Donc EVDAS ne serait utile qu'en tant que source complémentaire. Et, au contraire, si EVDAS présente des signaux confirmés, alors il faut effectivement réaliser une analyse approfondie régulière d'EVDAS.

Evidemment, ce constat peut être différent en fonction du profil du médicament. De fait, la rédaction de rapports EVDAS peut n'être utile que pour un seul des deux profils de médicaments. En application, pour ne pas surcharger les chargés de pharmacovigilance des laboratoires, il ne sera sélectionné, par le laboratoire, uniquement une partie des médicaments qui ne sont pas considérés comme avec un profil à risque, pour réaliser l'étude. De cette façon, il pourra y avoir une comparaison en fonction du profil sans que la charge de travail supplémentaire ne soit trop importante. A noter qu'à terme, réglementairement, tous les laboratoires pourront être dans l'obligation de réaliser ces rapports sur l'ensemble de leurs médicaments.

Durée de l'étude :

Plus l'étude sera réalisée sur du long terme, plus elle donnera d'informations. Cette étude ne demande pas de changer les méthodes de travail des services de pharmacovigilance, à l'exception de la mise en place du « *Signal Detection Plan* ». Un simple recueil de la quantité de signaux et des sources initiales ayant permis leur détection est nécessaire. Cette étude est d'autant plus simple à mettre en place que les informations requises sont connues des services de pharmacovigilance. De fait, cette étude peut être mise en place sur une longue période.

Cependant, les résultats de cette étude permettraient une optimisation de la façon de travailler en pharmacovigilance. Obtenir les résultats le plus tôt possible est intéressant.

Réaliser une étude sur une période de 3 ans semble un compromis raisonnable. Cette durée profite possiblement du peu de changement de profils de médicaments, notamment au regard du facteur « échéance au prochain PSUR » qui a plus de 3 ans, augmente le score dans le « *Signal Detection Plan* ». Ensuite, sur 3 ans, la quantité de signaux devrait être suffisante pour avoir statistiquement des échantillons raisonnables à analyser. Une étude de 1 ou 2 ans pourrait ne pas donner assez de signaux.

4.2.4. Analyse statistique des données

Les tests statistiques sur les données des signaux vont permettre de s'informer sur le système de détection de signal déjà mis en place. L'objectif est d'utiliser ces informations pour apporter des améliorations à ce système.

Les différentes questions posées offrent différentes hypothèses nulles, c'est-à-dire des hypothèses selon lesquelles les variations entre des éléments à comparer ne sont pas statistiquement significatives pour mettre en évidence une différence de comportement de la variable quelque soit l'élément à comparer utilisé. **En d'autres termes, une hypothèse nulle postule de l'égalité des éléments à comparer :**

- Hypothèse nulle **pour l'estimation du temps de travail pour chaque sources**, nommée H0t : « Quelque soit le profil du médicament, les quantités de signaux validés observés ne sont significativement pas différentes entre les différentes sources ».
- Hypothèse nulle **pour l'estimation de l'efficacité entre les différentes sources**, nommée H0e : « Quelque soit le profil du médicament, les ratios de signaux observés ne sont significativement pas différents entre les différentes sources ».
- Hypothèse nulle **pour l'estimation de l'impact du profil du médicament sur la répartition du temps de travail entre les différentes sources**, nommée H0pa : « Quelque soit le profil du médicament, les quantités de signaux validés sont proportionnellement observés à partir des mêmes sources ».
- Hypothèse nulle **pour l'estimation de l'impact du profil du médicament sur l'efficacité entre les différentes sources**, nommée H0pb : « Quelque soit le profil du médicament, les ratios de signaux sont proportionnellement observés à partir des mêmes sources ».
- Hypothèse nulle **pour l'intérêt d'EVDAS comme source de données pour le profil des médicaments à risque**, nommée H0Er : « Pour le profil de médicament à risque, la source EVDAS ne présente pas significativement plus de signaux confirmés que les autres sources ».
- Hypothèse nulle **pour l'intérêt d'EVDAS comme source de données pour le profil des médicaments non à risque**, nommée H0Enr : « Pour le profil de médicament non à risque, la source EVDAS ne présente pas significativement plus de signaux confirmés que les autres sources ».

Et différentes hypothèses alternatives c'est-à-dire des hypothèses selon lesquelles les variations entre des éléments à comparer sont statistiquement significatives pour mettre en évidence une différence de comportement de la variable quelque soit l'élément à comparer utilisé. En d'autres termes, **une hypothèse alternative postule de l'inégalité des éléments à comparer** :

- Hypothèse alternative **pour l'estimation du temps de travail pour chaque sources**, nommée H1t : « Quelque soit le profil du médicament, les quantités de signaux validés observés sont significativement différents entre les différentes sources ».
- Hypothèse alternative **pour l'estimation de l'efficacité entre les différentes sources**, nommée H1e : « Quelque soit le profil du médicament, les ratios de signaux observés sont significativement différents entre les différentes sources ».
- Hypothèse alternative **pour l'estimation de l'impact du profil du médicament sur la répartition du temps de travail entre les différentes sources**, nommée H1pa : « En fonction du profil du médicament, les quantités de signaux validés observés ont proportionnellement de sources différentes ».
- Hypothèse alternative **pour l'estimation de l'impact du profil du médicament sur l'efficacité entre les différentes sources**, nommée H1pb : « En fonction du profil du médicament, les ratios de signaux observés ont proportionnellement des sources différentes ».
- Hypothèse alternative **pour l'intérêt d'EVDAS comme source de données pour le profil des médicaments à risque**, nommée H1Er : « Pour le profil de médicament à

risque, la source EVDAS présente significativement plus de signaux confirmés que les autres sources ».

- Hypothèse alternative **pour l'intérêt d'EVDAS comme source de données pour le profil des médicaments non à risque**, nommée H1Enr : « Pour le profil de médicament non à risque, la source EVDAS présente significativement plus de signaux confirmés que les autres sources ».

L'ensemble de ces hypothèses amène donc à la **réalisation de 6 tests différents**. Ces différents tests sont présentés dans le Tableau 16.

Pour chercher à estimer le temps avec H0t et H1t, il faut comparer les quantités de signaux validés observés par médicaments pour une source, aux trois autres sources de données, c'est-à-dire une comparaison de 3 moyennes indépendantes entre elles.

Le test ANOVA à un facteur est un test statistique permettant de faire cela. En effet, ANOVA est une analyse de variance qui permet d'observer si des moyennes sont différentes entre elles. Elle compare la variance entre les moyennes des groupes « sources de données » et la variance à l'intérieur des groupes afin de déterminer si les groupes font tous partis d'une population plus élargie ou de populations distinctes ayant des caractéristiques propres.

Il est nécessaire de voir si les données qui sont utilisées dans l'analyse suivent une loi normale. Pour imaginer, les données auraient une répartition en forme de cloche centrée sur la moyenne avec le nombre de signaux validés observés en abscisse et le nombre de médicaments en ordonnée. Le test de Shapiro-Wilk permet de quantifier l'écart entre une loi de probabilité et une loi normale. Si, la valeur p obtenue suite au test est inférieure au risque α de 0,05, alors cela veut dire qu'il est peu probable d'obtenir les données représentées en supposant qu'elles soient distribuées selon une loi normale.

De plus, il faut que la variance dans les trois (3) groupes soit la même, c'est l'homoscédastisité. Pour mesurer cette homoscédastisité, le test de Levene peut être utilisé. Si, la valeur p obtenue suite au test est inférieure au risque α de 0,05, alors cela veut dire qu'il existe une différence de variances dans la population.

In fine, si le facteur F, rapport de Fisher, du test ANOVA est proche de 1 alors il est probable que les groupes ne soient pas différents entre eux.

Ensuite, pour l'estimation de l'efficacité d'une source avec H0e et H1e, il faut aussi réaliser un test ANOVA. Ce dernier servira également à mettre en évidence l'intérêt de l'utilisation d'EVDAS avec H0Er, H1Er, H0Enr et H1Enr, il faudra appliquer un test ANOVA.

Cependant, pour H0pa, H1pa, H0pb et H1pb, il faut faire une comparaison avec deux facteurs différents qui sont la quantité de signaux par sources de données et par profil du médicament, respectivement. De fait un test ANOVA à deux facteurs, MANOVA, sera plus pertinent.

Tout comme le test à un facteur, le test MANOVA nécessite les prérequis suivants :

- Homogénéité des variances : Test de Levene
- Indépendance des observations
- Distribution normale des variances : Test de Shapiro-Wilk

Tableau 16 - Tableau récapitulatif des différents tests utilisés

| Grandeur à déterminer | Hypothèse nulle | Test statistique | Prérequis |
|---|---|------------------|--|
| Estimation du temps de travail pour chaque sources | H0t : Quelque soit le profil du médicament, les quantités de signaux validés observés ne sont significativement pas différentes entre les différentes sources | ANOVA | Homogénéité des variances : Test de Levene Indépendance des observations Distribution normale des variances : Test de Shapiro-Wilk |
| Estimation de l'efficacité entre les différentes sources | H0e : Quelque soit le profil du médicament, les ratios de signaux observés ne sont significativement pas différents entre les différentes sources | ANOVA | Homogénéité des variances : Test de Levene Indépendance des observations Distribution normale des variances : Test de Shapiro-Wilk |
| Estimation de l'impact du profil du médicament sur la répartition du temps de travail entre les différentes sources | H0pa : Quelque soit le profil du médicament, les quantités de signaux validés sont proportionnellement observés à partir des mêmes sources | MANOVA | Homogénéité des variances : Test de Levene Indépendance des observations Distribution normale des variances : Test de Shapiro-Wilk |
| Estimation de l'impact du profil du médicament sur l'efficacité entre les différentes sources | H0pb : Quelque soit le profil du médicament, les ratios de signaux sont proportionnellement observés à partir des mêmes sources | MANOVA | Homogénéité des variances : Test de Levene Indépendance des observations Distribution normale des variances : Test de Shapiro-Wilk |
| Estimation de l'intérêt d'EVDAS comme source de données pour le profil des médicaments à risque | H0Er : Pour le profil de médicament à risque, la source EVDAS ne présente pas significativement plus de signaux confirmés que les autres sources | ANOVA | Homogénéité des variances : Test de Levene Indépendance des observations Distribution normale des variances : Test de Shapiro-Wilk |
| Estimation de l'intérêt d'EVDAS comme source de données pour le profil des médicaments non à risque | H0Enr : Pour le profil de médicament non à risque, la source EVDAS ne présente pas significativement plus de signaux confirmés que les autres sources | ANOVA | Homogénéité des variances : Test de Levene Indépendance des observations Distribution normale des variances : Test de Shapiro-Wilk |

En fonction des résultats des différents tests, la valeur p obtenue pour chacun sera jugée au risque d'incertitude de 5% et définira si l'hypothèse nulle est retenue ou rejetée. Le choix d'un risque est par convention à 5%. Dans notre cas, il n'est pas nécessaire d'avoir un risque plus restrictif.

Si les hypothèses nulles sont toutes maintenues alors il n'y a possiblement pas d'amélioration à apporter sur le système déjà mis en place. Cependant, s'il y a des différences alors cela veut dire qu'il faut peut-être adapter l'utilisation des sources de données au profil du médicament. Ces résultats permettront ainsi d'avoir des conclusions assez puissantes à présenter pour imaginer un système différent, ou non, de détection de signaux.

Conclusion

La pharmacovigilance est un domaine en perpétuel remaniement. La détection de signaux est un élément clé dans les nouvelles missions de la pharmacovigilance, nécessitant l'utilisation de différentes sources de données. Le retour d'expérience réalisé au sein d'un laboratoire pharmaceutique a permis de construire une réflexion sur de possible amélioration dans l'utilisation de ces différentes sources de données pour rendre la détection de signaux plus efficace. Le profil du médicament étant un point central de réflexion et une possible amélioration du système de vigilance, une étude permettant de voir s'il est une solution réelle pour la pharmacovigilance semble être tout à fait envisageable. La méthode présentée dans cette thèse est d'autant plus efficace qu'elle est techniquement réalisable.

Actuellement, l'utilisation des différentes sources de données en fonction du profil du médicament reste encore à prouver. D'autant que cela nécessiterait des réajustements réglementaires notamment sur la fréquence de la veille bibliographique. Et, bien que la mise en place d'EVDAS soit une avancée pour le domaine, l'outil a encore quelques lacunes qui ne permettent pas une utilisation optimale. Il est nécessaire de voir son utilité au long court. Pour cela, la fin de la phase pilote et le rapport qui en ressortira, permettront d'avoir une meilleure idée de ce qu'il en est, du moins pour les médicaments considérés comme à risque.

En attendant ce rapport, il peut tout de même être intéressant de mettre en place l'étude présentée dans cette thèse. Evidemment, la mise en place de cette étude a quelques limites, notamment le fait qu'elle nécessite la mobilisation de nombreux partenaires et ce sur plusieurs années.

Il y a encore de nombreuses solutions à apporter en pharmacovigilance. Avec possiblement des technologies nouvelles qui pourraient être utiles comme l'intelligence artificielle dans la recherche de doublons sur EVDAS par exemple. De même que l'arrivée de nouvelles sources de données, tel que les réseaux sociaux et autres forums de discussion. Nul doute que ce domaine n'a pas encore fini son évolution.

Références bibliographiques

1. Les vigilances sanitaires [Internet]. Vie publique.fr. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/eclairage/24065-les-vigilances-sanitaires>
2. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Règlement (CE) N°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. [Internet] Journal officiel de l'Union européenne; 2004 Mar. [cité 22 sep 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726>
3. Council for International Organizations of Medical Sciences, éditeur. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. [Internet] Geneva: CIOMS; 2010. 143 p. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur : <https://cioms.ch/publications/product/practical-aspects-of-signal-detection-in-pharmacovigilance-report-of-cioms-working-group-viii/>
4. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I - Definitions (Rev 4). :33. [Internet] European Medicines Agency 2017:33. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
5. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IX – Signal management (Rev 1). [Internet]. European Medicines Agency 2017:25. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
6. Clark JA, Klinecicz SL, Stang PE. Spontaneous Adverse Event Signaling Methods: Classification and Use with Health Care Treatment Products. *Epidemiol Rev.* 1 janv 2001;23(2):191-210.
7. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems. [Internet]. European Medicines Agency 2017:25. [cité 17 dec 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
8. International Conference Harmonisation technical requirements registration pharmaceuticals human use. ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide. [Internet]. European Medicines Agency. 2013 [cité 20 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2b-r3-electronic-transmission-individual-case-safety-reports-icsrs-data-elements-message>
9. ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance (02/06/2022).[Internet] [cité 24 novembre 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
10. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). [Internet] European Medicines Agency. 2013 :68. [cité 31 jan 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

11. EMA. 2019 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament the Council and the Commission. [Internet] European Medicines Agency 2019;36. [cité 08 févr 2022]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance#annual-reports-section>
12. EMA. Signal management [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
13. EMA. 2020 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. [Internet] European Medicines Agency. 2020;37. [cité 08 févr 2022]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance#annual-reports-section>
14. EMA. List of medicines under additional monitoring [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
15. Eudravigilance expert working group. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the eudravigilance data analysis system.[Internet]. European Medicines Agency. 2008. [cité 24 jun 2021]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
16. ANSM, HAS, Assurance Maladie. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
17. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Therapies*. avr 2016;71(2):171-8.
18. The Uppsala Monitoring Centre. WHO Causality Assessment. World Health Organization. 2013
19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
20. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). [Internet] European Medicines Agency. 2017 :144. [cité 01 févr 2022]
Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
21. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Règlement d'exécution (UE) N°520/2012 de la Commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) N°726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. [Internet] :21. [cité 17 dec 2021] Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32012R0520&qid=1647365139151>

22. EMA. Medical literature monitoring [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medical-literature-monitoring>
23. ANSM. Accès compassionnel [Internet]. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/acces-compassionnel>
24. MEDLINE Home [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.nlm.nih.gov/medline/index.html>
25. Elsevier. Embase - A biomedical research database [Internet]. Elsevier.com. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>
26. Elsevier. Scopus | La plus grande base de données de documentation examinée par les pairs [Internet]. Elsevier.com. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/solutions/scopus>
27. Google. About Google Scholar [Internet]. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://scholar.google.fr/intl/fr/scholar/about.html>
28. ANSM. Newsletter. [Internet]. [cité 17 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/newsletter/>
29. EMA. Pharmacovigilance: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>
30. EMA. Generic and hybrid applications [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-medicines/generic-hybrid-applications>
31. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2). [Internet]. European Medicines Agency. 2017 : 22. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
32. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module V – Risk management systems (Rev 2). [Internet] European Medicines Agency. 2017 : 36 [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
33. ANSM. La surveillance renforcée des médicaments [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/la-surveillance-renforcee-des-medicaments>
34. ANSM. Dossier thématique - Les études menées et les analyses en labor [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-etudes-menees-et-les-analyses-en-laboratoire>
35. EMA. EURD list | European Medicines Agency [Internet]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/eurd-list>
36. EMA. Detailed guide regarding Eudravigilance data-management activities. European Medicines Agency. 2020.

Annexes

| | |
|--|----|
| Annexe 1. Données du laboratoire pharmaceutique | 72 |
| Annexe 1.1. Données du laboratoire pharmaceutique mises en forme | 72 |
| Annexe 1.2. Résultat dans R commander | 76 |

Annexe 1. Données du laboratoire pharmaceutique

Annexe 1.1. Données du laboratoire pharmaceutique mises en forme

Tableau 17 : Tableau récapitulatif des médicaments utilisant l'*EudraVigilance Data Analysis System* (EVDAS) comme source de donnée.

En rouge, les scores supérieurs ou égal à 35 selon le scoring de priorisation des médicaments établis précédemment. MENR = Médicament utilisant EVDAS comme source de donnée non à risque selon le scoring de priorisation ; MER = Médicament utilisant EVDAS comme source de donnée à risque selon le scoring de priorisation ; MNR = Médicament non à risque selon le scoring de présentation n'utilisant pas EVDAS comme source de donnée

| Numérotation med | SCORE 2021 | EVDAS 2021 | SCORE 2020 | EVDAS 2020 | SCORE 2019 | EVDAS 2019 |
|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| MENR 1 | 22 | Oui | 12 | Non | 12 | Non |
| MENR 2 | 15 | Oui | 12 | Non | 17 | Non |
| MENR 3 | 12 | Oui | 17 | Non | 15 | Non |
| MENR 4 | 12 | Oui | 4 | Non | INC | Non |
| MER 1 | 47 | Oui | 47 | Oui | 47 | Oui |
| MENR 5 | 4 | Oui | 4 | Non | INC | Non |
| MER 2 | 35 | Oui | 35 | Oui | 30 | Non |
| MENR 6 | 17 | Non | 12 | Oui | 15 | Non |
| MENR 7 | 2 | Oui | INC | Non | INC | Non |

Tableau 18 : Tableau récapitulatif des médicaments non à risque n'utilisant pas l'*EudraVigilance Data Analysis System* (EVDAS) comme source de donnée

MNR = Médicament non à risque selon le scoring de présentation n'utilisant pas EVDAS comme source de donnée

| Numérotation médicament | Année | Score | BdD interne : PSUR /SDM | | Veille Régle/PRAC | | Veille biblio | |
|-------------------------|---------------|-------|-------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|
| | | | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés |
| MNR 1 | 2021 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | 17 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| MNR 2 | 2021 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | 2020 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 3 |
| MNR 3 | 2021 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 2020 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| Numérotation médicament | Année | Score | BdD interne : PSUR /SDM | | Veille Régle/PRAC | | Veille biblio | |
|-------------------------|---------------|-------|-------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|
| | | | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés |
| MNR 4 | 2021 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 20 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 2019 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| MNR 5 | 2021 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 2020 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 2019 | 25 | 0 | 0 | 3 | 3 | 2 | 1 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 3 | 3 | 6 | 1 |
| MNR 6 | 2021 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 12 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| | 2019 | 17 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| MNR 7 | 2021 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | 12 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| MNR 8 | 2021 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| MNR 9 | 2021 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 2020 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 2019 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| MNR 10 | 2021 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | 7 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| MNR 11 | 2021 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 27 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 2019 | 17 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| MNR 12 | 2021 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 22 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 2019 | 15 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| MNR 13 | 2021 | 17 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 2020 | 12 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 2019 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| MNR 14 | 2021 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Numérotation médicament | Année | Score | BdD interne : PSUR /SDM | | Veille Régle/PRAC | | Veille biblio | |
|-------------------------|---------------|-------|-------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|
| | | | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés |
| | 2020 | 12 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tableau 19 : Tableau récapitulatif des médicaments utilisant l'*EudraVigilance Data Analysis System* (EVDAS) comme source de donnée

En rouge, les scores supérieurs ou égal à 35 selon le scoring de priorisation des médicaments établis précédemment. MENR = Médicament utilisant EVDAS comme source de donnée non à risque selon le scoring de priorisation ; MER = Médicament utilisant EVDAS comme source de donnée à risque selon le scoring de priorisation

| Numérotation méd | Année | Score | BdD interne : PSUR /SDM | | EVDAS | | Veille biblio | | Veille Régle/PRAC | |
|------------------|---------------|-------|-------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|
| | | | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés |
| MENR 1 | 2021 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MENR 2 | 2021 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MENR 3 | 2021 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MENR 4 | 2021 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | | | | | | | | | |
| | total signaux | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MER 1 | 2021 | 47 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 47 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | 47 | 1 | 0 | 3 | 1 | 8 | 0 | 1 | 0 |
| | total signaux | | 2 | 1 | 4 | 1 | 11 | 0 | 1 | 0 |
| MENR 5 | 2021 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2019 | | | | | | | | | |
| | total signaux | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Numérotation méd | Année | Score | BdD interne : PSUR /SDM | | EVDAS | | Veille biblio | | Veille Régle/PRAC | |
|------------------|---------------|-------|-------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|
| | | | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés | Signaux validés | Signaux validés confirmés |
| MER 2 | 2021 | 35 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | 35 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 2019 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| MENR 6 | 2021 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 2020 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 2019 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | total signaux | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| MENR 7 | 2021 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2020 | | | | | | | | | |
| | 2019 | | | | | | | | | |
| | total signaux | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Annexe 1.2. Résultat dans R commander

Tableau 20 : Groupe témoin de médicaments non à risque n'ayant pas utiliser l'*EudraVigilance Data Analysis System* (EVDAS) sur la période de 2019 à 2021.

| Numérotation méd | Source de données | Quantité de signal validé | Quantité de signal validé-confirmé |
|------------------|-------------------|---------------------------|------------------------------------|
| MNR 1 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 2 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 3 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 4 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 5 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 6 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 7 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 8 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 9 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 10 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 11 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 12 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 13 | BdD interne | 0 | 0 |
| MNR 14 | BdD interne | 1 | 1 |
| MNR 1 | Veille R | 1 | 1 |
| MNR 2 | Veille R | 0 | 0 |
| MNR 3 | Veille R | 1 | 1 |
| MNR 4 | Veille R | 1 | 1 |
| MNR 5 | Veille R | 3 | 3 |
| MNR 6 | Veille R | 4 | 4 |
| MNR 7 | Veille R | 2 | 2 |
| MNR 8 | Veille R | 0 | 0 |
| MNR 9 | Veille R | 0 | 0 |
| MNR 10 | Veille R | 1 | 1 |
| MNR 11 | Veille R | 2 | 2 |
| MNR 12 | Veille R | 2 | 2 |
| MNR 13 | Veille R | 3 | 3 |
| MNR 14 | Veille R | 0 | 0 |
| MNR 1 | Veille B | 0 | 0 |
| MNR 2 | Veille B | 4 | 3 |
| MNR 3 | Veille B | 1 | 1 |
| MNR 4 | Veille B | 0 | 0 |
| MNR 5 | Veille B | 6 | 1 |
| MNR 6 | Veille B | 0 | 0 |
| MNR 7 | Veille B | 0 | 0 |
| MNR 8 | Veille B | 1 | 0 |
| MNR 9 | Veille B | 4 | 0 |
| MNR 10 | Veille B | 1 | 0 |
| MNR 11 | Veille B | 0 | 0 |
| MNR 12 | Veille B | 0 | 0 |

| Numérotation méd | Source de données | Quantité de signal validé | Quantité de signal validé-confirmé |
|------------------|-------------------|---------------------------|------------------------------------|
| MNR 13 | Veille B | 0 | 0 |
| MNR 14 | Veille B | 0 | 0 |

Résultat :

Prérequis ANOVA :

- Homogénéité des variances : Test de Levene
 - o Quantité de signal validé : $p = 0.04791$
Les variances ne sont pas homogènes entre elles au risque de 5%.
 - o Quantité de signal confirmé : $p = 0.004838$
Les variances ne sont pas homogènes entre elles au risque de 5%.
- Independences des observations : Oui
- Distribution normale des variances : Test de Shapiro-Wilk
 - o Quantité de signal validé : $p = 0.0000000267$
Les variances ne suivent pas une distribution normale au risque de 5%.
 - o Quantité de signal confirmé : $p = 0.000000008588$
Les variances ne suivent pas une distribution normale au risque de 5%.

Tableau 21 : Groupe témoin de médicaments non à risque ayant utilisé l'*EudraVigilance Data Analysis System* (EVDAS) sur la période de 2019 à 2021.

Les médicaments ayant utilisé EVDAS uniquement en 2021 et pas les autres années sont tout de même compté car l'analyse EVDAS se fait au cumulatif.

| Numérotation méd | Source de donné | quantité de signal validé | quantité de signal validé-confirmé |
|------------------|-----------------|---------------------------|------------------------------------|
| MENR 1 | BdD interne | 0 | 0 |
| MENR 2 | BdD interne | 0 | 0 |
| MENR 3 | BdD interne | 0 | 0 |
| MENR 4 | BdD interne | 0 | 0 |
| MER 1 | BdD interne | 2 | 1 |
| MENR 5 | BdD interne | 0 | 0 |
| MER 2 | BdD interne | 0 | 0 |
| MENR 6 | BdD interne | 0 | 0 |
| MENR 7 | BdD interne | 0 | 0 |
| MENR 1 | EVDAS | 0 | 0 |
| MENR 2 | EVDAS | 0 | 0 |
| MENR 3 | EVDAS | 0 | 0 |
| MENR 4 | EVDAS | 0 | 0 |
| MER 1 | EVDAS | 4 | 1 |
| MENR 5 | EVDAS | 0 | 0 |
| MER 2 | EVDAS | 0 | 0 |
| MENR 6 | EVDAS | 0 | 0 |
| MENR 7 | EVDAS | 0 | 0 |
| MENR 1 | Veille B | 0 | 0 |
| MENR 2 | Veille B | 0 | 0 |
| MENR 3 | Veille B | 0 | 0 |
| MENR 4 | Veille B | 0 | 0 |
| MER 1 | Veille B | 11 | 0 |
| MENR 5 | Veille B | 0 | 0 |
| MER 2 | Veille B | 0 | 0 |
| MENR 6 | Veille B | 0 | 0 |
| MENR 7 | Veille B | 0 | 0 |
| MENR 1 | Veille R | 0 | 0 |
| MENR 2 | Veille R | 0 | 0 |
| MENR 3 | Veille R | 0 | 0 |
| MENR 4 | Veille R | 0 | 0 |
| MER 1 | Veille R | 1 | 0 |
| MENR 5 | Veille R | 0 | 0 |
| MER 2 | Veille R | 1 | 1 |
| MENR 6 | Veille R | 3 | 3 |
| MENR 7 | Veille R | 0 | 0 |

Résultat :

Prérequis ANOVA :

- Homogénéité des variances : Test de Levene
 - o Quantité de signal validé : $p = 0.03258$
Les variances ne sont pas homogènes entre elles au risque de 5%.
 - o Quantité de signal confirmé : $p = 0.3784$
Les variances sont homogènes entre elles au risque de 5%.
- Independences des observations : Oui
- Distribution normale des variances : Test de Shapiro-Wilk
 - o Quantité de signal validé : $p = 1.936e-11$
Les variances ne suivent pas une distribution normale au risque de 5%.
 - o Quantité de signal confirmé : $p = 1.363e-11$
Les variances ne suivent pas une distribution normale au risque de 5%.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Détection des signaux : comparaison de différentes sources de données en fonction du profil de risque du médicament au sein d'un laboratoire pharmaceutique

L'objectif de cette thèse est de proposer des solutions pour optimiser la détection de signal de façon à détecter le plus de signaux confirmés en minimisant le temps de recherche dans les différentes sources de données. L'angle des solutions proposées étant la différenciation des médicaments selon 2 profils, à risque et non à risque, de façon à appliquer des procédés différents pour permettre cette optimisation du temps de recherche. De plus, ce travail permettrait d'évaluer aussi la pertinence de l'utilisation d'EVDAS (EudraVigilance Data Analysis System) comme source de données en fonction du profil du médicament.

Une analyse d'un retour d'expérience dans un laboratoire pharmaceutique permettra d'établir une méthode à mettre en place pour déterminer les types d'optimisation à réaliser dans un système de pharmacovigilance d'un laboratoire.

Mots-clés : Détection de signal, pharmacovigilance, EVDAS

Signal detection: comparison of different data sources according to the risk profile of the drug within a pharmaceutical company

The objective of this thesis is to propose solutions to optimize signal detection in order to detect the most confirmed signals while minimizing the search time in the different data sources. The angle of the proposed solutions being the differentiation of drugs according to 2 profiles, at risk and not at risk, in order to apply different processes to allow this optimization of the search time. In addition, this work would also make it possible to evaluate the relevance of using EVDAS (EudraVigilance Data Analysis System) as a data source according to the drug profile. A feedback analysis in a pharmaceutical laboratory will allow to establish a method to be implemented to determine the types of optimization to be performed in a laboratory's pharmacovigilance system.

Keywords : Signal detection, pharmacovigilance, EVDAS

