

Pharmacovigilance et alertes sanitaires

Justification et organisation

Emergence et analyse des signaux

T. Vial

Centre de Pharmacovigilance

Toute prescription comporte un risque potentiel

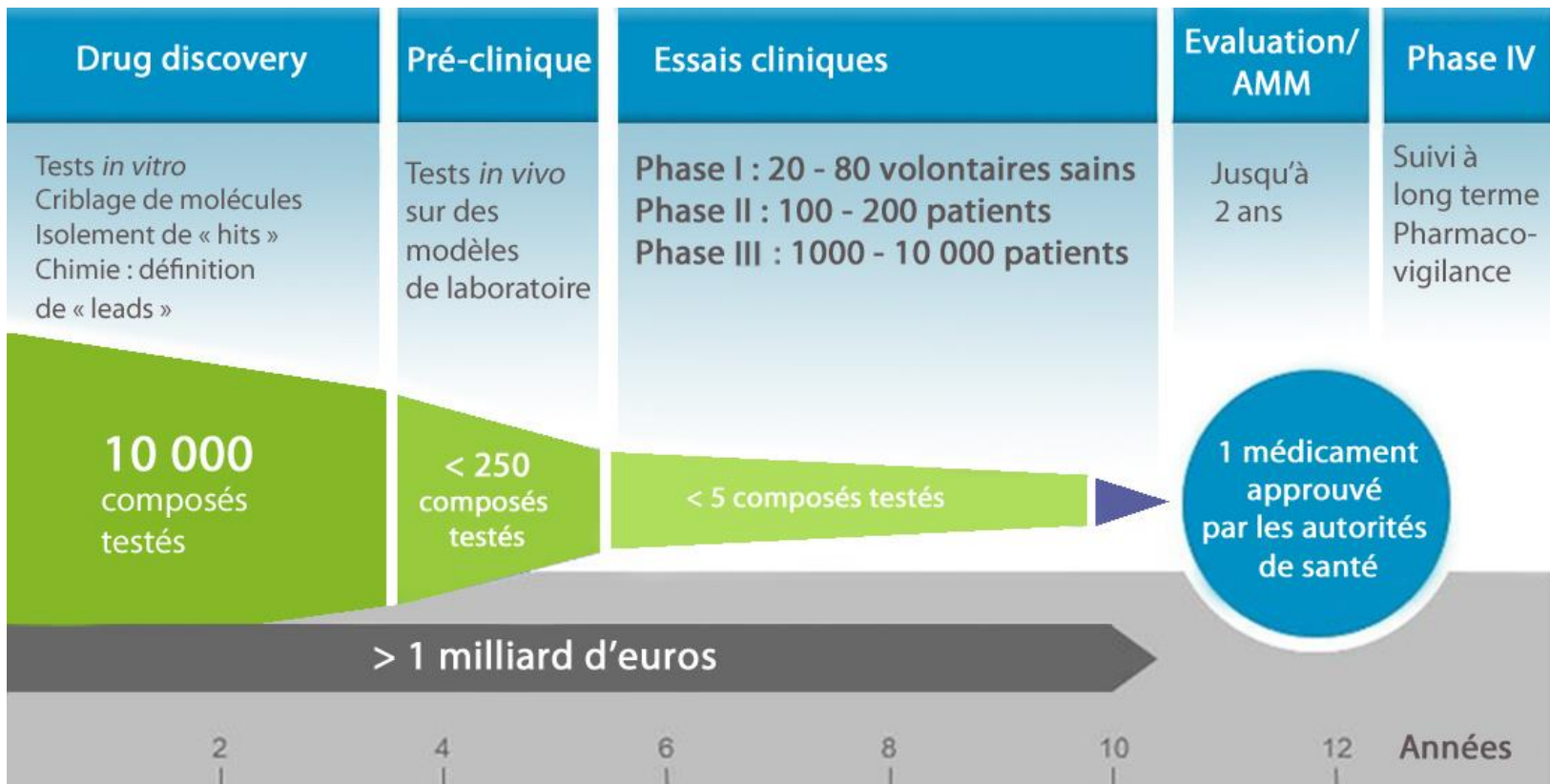
- Le risque est une probabilité
- Le placebo comporte un risque = effet nocebo
- Une bonne connaissance du risque permet
 - de le mettre en balance avec le bénéfice attendu
 - de proposer une surveillance adaptée/particulière
 - d'identifier rapidement un nouvel effet indésirable

Danger et risques du médicament sont évalués tout au long de son développement

Identification des dangers

Identification des risques

Evaluation des risques



Limites des études précliniques

Toxicologie traditionnelle

- Nombre d'animaux, durée des études limités
- Animaux non malades
- Phénomènes non identifiables chez animal
- Différences métaboliques

Pharmacologie de sécurité



Difficultés d'extrapolation

Limites des essais cliniques

- Courte durée des essais
- Petit nombre de sujet
- Conditions expérimentales particulières d'un essai
- Représentativité limitée
- Recueil des EI: méthodologie inadaptée / analyse incomplète
- Puissance insuffisante pour détecter les EI rares

Puissance insuffisante des EC pour détecter les EI rares

- Pour avoir 95% de chance de détecter
 - 1 effet d'incidence $1/N$, il faut $3N$ patients
 - 2 effets d'incidence $1/N$, il faut $4,8 N$ patients
 - 3 effets d'incidence $1/N$, il faut $6,3 N$ patients
- Si pas d'EI chez N patients
 - ➔ incidence $< 3/N$ (jamais nulle)

Défaut de puissance des EC

| Relative Risk | Incidence of the Outcome in the Study | |
|---------------|---------------------------------------|---------|
| | 1:5,000 | 1:1,000 |
| 2.0 | 117,697 | 23,511 |
| 2.5 | 61,025 | 12,187 |
| 3.0 | 39,228 | 7,832 |
| 5.0 | 14,707 | 2,934 |
| 7.5 | 7,888 | 1,572 |
| 10 | 5,323 | 1,059 |

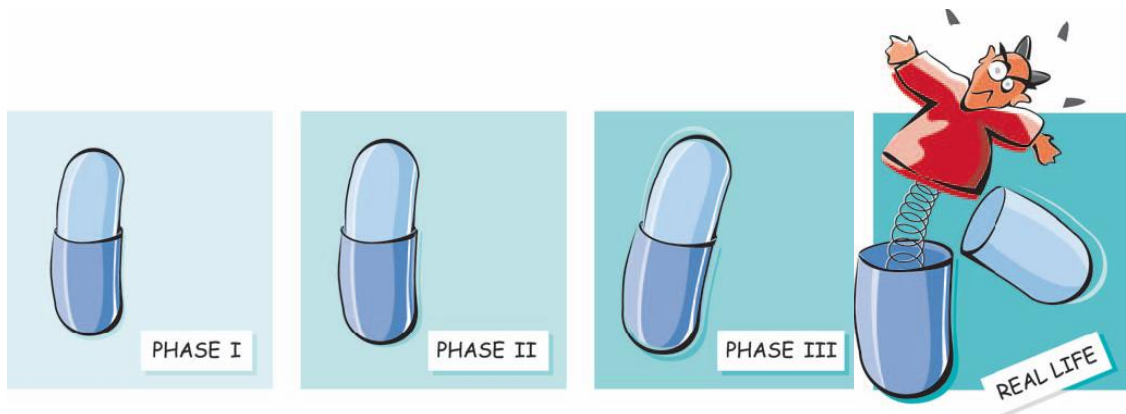
Population nécessaire

Risque α : 0,05
Puissance: 80%

Nombre médian de patients exposés avant AMM (2000-2010) = 1708

Conséquences prévisibles de la commercialisation

- Augmentation rapide des effectifs exposés
 - Diversification de l'utilisation (durée, population, indication, mésusage, interaction)
- ➔ Démasquage de facteurs de risque potentiels
- ➔ Apparition d'effets nouveaux
- ➔ Modification de la balance bénéfice / risque



?

Importance de la iatrogénie médicamenteuse en France

Étude française nationale (2007)

- Étude prospective multicentrique observationnelle dans les services de court séjour (spécialités médicales) sur une période de 14 jours pour:
 - Estimer l'incidence des hospitalisations dues à un EI (EI graves)
 - Estimer la proportion des EI évitables
- 2692 patients inclus (CHU: 45%)

Principaux résultats: incidence

- Taux d'incidence des EI entraînant une hospitalisation

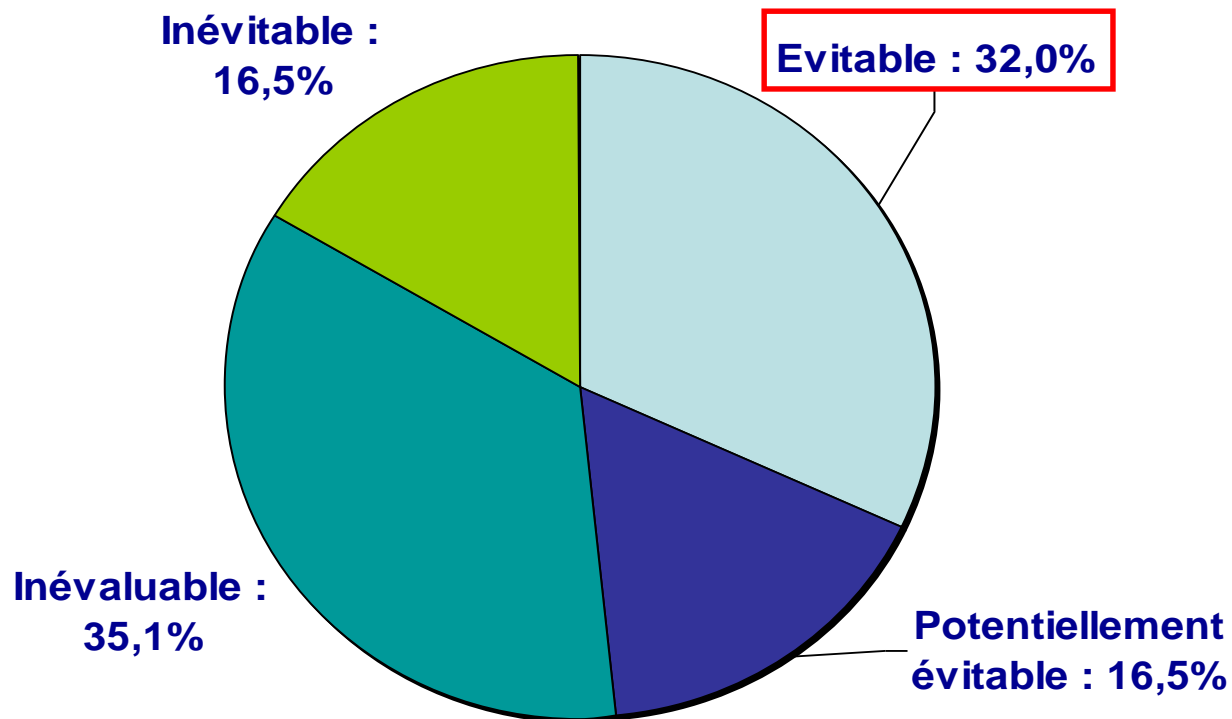
| | Taux d'incidence (%) | IC95% |
|-----------|----------------------|-------------|
| < 16 ans | 1,35% | [0,54-2,78] |
| 16-64 ans | 3,29% | [2,40-4,18] |
| > 64 ans | 4,91% | [3,78-6,03] |

- Extrapolation nationale (incidence annuelle)

145 000 hospitalisations dues à un EI
18 000 décès

Principaux résultats: évitabilité des EI

- 30% résultent d'une interaction médicamenteuse
- 48% sont évitables ou potentiellement évitables



L'évolution de la pharmacovigilance est fondée sur des drames sanitaires

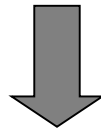
- **1937: Elixir de sulfanilamide et diéthylène glycol**

⇒ réglementation pharmaceutique et nécessité d'une évaluation des médicaments



- **1959-1961: drame du thalidomide**

- **1962: directive OMS (15^{ème} AG)**



Promouvoir des programmes nationaux et internationaux visant à améliorer l'efficacité et la sécurité des médicaments

Brève historique: *milestones*

- 1973: 1^{ère} expérience (1 Centre national, 6 CRPV pilotes)
- Officialisation des missions de service public en 1976
- 1984: obligation de déclaration, imputabilité
- 1993: création Agence du médicament (établissement public)
- 1995: création de l'EMA
- 2005: Plan de Gestion des Risques (cérivastatine, rofécoxib)
Bonnes pratiques de Pharmacovigilance

Vers une pharmacovigilance sociétale et judiciaire

■ 2009-2020...: le « scandale » du Médiator

- Médiatisation / judiciarisation
- Renforcement de la sécurité sanitaire (loi 12/2011)

■ 2011: officialisation déclaration patient

■ 2017: portail des signalements / affaire Lévothyrox



ANTOINE BÉGUIN
JEAN-CHRISTOPHE BRISARD
avec la participation de
IRÈNE FRACHON

**EFFETS
SECONDAIRES
LE SCANDALE
FRANÇAIS**



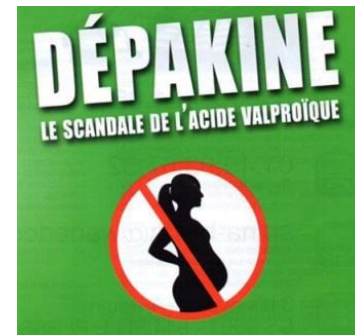
**MEDIATOR, DÉPAKINE, VIOXX, REQUIP...
QUAND LES MÉDICAMENTS
NOUS EMPOISONNENT**

M Santé

SOCIÉTÉ SANTÉ Accès aux soins Accident thérapeutique à Rennes Addictions Financem

Le "scandale Diane 35", antiacnéique détourné en pilule

Depuis 1982, les signaux d'alerte ont été nombreux, tant en France qu'à l'étranger. Le directeur de l'Agence du médicament affirme désormais qu'il faut "arrêter" de l'utiliser comme contraceptif.



La pharmacovigilance est réglementairement définie

**Loi de décembre 2011
Directive européenne - 8/11/2012**

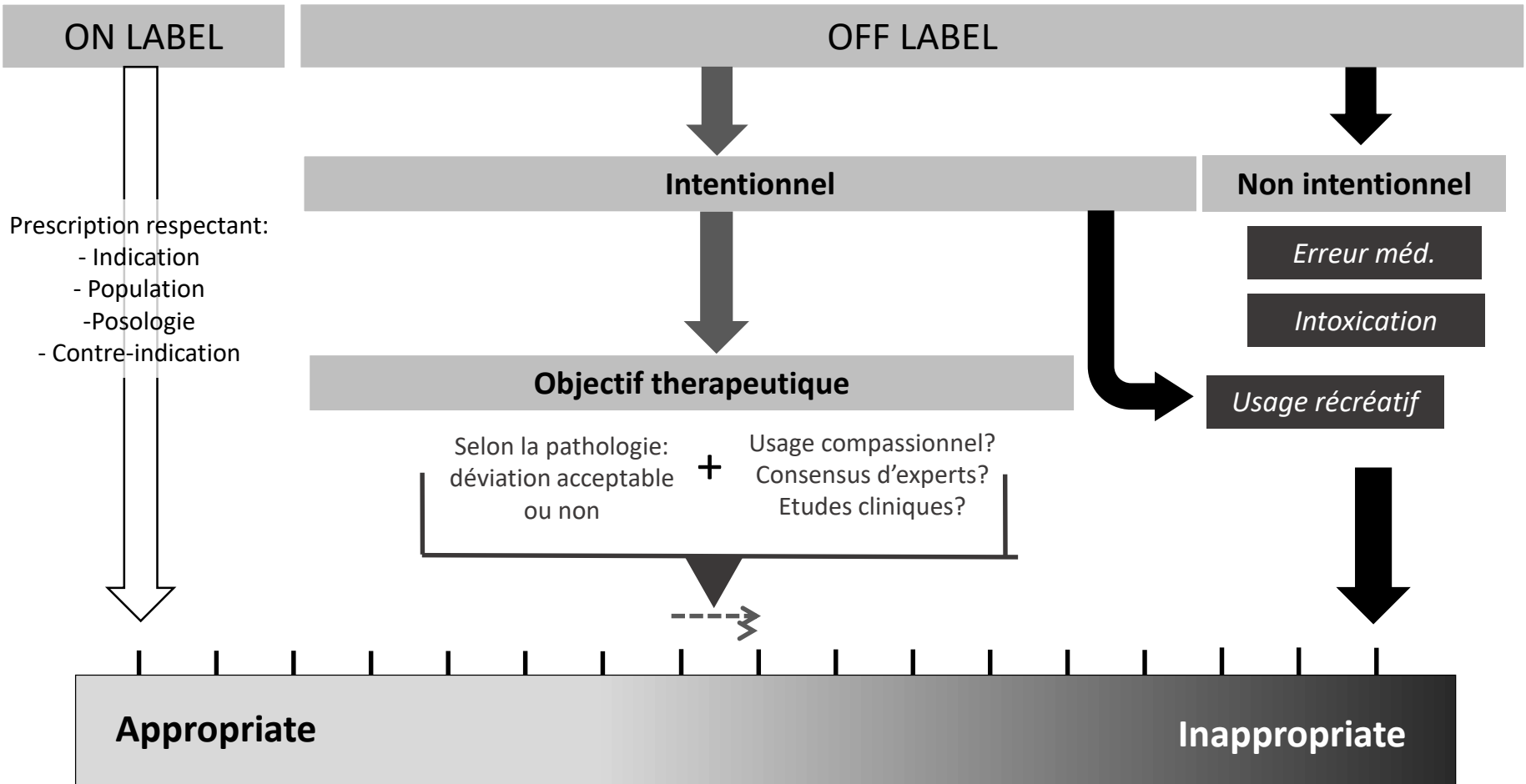
**La pharmacovigilance a pour objet la
surveillance, l'évaluation, la
prévention et la gestion du risque
d'effets indésirables des
médicaments**

Élargissement du concept de risque

(Directive 2010/84 et Loi du 29 décembre 2011)

- Élargissement de la définition de l'EI
 - D'une « *réaction nocive et non voulue à un médicament aux posologies normalement utilisées*» (**EI inattendu**)
 - A « *tout effet indésirable présumé, quelque soit les conditions d'utilisation du médicament: **usage normal, mésusage, abus, erreur médicamenteuse, surdosage, exposition professionnelle***»
- Liens étroits avec:
 - la toxicovigilance et les centres antipoison
 - l'addictovigilance (CEIP)
 - la médecine du travail
 - les services pharmaceutiques

Type d'usage des médicaments



Objectifs d'un système de pharmacovigilance

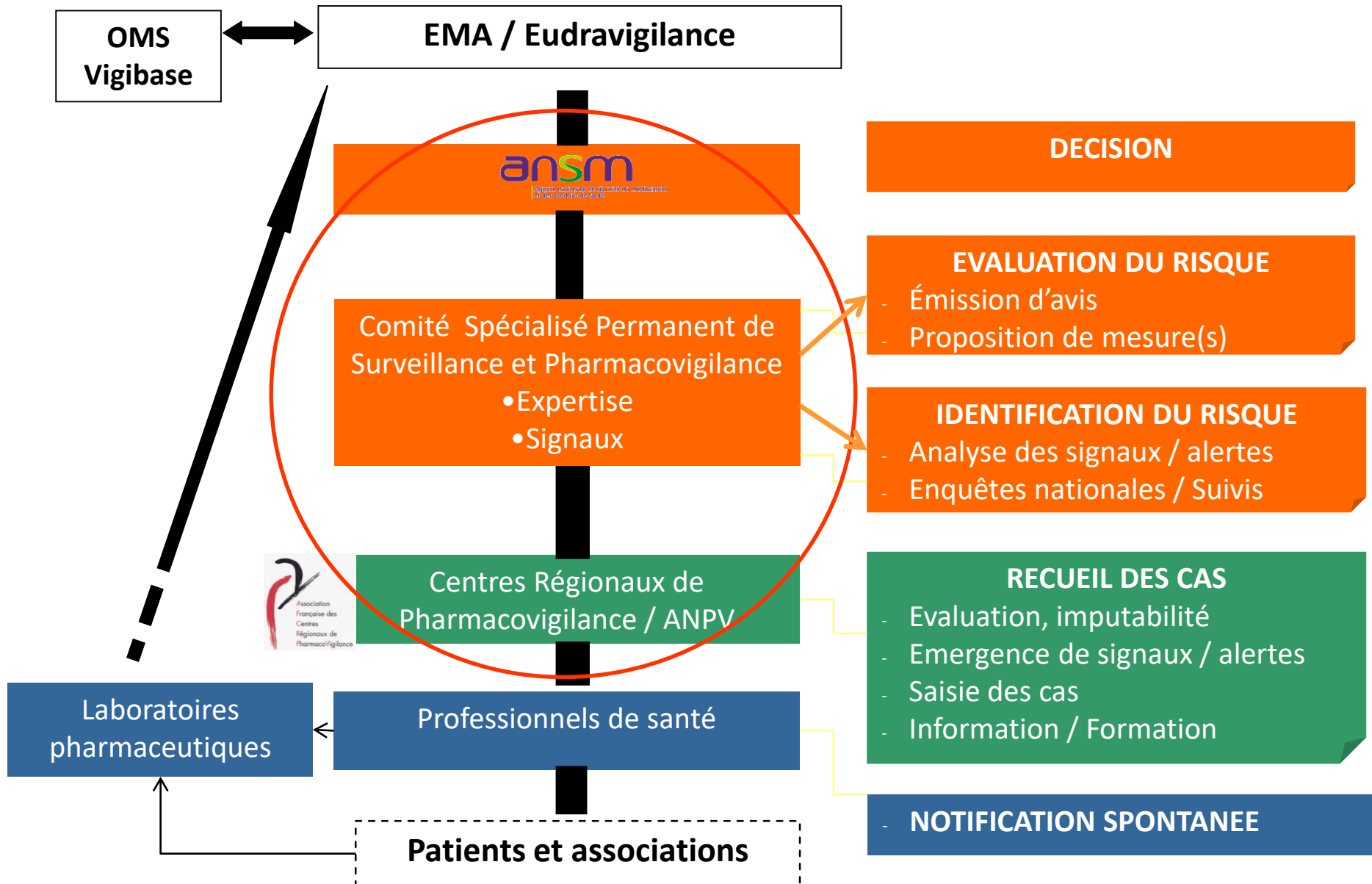
- **Répondre aux questions en post AMM**
 - Des risques non identifiés en préAMM sont-ils possibles ?
 - Peut on affiner nos connaissances sur les risques connus ?
 - Quel est le profil de tolérance en situation réelle ?
 - Existe t'il des populations / situations particulières à risque ?
 - Le médicament est il correctement utilisé ?
 - Les mesures de prévention / surveillance sont elles appliquées ?
 - L'information sur le risque est elle suffisante ?
 - Quelles actions doit-on envisager pour réduire le risque ?
- **Fournir les données de la réévaluation du rapport B/R**

Organisation française

Un système centralisé / décentralisé

- **Deux niveaux d'organisation**
 - Échelon régional avec un réseau de CRPV
 - Favoriser les contacts de proximité
 - Favoriser une PV pour les patients
 - Échelon national
 - Échanges d'information / Génération de signaux
 - Expertise / Enquête / Suivi
 - Communication
- **La source d'information principale**
 - La notification spontanée
 - La déclaration obligatoire

Les acteurs et leurs rôles



Notification spontanée et déclaration obligatoire



Médecins



Pharmaciens



Sages-femmes



Dentistes

Tout effet indésirable suspecté d'être du à un médicament doit être déclaré à un CRPV y compris ceux résultant d'une erreur médicamenteuse, d'un mésusage, d'un abus, d'une exposition professionnelle ou d'un surdosage,

Mesures de protection des déclarants et des lanceurs d'alerte

La déclaration patient

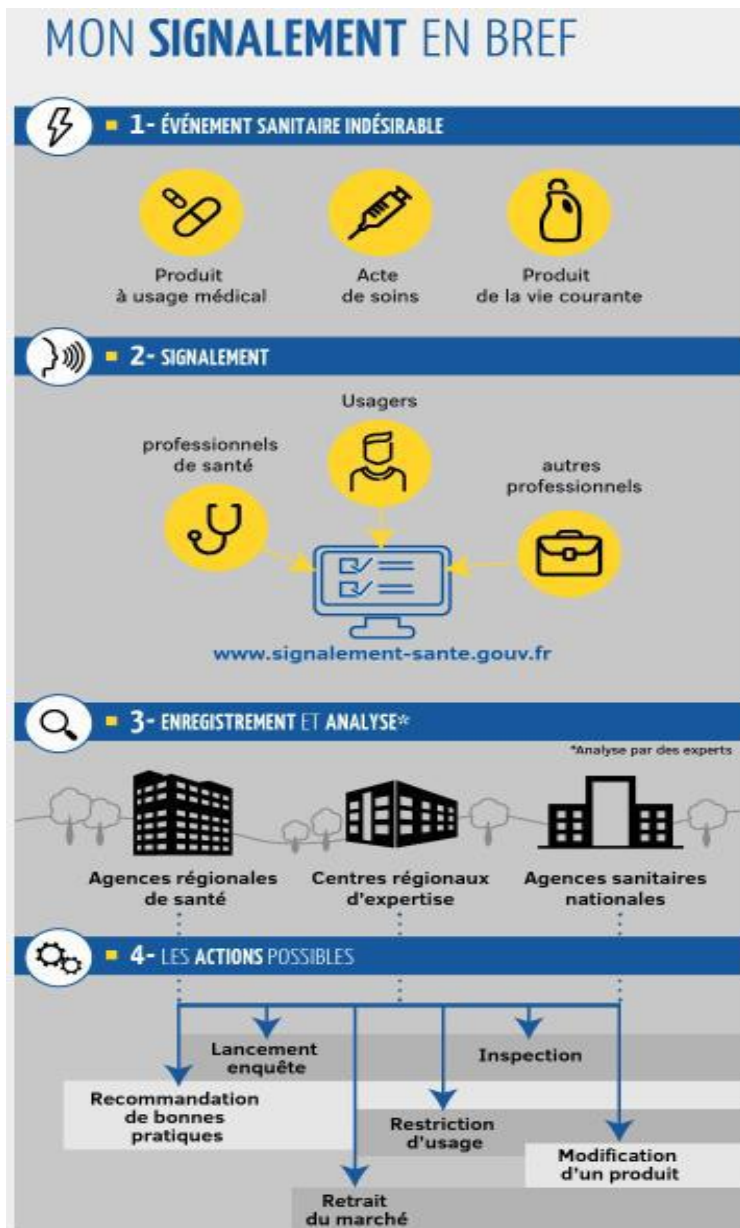
Décret du 10 juin 2011

- Un texte explicatif
- Un rappel de la nécessité
 - d'informer son professionnel de santé
 - de joindre tout document médical utile à l'évaluation
- Une présentation simplifiée
- Un destinataire: son CRPV
- Sans dispenser d'une validation médicale

Notification spontanée: exigences

- Doit comporter au minimum
 - un notificateur identifiable
 - un patient identifiable
 - un ou plusieurs médicament(s) suspect(s)
 - un ou des effet(s) suspect(s)
- Doit être validée après analyse du dossier
- Doit être évaluée par une imputabilité

En ligne sur le Portail des Signalements



<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Objectifs

- Faciliter/promouvoir la déclaration
- Proposer un point d'entrée commun à tous les déclarants
- Promouvoir la veille sanitaire
- Fluidifier la transmission pour les acteurs de l'évaluation

Signalement des effets indésirables

La déclaration concerne en priorité

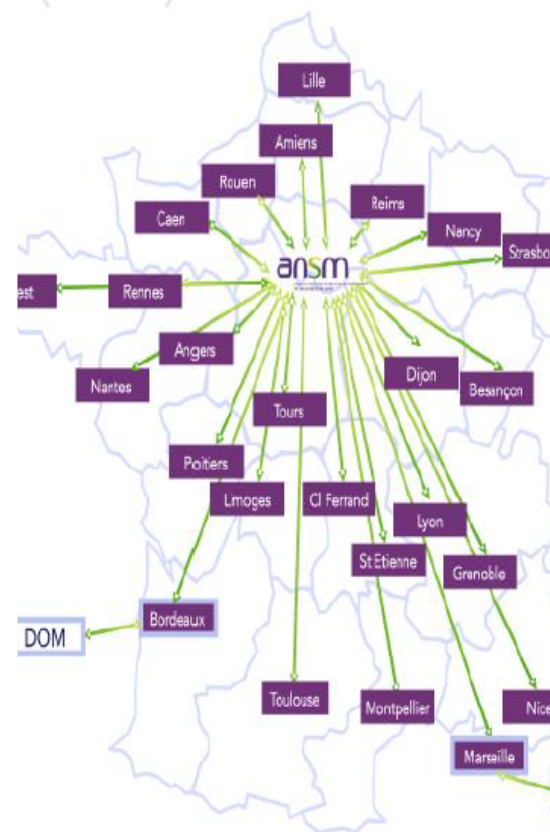
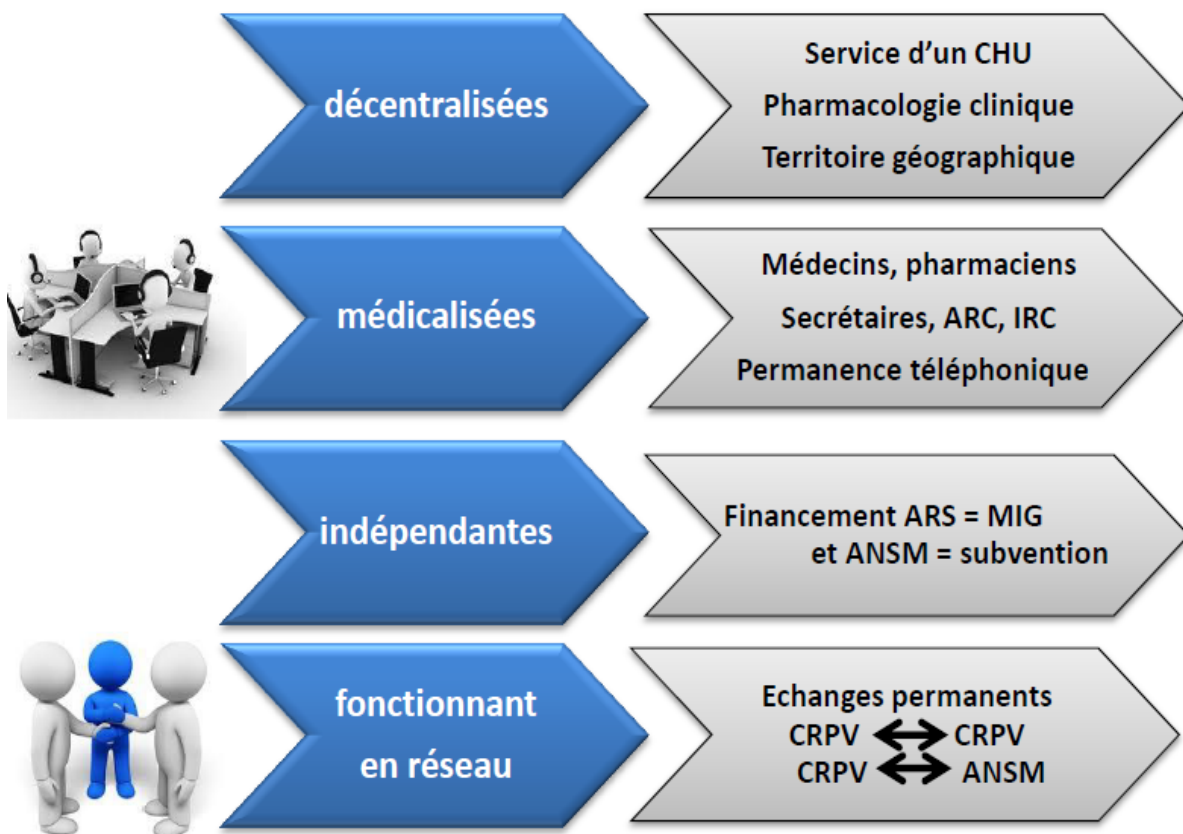
- **Les effets indésirables graves**
 - mortel ou susceptible de mettre la vie en danger,
 - entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables,
 - provoquant ou prolongeant une hospitalisation,
 - se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.
- **Les effets indésirables inattendus**
- Et **tout effet** qu'il juge **pertinent** de déclarer en dehors de ces définitions (nouveau médicament, mésusage, erreurs...)

Les CRPV

- **31 centres répartis sur le territoire**
- **Missions de base**
 - Recueil et traitement des notifications
 - Expertises / Enquêtes pour le compte de l'ANSM
 - Information et formation des professionnels de santé
 - Contribution au progrès scientifique / Recherche

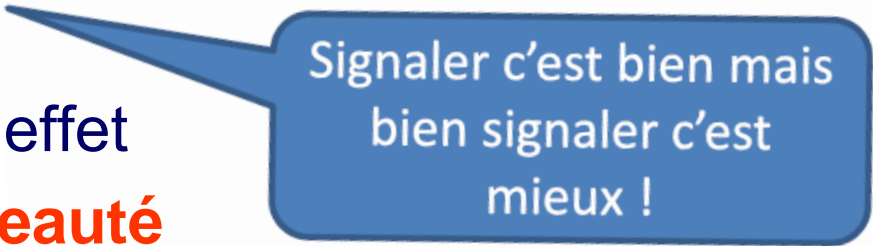
Réseau des CRPV

Les CRPV, des structures « expertes » de proximité



Exigences du recueil de l'information: pourquoi ?

- Apprécier au mieux
 - les caractéristiques de l'effet
 - la **gravité** et/ou la **nouveauté**
 - le lien de **causalité (imputabilité)**
 - les **facteurs de risque**
 - les facteurs de **prévention** possible
 - un **mécanisme** éventuel
- Disposer d'une information exploitable
- Assurer une réponse personnalisée

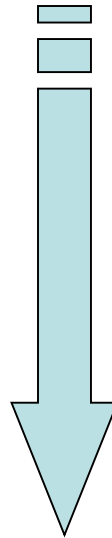


Signaler c'est bien mais
bien signaler c'est
mieux !

Évaluation de la causalité

De l'évènement indésirable....

**Relation de causalité
ou imputabilité**



Estimation du degré de
responsabilité d'un
médicament dans la
survenue d'un évènement
indésirable chez un patient

À l'effet indésirable

Méthode française d'imputabilité

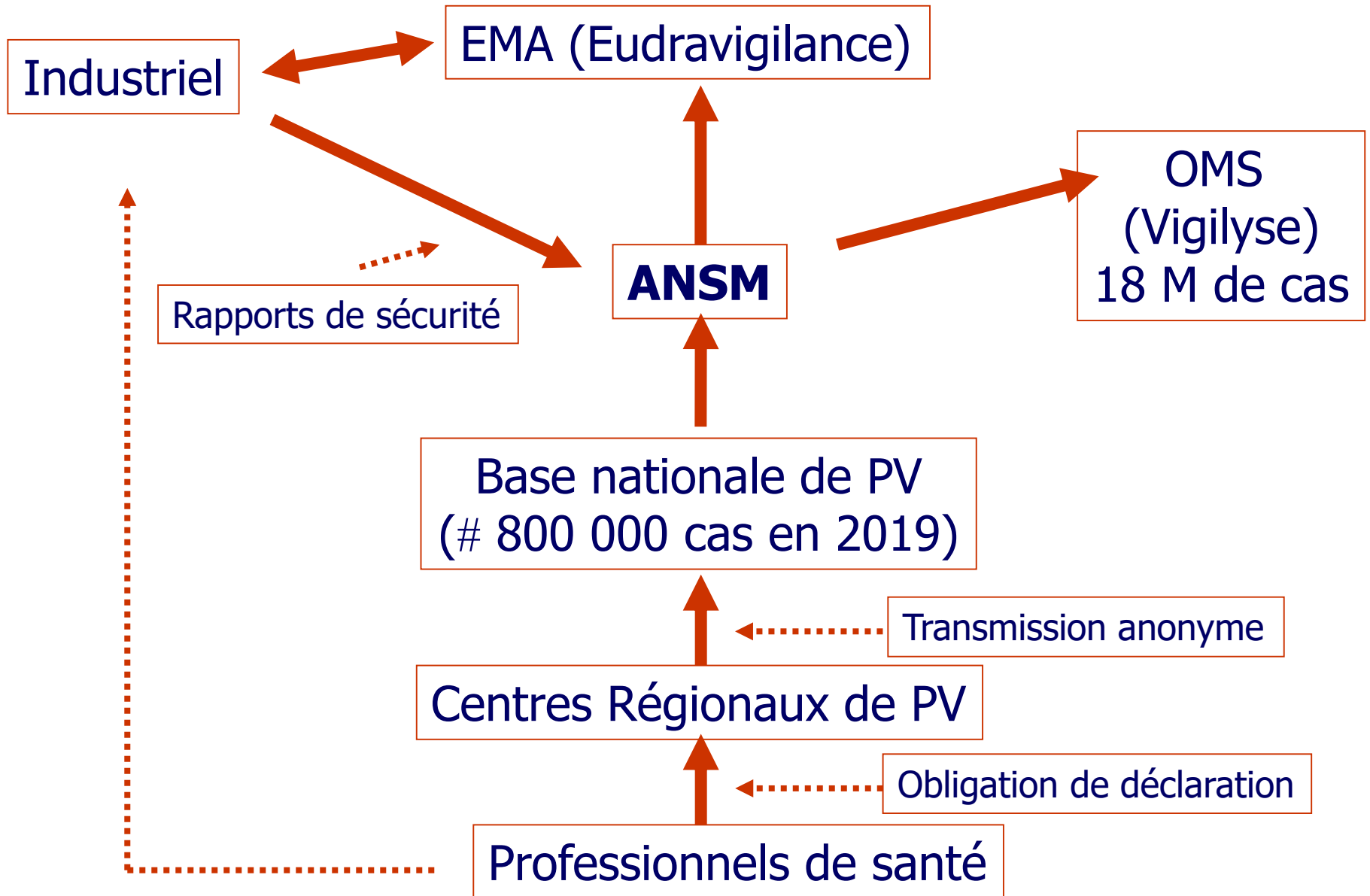
- Utilisation obligatoire
- Évaluation individuelle pour chaque médicament
- Trois scores indépendants / 8 critères
 - Imputabilité intrinsèque (chronologie et sémiologie)
 - Imputabilité extrinsèque (bibliographie)
- Avantage / inconvénient = sensible / non spécifique
- Consensus possible pour certaines pathologies

Approche probabiliste ≠ méthode diagnostic

Importance de l'imputabilité dans la décision

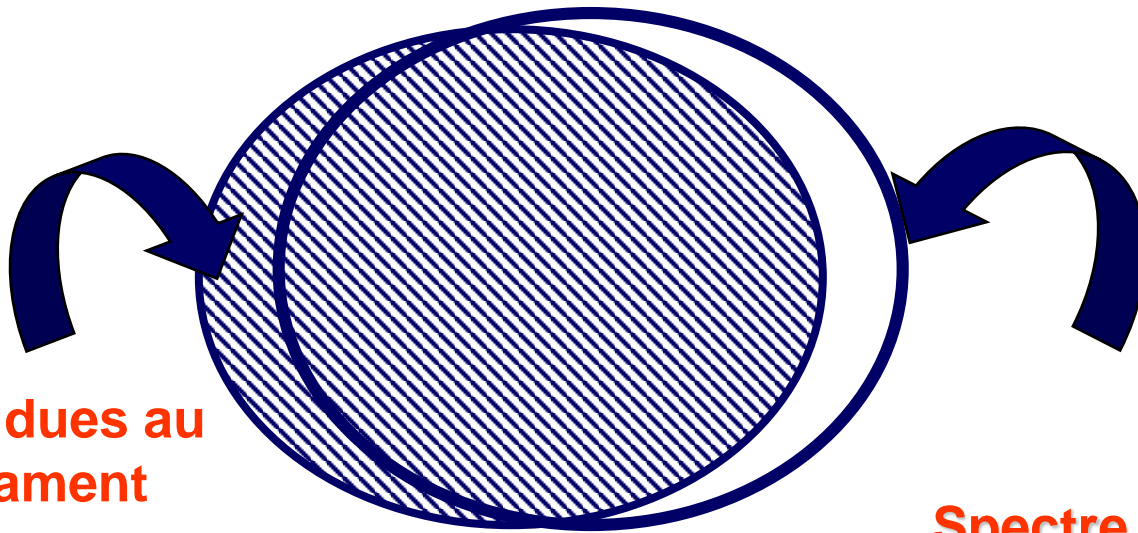
- Pour le clinicien
 - Quel médicament en cause chez un patient ?
 - Quel médicament interrompre (poursuivre) ?
 - Quel médicament reprendre ?
- Pour le pharmacovigilant
 - Raisonner dans l'optique de l'alerte et sans préconçu
 - Envisager les autres causes / quantifier le rôle du médicament
 - Argumenter la force du signal

En bref....



Un effet indésirable est une maladie due à un (des) médicament(s)

Les évènements imputables aux médicaments recouvrent la plupart des pathologies spontanées



Maladies dues au médicament

Spectre des maladies



Quand évoquer un effet indésirable ?

- **Selon la pathologie du patient**

- Évolution non conforme à ce qui est attendu
- Symptômes inhabituels ou nouveaux
- Pathologie à forte probabilité de cause iatrogène
- Présence d'un nouveau facteur de risque

- **Selon les médicaments prescrits**

- Fort potentiel d'effet indésirable (AINS) ou fréquence connue de l'EI
- Marge thérapeutique étroite (AVK, lithium, digoxine)
- Ayant des EIM pouvant être graves chez la PA
- Nouvellement introduit / Modification récente de dose

Différents aspects des effets indésirables médicamenteux (1)

- **Certaines maladies sont presque toujours dues à une exposition médicamenteuse**
 - Stevens Johnson / Syndrome de Lyell / DRESS
 - Erythème pigmenté fixe
 - Pustulose exanthématique aiguë généralisée
 - Nécrose de la pulpe des orteils
 - Agranulocytose
 - Dyskinésie tardive

Différents aspects des effets indésirables médicamenteux (2)

- Une cause médicamenteuse est rarement envisagée pour des maladies fréquentes jugées à tort non iatrogènes
 - Infarctus myocardique
 - Saignement gastrointestinal
 - Asthme
 - Dépression
 - Cancer
 - Infection

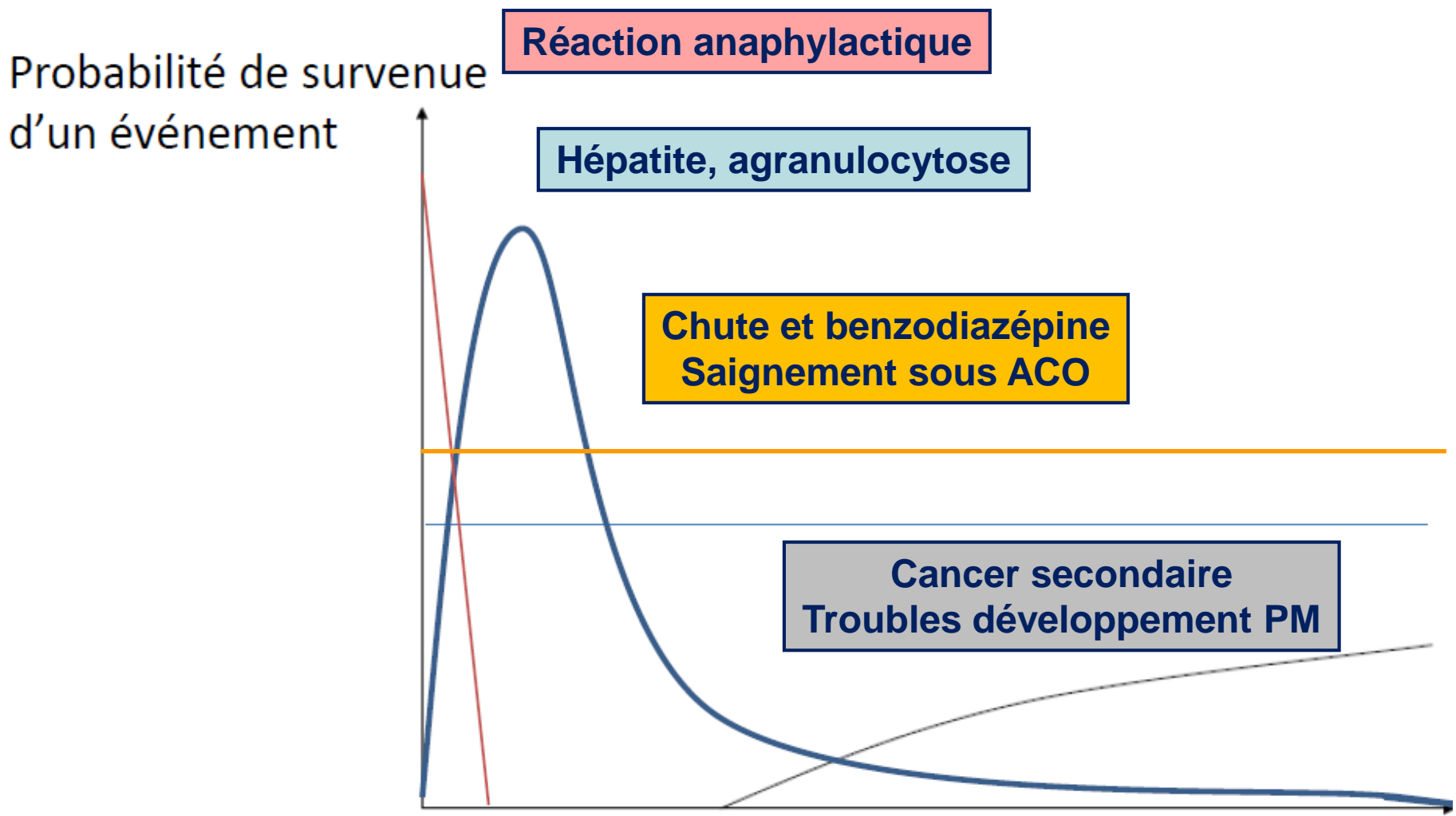
Différents aspects des effets indésirables médicamenteux (3)

- Des maladies volontiers attribuées à un médicament sont plus souvent dues à une autre cause
 - Urticaire
 - Atteinte hépatique aiguë (< 65 ans)
 - Thrombopénie
 - Vascularite

Différents aspects des effets indésirables médicamenteux (3)

- **Certaines pathologies ne sont jamais (?) liées à une exposition médicamenteuse**
 - Maladies infectieuses... ?
 - Accidents.....?
 - Fractures.....?
- **Toujours rester sceptique avant de rejeter une cause médicamenteuse**
 - Médiateur et valvulopathie / Dopaminergiques et TCI
 - Effets paradoxaux de certains médicaments

Notion de fonction de risque



La détection et l'analyse du signal

Définition d'un signal de sécurité

Toute **information** qui provient d'une ou de plusieurs sources (clinique, expérimentale), **suggérant une nouvelle association** potentiellement causale ou un **nouvel aspect d'une association connue** entre une intervention et un événement ou une série d'évènements, bénéfique ou délétère, et pour laquelle il existe une **vraisemblance suffisante** pour engager une vérification et, si nécessaire, une action.

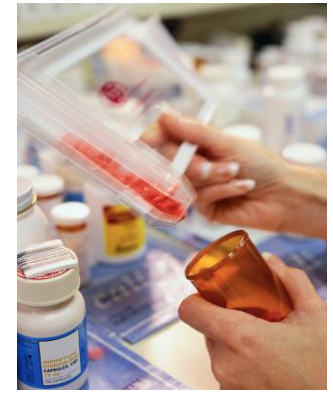
Acteurs du signal



Professionnels
de santé



Consommateurs
Associations



Industrie
pharmaceutique



Agences règlementaires
et états membres



Littérature



OMS

Sources du signal

- Notification spontanée / Cas marquants (majoritaire)
- Analyse automatisée des base de données de PV
- Analyse des PSURs (rapports périodiques des insustriels)
- Alertes d'autres agences (RA/NUI, EPITT)
- Littérature scientifique
- Études pharmacoépidémiologiques
- « Cyberpharmacovigilance »

Type de signal

- Association nouvelle ou peu documentée
- Caractéristiques inhabituelles d'un effet indésirable
- Augmentation de l'incidence d'un effet connu

The diagram illustrates a historical medical report with several key elements highlighted by red boxes and lines pointing to labels:

- Drug name:** Points to "thalidomide ('Distaval')".
- Detailed description:** Points to the paragraph describing the abnormalities: "These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii)."
- Confluence of data:** Points to the question: "Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?"
- ADR (Adverse Drug Reaction):** Points to the title "THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES".
- Risk group:** Points to "pregnancy" in the text.
- Increased frequency:** Points to "20%" in the text.

The text of the report is as follows:

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales. W. G. McBRIDE.

Critères d'analyse à considérer

- Gravité / Imputabilité
- Nombre de cas rapportés
- Importance de l'augmentation de l'incidence
- Notoriété dans la classe / Plausibilité pharmacologique
- SMR / ASMR / Alternatives thérapeutiques
- Mésusage
- Population à risque (grossesse, pédiatrie)

Evènements à analyser de principe

- Critères
 - El connu pour être raisonnablement d'origine médicamenteuse
 - Evénement grave et rare (faible prévalence habituelle)
- DME list (Designated medical events): 117 PT retenus

| DME concepts | Corresponding MedDRA PTs |
|--|--|
| Acute pancreatitis | Pancreatitis, Pancreatitis acute, Pancreatitis haemorrhagic, Pancreatitis necrotising, Pancreatic necrosis, Oedematous pancreatitis, Ischaemic pancreatitis, Autoimmune pancreatitis |
| Acute respiratory failure | Acute respiratory failure, Respiratory failure, Acute respiratory distress syndrome, Cardiopulmonary failure |
| Agranulocytosis | Agranulocytosis, Febrile neutropenia, Pure white cell aplasia, Granulocytopenia, Autoimmune neutropenia, Neutropenic sepsis, Neutropenic infection, Neutropenic colitis |
| Anaphylaxis and anaphylactoid reactions | Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock, Anaphylactoid reaction, Anaphylactoid shock, Angioedema |
| Aplastic anemia | Aplastic anemia, Bone marrow failure, Aplasia pure red cell, Panmyelopathy, Febrile bone marrow aplasia |
| Blindness | Blindness, Blindness transient, Blindness unilateral, Sudden visual loss, Optic ischaemic neuropathy, Optic nerve infarction, Toxic optic neuropathy |

Application aux vaccins COVID-19

https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/06/SPEAC_D2.3_V2.0_COVID-19_20200525_public.pdf

TABLE 1. AESI RELEVANT TO VACCINATION IN GENERAL (EVENTS LISTED IN RED HAVE EXISTING BC CASE DEFINITIONS) IN THE TOOLBOX.)

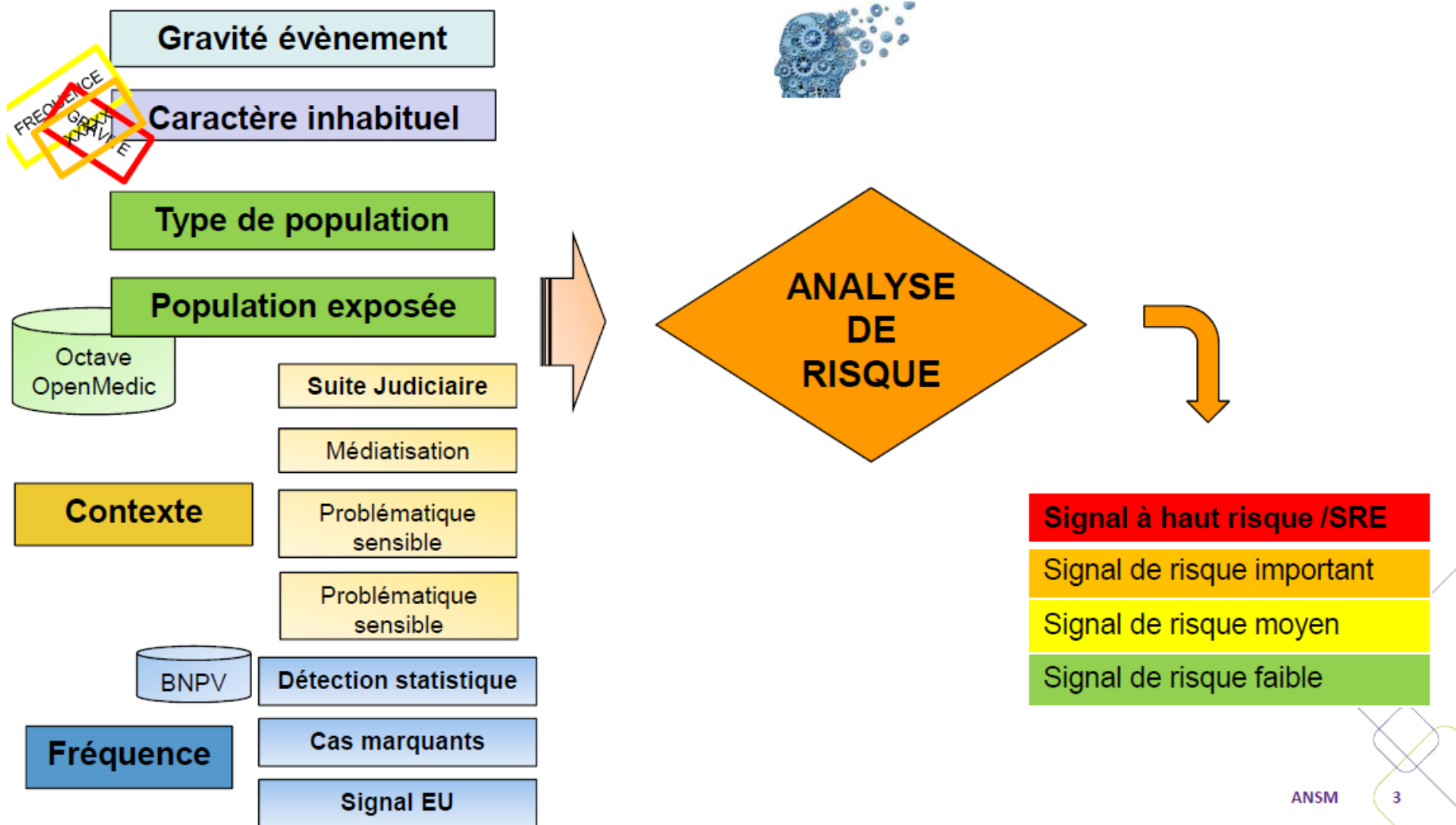
| BODY SYSTEM | AESI TYPE | RATIONALE FOR INCLUSION AS AN AESI (SEE FOOTNOTE) |
|-------------|---|---|
| Neurologic | Generalized convulsion | 1, 2, 4 |
| | Guillain-Barré Syndrome (GBS) | 2 |
| | Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) | 3 |
| Hematologic | Thrombocytopenia | 1, 2 |
| Immunologic | Anaphylaxis | 1, 2 |
| | Vasculitides | 3, 4 |
| Other | Serious local/systemic AEFI | 1, 2 |

1. Proven association with immunization encompassing several different vaccines
2. Proven association with vaccine that could theoretically be true for CEPI vaccines under development
3. Theoretical concern based on immunopathogenesis.
4. Theoretical concern related to viral replication during wild type disease.
5. Theoretical concern because it has been demonstrated in an animal model with one or more candidate vaccine platforms.

TABLE 2. AESI RELEVANT TO SPECIFIC VACCINE PLATFORMS FOR COVID-19 VACCINES

| BODY SYSTEM | VACCINE PLATFORM SPECIFIC AESIs* | KNOWN/POSSIBLE ASSOCIATION WITH |
|-------------|--|---------------------------------------|
| Neurologic | Aseptic meningitis Encephalitis / Encephalomyelitis | Live viral vaccines including measles |
| Immunologic | Arthritis | r-VSV platform |
| Other | Myocarditis | MVA platform |

Analyse de risque / ANSM



Des cas isolés peuvent suffire

- Au moins 3 cas si

- Niveau d'exposition faible
- Pathologie spontanée rare
- Tableau clinique homogène
- Forte relation de causalité



Performance du
clinicien
astucieux

- Plausibilité renforcée si

- Cohérence avec données expérimentales
- Plausibilité biologique et/ou pharmacologique
- Examens complémentaires spécifiques

En PV, quelques cas bien documentés et de forte imputabilité pour une pathologie rare et souvent d'origine médicamenteuse peuvent suffire

La règle des « 3 cas » ne s'applique qu'aux événements très rares

Application à une cohorte de 300,000 patients

| | Nombre de cas coïncidents attendus | Probabilité d'observer 3 cas coïncidents dans la cohorte |
|--------------------------|------------------------------------|--|
| Agranulocytose | | |
| Suivi sur 1 mois | 0,150 | 0,00005 |
| Suivi sur 12 mois | 1,8 | 0,27 |
| Syndrome de Lyell | | |
| Suivi sur 1 mois | 0,03 | 0,000004 |
| Suivi sur 12 mois | 0,36 | 0,006 |
| Guillain Barré | | |
| Suivi sur 1 mois | 0,625 | 0,026 |
| Suivi sur 12 mois | 7,5 | 0,98 |

Importance de l'incidence de base d'un évènement pour évaluer un problème de sécurité

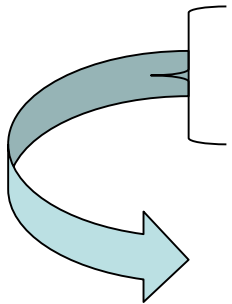
Exemple du vaccin grippe H1N1

| | Number of coincident events since a vaccine dose | | | Baseline rate used for estimate |
|---|--|---------------|----------------|---|
| | Within 1 day | Within 7 days | Within 6 weeks | |
| Guillain-Barré syndrome (per 10 million vaccinated people) | 0.51 | 3.58 | 21.50 | 1.87 per 100 000 person-years (all ages; UK Health Protection Agency data) |
| Optic neuritis (per 10 million female vaccinees) | 2.05 | 14.40 | 86.30 | 7.5 per 100 000 person-years in US females (table 2) ¹⁶ |
| Spontaneous abortions (per 1 million vaccinated pregnant women) | 397 | 2780 | 16 684 | Based on data from the UK (12% of pregnancies) ³⁴ |
| Sudden death within 1 h of onset of any symptoms (per 10 million vaccinated people) | 0.14 | 0.98 | 5.75 | Based upon UK background rate of 0.5 per 100 000 person-years (table 2) ³⁸ |

Utilisation de la
méthode observé / attendu

Recherche systématique de signaux (ou de confirmation d'un signal)

- Méthode manuelle
 - Analyse de listing par des experts
 - Problème du volume des données à analyser (≈ 4500 cas/j)
- Alerte automatisée
 - Utilisation de la puissance de calcul fournie par l'informatique
 - Application de méthodes statistiques destinées à réduire le volume de signaux devant être analysés manuellement
 - Analyse de disproportionnalité



Analyse de disproportionnalité

Principe

Rechercher une association anormale entre un médicament X et un effet indésirable donné Y

Hypothèse nulle

Absence d'EI spécifique pour un médicament donné avec un profil de notification identique entre les médicaments

Hypothèse alternative

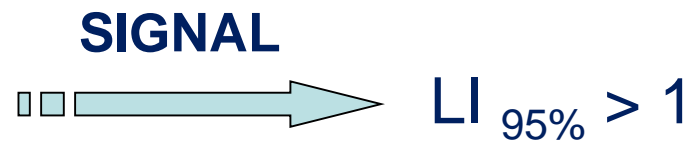
Un effet indésirable particulier est proportionnellement plus notifié avec un médicament donné

Analyse de disproportionnalité

Calcul du PRR ou du ROR

| | Médicament étudié | Tous les autres médicaments |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Effet indésirable étudié | A | B |
| Tous les autres effets indésirables | C | D |

$$\mathbf{ROR} = \frac{\mathbf{A \times D}}{\mathbf{B \times C}}$$



Reporting odds ratio

Approches épidémiologiques et bases de données médico- administratives

**En France: SNDS et EpiPhare
permettant le chaînage**

- **SNIRAM (assurance maladie)**
- **PMSI (hôpitaux)**
- **Causes médicales de décès CépiDC / INSERM)**
- **Données relatives au handicap (MDPH)**

Le SNIIRAM

- Base de données nationale anonyme inter-régimes AM
- Concerne plus de 99% des français
- Données limitées sur les patients
 - Age, sexe, date de décès
 - CMU-C, ALD
- Données sur toutes les prestations remboursées en soin de ville, par date de soin et date de remboursement
- Intégration des données du CIM-10 du PMSI
- Depuis 2013, accès de l'ANSM à la base complète détaillée

Le PMSI

- Données médicales (diagnostic principal et relié)
- Actes médicaux réalisés au cours du séjour
- Comorbidités (diagnostics associés significatifs)
- Médicaments et dispositifs implantables coûteux
- Autres: transfusions, greffe, séjours en soins intensifs ou réanimation...

Exemple de chaînage ayant confirmé le bien fondé du retrait d'un médicament

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2010; 19: 1256–1262

Published online 13 October 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.2044

ORIGINAL REPORT

Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus

Alain Weill^{1*}, Michel Païta¹, Philippe Tuppin¹, Jean-Paul Fagot¹, Anke Neumann¹, Dominique Simon^{2,3}, Philippe Ricordeau¹, Jean-Louis Montastruc⁴ and Hubert Allemand⁵

Méthode

- Cohorte des diabétiques de 40 à 69 ans (1,048 M)
- Inclusion sur 2006 (\geq remboursements d'ADA et/ou insuline)
- Comparaison exposés en 2006 vs non exposés (pas de benfluorex entre 2006 et 2008)
- Evènements recherchés sur le PMSI
 - hospitalisation pour Insuffisance mitrale ou aortique
 - chirurgie de remplacement valvulaire
- RR bruts et ajustés (âge, sexe, ALD cardiovasculaire)

Résultats

Risque d'hospitalisation en 2006 et 2007 pour valvulopathie de régurgitation selon l'exposition ou non au benfluorex en 2006 dans une cohorte de diabétiques. Données SNIIRAM. CNAMTS

| <i>Hospitalisation pour...</i> | Risque d'hospitalisation pour 100 000 personnes | | RR brut (IC 95%) | RR ajusté ¹ (IC 95%) |
|--------------------------------|---|----------|------------------|---------------------------------|
| | Non Exposées | Exposées | | |
| Insuffisance valvulaire | 27 | 76 | 2,9 [2,2 – 3,7] | 3,1 [2,4 – 4,0] |
| Insuffisance mitrale | 18 | 43 | 2,5 [1,8 – 3,5] | 2,6 [1,9 – 3,7] |
| Insuffisance aortique | 9 | 34 | 4,0 [2,7 – 5,9] | 4,4 [3,0 – 6,6] |
| Rempl. valvulaire (IM-IA) | 8 | 28 | 3,7 [2,4 – 5,6] | 3,9 [2,6 – 6,1] |

¹ ajustement sur l'âge, le sexe et la notion d'ALD cardiovasculaire

Résultats

Relation entre la dose de benfluorex délivrée en 2006 et le risque d'hospitalisation en 2007 et 2008 pour valvulopathie de régurgitation dans une cohorte de diabétiques.

Données SNIIRAM. CNAMTS

| Dose cumulée* de benfluorex en 2006 | Effectif | Risque pour 100 000 personnes | RR brut (IC 95%) | RR ajusté ¹ (IC 95%) |
|-------------------------------------|-----------|-------------------------------|------------------|---------------------------------|
| 0 gr | 1 997 611 | 26,6 | 1,0 | 1,0 |
| < 41 g | 31 961 | 50,1 | 1,9 [1,1 – 3,1] | 2,1 [1,3 – 3,5] |
| ≥ 41 g | 53 716 | 91,2 | 3,4 [2,4 – 4,6] | 3,6 [2,7 – 4,8] |

* un comprimé de benfluorex est dosé à 150 mg

¹ ajustement sur l'âge, le sexe et la notion d'ALD cardiovasculaire

Vaccins contre le papillomavirus

Etude CNAMTS / MAI: justification

- Profil de sécurité peu préoccupant
 - 2 cas de PR chez exposées (n = 11 792) vs 0 pour placebo
- Mais problématique particulière
 - Taille +++ de la population cible,
 - Age à risque pour la survenue des MAI
 - Problématique « sociétale » proche du vaccin Hépatite B

Nécessité d'une surveillance anticipée, adaptée à la France, afin de se donner les moyens d'évaluer une éventuelle association vaccination HPV/MAI

Vaccins contre le papillomavirus

Etude CNAMTS: objectifs et méthodologie

● Objectif

- Comparer l'incidence des MAI chez les sujets exposés à un vaccin anti-HPV versus une population de sujets non exposés

● Méthodologie et population

- Cohorte de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans entre 2008 à 2012
 - Remboursement d'au moins 1 boîte d'un vaccin HPV (exposées)
 - Aucun remboursement de vaccin HPV (non exposées)
 - Sans ALD pour MAI en juillet 2007
- Chaînage de bases de données (SNIIR-AM, ALD, PMSI)
- Suivi exhaustif de l'incidence de 14 MAI en ALD (diabète, SEP, LED, PR...)

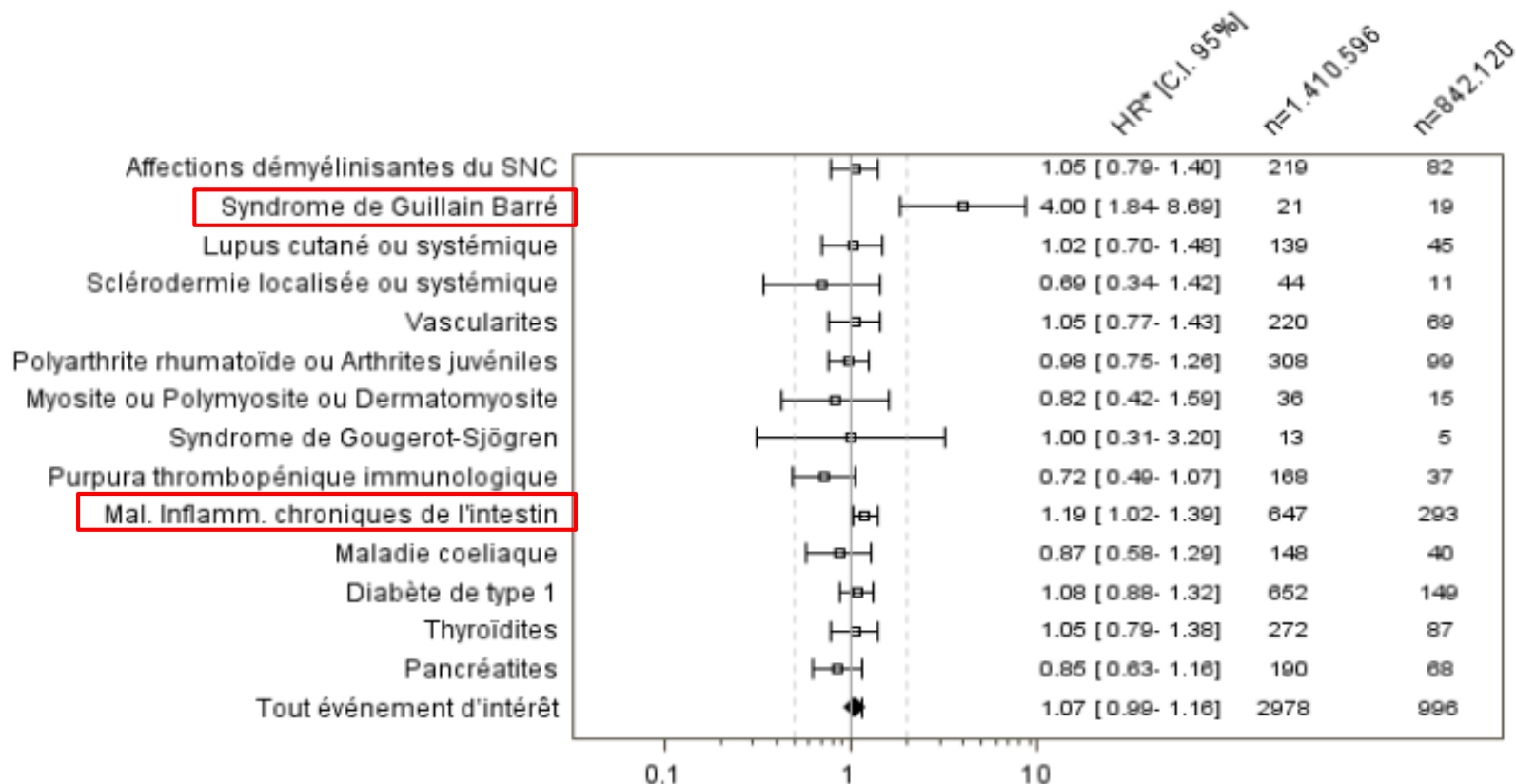
Vaccins contre le papillomavirus

Principaux résultats

Maladies auto-immunes et vaccination HPV Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance 95%

Age : échelle de temps

Filles Non Vaccinées Vaccinées



*ajusté sur l'année d'inclusion, la zone géographique, la présence de CMU-C, la présence d'autres vaccinations et de recours aux soins avant et pendant le suivi

La notification spontanée: une source majeure de signaux

Source, *n* (%)

Spontaneous cases

77 (62)

Spontaneous cases including literature case reports

13 (10)

Randomized controlled trials

10 (8.0)

Observational (post-marketing) studies

10 (8.0)

Literature case reports

8 (6.4)

Other

7 (5.6)

Pacurariu et al. Drug Saf (2014) 37:1059–1066

EMA: 2013-2013, 125 signaux évalués

La notification spontanée permet :

- De générer des alertes pertinentes
- D'explorer des signaux dans les BDD
- D'évaluer un risque / de prendre des décisions
 - Selon des hypothèses hautes ou basses
 - Par comparaison
 - A un risque jugé acceptable ou non
 - A d'autres médicaments ou alternatives
- De générer des hypothèses pour des études pharmacoépidémiologiques



Savoir y penser

Et si c'était le médicament ?

S'informer



Le déclarer