

# **Réseaux de recherche engagés dans la pharmacovigilance après la commercialisation aux États-Unis, au Royaume-Uni, en France, en Nouvelle-Zélande, en Australie, en Norvège et dans l'Union européenne : Leçons pour le Canada**

Wiktorowicz M.E., Lexchin J., Paterson M., Mintzes B., Metge C., Light D., Morgan S., Holbrook A., Tamblyn R., Zaki E., Moscou K.

## **Remerciements**

Nous voulons remercier nos commanditaires: l'Institut canadien pour la sécurité des patients et les Instituts de recherche en santé du Canada pour le support financier attribué à ce projet ainsi que les organisations nationales qui ont collaborées pour cette initiative : l'Agence canadienne des médicaments et des technologies, Statistique Canada, Inforoute Santé du Canada, l'Institut canadien d'information sur la santé et la Fondation canadienne de la recherche sur la santé. Nous remercions infiniment les membres du comité directeur pour leur contribution : Noralou Roos, Tony Chin, Joseph Gebran, Cynthia Woodman, Michael Wolfson et Liz Stirling.

## **Table des Matières**

<b>Messages principaux .....</b>	<b>4</b>
<b>Sommaire exécutif .....</b>	<b>7</b>
<b>Liste des acronymes.....</b>	<b>12</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>13</b>
<b>La situation actuelle au Canada.....</b>	<b>15</b>
<b>Démarche.....</b>	<b>17</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>17</b>
<b>1) Approche des organismes de réglementation en matière de surveillance après la commercialisation.....</b>	<b>17</b>
a. Améliorer le système de déclaration passif des EIM en le reliant au système de soins de santé .....	18
b. Pharmacovigilance active : surveillance des événements liés aux médicaments prescrits à partir de bases de données.....	20
c. Surveillance de l'achèvement des études de phase IV parrainées par l'industrie .....	23
d. Accès des organismes de réglementation aux réseaux de recherche.....	27
<b>2) Approches des régimes d'assurance médicaments en matière de recherche sur l'innocuité et l'efficacité en situation réelle.....</b>	<b>33</b>
a. Recherche subventionnée par l'industrie .....	33
b. Recherche interne .....	36
c. Accès des régimes d'assurance médicaments aux réseaux de recherche .....	38
<b>3) Coordination des recherches commandées par les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments .....</b>	<b>38</b>
a. Surveillance publique du financement des recherches.....	38
b. Indépendance des réseaux de recherche et capacité de s'attaquer aux questions d'innocuité.....	39
c. Financement et infrastructure des réseaux de recherche .....	40
d. Coordination des recherches commandées par les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments .....	41
<b>Conclusion et recommandations .....</b>	<b>42</b>
<b>Figures : Réseaux de recherche internationaux .....</b>	<b>60</b>
Figure 1 – Cadre international des réseaux de recherche en pharmacovigilance.....	60
Figure 2 – Modèle de réseautage des professionnels de la santé et des autorités sanitaires aux États-Unis : .....	61
Figure 3 – Environnement et gouvernance de la politique des réseaux de pharmacovigilance aux États-Unis .....	62
Figure 4 – Centres for Education & Research on Therapeutics .....	63
Figure 5 – Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness (DECIDE) ....	64
Figure 6 – Modèle de liaison dyadique FDA et VA-MedSAFE Health Plan .....	65
Figure 7 – Canaux de communication et de diffusion d'information de VA-MedSAFE (en anglais seulement) .....	66
Figure 8 – Centre de pharmacovigilance de la Nouvelle-Zélande à la faculté de médecine de l'Université d'Otago (en anglais seulement) .....	67
Figure 9 – Vigilance et gestion des risques de la division des médicaments (en anglais seulement) .....	68

Figure 10 – Gestion des risques et pharmacovigilance de la MHRA (en anglais seulement)	69
Figure 11 – Systèmes français de pharmacovigilance.....	70
Figure 12 – Réseau de recherche du Royaume-Uni .....	71

## **Messages principaux**

- L'innocuité des médicaments prescrits est une question considérable qui devient de plus en plus importante.
- Des efforts de recherche coordonnés de la part des réseaux de recherche, de Santé Canada et des régimes d'assurance médicaments sont essentiels à la question de l'innocuité des médicaments. Une telle approche permettra de renseigner Santé Canada, particulièrement alors que le ministère entend passer à une homologation progressive des médicaments, et permettra de renseigner les régimes d'assurance médicaments en leur offrant une meilleure compréhension de l'impact des médicaments sur la santé publique et en les aidant à employer de façon optimale les budgets publics limités.
- Une stratégie proactive tient compte des pratiques exemplaires internationales :
- La **surveillance active** constitue l'élément clé pour déceler la cause des effets indésirables des médicaments (EIM). Aux États-Unis, un protocole d'entente entre la FDA et le VA (ministère des anciens combattants) prévoit le partage d'information provenant de l'extraction de données à partir de la base de données administratives du VA afin de repérer les problèmes d'innocuité de manière à fournir une rétroaction adéquate à la FDA.
- La **coordination de la recherche et de sa diffusion, entre les organismes de réglementation, les régimes d'assurance médicaments et les réseaux de recherche universitaires**, peut améliorer les compétences des organismes de réglementation et les rendre plus aptes à examiner les questions d'innocuité et d'efficacité :
  - Aux États-Unis, la FDA collabore avec le VA et les réseaux de recherche DEcIDE et CERT.
  - En France, l'organisme de réglementation collabore avec la Commission de la Transparence et les centres régionaux de pharmacovigilance.

- En Nouvelle-Zélande, l'organisme de réglementation collabore avec le National Pharmacovigilance Centre.
- Il y a, en France, un lien entre les **centres régionaux de pharmacovigilance** et les soins cliniques, ce qui facilite les études prospectives observationnelles au fur et à mesure que surgissent des problèmes d'innocuité. L'intégration des centres régionaux dans le système de santé procure aussi un cadre pour mener des études randomisées contrôlées « en situation réelle ».
- Les **réseaux de recherche** permettent de mener des études dans des domaines pour lesquels il existe un élément *dissuasif* à la recherche (par exemple, comparaison de produits par des études de substitution sur des catégories de médicaments).
- La **surveillance publique de recherches après la commercialisation menées de manière indépendante** permet l'examen des protocoles de recherche par des tiers, évite les conflits associés aux données exclusives et permet l'examen des conclusions de l'industrie pour atténuer les doutes sur la validité des résultats de recherches.
- Les **nouveaux médicaments ayant un profil d'innocuité incertain et un potentiel d'utilisation à grande échelle** devraient faire l'objet d'une « introduction par étapes » dans les régimes d'assurance médicaments. La désignation d'utilisation « uniquement en recherche » permet de limiter l'emploi de médicaments subventionnés par l'État jusqu'à ce que soient établies leur innocuité et leur efficacité « en situation réelle ».
- Le **financement inadéquat** des réseaux de recherche en pharmacovigilance menace leur stabilité et, en conséquence, leur capacité de conserver le savoir-faire nécessaire pour s'attaquer aux questions émergentes.
- Les **plans de gestion des risques (PGR)** lancés par l'Union européenne ne comprennent pas une évaluation rigoureuse des risques, et les méthodes d'étude en matière de gestion des

risques n'ont pas été normalisées, si bien que les principaux PGR donnent l'impression d'une gestion des risques dont l'efficacité n'est pas prouvée.

## **Sommaire exécutif**

Le présent rapport met en relief le rôle que les réseaux de recherche peuvent jouer dans la pharmacovigilance, et présente la façon dont les connaissances développées par les réseaux peuvent être utilisées par les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments. Il fournit également des exemples de la manière dont les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments peuvent contribuer à la recherche en pharmacovigilance.

### **1) Les organismes de réglementation adoptent des approches innovatrices en matière de pharmacovigilance**

#### **a. Améliorer le système de déclaration passif des effets indésirables des médicaments (EIM) en le reliant au système de soins de santé**

- Les centres de pharmacovigilance en *Nouvelle-Zélande*, en *France* et en *Norvège* sont reliés à des établissements de soins de santé, ce qui améliore la réceptivité aux déclarations d'EIM : les experts peuvent demander des renseignements additionnels aux personnes qui font la déclaration et faire des suggestions en temps réel.
- Aux *États-Unis*, le système de déclaration des EIM, le NEISS-CADES, mis en place dans les urgences des hôpitaux, est plus efficace qu'un système de déclaration volontaire.

#### **b. Pharmacovigilance active : extraction de données à partir des bases de données en santé**

- La *surveillance des événements liés aux médicaments prescrits (PEM)* – assurée en *Nouvelle-Zélande*, au *Royaume-Uni* par la Drug Safety Research Unit et en *France* à l'égard de médicaments choisis – donne un premier aperçu du profil d'innocuité de nouveaux médicaments particuliers grâce au suivi, sur une certaine période de temps, de patients à qui ils sont prescrits.
- *Extraction de données* : Aux *États-Unis*, le Veterans Affairs (VA) analyse sa banque de données de déclarations d'EIM et cible les médicaments causant le plus d'EIM en vue

d'investigations plus poussées. Les dossiers électroniques MedSAFE du VA incluent des données pharmacologiques et hospitalières sur des patients externes, ce qui permet aux chercheurs de relier des médicaments spécifiques à des traitements et à des hospitalisations. En Écosse, la Medicines Monitoring Unit extrait des données à partir de ses bases de données interreliées sur les ordonnances, les hospitalisations, les visites chez le médecin et les certificats de décès de patients.

**c. Surveillance de l'achèvement des études de phase IV parrainées par l'industrie :**

- En *Nouvelle-Zélande*, le centre de recherche en pharmacovigilance exécute sur demande des études après la commercialisation.
- En *France*, les centres régionaux de pharmacovigilance appuient des recherches après la commercialisation parrainées par l'industrie, mais l'exigence en matière d'achèvement des études n'est pas appliquée.
- Aux *États-Unis*, la FDA peut imposer des amendes aux entreprises qui n'achèvent pas les études de phase IV convenues.
- Le renouvellement quinquennal d'autorisation de l'Agence européenne des médicaments (EMA) *n'est pas* conditionnel à l'achèvement d'études après la commercialisation.

**d. L'accès des organismes nationaux de réglementation aux réseaux de recherche permet la prise de décisions éclairées :**

- En *Nouvelle-Zélande*, Medsafe tient des réunions avec les membres du National Pharmacovigilance Centre pour discuter de questions d'innocuité et élaborer son programme de recherche.
- Au *Royaume-Uni*, le groupe consultatif d'experts en pharmacovigilance de la MHRA se réunit tous les mois pour discuter de pharmacovigilance et offrir des conseils indépendants dans ce domaine. La division de la MHRA responsable de la vigilance et de



la gestion des risques liés aux médicaments fait appel à des centres de recherche externes pour obtenir de meilleurs renseignements.

- Aux *États-Unis*, la FDA entretient des rapports avec des réseaux de recherche par l'intermédiaire de DEcIDE et de CERT.
- Aux *États-Unis*, le protocole d'entente de la FDA avec le VA favorisera un meilleur partage des données.
- En *France*, les rapports de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) avec 31 centres régionaux de pharmacovigilance améliorent la capacité de recherche de cet organisme dans le domaine.
- Dans l'*Union européenne*, la création d'un réseau de chercheurs permettra aux organismes de réglementation de commander des études sur l'innocuité des produits et permettra d'appliquer les approches méthodologiques en matière de pharmacovigilance.

## 2) **Coordination des recherches commandées par les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments**

- a. **Les études commandées et la surveillance après la commercialisation** assurées par les réseaux nationaux de recherche – DEcIDE aux *États-Unis*, le centre de pharmacovigilance en *Nouvelle-Zélande*, les centres régionaux de pharmacovigilance en *France* – portent sur l'innocuité, l'efficacité et l'utilisation des médicaments en situation réelle et garantissent l'imputabilité des éléments suivants : **a) le financement** : les fonds sont alloués à des centres de recherche autonomes; **b) la validité** : une surveillance publique aide à garantir la validité scientifique des recherches; **c) l'indépendance** : les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments commandent des recherches qui génèrent des données accessibles au public plutôt que des données exclusives, notamment des études de substitution portant sur les médicaments.

**b. Les réseaux de recherche ont besoin de financement et d'une infrastructure stables :**

- Les capacités et le savoir-faire en matière de recherche pharmaco-épidémiologique sont limités et requièrent un financement stable.
- Pour les études épidémiologiques observationnelles il est nécessaire d'avoir une infrastructure de bases de données de santé interreliées.
- Les essais cliniques en situation réelle dépendent des liens entre les centres de recherche et les cliniciens.
- **Modèles de ressources en recherche :** *Agence italienne des médicaments* : les sociétés pharmaceutiques versent 5 pour cent de leurs budgets annuels de promotion à un fonds national qui soutient des recherches après la commercialisation subventionnées par l'État et portant sur des points de virage cliniques et des études pharmaco-épidémiologiques en situation réelle.
- Au *Royaume-Uni*, le CRC fait appel à une banque d'experts scientifiques pour élargir ses capacités en matière de pharmacovigilance.

**c. Grâce au savoir-faire et à l'accès aux bases de données, les centres de recherche peuvent cerner les problèmes d'innocuité :**

- Aux *États-Unis*, la FDA confie des mandats d'un ou deux ans aux centres DEcIDE pour qu'ils se penchent sur les problèmes d'innocuité émergents.
- En *Nouvelle-Zélande*, Medsafe confie des mandats de recherche au National Pharmacovigilance Centre.
- En *France*, l'AFSSaPS commande aux centres régionaux de pharmacovigilance des études ciblées sur l'innocuité de nouveaux médicaments.

- L'indépendance des réseaux de recherche quant aux sujets de recherche constitue un élément clé pour étendre la portée des approches méthodologiques et des études en matière de pharmacovigilance; par exemple, les CERT aux *États-Unis*.

**d. L'accès aux réseaux de recherche procure aux régimes d'assurance médicaments un soutien à la prise de décisions :**

- Aux *États-Unis*, le VA utilise ses données de pharmacovigilance pour établir la liste des médicaments sur son formulaire pharmaceutique et déterminer si des conditions sur leur utilisation seront imposées.
- Au *Royaume-Uni*, le NHS inclut les médicaments ayant une recommandation favorable du NICE dans son régime d'assurance.
- Au *Royaume-Uni*, la désignation « uniquement en recherche » émise par le NICE limite l'utilisation de nouveaux médicaments jusqu'à ce qu'on ait accumulé une expérience patients-années suffisante pour en déterminer l'innocuité et l'efficacité en situation réelle.
- En *France*, le régime national d'assurance médicaments exige que les promoteurs de médicaments commandent des études auprès des centres régionaux pour appuyer ses décisions en matière de gratuité et de niveau de remboursement des médicaments.

**e. Coordination des recherches commandées par les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments**

- En *France*, un « comité de liaison » permet des discussions conjointes entre les organismes de réglementation, le régime d'assurance médicaments et le réseau de recherche pour coordonner des recherches concurrentes après la commercialisation.

## Liste des acronymes

AC/c =	Avis de conformité avec conditions
AFSSaPS =	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AHRQ =	Agency for Healthcare Research and Quality
DEcIDE =	Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness
CERT =	Centers for Education and Research on Therapeutics
CHM =	Commission on Human Medicines
DOH =	Department of Health (ministère de la santé)
DSRU =	Drug Safety Research Unit (unité de recherche sur l'innocuité des médicaments)
EIM =	Effets indésirables des médicaments
EMA =	Agence européenne des médicaments
ERC =	Étude randomisée contrôlée
FDA =	Food and Drug Administration
GATC =	Méthodes thérapeutiques spécifiques au génotype de l'enfance
GPRD =	General Practice Research Database
HAS =	Haute autorité de santé
IMMP =	Intensive Medicines Monitoring Programme (programme de surveillance intense des médicaments)
MAH =	Marketing Authorization Holder (détenteur d'autorisation de commercialisation)
MARC =	Medicines Adverse Reactions Committee
Medsafe =	Medicines and Medical Devices Safety Authority
MEMO =	Medicines Monitoring Unit
MHRA =	Medicines and Healthcare products Regulatory Authority
NEISS-CADES =	National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Drug Event Surveillance
NHS =	National Health Service
NICE =	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIHR =	National Institute of Health Research
NoMA =	Agence norvégienne des médicaments
NPSA =	National Patient Safety Agency
OIR =	Only in Research (uniquement en recherche)
PBAC =	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PEM =	Prescription Event Monitoring (surveillance des événements liés aux médicaments prescrits)
PASS =	Post-authorization Safety Study
PGR =	Plan de gestion des risques
UKCRC =	United Kingdom Clinical Research Collaboration
VA =	Veterans Affairs
VAMedSAFE =	VA Center for Medication Safety
VRMM =	Vigilance and Risk Management of Medicines

## **Introduction**

Bien que l'innocuité et l'efficacité des produits pharmaceutiques soient évaluées avant leur commercialisation, leur évaluation comprend une analyse risques-avantages réputée incomplète compte tenu de l'essai après la commercialisation beaucoup plus important qui doit suivre<sup>1-4</sup>. Une fois qu'un produit a été approuvé, le marché auquel il est destiné inclut le plus souvent des groupes de patients ou de maladies qui n'ont jamais été évalués dans le cadre d'essais cliniques préalables à la commercialisation<sup>5</sup>. Au Canada, l'absence de surveillance prospective systématique des médicaments une fois qu'ils ont été commercialisés implique que les effets indésirables des médicaments (EIM) sont souvent mis au jour seulement des années après leur commercialisation. Cela veut dire aussi que des médicaments ayant un rapport préjudices-avantages inacceptable demeurent sur le marché pendant des périodes de temps prolongées<sup>6</sup> et que les Canadiens se trouvent exposés à leurs risques inattendus. Il semble illogique de cesser de surveiller systématiquement les effets et les modèles d'utilisation d'un nouveau médicament dès qu'il est mis sur le marché et que son utilisation augmente de manière exponentielle.

Comme le souligne un représentant de la Food and Drug Administration (FDA), « ...souvent, l'immense subtilité biologique des produits pharmaceutiques destinés aux humains ne peut pas être détectée de manière pratique ou adéquate dans le cadre d'études cliniques formelles<sup>7</sup>. » Les EIM sont entre la 4<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> cause principale de décès aux États-Unis, causant plus de 100 000 décès et quelque 1,5 million d'hospitalisations tous les ans<sup>8,9</sup>. Les experts recommandent qu'un programme d'évaluation des risques soit mis en place pour chaque nouveau médicament afin que l'on puisse en surveiller l'innocuité et l'efficacité selon la façon dont il est utilisé, plus particulièrement dans le cas de groupes non testés et d'utilisations non indiquées sur l'étiquette<sup>10</sup>. L'Agence européenne des médicaments (EMA) exige un programme de gestion des risques pour les nouveaux médicaments<sup>11, 12</sup>. Même si le système de l'EMA n'est pas en

place depuis assez longtemps pour que son efficacité puisse être évaluée, en principe, l'exigence d'une planification systématique d'études d'innocuité après l'autorisation comme condition préalable à l'autorisation de commercialiser un médicament est bien fondée, tant et aussi longtemps que cette exigence n'aura pas été instaurée comme compromis pour permettre l'utilisation de normes moins élevées d'innocuité et d'efficacité avant la commercialisation.

L'élaboration d'un système de pharmacovigilance et la réalisation des recherches connexes représentent un processus complexe. Il reste à déterminer quel type de données sera nécessaire pour éclairer les décisions en matière de réglementation et de remboursement, ainsi que les rôles respectifs que doivent jouer les études observationnelles et les études randomisées contrôlées (ERC). Ces décisions sont souvent compliquées parce que la cause des effets indésirables est habituellement établie d'après des études observationnelles et non des ERC<sup>13, 14</sup>. Il faut également se pencher sur d'importantes questions telles que la meilleure façon de financer, de superviser, de mener et de diffuser la recherche.

Dans le présent rapport, nous mettons en relief le rôle que les réseaux de recherche peuvent jouer dans la pharmacovigilance<sup>1</sup> et la façon dont les connaissances qu'ils développent peuvent être utilisées par les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments (Figure 1). Nous fournissons aussi des exemples de la manière dont les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments peuvent contribuer à la production d'information. Nos conclusions s'articulent autour de thèmes qui mettent en relief l'organisation, les capacités et le financement de réseaux de recherche dans sept régions et comprennent des exemples de pratiques exemplaires. Nous terminons notre rapport par des recommandations

---

<sup>1</sup> L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la pharmacovigilance et la pharmacosurveillance comme des termes qui désignent la surveillance de l'innocuité des médicaments, par exemple au moyen de systèmes de déclaration spontanée des effets indésirables, d'études cas-témoins ou d'études de cohortes.

fondées sur des pratiques exemplaires visant à guider la mise en place d'un réseau canadien de recherche en pharmacovigilance.

### **La situation actuelle au Canada**

Au Canada, la plupart de l'information dont disposent les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments sur l'innocuité des médicaments après la commercialisation provient de déclarations d'EIM remises volontairement. En 2006, Santé Canada a reçu plus de 10 500 déclarations d'EIM soupçonnés portant sur des produits canadiens. Ces déclarations sont soumises à l'un de sept centres régionaux ou directement à Ottawa. Santé Canada a aussi reçu plus de 250 000 déclarations d'EIM portant sur des produits étrangers<sup>15</sup>. Les déclarations sur les produits canadiens sont accessibles au public sur un site Web consultable (<http://cpe0013211b4c6d-cm0014e88ee7a4.cpe.net.cable.rogers.com/CADRMP/LocaleAction.do?lang=fr>). Santé Canada a publié récemment l'ébauche d'un document d'orientation sur les éléments déclencheurs de la diffusion de documents de communication des risques (disponible sur le site [http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/collection\\_2007/hc-sc/H164-48-2007F.pdf](http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/collection_2007/hc-sc/H164-48-2007F.pdf)), mais la méthodologie et l'information que le ministère utilise pour prendre ses décisions ne sont pas claires. La Direction des produits de santé commercialisés dispose du cinquième de l'enveloppe budgétaire et du personnel de la Direction de produits thérapeutiques<sup>16</sup> et ne peut pas systématiquement évaluer toutes les déclarations d'EIM du point de vue de la causalité en raison de contraintes de ressources<sup>17</sup>. Si un produit est approuvé par un Avis de conformité avec conditions (AC/c), une surveillance plus poussée de son innocuité après la commercialisation peut être imposée; un AC/c ne peut pas être émis s'il subsiste des questions d'innocuité non résolues<sup>18</sup>.

La province de l'Alberta a lancé récemment un programme de surveillance des agents biologiques utilisés dans le traitement des maladies rhumatismales<sup>19</sup>. Ce programme consiste en

un partenariat entre des rhumatologues universitaires, des rhumatologues praticiens, le gouvernement et l'industrie en vertu duquel l'accès des patients à une thérapie est conditionnel à leur participation à une étude de pharmacovigilance portant sur l'efficacité, l'innocuité et le rapport coûts-avantages. Le programme est financé par l'industrie, mais administré par le gouvernement.

Dans une étude de 2005, Carleton et al.<sup>20</sup> ont documenté des sources de données à la disposition de Santé Canada et des régimes d'assurance médicaments provinciaux. Le Pharmaceutical Outcomes and Policy Innovations Programme, établi au BC Children's and Women's Health Centre, comprend plusieurs projets conçus pour éclairer le processus de réglementation des médicaments, par exemple : a) les EIM pédiatriques soupçonnés déclarés au Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM); b) la déclaration des EIM dans le cadre du Programme canadien de surveillance pédiatrique; c) le réseau de surveillance active des réactions indésirables aux médicaments dans le cadre du projet Méthodes thérapeutiques spécifiques au génotype de l'enfance (GATC).

Dans le cadre du programme GATC, trois années d'étude ont été achevées et les travaux se poursuivront jusqu'en décembre 2008, incorporant plus de 1000 EIM graves et plus de 7000 contrôles<sup>20</sup>. L'aspect le plus innovateur est le groupe de données comparatives recueillies à partir de contrôles associés à des médicaments. Plus de 10 000 cas/contrôles sont prévus d'ici décembre 2008. Enfin, diverses universités et unités de recherche canadiennes fournissent aux régimes provinciaux d'assurance médicaments, sur une base contractuelle ou en vertu d'un financement annuel, un savoir-faire en matière de surveillance après la commercialisation. Certaines organisations, comme l'Institute for Clinical Evaluative Sciences de Toronto, la Population Health Research Unit de l'Université Dalhousie et le Centre for Health Policy du Manitoba, comptent un groupe de chercheurs qui se concentrent sur des questions touchant les médicaments



d'ordonnance au sein d'une unité de recherche plus importante. Certaines études sont financées par des subventions revues par des pairs, tandis que d'autres le sont directement par les régimes provinciaux d'assurance médicaments. Dans le cas de certaines études financées par des subventions, le rôle des régimes d'assurance médicaments est de les appuyer ou d'y collaborer, mais non de participer à la recherche.

## **Démarche**

La présente analyse se fonde sur la comparaison et la mise en relief des pratiques exemplaires des réseaux de recherche qui soutiennent les systèmes nationaux et internationaux de pharmacovigilance pour examiner les questions d'innocuité et d'efficacité des médicaments. Quelques exemples d'efficacité par rapport aux coûts sont inclus. On y examine des réseaux de recherche s'occupant de pharmacovigilance dans l'Union européenne, par l'intermédiaire de l'EMA, et dans six pays : les États-Unis, le Royaume-Uni, la France, la Nouvelle-Zélande, l'Australie et la Norvège. (L'ordre dans lequel les pays sont énumérés est établi en fonction de l'information qu'ils ont apportée au présent rapport.) Les pays ont été choisis pour représenter une variété de mécanismes et d'innovations en matière de réglementation des médicaments, de pharmacovigilance après la commercialisation et de remboursements en vertu de régimes d'assurance médicaments. On y présente également des pays disposant de niveaux différents de ressources pour la surveillance de l'innocuité des médicaments. Les recherches ont combiné des revues de la littérature et de documents gouvernementaux avec des méthodes qualitatives d'analyse de politiques, notamment des entrevues avec des intervenants clés internationaux provenant d'organismes nationaux de réglementation des médicaments et d'organisations d'évaluation de programmes d'assurance médicaments.

## **Résultats**

### **1) Approche des organismes de réglementation en matière de surveillance après la commercialisation**

**a. Améliorer le système de déclaration passif des EIM en le reliant au système de soins de santé**

À l'échelle mondiale, on estime généralement que les systèmes de déclaration passifs des EIM ne mettent au jour qu'entre un et 10 pour cent de tous les effets indésirables et ces chiffres pourraient même être considérablement moindres<sup>21</sup>. Des données britanniques fondées sur une comparaison directe entre la déclaration spontanée d'EIM et un système de surveillance observationnel des effets indésirables au sein d'un groupe de plus de 44 000 patients suggèrent que la sous-déclaration pourrait atteindre 98 pour cent<sup>22</sup>. Selon une étude française, dans l'ensemble, seulement une réaction sur 24 000 serait déclarée aux centres régionaux de pharmacovigilance. Même dans le cas de réactions graves et non indiquées sur les étiquettes, les estimations étaient de une sur 4600<sup>23</sup>. Moore et ses collègues notent qu'aux États-Unis, la FDA a reçu en moyenne 82 déclarations par année sur les EIM liés à la digoxine; toutefois, selon une extraction de données à partir de dossiers hospitaliers<sup>24</sup>, plus de 200 000 hospitalisations sur une période de sept ans auraient été attribuables à des EIM consécutifs à la digoxine. La déclaration des EIM peut être une méthode de grande valeur pour la détection précoce des problèmes potentiels associés à des médicaments<sup>25</sup>, toutefois, pour que cette méthode fonctionne de manière optimale, il faudrait qu'elle permette de dépister un pourcentage beaucoup plus élevé d'événements.

En 2003, les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis ont mis sur pied, en collaboration avec la Consumer Product Safety Commission et la FDA, un projet intitulé « National Electronic Injury Surveillance System - Cooperative Adverse Drug Event Surveillance (NEISS-CADES) »<sup>26</sup> (système national de surveillance électronique des blessures – programme coopératif de surveillance des effets indésirables des médicaments). Le projet NEISS-CADES examine les tableaux du service des urgences dans 64 hôpitaux participants, en quête de mots clés

ou de diagnostics qui indiqueraient des EIM (Figure 2). Des chercheurs de l'extérieur du réseau ont utilisés de telles données, notamment dans une étude documentant les événements indésirables liés à des stimulants utilisés pour traiter le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention<sup>27</sup>. Ce système se montre plus efficace pour dépister les EIM qu'un système de déclaration volontaire.

En France, les déclarations sont acheminées aux centres régionaux de pharmacovigilance, ainsi les experts qui y travaillent peuvent demander de l'information additionnelle aux personnes qui font la déclaration et leur faire des suggestions en situation réelle pour remédier au problème ou leur suggérer des mesures éventuelles pour clarifier le lien de causalité, par exemple l'apparition des effets (*challenge*), l'évolution des effets à l'arrêt du médicament (*dechallenge*) et l'évolution en cas de reprise du traitement (*rechallenge*). Le niveau de sous-déclaration des EIM en France semble être similaire à celui observé dans d'autres pays (<5 pour cent des EIM sont déclarés), malgré un système de déclaration obligatoire pour les professionnels de la santé<sup>28-31</sup>.

Au Royaume-Uni, un organisme public, un organisme de réglementation et la Drug Safety Research Unit (une organisation philanthropique indépendante de recherche), recueillent des déclarations d'EIM de manière indépendante. Bien que le public confonde les données que recueille la National Patient Safety Agency (NPSA) avec le programme de « carte jaune » de la Medicines and Healthcare products Regulatory Authority (MHRA), et même si les médecins omnipraticiens ne font pas généralement la distinction entre la carte jaune et le formulaire vert envoyé par la Drug Safety Research Unit (DSRU), le système de déclarations recueillies par trois entités pourrait augmenter le taux de déclaration (informateurs clés 1 et 3, Royaume-Uni). Il existe une collaboration entre les entités, de telle sorte que la NPSA transmet à la MHRA des déclarations de consommateurs sur les EIM qui correspondent aux critères de production de déclaration de la MHRA.

C'est la Nouvelle-Zélande qui compte le taux le plus élevé de déclaration des EIM de tous les pays membres du Programme international de surveillance des médicaments de l'Organisation mondiale de la santé, tant pour le nombre de déclarations par 1000 médecins que pour le nombre de déclarations par tranche de 1 million de population<sup>32, 33</sup>. Cependant, comme on estime que seulement 5 à 10 pour cent de tous les effets indésirables sont déclarés, il y a encore place à l'amélioration. Le taux plus élevé de déclaration de la Nouvelle-Zélande est attribuable à divers facteurs : les membres du personnel du Centre for Adverse Reactions Monitoring se font un point d'honneur de fournir de la rétroaction aux personnes qui font des déclarations; on y utilise des stratégies de sensibilisation, comme des exposés mensuels à l'intention des professionnels de la santé, pour promouvoir les services et les activités du centre; la déclaration des EIM est intégrée dans le programme de médecine; les EIM dont les individus sont victimes sont enregistrés avec leur numéro du National Health Index (NHI); les hôpitaux et un nombre croissant de médecins généralistes ont accès aux EIM antérieurs, grâce au lien avec le numéro du NHI, de sorte que les professionnels de la santé savent surveiller d'éventuels EIM chez ces patients (informateur clé 1, Nouvelle-Zélande).

#### **b. Pharmacovigilance active : surveillance des événements liés aux médicaments prescrits à partir de bases de données**

De nombreux médicaments sont retirés du marché sur la seule foi de déclarations spontanées d'EIM. En France, par exemple, les déclarations spontanées de cas ont été les seules données soutenant le retrait de plus de la moitié (12 sur 21) des médicaments retirés du marché entre 1998 et 2004, tandis que les déclarations spontanées combinées à des études cas-témoins et des études de cohortes (avec groupe témoin) ont fourni les données justifiant le quart des retraits (4 sur 21)<sup>34</sup>. Pour un grand nombre de produits, les signaux d'alerte générés par les déclarations spontanées ont donc dû être corroborés à l'aide de méthodes permettant la vérification d'hypothèses au moyen d'études pharmaco-épidémiologiques. En fait, la recherche suggère que

les déclarations de cas publiées font rarement l'objet de tests formels de confirmation<sup>35</sup>. Les méthodes de pharmacovigilance active constituent donc un complément important dans l'évaluation des déclarations passives d'EIM, ces méthodes comprennent notamment la surveillance des événements liés aux médicaments prescrits (PEM) et la consultation de bases de données d'EIM et de soins de santé.

La surveillance des événements liés aux médicaments prescrits est un système en vertu duquel toutes les ordonnances d'un médicament en particulier sont enregistrées pendant une certaine période de temps, et les patients auxquels ces médicaments ont été prescrits font l'objet d'un suivi pour surveiller les EIM possibles. En Nouvelle-Zélande, l'Intensive Medicines Monitoring Programme (IMMP) de l'Université d'Otago entreprend des études prospectives observationnelles de cohortes sur de nouveaux médicaments choisis. Les cohortes sont établies à partir de données d'ordonnance reçues de pharmacies d'hôpitaux et de pharmacies communautaires. Après réception des dossiers de pharmacie, les médecins prescripteurs reçoivent à intervalles réguliers des questionnaires de cueillette d'information sur tout événement indésirable étant survenu depuis le plus récent renouvellement d'ordonnance<sup>33</sup>. L'IMMP obtient des déclarations spontanées d'EIM des médecins, mais il ne fait pas de recherches sur les dossiers cliniques informatisés.

Au Royaume-Uni, la DRSU fait aussi de la surveillance des événements liés aux médicaments prescrits. Une liste électronique des prescriptions ciblées, émises par des médecins généralistes et soumises à la Prescription Pricing Authority pour remboursement, est transmise à la DRSU. La DRSU demande aux prescripteurs de médicaments ciblés de remplir volontairement pour chaque patient un questionnaire « carte verte » détaillant tout effet indésirable de médicaments, incluant les décès, à la suite de la prescription de médicaments nouvellement commercialisés<sup>36, 37</sup>. La DSRU, qui est financée par les sociétés pharmaceutiques, est la seule

agence du Royaume-Uni à avoir reçu l'autorisation du conseil d'éthique de recueillir les données d'ordonnances du National Health Service (NHS). Les sociétés pharmaceutiques ou la MHRA peuvent demander à la DSRU de mener une étude de surveillance des événements liés aux médicaments prescrits (PEM), mais le choix des études entreprises est du seul ressort de la DSRU, qui peut ne pas avoir la capacité ou l'intérêt voulu pour mener une étude PEM recommandée par la MHRA.

Il existe toutefois d'énormes différences entre les taux de déclaration des programmes de surveillance des événements liés aux médicaments prescrits. En Nouvelle-Zélande, par exemple, les médecins participant à l'IMMP ont retourné 80 pour cent des questionnaires qui leur avaient été envoyés<sup>38,39</sup>. En revanche, dans une étude PEM menée au Royaume-Uni sur 58 médicaments nouvellement commercialisés, les médecins ont retourné en moyenne 58,2 pour cent (entre 39,6 pour cent et 74,1 pour cent) des formulaires à la DSRU<sup>40</sup>. Les recherches plus récentes indiquent le même taux d'environ 60 %<sup>41</sup>. Au Royaume-Uni, l'examen d'un programme PEM mené par la DSRU a révélé un rapport inverse : les médecins qui prescrivaient un médicament ciblé à de nombreux patients et qui, par conséquent, recevaient le plus grand nombre de cartes vertes, étaient ceux qui en retournaient le moins<sup>41</sup>.

La France a aussi entrepris la surveillance prospective de certains médicaments dans un ou plusieurs de ses 31 centres régionaux de pharmacovigilance. Un exemple parmi d'autres : le comité national de pharmacovigilance de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) a commandé une étude prospective observationnelle après la commercialisation dans le but de détecter des effets indésirables rares mais graves associés au vaccin Prevenar®<sup>42</sup>. De plus, un comité technique de pharmacovigilance, composé des directeurs des centres régionaux de pharmacovigilance, tient des réunions mensuelles régulières au cours desquelles il détermine si un EIM potentiel mérite une étude, auquel cas celui-ci est soumis à la commission

nationale de pharmacovigilance qui décide si les centres régionaux doivent entreprendre une étude de suivi.

La MEMO, ou Medicines Monitoring Unit, est une institution de recherche indépendante établie par l'Université de Dundee en Écosse. La MEMO se consacre à la vérification rétrospective d'hypothèses d'études de cas-témoins et de cohortes à partir d'ensembles de données dérivés des ordonnances, des hospitalisations et des certificats de décès. Ces travaux sont rendus possibles grâce à la politique de Tayside, qui attribue un numéro d'identification particulier à chaque patient s'inscrivant pour recevoir des soins d'un médecin généraliste<sup>43</sup>. En extrayant toutes les données des ordonnances en Écosse d'un médicament choisi, la MEMO est en mesure de mener des études prospectives de phase IV<sup>2</sup> qui observent l'exposition de patients en soins primaires à un médicament en particulier et évaluent l'évolution de leur état de santé<sup>44</sup>.

Finalement, une loi américaine modifiant la FDA (FDA Amendments Act) adoptée en septembre 2007 demande la création d'une nouvelle base de données de 25 millions de dossiers d'hôpitaux et d'assurances de patients qui devront être examinés d'ici 2010 dans le but de vérifier l'existence de tendances dans les effets indésirables de certains médicaments<sup>45</sup>. En outre, la FDA a mis au point un logiciel pour aider les épidémiologistes à extraire plus facilement les déclarations spontanées d'EIM. (Voir : <http://www.fda.gov/cder/Offices/OPaSS/datamining.htm>)

### **c. Surveillance de l'achèvement des études de phase IV parrainées par l'industrie**

La FDA ne disposait autrefois que d'une autorité limitée pour faire appliquer les études après la commercialisation : 91 pour cent des engagements après la commercialisation étaient fondés sur des demandes de la FDA, sans base législative ou réglementaire. La FDA avait uniquement l'autorité d'exiger des études après la commercialisation dans des cas tels que l'autorisation accélérée d'un médicament, les études sur les avantages cliniques ou les études

---

<sup>2</sup> Phase IV est le terme utilisé pour les études après la commercialisation.

pédiatriques<sup>46, 47</sup>. En 2006, 71 pour cent des engagements liés à la réalisation d'études après la commercialisation étaient en souffrance, ce qui signifie que les études n'avaient pas nécessairement été entreprises et ne respectaient pas les critères *a priori* relatifs à leur report<sup>48</sup>. La nouvelle loi accorde maintenant à la FDA la capacité d'imposer des amendes aux entreprises pour aider à garantir l'achèvement des études après la commercialisation.

Des études après l'autorisation peuvent être exigées lorsque les autres rapports et la surveillance active ne suffisent pas à répondre aux questions relatives à l'innocuité. Des essais cliniques après l'autorisation ne peuvent être exigés que si les études après l'autorisation sont insuffisantes. Un échéancier sera établi pour l'achèvement de tout essai ou de toute étude. À moins d'une raison valable, les sociétés qui ne respectent pas leur échéancier s'exposeront à des amendes déterminées par la FDA<sup>49</sup>.

Inversement, bien que la MHRA (Royaume-Uni) ait le pouvoir d'exiger des études de phase IV ou des études d'innocuité de médicaments commercialisés dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR), elle dispose de peu d'outils juridiques pour contraindre les entreprises à achever les études après la commercialisation convenues. « La grande majorité des mesures réglementaires sont appliquées sur une base volontaire par les détenteurs d'autorisation de commercialisation »<sup>3</sup> (informateur clé 3, Royaume-Uni). La seule mesure que peut prendre la MHRA contre un détenteur d'autorisation de commercialisation qui ne réalise pas d'études de pharmacovigilance après la commercialisation consiste à modifier l'homologation du produit, une option qui n'est exercée que lorsque la conformité volontaire échoue (informateur clé 3, Royaume-Uni).

Avant d'autoriser la commercialisation d'un médicament, l'EMA exige que les sociétés pharmaceutiques soumettent un plan de gestion des risques (PGR). Les stratégies de gestion des risques sont indiquées dans le cas de médicaments dont l'innocuité pourrait être mise en doute et dont les risques potentiels et l'impact sur la santé publique sont perçus comme étant élevés, ou si

---

<sup>3</sup> Le détenteur d'autorisation de commercialisation (ou MHA) est l'entreprise qui commercialise le médicament en question.



de nouvelles inquiétudes sur leur innocuité apparaissent pendant la période suivant leur autorisation. Les études d'innocuité après l'autorisation constituent un exemple de stratégie de gestion des risques. L'étude est supervisée par un ou plusieurs surveillants désignés par l'EMA dans l'État membre où l'étude de conformité sera menée<sup>50</sup>. Si la tenue d'une étude de phase IV est une condition à l'autorisation, l'EMA peut appliquer une obligation spécifique<sup>4</sup> pour se conformer à ses conditions. À l'EMA, il y a présentement environ 145 PGR en cours. Le résumé du protocole de PGR, ainsi que les résultats, sont du domaine public. L'achèvement de l'étude n'est toutefois régi par aucun contrôle juridique.

En France, c'est l'entreprise qui propose un PGR, ainsi que les outils qu'elle élaborera pour réduire les risques au minimum (habituellement à l'égard de médicaments approuvés par le système centralisé de l'EMA). Ces outils peuvent inclure de l'information à l'intention des patients et des médecins et un suivi plus soutenu des patients. Les centres régionaux de pharmacovigilance coordonnent et mettent en œuvre les PGR. L'un des centres, désigné centre « rapporteur », est responsable de la réalisation des études. Ce sont des études observationnelles et non des ERC, ce qui limite les conclusions que l'on peut tirer de leurs résultats. Devant le nombre croissant de PGR, on s'inquiète que les médecins se lassent de remplir des formulaires et décident de ne pas participer (informateur clé 3, France).

Bien que le système de PGR de l'EMA ait été mis en place trop récemment pour en évaluer l'efficacité, le processus actuel de PGR montre plusieurs faiblesses. Premièrement, les méthodologies sont élaborées par les entreprises sur une base de cas par cas. L'EMA examine en détail les méthodologies et les approuve. Or, ces méthodologies sont souvent discutables, et même dans le cas des études menées en France, par exemple, les décisions sont prises à l'échelle

---

<sup>4</sup> Les données d'« obligation spécifique » qui doivent être soumises dans la phase après l'autorisation se rapportent uniquement aux autorisations de commercialisation accordées en vertu de circonstances exceptionnelles en raison de la quantité limitée de données sur l'efficacité et l'innocuité disponibles au moment où le comité des médicaments à usage humain, le groupe consultatif d'experts de l'EMA, a émis son opinion.

européenne, ce qui permet de faire fi de l'expérience des centres régionaux et du comité technique de pharmacovigilance. Un informateur clé a remarqué que certaines méthodologies de PGR sont inacceptables et que les entreprises ont retardé la mise en œuvre de PGR par simple manque d'intérêt, ce qui soulève des questions quant à leur engagement à l'égard de la surveillance après la commercialisation (informateur clé 3, France).

Les produits approuvés par le système central de l'EMA sont assujettis à un renouvellement aux cinq ans. En théorie, si les études après la commercialisation auxquelles la compagnie a consenti et qui ont été exigées « par obligation spécifique » comme condition de l'autorisation de commercialisation ne peuvent être achevées au cours des cinq premières années, le renouvellement peut être reporté. En pratique, ces études sont souvent qualifiées de « mesure de suivi » et ne sont pas liées au renouvellement de l'autorisation de commercialisation. De plus, en vertu de changements récents apportés à la législation de l'EMA, c'est maintenant aux législateurs plutôt qu'aux fabricants qu'incombe le fardeau de la preuve avant de modifier le rapport risques-avantages d'un produit. Pour pouvoir *suspendre* le renouvellement de la commercialisation, les autorités réglementaires doivent maintenant fournir la preuve qu'un médicament a un rapport risques-avantages négatif. Dans le cas contraire, le rapport risques-avantages est présumé positif.

Nous ne renouvelons plus automatiquement après cinq ans. Nous le faisons dans le passé, mais c'est maintenant devenu davantage une procédure administrative. (Informateur clé 1, Union européenne)

Bien qu'il existe une législation exigeant que les fabricants élaborent une stratégie de gestion des risques, rien ne force les entreprises à procéder réellement à la collecte des données prévue dans les PGR<sup>51</sup>; la soumission d'un PGR de l'Union européenne n'est pas non plus obligatoire pour tous les médicaments. C'est à l'entreprise qu'incombe la responsabilité de discuter avec l'EMA de l'opportunité d'un PGR de l'Union européenne. Si l'entreprise n'en voit pas l'utilité, elle

soumet une justification à l'EMA. Il n'existe pas plus d'obligation concernant les activités de réduction au minimum des risques. Elles peuvent être élaborées conjointement avec les autorités nationales; toutefois, la consultation est volontaire<sup>50, 52</sup>. Les PGR ne sont pas en place depuis suffisamment longtemps pour que l'on puisse observer si le renouvellement de la commercialisation pourrait être suspendu dans le cas où un fabricant n'achèverait pas les études auxquelles il avait consenti en vertu d'une « mesure de suivi » ou d'une « obligation spécifique ».

En Nouvelle-Zélande, toutes les études après la commercialisation sont commandées par contrat par le National Pharmacovigilance Centre situé à l'Université d'Otago. La Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe) de la Nouvelle-Zélande informe les fabricants de sa décision de commander une étude. Bien que Medsafe ne détienne aucun mandat juridique lui permettant d'exiger que les fabricants de médicaments mènent des études, c'est elle qui en supervise l'achèvement par l'intermédiaire d'un centre de recherche. En Australie, la situation est semblable à celle du Canada; la Therapeutic Goods Authority (TGA) ne dispose d'aucun moyen juridique pour contraindre les entreprises à achever les études convenues dans leur PGR. La TGA ne fournit que des lignes directrices sur les plans de gestion des risques. Elle recommande aux fabricants de suivre ces lignes directrices, qui ne sont toutefois pas obligatoires.

#### **d. Accès des organismes de réglementation aux réseaux de recherche**

L'accès des organismes de réglementation aux réseaux de recherche leur permet de prendre des décisions plus éclairées grâce à l'évaluation de l'utilisation des médicaments « en situation réelle ». Ces études portent sur des populations plus nombreuses et plus diversifiées que ne le permettent les ERC typiques de phase III. On adopte dans plusieurs pays des approches d'évaluation qui incorporent les connaissances théoriques et les études observationnelles, y compris celles qui se fondent sur des bases de données de soins de santé pour générer et tester des hypothèses au sujet des produits commercialisés. Les organismes de réglementation d'Australie,

de France, de Nouvelle-Zélande, du Royaume-Uni et des États-Unis (Figure 3), ainsi que l'EMA entretiennent des liens avec des réseaux de recherche ou ont l'intention de le faire.

La FDA, l'EMA et la MHRA<sup>53-55</sup> se sont engagées à renforcer leurs liens avec les réseaux de recherche; la France et la Nouvelle-Zélande ont déjà conclu des ententes administratives avec un réseau de recherche. Ces ententes comportent un cadre de réglementation qui permet la commande d'études de recherche et établit des liens plus étroits avec les groupes de recherche institutionnels, afin d'améliorer la capacité de l'autorité de réglementation d'enquêter sur des questions d'innocuité et d'efficacité des médicaments. L'EMA collabore présentement avec la Direction générale de la recherche de la Communauté européenne afin d'établir un réseau de chercheurs et de centres de recherche, appelé European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP), qui aurait le mandat de mener les études commandées. Il s'agit d'un réseau de centres de pharmaco-épidémiologie, de centres de soins de santé, de bases de données automatisées et de registres électroniques de soins de santé facilitant l'identification, la caractérisation et l'évaluation des risques associés aux médicaments afin de pratiquer une pharmacovigilance plus proactive. Plus de 60 centres ont été inclus dans l'inventaire de l'EMA. L'EMA examine présentement divers mécanismes afin de financer des études sur l'innocuité des produits et sur les approches méthodologiques en matière de pharmacovigilance<sup>56</sup>.

L'agence italienne des médicaments a élaboré un modèle dans lequel les compagnies pharmaceutiques consacrent 5 pour cent de leur budget annuel de promotion à un fonds national qui soutient des recherches après la commercialisation subventionnées par l'État portant sur les points de virage cliniques et les études de pharmaco-épidémiologie en situation réelle<sup>57</sup>.

Aux États-Unis, la FDA s'est dotée d'un système de commande de recherche indépendante par l'intermédiaire des réseaux DECIDE (Developing Evidence to Inform Decisions

about Effectiveness) et CERT (Centers for Education and Research on Therapeutics) et elle accorde des contrats à d'autres centres de recherche<sup>58</sup>. Le modèle des CERT prévoit des projets entrepris par l'organisme enquêteur qui sont financés pour une période de 5 ans sur la base d'une subvention accordée après jugement par les pairs consécutivement à un appel de candidatures. Créés en 1999, les CERT sont maintenant présents dans 12 universités. Les propositions des CERT répondent aux appels de candidatures annoncés par l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ou la FDA. Les études des CERT portent sur un vaste éventail de sujets; celles qui concernent plus précisément la FDA sont fondées sur des études pharmaco-épidémiologiques observationnelles d'un échantillon représentatif de la population en général (Figure 4).

En 2005, l'AHRQ a créé le réseau DEcIDE dans les institutions universitaires qui fournissent des services dans le cadre des régimes d'assurance maladie. Les projets DEcIDE sont des projets menés à l'initiative de l'AHRQ ou de la FDA, qui précisent les sujets et la conception des études, lesquelles doivent être achevées dans un délai de un à deux ans. Le réseau DEcIDE a pour principal but d'accélérer l'obtention de données scientifiques valides sur l'efficacité clinique, l'innocuité et le caractère approprié des produits et services de santé (Figure 5)<sup>53</sup>.

La FDA a en outre établi un protocole d'entente avec Veterans Affairs (VA) afin de promouvoir l'échange de données entre la FDA et le VA. Grâce à ce protocole d'entente, le VA devrait avoir accès aux données de recherches cliniques soumises à la FDA, bien qu'une certaine incertitude persiste à ce sujet (informateur clé 7, États-Unis) (Figures 6, 7).

En Nouvelle-Zélande, la Medsafe peut commander des recherches indépendantes, y compris des études après la commercialisation, auprès du centre national de recherche en pharmacovigilance de l'Université d'Otago. Le Medicines Adverse Reactions Committee (MARC), le comité d'experts de Medsafe, recommande la surveillance de certains médicaments par l'intermédiaire de l'IMMP, dirigé par l'Université d'Otago. Ces recommandations font l'objet

de discussions entre les membres du centre de pharmacovigilance (Figure 8) (informateur clé 1, Nouvelle-Zélande). Le MARC crée ainsi un processus organisationnel dans lequel l'organisme de réglementation peut consulter des experts et commander des études à un centre universitaire de recherche en pharmacovigilance.

La MHRA (Royaume-Uni) a été restructuré en mars 2006 et inclut dorénavant une nouvelle division d'homologation, une unité de traitement de l'information (au sein de la division de gestion de l'information) et une nouvelle division de vigilance et de gestion des risques des médicaments (VRMM) afin d'accroître l'engagement à l'égard de la recherche et l'accès à l'information nécessaire pour étayer les rapports risques-avantages et la prise de décisions<sup>59</sup>. En outre, la réorganisation de la MHRA a entraîné la création d'équipes de catégories thérapeutiques dans le but de faciliter les communications entre les divisions (Figures 9, 10). La création de ces équipes vise à satisfaire les règlements de l'Union européenne en vertu desquels les détenteurs d'autorisation de commercialisation sont tenus de soumettre des plans de gestion des risques. « Avec la réorganisation, nous savons exactement qui est responsable de quoi et à qui nous devons nous adresser. » (Informateur clé 3, Royaume-Uni)

De plus, la MHRA a créé une série d'organismes consultatifs indépendants composés de professionnels, de non professionnels et de patients qui fournissent des conseils au ministre sur des questions liées à la réglementation des médicaments; parmi ces organismes, mentionnons la Commission on Human Medicines<sup>5</sup> et le Independent Scientific Advisory Committee<sup>6</sup>. Ces

---

<sup>5</sup> La Commission on Human Medicines (CHM) est un comité de la [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency](#) du Royaume-Uni, qui a été fondé en octobre 2005 en amalgamant la [Medicines Commission](#) et le [Committee on Safety of Medicines](#). La CHM a aussi pour responsabilité de conseiller les ministres du gouvernement du Royaume-Uni sur les questions relatives aux médicaments à usage humain et notamment sur leur innocuité, leur qualité et leur efficacité, et de faire la promotion de la collecte et de l'examen de données sur les effets indésirables des [médicaments](#) à usage humain.

organismes de consultation peuvent à leur tour constituer des groupes consultatifs d'experts pour traiter de problèmes précis, parmi ces groupes se trouvent le Pharmacovigilance Expert Advisory Group, le Clinical Trials Expert Advisory Group et le Paediatric Medicines Expert Advisory Group.

La Pharmacovigilance Risk Management Section de la VRMM mène des études épidémiologiques et produit des rapports pour le compte de ses groupes consultatifs d'experts. Le personnel du Pharmacovigilance Signal Management de la VRMM (voir Figure 9) fournit des données brutes sur les effets indésirables des médicaments et travaille à leur interprétation en collaboration avec des chercheurs externes, afin de guider l'usage qu'ils en feront, avec la base de données sur les pratiques générales, pour mener des recherches indépendantes. Les rapports et les conclusions de ces recherches sont soumis au groupe consultatif d'experts de pharmacovigilance<sup>54, 59</sup> qui se réunit mensuellement pour discuter de questions de pharmacovigilance, notamment l'évaluation des risques et des avantages de médicaments, et rendre des avis indépendants. « La Commission on Human Medicines et ses groupes consultatifs d'experts, qui sont des conseillers indépendants, tiennent compte des recommandations émises par le groupe consultatif d'experts consécutivement aux discussions sur le rapport d'évaluation produit par la MHRA. L'agence n'est pas tenue de mettre en application les conseils qu'elle reçoit de ses conseillers indépendants mais, dans les faits, ces conseils sont généralement suivis. » (Informateur clé 4, Royaume-Uni).

Au Royaume-Uni, certains médicaments soupçonnés de présenter des risques particuliers sont surveillés grâce aux registres de *patients* et de *maladies*. La clozapine est un exemple de médicament surveillé au moyen d'un *registre de patients*; son usage est réservé à une sous-

---

<sup>6</sup> Le rôle du comité consultatif scientifique indépendant consiste à évaluer le mérite scientifique de propositions de recherche utilisant les données de la base de données de la MHRA sur les pratiques générales (GPRD) et la base de données du Yellow Card Scheme.

population spécifique de patients et le registre sert à surveiller si les critères d'utilisation sont respectés. Les *registres de patients* sont gérés par le détenteur d'autorisation de commercialisation (MAH). Les réactions indésirables graves causées par l'utilisation du médicament doivent être déclarées au moyen d'une déclaration de réactions indésirables graves inattendues soumise conformément aux lignes directrices et aux délais de la MHRA et de l'EMA. Le Biologics Registry et le National Cancer Registry sont des exemples de *registres d'une maladie*, qui ne sont pas gérés par les sociétés pharmaceutiques. Ils peuvent être exploités par des organisations professionnelles – par exemple, la British Society for Rheumatology (Biologics Register), le ministère de la Santé (National Cancer Registry) –, des médecins ou des institutions. Les hôpitaux aussi peuvent participer à la gestion d'un registre. Ces registres ont pour principale fonction la pharmacovigilance, afin de suivre le rapport risques-avantages pendant toute la durée du cycle de vie du médicament. Ils fournissent des données courantes à long terme qui permettent de mieux comprendre la maladie et le médicament, et d'en identifier les effets secondaires rares.

En France, l'AFSSaPS est associée au réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. Les centres régionaux recueillent et analysent les déclarations spontanées d'EIM et supervisent les études observationnelles. Le comité technique de pharmacovigilance, composé des directeurs des centres régionaux, discute des études en cours et de questions de méthodologie. Certains centres, appelés « rapporteurs », peuvent mener une enquête de pharmacovigilance en réaction à des déclarations d'effets indésirables au sujet d'un médicament donné. Les centres régionaux ont aussi des liens directs avec des cliniciens spécialistes, ce qui facilite la mise en œuvre d'études prospectives observationnelles. La commission nationale de pharmacovigilance, composée de représentants des autorités sanitaires, de pharmacologues, de médecins, de pharmaciens et d'un représentant de l'industrie, examine les résultats des études et



recommande des mesures à l'AFSSaPS afin de prévenir ou de réduire les risques d'effets indésirables des médicaments, c'est-à-dire, modifier l'usage approuvé du produit, distribuer aux médecins de l'information qui réévalue le rapport risques-avantages du médicament ou envisager son retrait (Figure 11)<sup>60</sup>. Bien qu'il n'existe pas en France de bases de données administratives sur les soins de santé à la population, un nouveau projet suivra de manière prospective un échantillon de 500 000 personnes sur une période de 20 ans, et fera le lien entre les résultats des enquêtes sur les EIM et les dossiers de santé électroniques, comme les dossiers d'hospitalisations et d'ordonnances.

## **2) Approches des régimes d'assurance médicaments en matière de recherche sur l'innocuité et l'efficacité en situation réelle**

Le remboursement des médicaments prescrits est régi par différentes instances dans chaque pays. En Australie, en France, en Norvège et au Royaume-Uni, l'autorité nationale est tenue de subventionner les médicaments de toute la population; elle se consacre donc à tenter de créer des mécanismes pour faire en sorte d'assurer un accès équitable à des médicaments sans danger, efficaces et abordables. Dans plusieurs pays, les régimes d'assurance médicaments mènent donc à l'interne des études après la commercialisation ou commandent des évaluations techniques des médicaments afin de déterminer lesquels devraient bénéficier de subventions publiques.

### **a. Recherche subventionnée par l'industrie**

Les évaluations techniques menées par le département de pharmaco-économie de l'agence norvégienne des médicaments (NoMA), par le comité consultatif sur les avantages des produits pharmaceutiques d'Australie (PBAC) et par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) du Royaume-Uni comportent des évaluations de l'innocuité, de l'efficacité et du rapport coût-efficacité fondées sur des études soumises par les sociétés pharmaceutiques. Si, à

la fin de son évaluation, le département de pharmaco-économie du NoMA conclut qu'un médicament d'une classe donnée produit un plus grand nombre d'effets secondaires et n'est pas aussi efficace que d'autres médicaments du même type, ce médicament peut ne pas être remboursé en vertu du régime Blue Prescription Scheme (informateur clé 1, Norvège) ou son remboursement peut être limité ou encore restreint aux ordonnances émises par des spécialistes autorisés seulement. Le système de fonctionnement du PBAC est semblable.

Le processus d'évaluation technologique du NICE peut se conclure par l'une des trois recommandations suivantes : 1) on recommande l'utilisation systématique par les NHS pour tous les sous-groupes de population ou certains d'entre eux; 2) on n'en recommande pas l'utilisation, car il manque des données sur l'efficacité clinique ou le rapport coût-efficacité; ou 3) on recommande de l'utiliser « uniquement en recherche » (Only in Research, OIR), car les données existantes ne sont pas suffisamment solides pour en justifier la recommandation<sup>61</sup>. Le NICE peut de plus recommander qu'une technologie soit utilisée uniquement à la condition que soit créé un registre pour en suivre les résultats<sup>62, 63</sup>. La désignation « uniquement en recherche » limite l'utilisation des nouveaux médicaments jusqu'à ce qu'une expérience patients-années suffisante ait été accumulée pour en déterminer l'innocuité et l'efficacité en situation réelle.

En France, la section de la Haute autorité de santé (HAS) qui observe les impacts de santé publique, les études post-inscription et les bases de données, peut commander des études après la commercialisation au nom de la Commission de la Transparence, responsable de déterminer quels médicaments figureront sur le formulaire national. Les études menées à l'initiative de la Commission de la Transparence sont des études observationnelles sur l'utilisation des médicaments qui incluent la description des populations qui les consomment, les usages qui en sont faits et les avantages que procure leur utilisation. Ce sont des études « post-inscription », menées pour aider les organismes à prendre des décisions de remboursement plus éclairées.

La Commission de la Transparence a introduit une nouvelle procédure en vertu de laquelle tout nouveau médicament qui a le potentiel d'être utilisé à grande échelle passe par une phase « d'introduction progressive » au cours de laquelle les sociétés pharmaceutiques doivent mener une étude des « impacts d'un médicament sur la santé publique », y compris les points de virage problématiques relativement à son utilisation en situation réelle. Une entente formelle conclue en mai 2003, en France, entre le Comité économique des produits de santé et Les entreprises du médicament (qui représente les sociétés pharmaceutiques), a mené à l'élaboration d'un cadre en vertu duquel ces dernières doivent présenter des aspects précis des études d'impact sur la santé publique – incluant leur conception et leur échéancier – avant que la Commission de la Transparence n'autorise un remboursement. Les études d'impact sur la santé publique comportent une évaluation épidémiologique à grande échelle des changements dans la mortalité et la morbidité associées à une maladie dans l'ensemble de la population, une évaluation des risques et les conséquences relatives à l'utilisation d'autres médicaments<sup>64</sup>.

Le comité économique du ministère français de la Santé signe avec le fabricant une entente portant notamment sur : le montant du remboursement, le volume des ventes et toutes les exigences relatives à une étude post-inscription, qui font partie intégrante de l'entente juridique sur les conditions de vente entre le ministère de la Santé et le fabricant. Tous les produits font l'objet d'une réévaluation quinquennale, délai avant lequel la compagnie doit soumettre les résultats de l'étude, ainsi que des rapports annuels. Si les résultats indiquent que le produit est moins efficace que prévu en termes de santé publique, le médicament recevra une cote thérapeutique moins élevée (Amélioration du service médical rendu), qui peut se solder par une réduction du prix de vente. En 2004, la Commission de la Transparence a demandé 27 études; en 2005, 28 études, en 2006, 16 études et en 2007 (jusqu'à août) 20 études ont été commandées. Il arrive souvent que les centres régionaux de pharmacovigilance encadrent les études post-

inscription et doivent satisfaire les besoins tant de l'organisme national de réglementation que des régimes d'assurance médicaments.

En France, les études après la commercialisation, ainsi que les études d'impact sur la santé publique commandées pour le compte de la Commission de la Transparence, peuvent être utilisées pour établir la liste des médicaments qui figureront sur le formulaire national du régime de médicaments. Si la Commission de la Transparence jouit de l'autonomie et de l'autorité nécessaires pour fixer les critères des études après la commercialisation menées par les compagnies pharmaceutiques, les régimes d'assurance médicaments d'Australie, de Norvège et du Royaume-Uni ont, pour leur part, beaucoup moins d'autorité. Ils peuvent commander une étude après la commercialisation, mais ne peuvent en dicter les critères.

#### **b. Recherche interne**

Les évaluations technologiques peuvent être menées par une agence externe au régime d'assurance médicaments comme dans le cas de l'entente entre le ministère de la Santé du Royaume-Uni et le NICE, ou elles peuvent être réalisées à l'interne.

De tous les régimes d'assurance médicaments étudiés, seuls ceux du ministère de la Santé du Royaume-Uni et du Veterans Affairs Center for Medication Safety (VAMedSAFE) réalisent à l'interne des études de pharmacovigilance. Le VAMedSAFE réalise des études de pharmaco-épidémiologie et de pharmaco-économie.

L'un des points forts du système du VA est son registre médical électronique, comprenant des données pharmaceutiques qui sont recueillies depuis la fin des années 1990, incluant toutes les ordonnances des patients externes. Ces données peuvent être utilisées pour suivre les modes d'utilisation et elles sont reliées aux données des hôpitaux qui contiennent de l'information relative aux diagnostics et aux codes de procédure. La base de données du VA a été utilisée pour identifier les patients utilisant la nifédipine à courte durée d'action, pour traiter l'hypertension,

afin de modifier leur médication au moment où la documentation indiquait que ce produit n'était pas approprié (informateur clé 7, États-Unis). La base de données est souvent consultée pour trouver de l'information sur les EIM; les 10 médicaments qui ont causé le plus d'EIM sur une période donnée sont inscrits sur une liste qui est révisée mensuellement ou trimestriellement. Le VA utilise la recherche en pharmacovigilance produite par le VAMedSAFE et d'autres institutions pour décider si un médicament doit figurer sur son formulaire. Le VA évalue la qualité générale des résultats de recherche, l'avantage net (avantages moins préjudices), et combine ces deux mesures pour coter la recommandation<sup>65</sup>.

Dans le cadre d'un nouveau projet pilote, le VA est en train d'élaborer un programme de détection des signaux, ou programme de surveillance active (c'est-à-dire de surveillance syndromique). Le VA revoit aussi les médicaments qui sont très utilisés dans son système et reconnus à haut risque quant aux EIM potentiels ou susceptibles de causer un plus grand nombre d'EIM dans la population du VA, comparativement à l'ensemble de la population. Ces médicaments sont surveillés grâce à une base de données intégrée afin d'évaluer les EIM d'après les codes de diagnostic et les changements dans les données de laboratoire (informateur clé 8, États-Unis).

Le ministère de la Santé du Royaume-Uni (DOH) offre un autre exemple de recherches internes, soit les recherches sur les médicaments utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques. Le DOH encadre une étude sur le programme de partage des risques (sclérose en plaques) en vertu duquel une cohorte de patients est suivie sur une certaine période de temps, dans le cadre d'une étude observationnelle de vérification d'hypothèses des conditions d'ordonnances en situation réelle. Les coûts incombant au NHS pour les médicaments couverts par le programme de partage des risques seront ajustés selon une échelle mobile si les indicateurs

d'efficacité différent de la cible convenue entre le DOH et les détenteurs d'autorisation de commercialisation relativement aux médicaments étudiés<sup>63</sup>.

### **c. Accès des régimes d'assurance médicaments aux réseaux de recherche**

Les régimes d'assurance médicaments ont conclu des ententes administratives avec des chercheurs et des agences d'évaluation technologique afin d'élargir leur capacité de recherche, compte tenu qu'ils ont besoin de toute l'information possible pour les aider à prendre des décisions éclairées. Le réseau NICE du Royaume-Uni est un bon exemple de réseau de recherche public consacré à l'innocuité et à l'efficacité des médicaments « en situation réelle ». Grâce à sa collaboration avec le programme d'évaluation des technologies de la santé du National Institute for Health Research (NIHR), le NICE est mieux en mesure de fournir des évaluations technologiques. De plus, il collabore avec l'unité de biostatistique du Medical Research Council à la réalisation de méta-analyses afin de valider les soumissions des sociétés pharmaceutiques (Figure 12)<sup>66</sup>. Le NICE accorde des sous-contrats à des institutions universitaires qui réalisent des modélisations du rapport coût-efficacité et de l'efficacité clinique selon le modèle de la Sheffield School of Health and Related Research<sup>67-69</sup>.

## **3) Coordination des recherches commandées par les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments**

### **a. Surveillance publique du financement des recherches**

Les régimes d'assurance médicaments souhaitent obtenir des données comparatives sur les médicaments d'une même classe afin de décider lesquels inclure dans leurs formulaires, mais ils se fient principalement à des comparaisons indirectes d'essais comparatifs avec placebo en raison de la réticence des fabricants à mener des études de substitution<sup>70</sup>. Par conséquent, il faut mener des études indépendantes, ce qui est inefficace et constitue une occasion manquée sur le plan scientifique, alors que les mêmes ressources pourraient être utilisées pour concevoir de la recherche comparative directe. Si les caractéristiques des patients participants aux essais ou si les

co-interventions diffèrent d'une étude à l'autre, il peut être difficile de savoir si l'écart entre les résultats reflète des différences entre les effets des médicaments ou ces autres facteurs.

Les régimes d'assurance médicaments et les organismes de réglementation exigent aussi une évaluation de l'innocuité et de l'efficacité en situation réelle. Les régimes d'assurance médicaments estiment qu'il est important de comprendre comment un médicament est utilisé dans le cadre de soins cliniques normaux, compte tenu du lien entre les effets indésirables et l'adhésion au traitement. Par exemple, pour aider à prévenir les fractures, il faut prendre un médicament contre l'ostéoporose pendant au moins un à deux ans. Si une étude observationnelle montre que la plupart des femmes interrompent leur traitement au cours de la première année, l'effet thérapeutique ne sera pas atteint et l'argent dépensé pour se procurer le médicament sera gaspillé. Comme les conditions d'utilisation peuvent aussi influencer sur l'innocuité d'un produit, les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments pourraient profiter des données tirées de telles études observationnelles.

#### **b. Indépendance des réseaux de recherche et capacité de s'attaquer aux questions d'innocuité**

Les réseaux de recherche sont tiraillés entre deux fonctions contradictoires : ils doivent pouvoir travailler de manière indépendante sur des sujets de recherche et s'occuper simultanément de problèmes d'innocuité urgents. En vertu de la première fonction, les membres des réseaux de recherche doivent pouvoir concevoir des études qui répondent aux exigences de leurs pairs et être assurés d'un financement stable tout au long des recherches, tandis que la deuxième fonction les oblige à se tenir à la disposition des organismes de réglementation ou des programmes d'assurance médicaments, qui comptent sur eux pour réaliser des travaux de recherche dirigés sur des problèmes d'innocuité inattendus et en faire rapport en temps opportun. Les pays ont composé avec ce problème de différentes façons. Aux États-Unis, on a fait face à cette double fonction des réseaux de recherche en les mettant en rapport avec les réseaux CERT

et DEcIDE, et avec des centres de recherche universitaires (voir Section 1.d). En France, les centres régionaux de pharmacovigilance s'acquittent de ces deux fonctions, puisque l'organisme de réglementation national, l'AFSSaPS, commande aux centres régionaux des études ciblées visant à résoudre des problèmes d'innocuité nouveaux<sup>71</sup>.

### **c. Financement et infrastructure des réseaux de recherche**

La pharmacovigilance après la commercialisation nécessite une infrastructure de recherche adéquate et un financement stable. Les modèles de financement actuels incluent des partenariats publics, des partenariats privés ou des partenariats public-privé. Les réseaux de recherche sont, notamment, le NIHR au Royaume-Uni; les réseaux CERT<sup>7</sup> et DEcIDE aux États-Unis; le National Pharmacovigilance Centre en Nouvelle-Zélande; et les centres régionaux de pharmacovigilance en France<sup>60</sup>.

La surveillance publique des réseaux de recherche demande que les décisions concernant l'allocation des fonds de recherche soient prises en donnant la priorité aux questions d'innocuité et demeurent indépendantes de toute considération commerciale. L'exemple de l'Italie, dont il est fait mention à la section 1.d.<sup>57</sup>, l'illustre bien. Au Royaume-Uni, il existe une source auxiliaire de fonds privés pour la recherche en pharmacovigilance, soit les fondations privées, comme la British Heart Foundation et le Wellcome Trust. La United Kingdom Clinical Research Collaboration (UKCRC) est un partenariat à grande échelle financé conjointement par des partenaires publics et des partenaires privés, et qui regroupe des organisations indépendantes et des organismes de réglementation.

Plusieurs réseaux de recherche reçoivent un financement stable, mais limité, dans certains cas : l'UKCRC au Royaume-Uni, les centres régionaux de pharmacovigilance en France, le

---

<sup>7</sup> Les réseaux CERT fonctionnent grâce au financement public et au financement public-privé. Les projets des CERT peuvent recevoir des fonds publics de l'AHRQ et de la FDA ou être financés par une combinaison de fonds publics et de fonds privés, ces derniers provenant d'organisations comme les sociétés pharmaceutiques et les Health Maintenance Organizations, qui agissent comme partenaires des CERT.



National Pharmacovigilance Centre en Nouvelle-Zélande et les réseaux CERT et DEcIDE aux États-Unis. Depuis sa création, les partenaires de l'UKCRC lui ont versé plus de 134 millions de livres pour la mise sur pied d'une infrastructure de recherche clinique et de médecine expérimentale<sup>67</sup> couvrant tout le Royaume-Uni. L'UKCRC bénéficie de solides compétences en conception de projets de recherche, en méthodologie, en cueillette de données et en analyse grâce à son unité d'essais cliniques et à ses services de conception de projets de recherche<sup>68</sup>. L'infrastructure et le savoir-faire des réseaux CERT et DEcIDE reposent sur des centres universitaires et cliniques ayant accès aux bases de données électroniques des grandes organisations de soins de santé.

En revanche, le financement d'autres réseaux de recherche est souvent inadéquat, ce qui limite leur infrastructure et leurs capacités en matière de recherche pharmaco-épidémiologiques. Certains de ces réseaux ont pris diverses dispositions administratives pour accroître leur capacité de recherche dans un contexte de ressources limitées. En Écosse, la MEMO travaille en collaboration avec le groupe de biostatistique et de technologie de l'information de l'Université de Dundee, ainsi qu'avec d'autres disciplines des sciences cliniques, sociales ou de laboratoire<sup>72</sup>.

Toutes les organisations font appel à des experts externes, que leurs ressources soient insuffisantes ou adéquates. L'UKCRC et le Wellcome Trust ont conclu un partenariat de collaboration pour examiner la possibilité d'utiliser les 50 millions de dossiers électroniques de patients contenus dans la base de données du NHS. L'UKCRC a proposé que les fichiers des soins de santé britanniques soient reliés à un centre national de données de pharmacovigilance pour concentrer le savoir-faire et surveiller tous les aspects de la pharmacovigilance<sup>69</sup>. L'EMA et l'UKCRC ont déjà créé ou sont en train de créer des banques de ressources et d'experts scientifiques pour élargir leurs capacités en matière de pharmacovigilance.

**d. Coordination des recherches commandées par les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments**

Les programmes d'assurance médicaments ont avec les organismes de réglementation et les réseaux de recherche des rapports qui varient d'un extrême à l'autre. On trouve à une extrémité du spectre le programme d'assurance Blue Prescription Scheme (Norvège), qui est géré par l'agence norvégienne des médicaments (NoMA), mais qui a des rapports limités avec les réseaux de recherche. La Commission de la Transparence constitue le meilleur exemple de coopération tripartite en matière de pharmacovigilance.

En France, la création du « Comité de liaison » est un nouveau projet visant à permettre à l'organisme de réglementation, au réseau des centres régionaux de pharmacovigilance et à la Commission de la Transparence de travailler en collaboration plus étroite aux études après la commercialisation et aux études après l'inscription sur le formulaire, de réduire les doublons et d'optimiser les avantages. La surveillance que le fabricant exerce sur les études après la commercialisation et après l'inscription demeure limitée pour les raisons énoncées dans la section 2a.

### **Conclusion et recommandations**

Les problèmes d'innocuité associés aux médicaments étaient entre la 4<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> cause principale de décès aux États-Unis dans les années 1990<sup>8</sup>, un problème dont la gravité s'est depuis accentuée en raison de l'augmentation du taux de mortalité ou de blessures graves associées au Vioxx®, à Avandia®, aux ISRS et à d'autres médicaments pour lesquels on a formulé des avertissements ou ordonné le retrait. Entre 1998 et 2005, les déclarations d'EIM graves ont été 2,6 fois plus nombreuses aux États-Unis, passant de 34 966 à 89 842, et celles d'EIM ayant causé la mort ont été 2,7 fois plus nombreuses. La déclaration d'effets graves a augmenté quatre fois plus rapidement que le total d'ordonnances délivrées aux malades externes, pour la même période<sup>73</sup>. Les régimes d'assurance médicaments doivent faire le choix des médicaments à inscrire sur leur

liste, et ce, en l'absence de renseignements complets sur l'efficacité, l'innocuité et du rapport coût-efficacité des traitements. Étant donné les budget limités et les besoins concurrentiels, les choix à faire restent difficiles. La présente analyse comparative met en relief les divers moyens qu'adoptent les organismes de réglementation et les régimes d'assurance médicaments pour faire en sorte que des recherches après la commercialisation éclairent leur prise de décisions sur l'innocuité, l'efficacité et le rapport coût-efficacité des médicaments. Santé Canada envisage de passer à une homologation progressive des médicaments. Cette approche par étapes demanderait une recherche active et permanente en pharmacovigilance pour éclairer l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments, et ce, en « situation réelle » pour une population plus nombreuse et à des intervalles de temps plus longs que ne le permettent les études randomisées contrôlées.

Bien que les études randomisées contrôlées avant la commercialisation puissent démontrer l'efficacité à court terme, le contexte de contrôle dans lequel elles se déroule ne permet pas de dégager les questions d'innocuité; leur courte durée et leur échelle relativement petite empêche la détection d'EIM tardifs ou plus rares. Puisque les patients atteints de maladies comorbides sont souvent exclus des études randomisées contrôlées, et qu'on y emploie des critères de substitution pour l'efficacité, ce type d'études ne mènent qu'à des généralisations limitées. Néanmoins, les études randomisées contrôlées avant la commercialisation sont indispensables pour établir l'efficacité des médicaments et faire une évaluation initiale de leur innocuité avant d'en répandre l'usage dans la population. Les études randomisées contrôlées avant la commercialisation sont donc nécessaires mais insuffisantes.

Les méthodes de pharmacovigilance active – comme les événements liés à des médicaments prescrits (PEM) et l'interrogation de banques de données sur les EIM et les soins de santé – constituent des compléments importants aux systèmes de déclaration passifs des EIM et il

faut les répandre davantage pour faire en sorte que les connaissances extraites des bases de données administratives complètent la déclaration des EIM. À titre d'exemple, alors que le FDA recevait en moyenne 82 rapports par année au sujet d'EIM associés à la digoxine, il y a eu plus de 200 000 hospitalisations attribuables aux effets indésirables de la digoxine sur une période de sept ans. Ce nombre croissant d'EIM a été découvert grâce à l'extraction de données après la commercialisation des dossiers hospitaliers<sup>24</sup> et cela a permis d'attirer l'attention sur l'importance des approches actives en matière de pharmacovigilance. Les modèles FDA-VA et FDA-DEcIDE aux États-Unis et la MEMO en Écosse, rendue possible grâce aux dossiers de santé électroniques de Tayside<sup>72</sup>, constituent des exemples de collaboration entre organismes de réglementation et régimes d'assurance médicaments pour le partage de conclusions issues de recherches par extraction de données à partir de bases de données.

Les études randomisées contrôlées de phase IV constituent un autre moyen important de mieux établir les risques et les avantages d'un produit, compte tenu que les médicaments peuvent recevoir une autorisation de commercialisation sur la base de critères de substitution, sans que leur effet à long terme sur la morbidité et la longévité des patients ne soit établi. Les études randomisées contrôlées après la commercialisation sont particulièrement utiles lorsqu'on examine l'innocuité et l'efficacité du point de vue de la santé publique. Certaines recherches posent toutefois des défis de taille, par exemple dans le cas des deux produits suivants fabriqués par la même entreprise pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Le médicament le plus courant (le bévacizumab) est utilisé en dehors de ses conditions d'homologation pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge, aucun essai clinique n'en ayant démontré l'innocuité et l'efficacité. La même entreprise commercialise aussi un médicament nouvellement mis au point (le ranibizumab) pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge, mais n'entreprendra pas d'étude de substitution. Il est important d'établir leur efficacité et de leur innocuité respectives,

étant donné que le coût du ranibizumab, à 1 950 dollars par injection, est 50 fois supérieur au coût du bévacizumab, et un traitement peut être nécessaire toutes les 4 à 6 semaines. Aux États-Unis, les National Institutes of Health supervisent un essai de phase IV de 16,2 millions de dollars pour comparer les deux traitements.

Souvent, les effets indésirables des médicaments ne deviennent évidents qu'au bout d'une période d'utilisation prolongée et peuvent entraîner le retrait de médicaments homologués, comme dans le cas du Vioxx® (utilisé pour traiter l'arthrite et maîtriser la douleur) et du Baycol® (utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie) ou amener des patients à entamer des poursuites en justice, comme dans le cas du Zyprexa® (un antipsychotique). L'impossibilité de détecter la gravité des effets indésirables lors d'essais avant la commercialisation de ces produits milite en faveur d'études randomisées contrôlées de phase IV d'une durée plus longue que les études avant la commercialisation. Les études observationnelles de populations plus importantes suivies pendant plus longtemps constituent une autre façon de générer et de tester des hypothèses<sup>74</sup>.

Il y a toutefois de graves limites à compter sur l'industrie pour superviser les études après la commercialisation. Par exemple, notre évaluation des plans de gestion des risques de l'Agence européenne des médicaments (EMA) révèle un manque de transparence et de planification systématique des protocoles d'étude, qui sont élaborés de façon ponctuelle et souvent sans comporter de méthodes scientifiques rigoureuses. Les plans de gestion des risques devraient découler d'un processus d'évaluation qui précède la gestion des risques et dans lequel l'importance des préjudices est déterminée en tenant compte de toutes les données générées avant la commercialisation et des taux prévus d'exposition de la population. Comme exemple de cette approche, citons l'étude canadienne d'évaluation de l'impact de l'administration du tamoxifène aux femmes à haut risque de développer un cancer du sein mais qui n'ont aucun antécédent de cancer du sein<sup>75</sup>.

Si Santé Canada n'adopte pas une approche plus rigoureuse et plus systématique que l'EMA à l'égard des études après la commercialisation – c'est-à-dire un cadre qui définit les normes des méthodes de recherche, comme pour les essais avant la commercialisation de phase I, de phase II et de phase III, et qui détermine les conditions des évaluations « en aveugle » – il faudrait que des méthodes autres que les plans de gestion des risques actuels soient utilisées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité après la commercialisation. Ces méthodes pourraient inclure des études élaborées et menées par des centres autonomes d'excellence en recherche pharmaco-épidémiologiques. En réalité, les plans de gestion des risques de l'EMA sont d'une valeur limitée, même s'ils donnent l'impression d'assurer une surveillance systématique.

En outre, il est imprudent de s'en remettre aux études des sociétés pharmaceutiques en raison des conflits d'intérêts, même lorsque les mesures de protection mentionnées ci-dessus sont incorporées dans les méthodes d'étude. Lorsque l'industrie accepte de mener des études individuelles après la commercialisation comportant des objectifs étroitement définis, les études comparatives de substitution ne sont pas nécessairement menées et la recherche après la commercialisation manque de coordination. En outre, il y a lieu de s'inquiéter que les médecins se lassent de participer à un nombre sans cesse plus élevé d'études non coordonnées. Lorsque des mesures de protection sont incluses dans les études après la commercialisation subventionnées par l'industrie, comme en France, où l'on a recours à un comité scientifique pour superviser le protocole et la conception de l'étude, les informateurs clés indiquent que le système serait plus efficace si des universitaires ou la Haute autorité de santé (HAS) menaient les études.

De plus, les conflits d'intérêts sont évités lorsque la conformité aux protocoles d'étude est surveillée par une tierce partie indépendante et lorsque les suggestions de l'industrie sont examinées de manière indépendante, comme dans le programme de partage des risques du ministère de la Santé au Royaume-Uni à l'égard de la sclérose en plaques<sup>63</sup>. Les informateurs clés

préfèrent un système dans lequel des universitaires ou des réseaux de recherche subventionnés par l'État mènent les études (informateur clé 2, Nouvelle-Zélande, informateur clé 4, France). L'industrie pourrait quand même financer les recherches, comme c'est le cas en Italie<sup>57</sup>. Cela permettrait aussi des études sur des catégories entières de médicaments que les entreprises sont réticentes à mener (informateur clé 4, France).

Il a été démontré, par exemple, que les sociétés pharmaceutiques publient les résultats de leurs études de manière sélective, soit en choisissant uniquement les études dont les résultats sont positifs ou en publiant les études à résultats négatifs d'une manière qui les fait paraître positives. À titre d'exemple, selon l'examen d'articles portant sur 12 antidépresseurs, Turner et al.<sup>74</sup> démontrent qu'on pourrait conclure que 94 pour cent des essais menés étaient positifs; or, une méta-analyse indépendante soumise à la FDA et portant sur toute la gamme des essais a établi que seulement 51 pour cent de ces essais étaient positifs. Pour chacun des 12 médicaments en cause, l'importance de l'effet était plus grande selon la documentation publiée que selon les données de la FDA, les augmentations variant de 11 à 69 pour cent; dans les articles, la valeur médiane de l'importance de l'effet pour la catégorie entière des médicaments était de 32 pour cent plus élevée que dans l'analyse de la FDA. Ces chiffres mettent davantage en relief la nécessité d'une surveillance publique pour garantir que les études après la commercialisation portent sur des questions de recherche clés et qu'elles soient conçues pour produire des résultats valables, qui peuvent être publiés avec exactitude. Réduire au minimum les dédoublements d'études devrait aussi favoriser une meilleure collaboration de la part des médecins.

Un réseau de recherche indépendant offre un cadre qui permet la supervision de la conception de l'étude et en garantit la validité, en plus de la garder indépendante des intérêts commerciaux et de rendre possibles des études comparatives de substitution. Les résultats des études seraient ainsi beaucoup plus susceptibles d'être accessibles au public plutôt qu'exclusifs.

Du point de vue du financement, les études comparatives sont plus efficaces qu'une série d'études individuelles, dont les résultats ne peuvent être comparés qu'indirectement. Le financement inadéquat des réseaux de recherche menace toutefois la disponibilité en permanence d'experts et la possibilité à long terme de planifier des études dans des domaines prioritaires émergents (informateur clé 2, Nouvelle-Zélande, informateur clé 1, France). Divers organismes de réglementation et régimes d'assurance médicaments nationaux commandent des études après la commercialisation à des centres de recherche pour déterminer l'innocuité, l'efficacité et l'utilisation de médicaments : DEcIDE aux États-Unis, le National Pharmacovigilance Centre en Nouvelle-Zélande, et les centres régionaux de pharmacovigilance en France. Au Royaume-Uni, la MHRA s'est réorganisée pour établir un cadre lui permettant de commander et d'utiliser des études après la commercialisation et prend les mesures voulues à cet égard. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a mis au point une approche à l'échelle de l'Union européenne pour commander des études de recherche internationales en pharmacovigilance.

Le Canada est en bonne position pour prendre conscience du potentiel d'un réseau national de centres de recherche. Les régimes provinciaux publics d'assurance maladie sont dotés de dossiers de soins de santé et les dossiers pharmacologiques électroniques pourraient être utilisés pour faire de la recherche observationnelle et donner ainsi plus d'ampleur à une activité qui a déjà cours dans les centres de recherche canadiens. Un engagement et une volonté de collaboration entre les systèmes de santé provinciaux et Santé Canada sont toutefois essentiels pour élaborer l'infrastructure nécessaire à la réalisation d'études d'impact en pharmacovigilance et en santé publique. En ce qui concerne les pratiques exemplaires, divers pays offrent des modèles innovateurs et adaptés. En France, non seulement le système de centres régionaux de pharmacovigilance procure un cadre pour la déclaration, l'évaluation et la consultation des EIM, mais il crée aussi des bases régionales de savoir-faire en pharmaco-épidémiologie qui sont



intégrées dans le système de santé. Grâce à leurs liens avec les médecins, les centres régionaux disposent d'un cadre pour superviser les études observationnelles, auxquelles participent des sponsors industriels<sup>60</sup>. Le modèle français des centres régionaux offre aussi la possibilité d'élargir les recherches et de faire des études randomisées contrôlées de phase IV. Le Canada aurait intérêt à créer des centres d'excellence en recherche pharmaco-épidémiologique liés à des centres cliniques universitaires pour rendre possible toute une variété de types d'études, y compris des essais cliniques en situation réelle.

La Nouvelle-Zélande offre un autre modèle de recherche indépendant, dans lequel son centre national universitaire de pharmacovigilance est responsable de la supervision des études après la commercialisation. Les réunions entre le personnel de Medsafe responsable de la réglementation et les experts du centre créent une tribune où l'on peut discuter de médicaments devant être évalués, ainsi que de questions de méthodologie et de fonctionnement. Aux États-Unis, les liens entre la FDA et le VA ou les réseaux DEcIDE et CERT semblent montrer que les dispositions basées sur des commandes de travaux et des protocoles d'entente dictés par l'organisme de réglementation constituent un autre moyen d'enrichir le savoir-faire de la FDA et d'accroître son accès à toute une variété de données après la commercialisation.

Les ressources sont certes importantes, mais elles ne sont pas nécessairement un facteur contraignant, puisque des pays disposant de ressources limitées, comme la Nouvelle-Zélande et l'Italie, ont élaboré des modèles pour financer des recherches après la commercialisation avec supervision publique. En outre, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a avalisé un plan pour coordonner les recherches après la commercialisation financées par des fonds publics dans toute l'Europe. Tandis que des approches nationales émergent, une coordination internationale pourrait permettre de mettre en commun les ressources mondiales pour s'attaquer au défi que pose la politique en matière de pharmacovigilance. S'il a l'intention de devenir un participant

d'envergure mondiale dans une telle collaboration internationale, le Canada a intérêt à explorer les modèles de réseaux de recherche qui émergent partout dans le monde et à concevoir une approche qui optimise ses capacités de recherche innovatrices pour faire face aux défis en santé publique.

## Références

1. Carne, X. et J.A. Arnaiz, Methodological and political issues in clinical pharmacology research by the year 2000, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 55:81-5.
2. Ray, W.A. et C.M. Stein, Reform of drug regulation, *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:194-201.
3. Wiktorowicz, M.E., Shifting priorities at the Health Protection Branch: challenges to the regulatory process, *Canadian Public Administration*, 2000, 43:1-22.
4. Wiktorowicz, M.E., Emergent patterns in the regulation of pharmaceuticals: institutions and interests in the United States, Canada, Britain and France, *Journal of Health Politics, Policy and Law*, 2003, 28:615-58.
5. Auleley G.R., C. Deligne, C. Hanston et C. Blum-Boisgard, Selection cyclooxygenase-2 inhibitors. A population-based analysis of use in France over a three-year period and comparison with randomised clinical trials, *La Presse médicale*, 2005, 34:703-10.
6. Friedman, MA, Woodcock J, Lumpkin MM, Shuren JE, Hass AE, Thompson LJ. Safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA*, 1999, 281:1728-34.
7. Friedman MA, Woodcock J, Lumpkin M, Shuren J, Hass A, Thompson L. Reply to Lurie et al. Safety of FDA-approved drugs, *JAMA*, 1999, 282:2297-8.
8. Lazarou, J., B.H. Pomeranz et P.N. Corey, Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies, *JAMA*, 1998, 279:1200-1205.
9. van der Hooft, C., C.J.F. Sturkenboom, K. van Grootheest, H.J. Kingma et B. Stricker, Adverse drug reaction related hospitalizations, *Drug Safety*, 2006, 29:161-8.

10. Centers for Education and Research on Therapeutics Risk Assessment Workshop. Risk assessment of drugs, biologics and therapeutic devices: present and future issues, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2003, 12: 653-62.
11. European Medicines Agency. Pharmacovigilance planning: planning of pharmacovigilance activities (CPMP/ICH/5716/03), London, EMEA, 2004. (consulté le 19 février 2008 : <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/571603en.pdf>.)
12. European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use, *Official Journal*, L-311, 2004:67-128.
13. Abenheim, L., Lessons from the withdrawal of rofecoxib, France has policy for overall assessment of public health impact of new drugs, *BMJ*, 2004, 329:1342.
14. Laupacis, A, J.M. Paterson, M. Mamdani, A. Rostom et G.M. Anderson, Gaps in the evaluation and monitoring of new pharmaceuticals: proposal for a different approach, *CMAJ*, 2003, 169:1167-70.
15. Lo, J., Adverse reaction reporting - 2006, *Canadian Adverse Reaction Newsletter*, 2006, 17(2):3-4.
16. Progestic International Inc. Final report for the financial models project. Ottawa, Santé Canada, 2004.
17. Lexchin, J., New directions in drug approval, *CMAJ*, 2004, 171:229-30.
18. Lexchin, J., Notice of compliance with conditions: a policy in limbo, *Healthcare Policy*, 2007, 2:114-22.
19. Barr, S.G., L. Martin, C. Chung et W.P. Maksymowych, Mandatory pharmacosurveillance - a Canadian model for access to therapy and research. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2004, 22:S39-43.

20. Carleton B., V. Foerster, L. Warren et M.A. Smith, Post-marketing pharmacovigilance in Canada: a background paper prepared for the working conference on strengthening the evaluation of real world drug safety and effectiveness, Santé Canada, 31 août 2005.
21. Hazell, L. et S.A.W. Shakir, Under reporting of adverse drug reactions: a systematic review, *Drug Safety*, 2006, 29:385-96.
22. Fletcher, A., Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1991, 84:341-4.
23. Moride, Y., F. Haramburu, A. Requejo et B. Bégaud, Under-reporting of adverse drug reactions in general practice, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, 43:177-81.
24. Moore, T., B. Psaty et C. Furberg, Time to act on drug safety, *JAMA*, 1998, 279:1571-3.
25. Rossi, A.C., D.E. Knapp, C. Anello et al., Discovery of adverse drug reactions: a comparison of selected phase IV studies with spontaneous reporting methods, *JAMA*, 1983, 249:2226-8.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the national electronic injury surveillance system - cooperative adverse drug event surveillance project - six sites, United States, January 1 - June 15, 2004, *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 2005, 54:380-3.
27. Cohen, A.L., M.A. Jhung et D.S. Budnitz, Stimulant medications and attention deficit-hyperactivity disorder, *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:2294-5.
28. Afssaps: Agence française de sécurité sanitaire des produits santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Le ministre des solidarités de la santé et de la famille, 2005. (Consulté le 19 février 2008 : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/5010.pdf>.)

29. Alvarez-Requejo, A., A. Carcajal, B. Begaud, Y. Moride, T. Vega et L.H. Arias, Under-reporting of adverse drug reactions: estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 54:483-8.
30. Smith, C.C., P.M. Bennett, H.M. Pearce, D.J. Reynolds, J.K. Aronson et D.G. Grahame-Smith, Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 42:423-429.
31. Sweis, D. et I.C. Wong, A survey on factors that could affect adverse drug reaction reporting according to hospital pharmacists in Great Britain, *Drug Safety*, 2000, 23:165-72.
32. Centre for Adverse Reactions Monitoring. Guide to adverse reaction reporting. n.d. (Consulté le 19 février 2008, à l'adresse : <http://carm.otago.ac.nz/pdfs/Guide%20to%20adverse%20reacation%20reporting.PDF>.)
33. Medsafe: New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. New Zealand Regulatory Guidelines for Medicines. Volume 1: Guidance notes for applicants for consent to distribute new and changed medicines and related products. Ministry of Health, 2001. (Consulté le 19 février 2008 : <http://www.medsafe.govt.nz/regulatory/Guideline/medicines.asp>.)
34. Olivier, P. et J.-L. Montasruc, The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2006, 15:808-812.
35. Loke, Y.K., D. Price, S. Derry et J.K. Aronson, Case reports of suspected adverse drug reactions - systematic literature survey of follow-up, *BMJ*, 2006, 332:335-9.
36. Heeley, E., L.V. Wilton et S.A.W. Shakir, Automated signal generation in prescription-event monitoring, *Drug Safety*, 2002, 25:423-32.
37. Paterson, M., Overview of novel drug plan and drug regulatory pharmacovigilance initiatives in the United States, United Kingdom, and select other jurisdictions: a background

paper prepared for the working conference on strengthening the evaluation of real world drug safety and effectiveness, September 13-15, 2005, Toronto, *Institute for Clinical Evaluative Sciences*, 2005.

38. Coulter, M.D., The New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 1998, 7:79-90.
39. Coulter, M.D., The New Zealand intensive medicines monitoring programme in proactive safety surveillance, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2000, 9:273-80.
40. Mann, R.D., Prescription-event monitoring - recent progress and future horizons, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 46:195-201.
41. Key, C., B. Layton et S.A.W. Shakir, Results of a postal survey of the reasons for non-response by doctors in a prescription event monitoring study of drug safety, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2002, 11:143-8.
42. Bensouda-Grimaldi, L., A.P. Jonville-Vera et E. Autret-Leca, Post licensure safety surveillance for Prevenar(R), *Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie*, 2007, 14:870-4.
43. Medicine Monitoring Unit, Tayside population-based dataset, 2004. (Consulté le 13 février 2008 : [http://www.dundee.ac.uk/memo/Data/Tayside/tayside\\_data.php](http://www.dundee.ac.uk/memo/Data/Tayside/tayside_data.php).)
44. Medicine Monitoring Unit, Research capabilities, 2004. (Consulté le 13 février 2008 : [http://www.dundee.ac.uk/memo/ResearchCapabilities/research\\_capabilities\\_pharma\\_vigil.php](http://www.dundee.ac.uk/memo/ResearchCapabilities/research_capabilities_pharma_vigil.php).)
45. Mandavilli, A., Rx for the FDA: faced with controversies over drug warnings and recalls, the drug agency tries to revamp itself. *Discover: science, technology, and the future*, 2007. (Consulté le 18 décembre 2007 : <http://discovermagazine.com/2008/jan/rx-for-the-fda>.)
46. Institute of Medicine, The future of drug safety: promoting and protecting the health of the public, Washington D.C., Institute of Medicine, 2006.

47. U.S. Food and Drug Administration, Guidance for industry: reports on the status of postmarketing study commitments - implementation of Section 130 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, Rockville, M.D., Department of Health and Human Services, 2006. (Consulté le 8 janvier 2008 : <http://www.fda.gov/CDER/guidance/5569fnl.htm>.)
48. Health and Human Services, Report on the performance of drug and biologics firms in conducting postmarketing commitment studies; availability, Federal Register, 2007, 71(42):5069-70.
49. FDALegislativeWatch.com. FDA bill passes; Congress adds \$225 million to industry user fee burden. 2007. (Consulté le 8 janvier 2008 : <http://www.fdalegislativewatch.com/2007/09/fda-bill-passes.html>.)
50. Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use: volume 9A of the rules governing medicinal products in the European Union, 2006 (Consulté le 8 janvier 2008 : [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9A\\_2007-01.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9A_2007-01.pdf).)
51. European Medicines Agency, Annual report of the European Medicines Agency, 2006-2007. (Consulté le 10 février 2008 : [http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/emeaar/EMEA\\_Annual\\_Report\\_2006\\_full.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/emeaar/EMEA_Annual_Report_2006_full.pdf).)
52. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on risk management systems for medicinal products for human use, EMEA, 2005. (Consulté le 10 février 2008 : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf>.)
53. Agency for Healthcare Research & Quality, Overview of the DEcIDE research network. 2005. (Consulté le 9 janvier 2008 : <http://www.google.com/search?q=%22Overview%20of%20the%20DEcIDE%20Research%20Network%22>.)

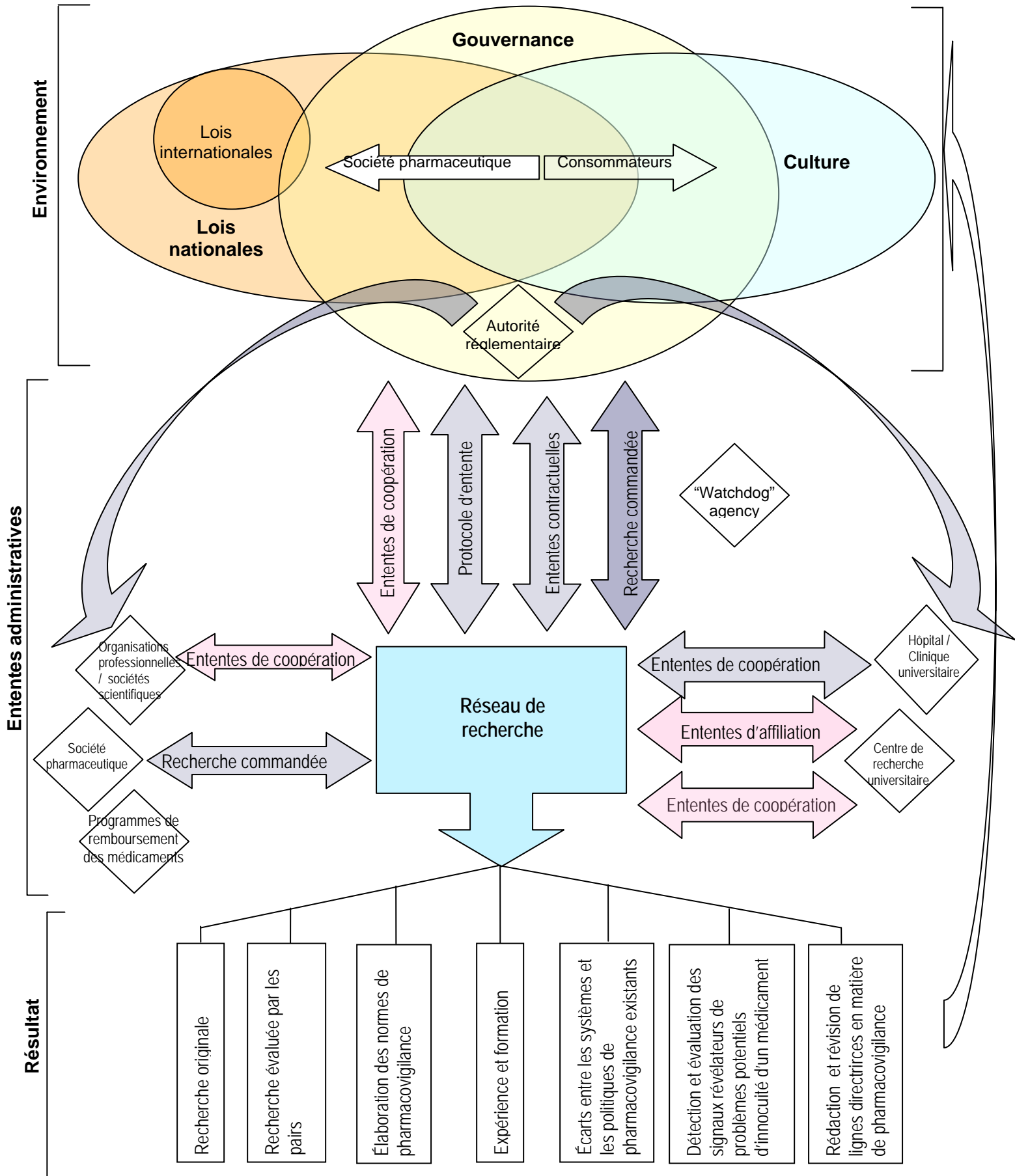


54. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Annual report and accounts 2005/06, The Stationery Office, 2006. (Consulté le 8 janvier 2008 : <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Corporate/AnnualReports/CON2025135.>)
55. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Business plan for 2006/07, 2006. (Consulté le 8 janvier 2008 : [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&nodeId=974.](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=974.))
56. European Commission, Enterprise and Industry, Strategy to better protect public health by strengthening and rationalising EU pharmacovigilance, 2007. (Consulté le 8 janvier 2008 : [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance\\_acs/index.htm.](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/index.htm.))
57. Agenzia Italiana del Farmaco, Independent research on drugs: funded by the Italian Medicines Agency, Rome, AIFA, 2007.
58. Staffa, J., Contracts expand rapid evaluation of newly marketed drugs, CDER News along the pike, 2006 (15 septembre), 8-9.
59. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Guide to the new structure: licensing (LD), vigilance risk management of medicines (VRMM) and information management division, (IMD), mars 2006. (Consulté le 8 janvier 2008 : [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023467&ssTargetNodeId=387.](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023467&ssTargetNodeId=387.))
60. Moore, N., C. Kreft-Jais et A. Dhanani, Spontaneous reporting – France, Mann R.D. et E.B.Andrews, eds. Pharmacovigilance, Chichester, Wiley, 2007:217-27.
61. Chalkidou K, A. Hoy et P. Littlejohns, Making a decision to wait for more evidence: when the National Institute for Health and Clinical Excellence recommends a technology only in the context of research, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2007, 100:453-60.

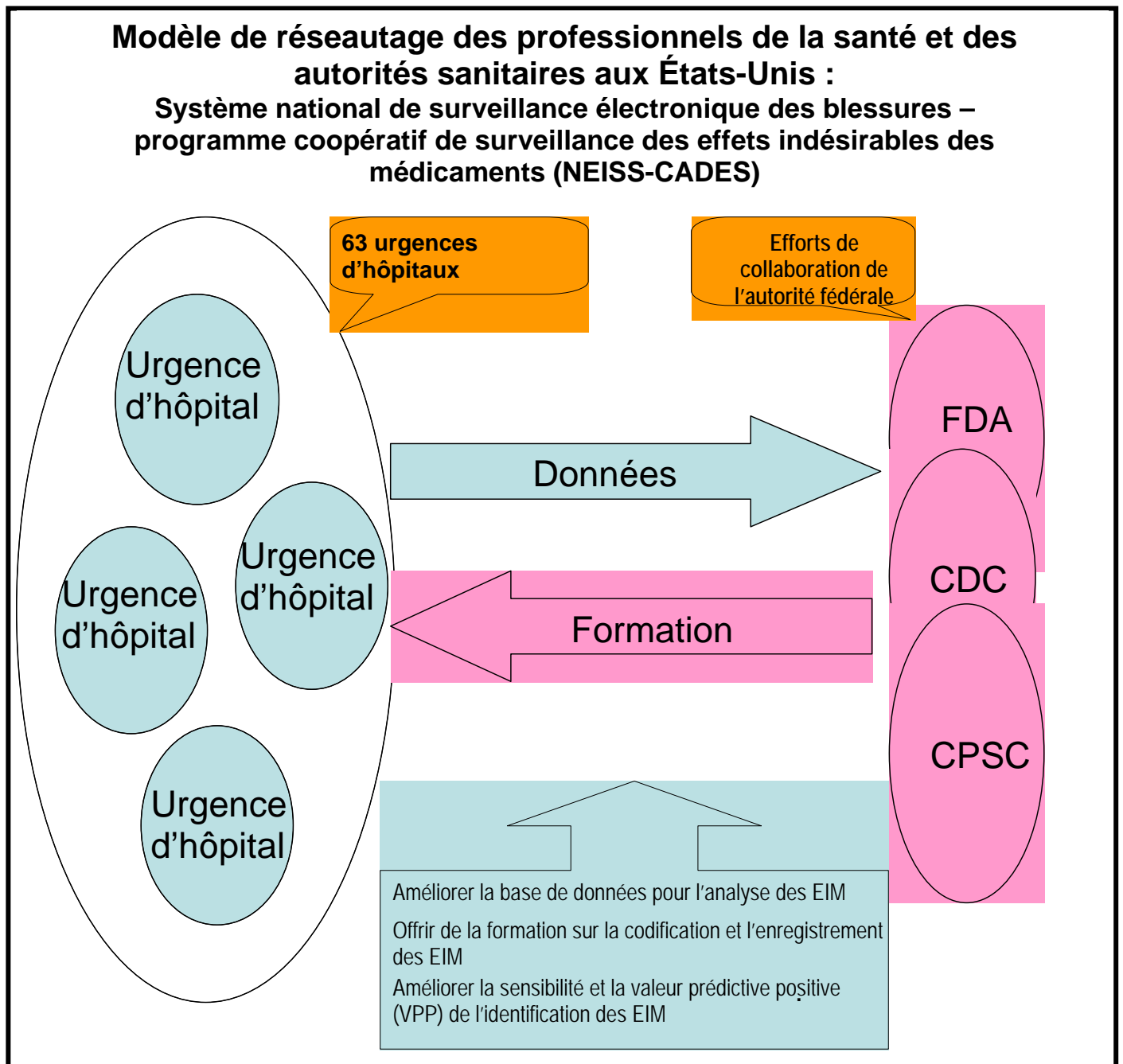
62. Chalmers, I., Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2007, 100:440-1.
63. Department of Health. Drug treatments for multiple sclerosis (beta-interferons and glatiramer acetate): risk-sharing scheme (HSC 2002/004) briefing note, novembre 2006, 2006. (Consulté le 5 janvier 2008 : [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_063445](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063445).)
64. Abenhaim, L., The new French paradigm : the public health impact assessment of drugs. *BMJ* 2004 (Consulté le 5 janvier 2008 : <http://www.bmj.com/cgi/eletters/329/7471/867#81156>.)
65. VA-MedSAFE, VHA-PBM, VA-MAP. Pharmaceutical use outside of approved indications: guidance on “off-label” prescribing. Department of Veterans Affairs (VA) Center for Medication Safety And Veterans Health Administration (VHA) Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the VA Medical Advisory Panel 2004. (Consulté le 8 janvier 2008 : <http://www.pbm.va.gov/directive/Guidance%20Off%20Label%20Prescribing.pdf>.)
66. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer’s disease (amended). 2007. (Consulté le 5 janvier 2008 : <http://www.nice.nhs.uk/nicemedia/pdf/TA111QRGSept07.pdf>.)
67. UK Clinical Research Collaboration, Progress report 2004-2006, n.d. (Consulté le 5 janvier 2008 : <http://www.ukcrc.org/pdf/UKCRC%20PR%202004-2006.pdf>.)
68. UK Clinical Research Network, NIHR comprehensive clinical research network. n.d. (Consulté le 5 janvier 2008 : <http://www.ukcrn.org.uk/index/networks/comprehensive.html>.)
69. UK CRC R&D Advisory Group to Connecting for Health, Report of research simulations. UK Clinical Research Collaboration, 2007. (Consulté le 5 janvier 2008 : <http://www.ukcrc.org/pdf/CfH%20report%20June%202007%20full.pdf>.)

70. Caldwell, E.G., D.M. Ades et A.E. Higgins, Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence, *BMJ*, 2005, 331:897-900.
71. Begaud, B., A. Chasierie et F. Haramburu, Organization and results of drug vigilance in France, *Revue épidémiologique, Santé Publique*, 1994, 42:416-23.
72. MEMO - the Medicines Monitoring Unit. HIC - health informatics centre, University of Dundee, 2004. (Consulté le 5 janvier 2008 : <http://www.dundee.ac.uk/memo/hic.php>.)
73. Wilson, A.M., L. Thabane et A. Holbrook, Application of data mining techniques in pharmacovigilance, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 57:127-34.
74. Turner, E.K., A.M. Matthews, E. Linardatos, R. Tell et R. Rosenthal, Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy, *New England Journal of Medicine*, 2008, 358:252-60.

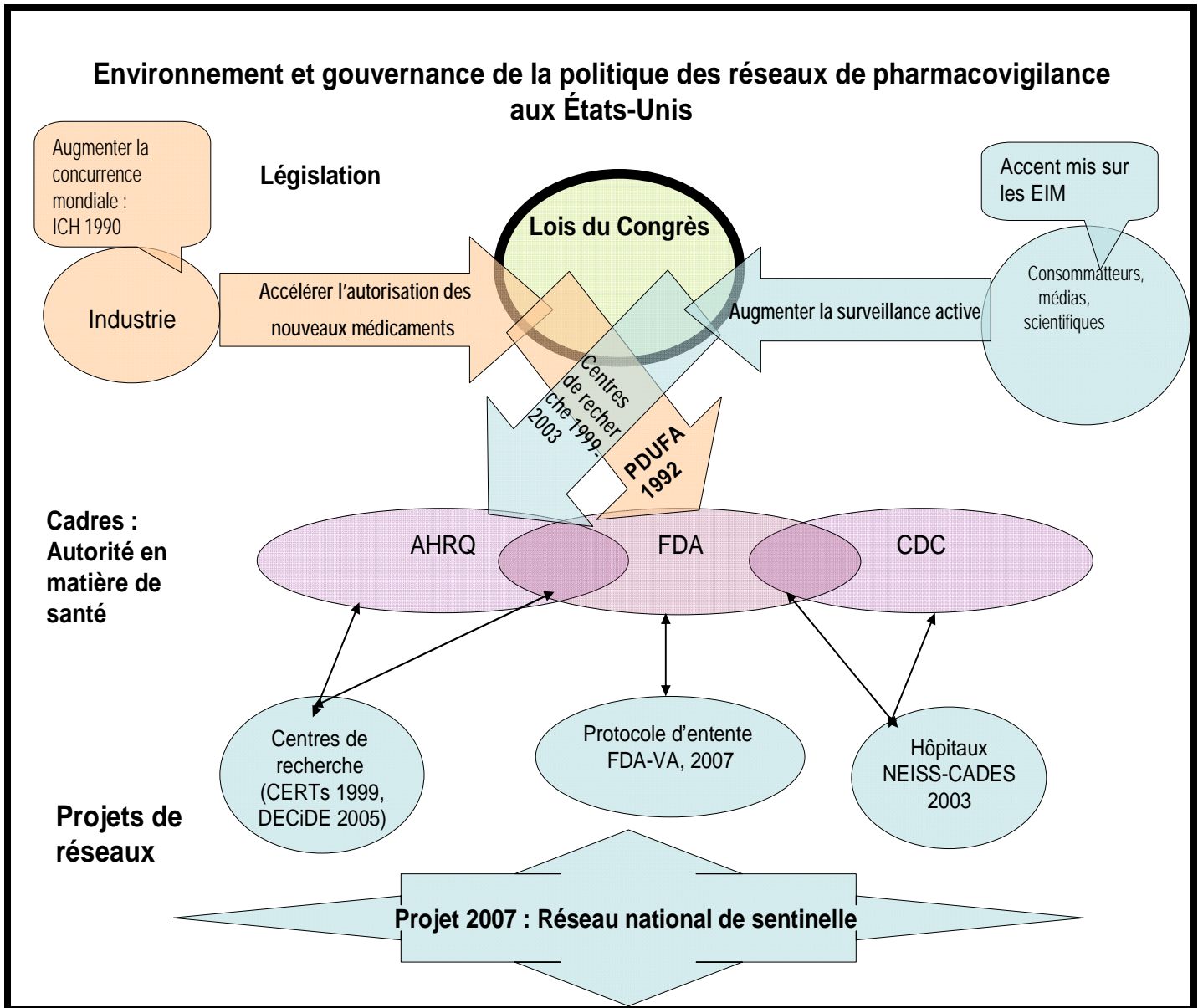
**Figure 1 – Cadre international des réseaux de recherche en pharmacovigilance**



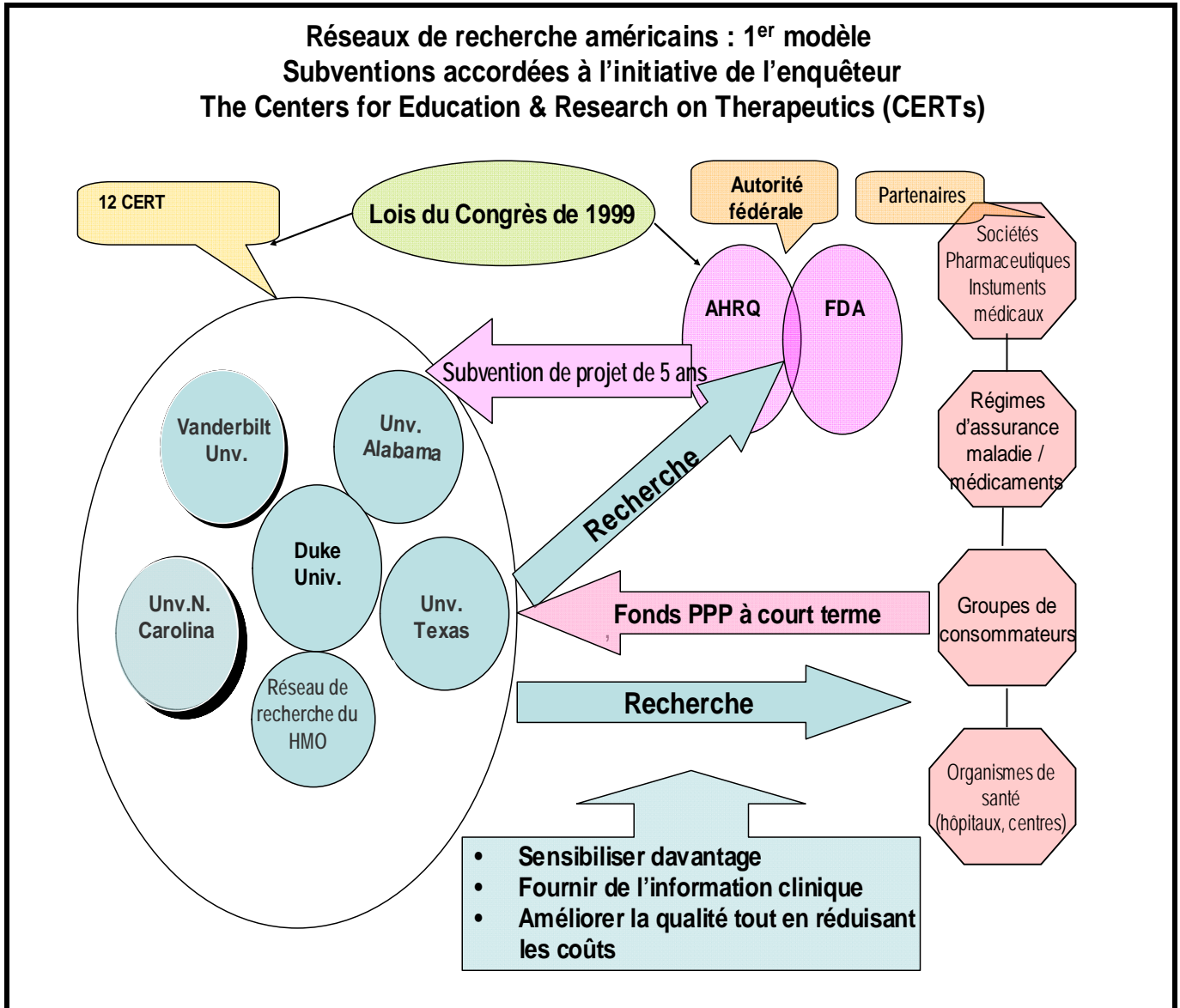
**Figure 2** Modèle de réseautage des professionnels de la santé et des autorités sanitaires aux États-Unis :



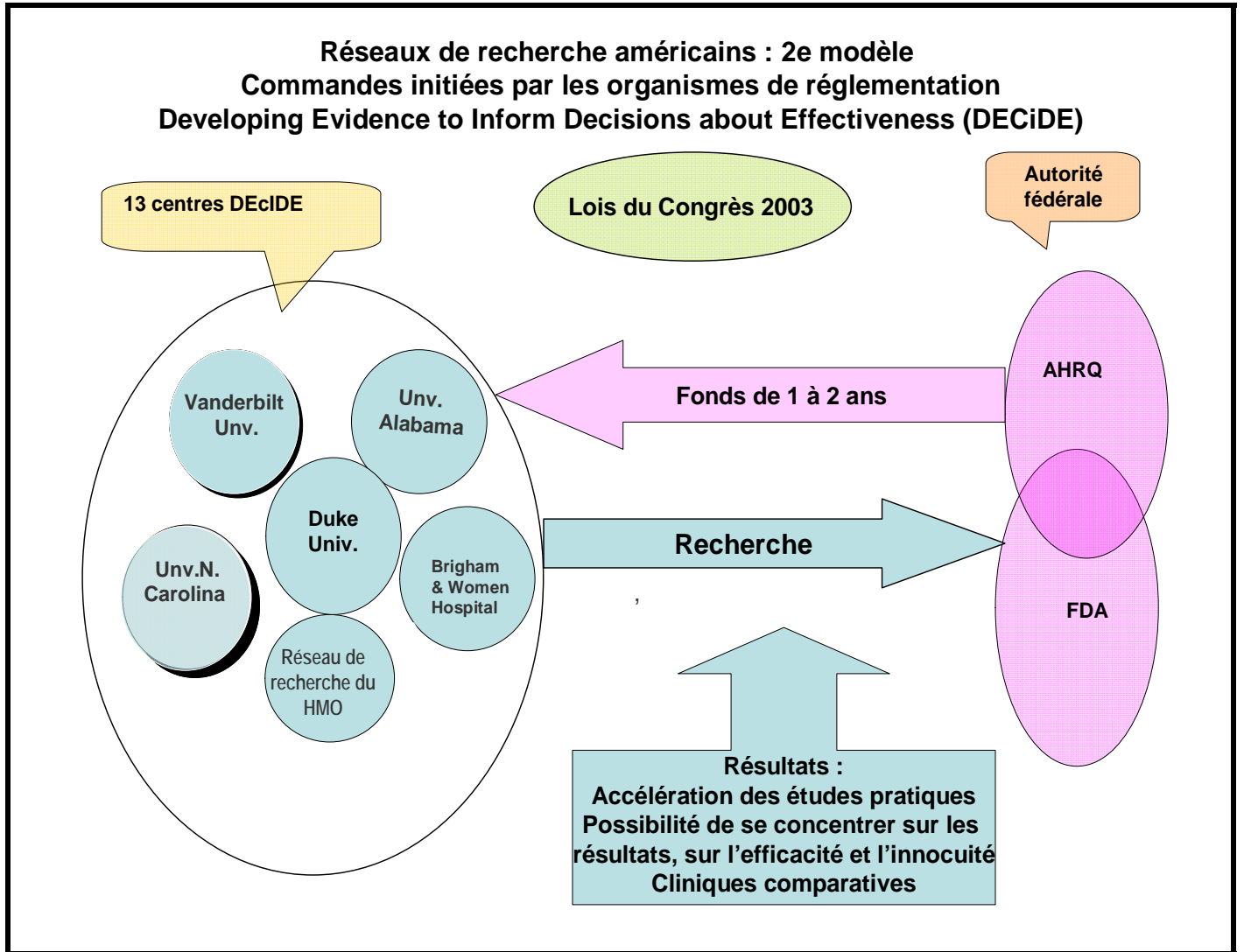
**Figure 3 Environnement et gouvernance de la politique des réseaux de pharmacovigilance aux États-Unis**



**Figure 4 Centres for Education & Research on Therapeutics**



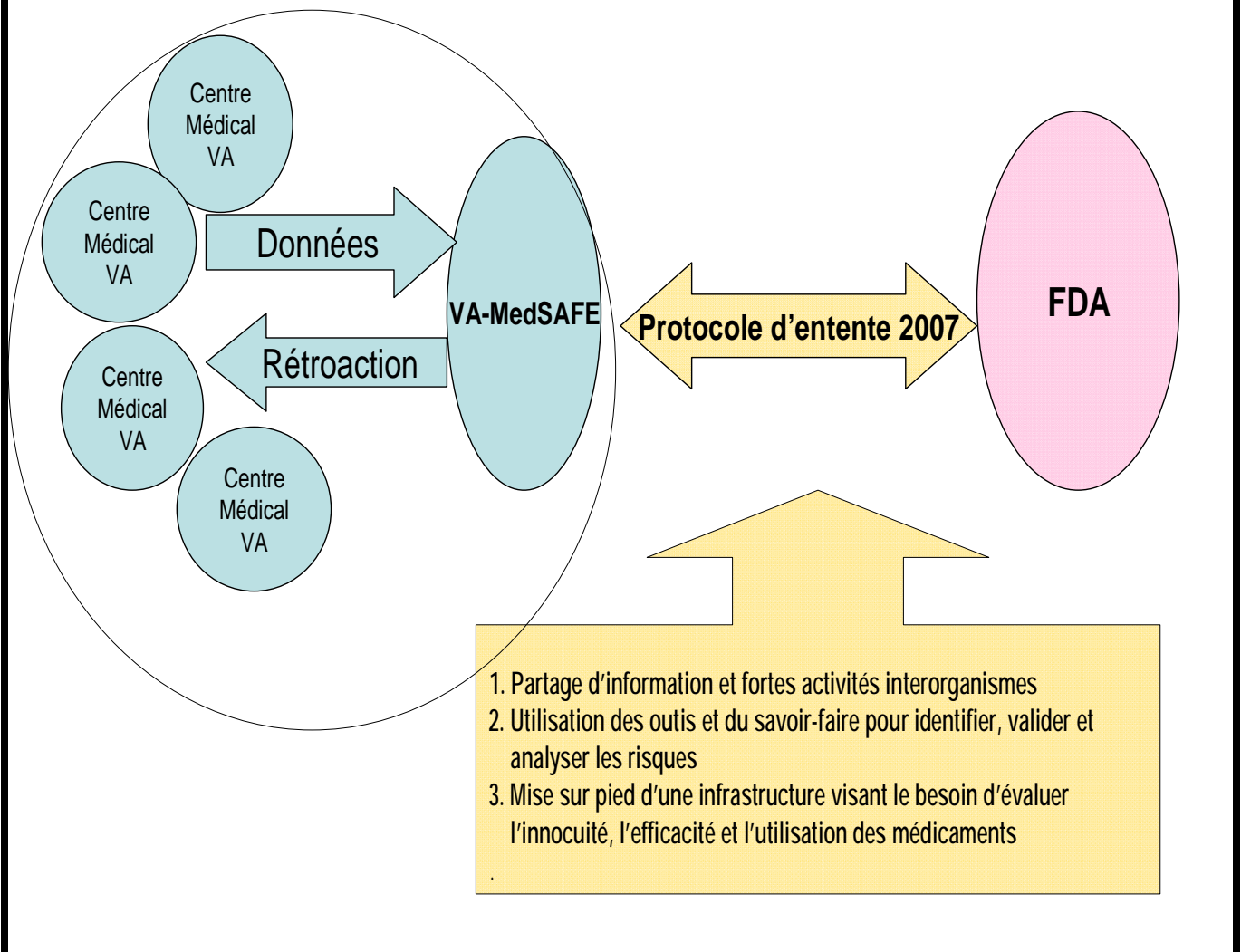
**Figure 5** Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness (DECIDE)





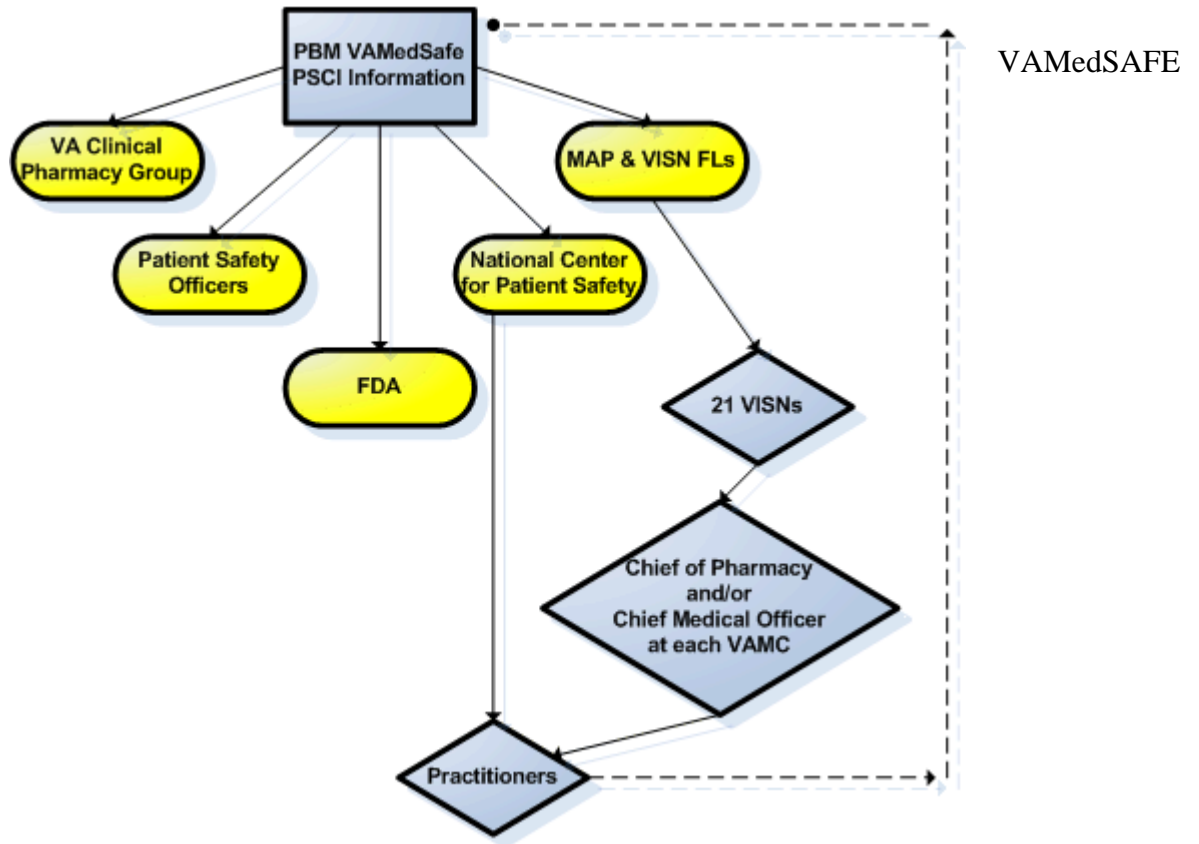
**Figure 6**    **Modèle de liaison dyadique FDA et VA-MedSAFE Health Plan**

**Modèle de liaison dyadique FDA et VA-MedSAFE Health Plan :  
Memorandum of Understanding (MOU) = Protocole d'entente**

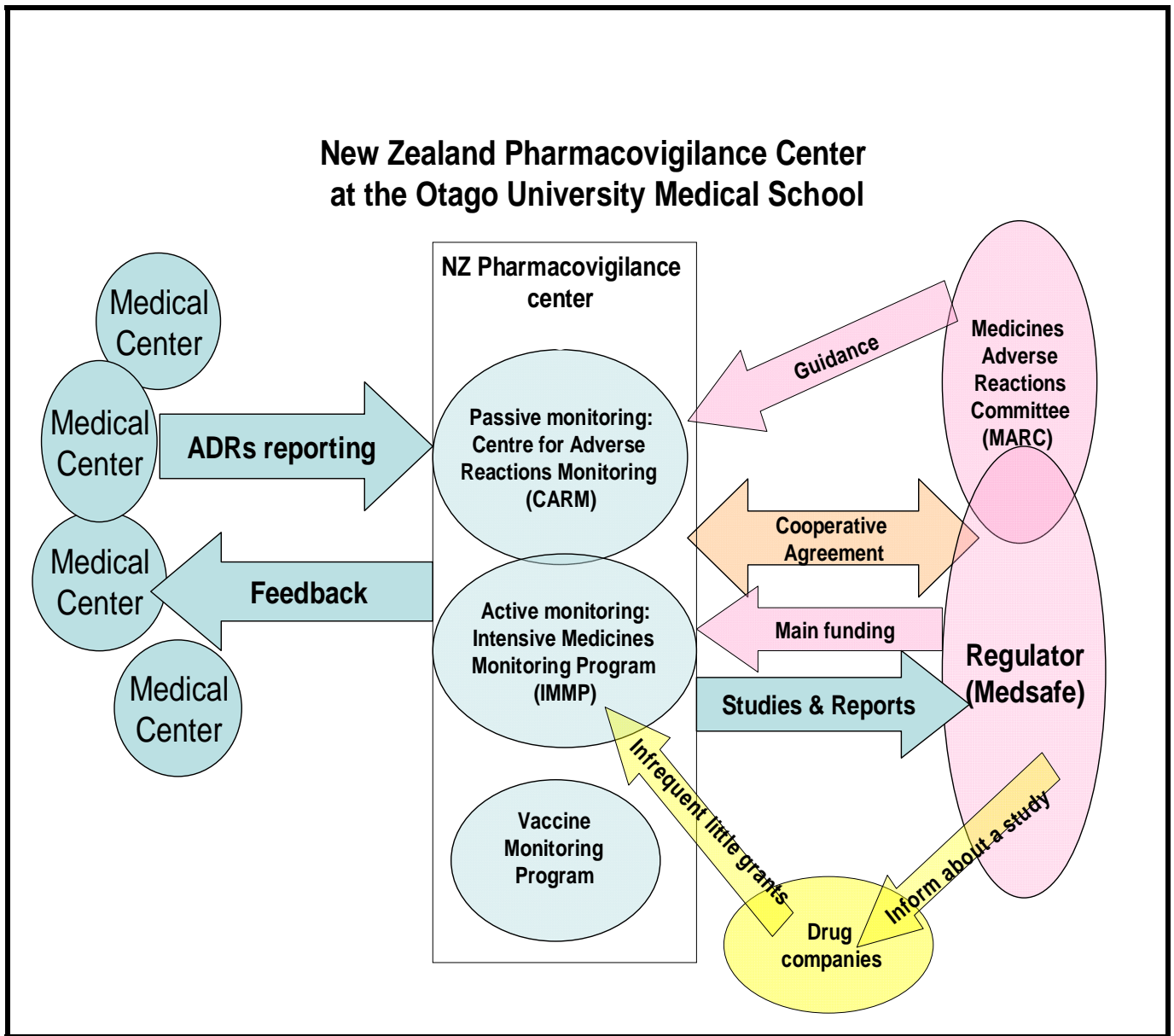


**Figure 7** Canaux de communication et de diffusion d'information de VA-MedSAFE (en anglais seulement)

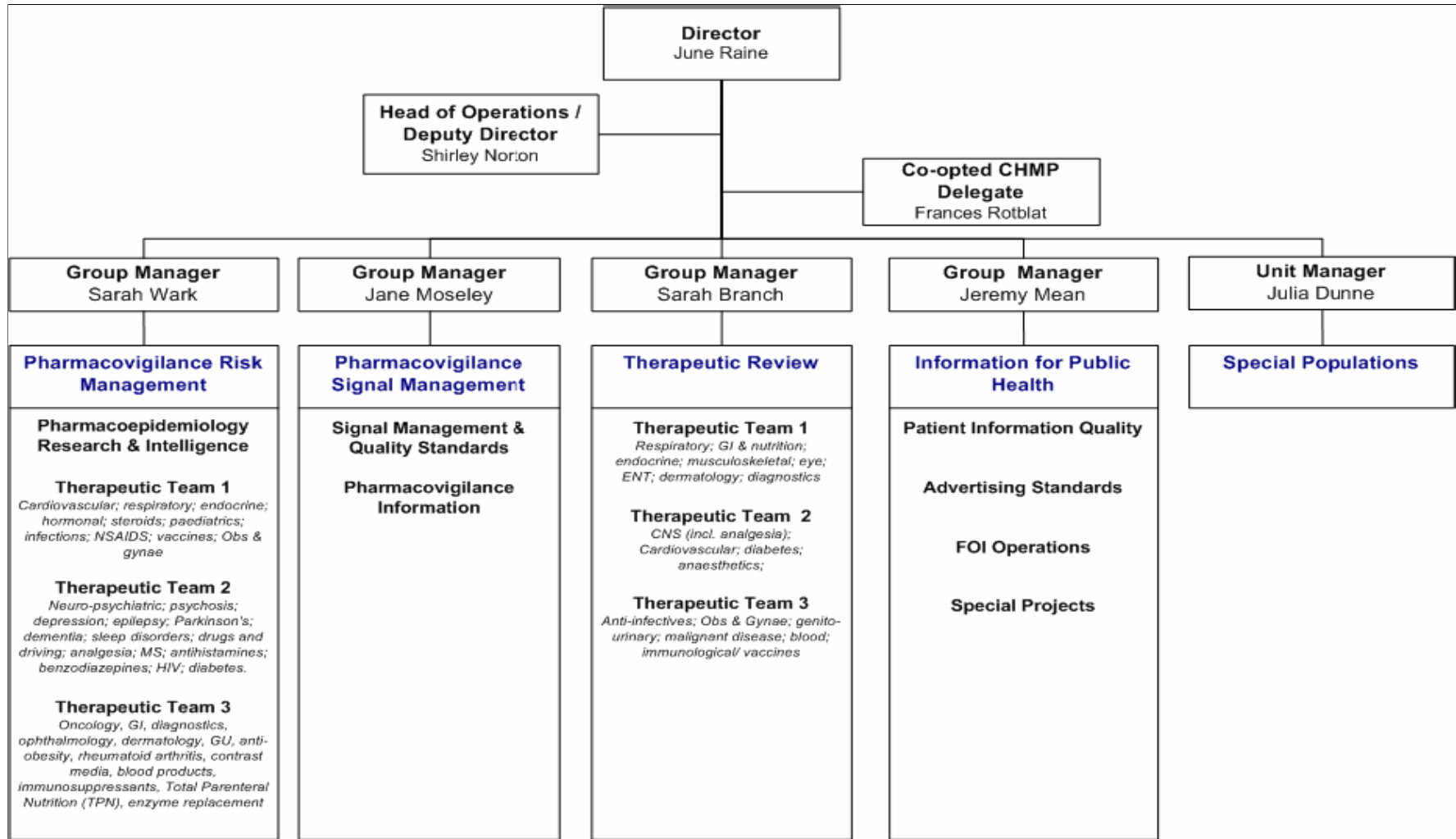
Source:  
(2007)



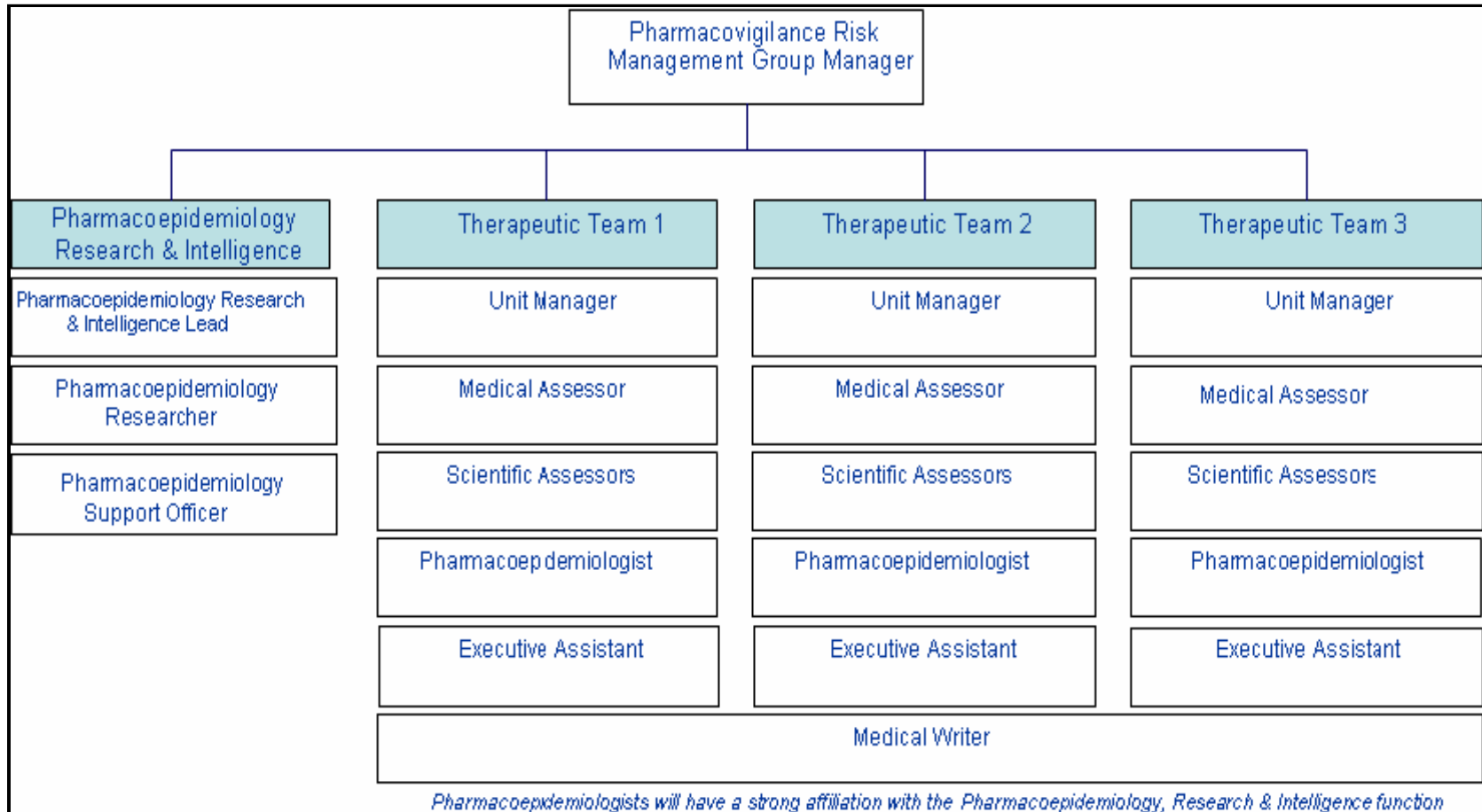
**Figure 8** Centre de pharmacovigilance de la Nouvelle-Zélande à la faculté de médecine de l'Université d'Otago (en anglais seulement)



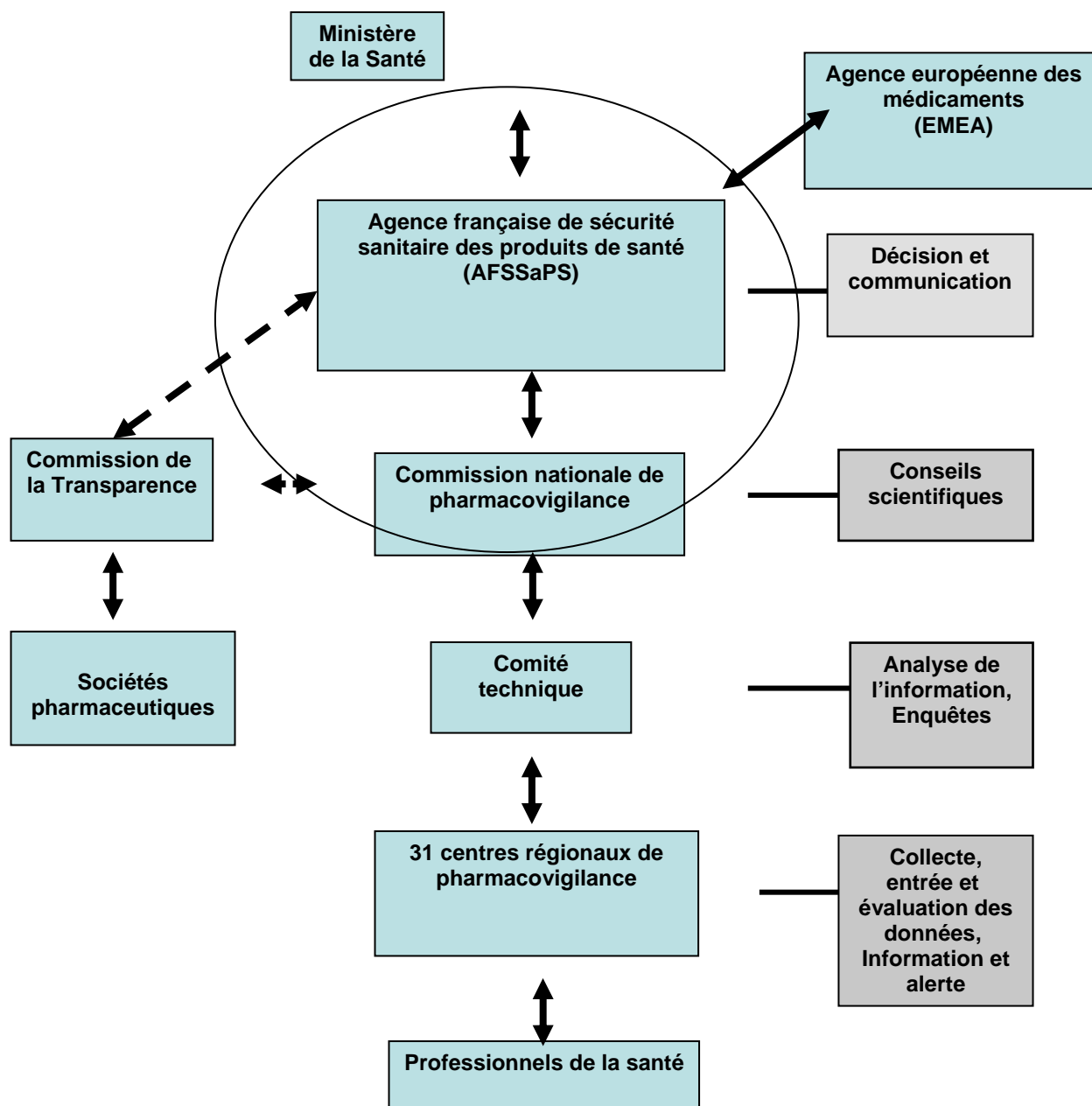
**Figure 9 – Vigilance et gestion des risques de la division des médicaments**  
**Vigilance Risk Management of Medicines Division (VRMM) (en anglais seulement)**



**Figure 10 – Gestion des risques et pharmacovigilance de la MHRA (en anglais seulement)**

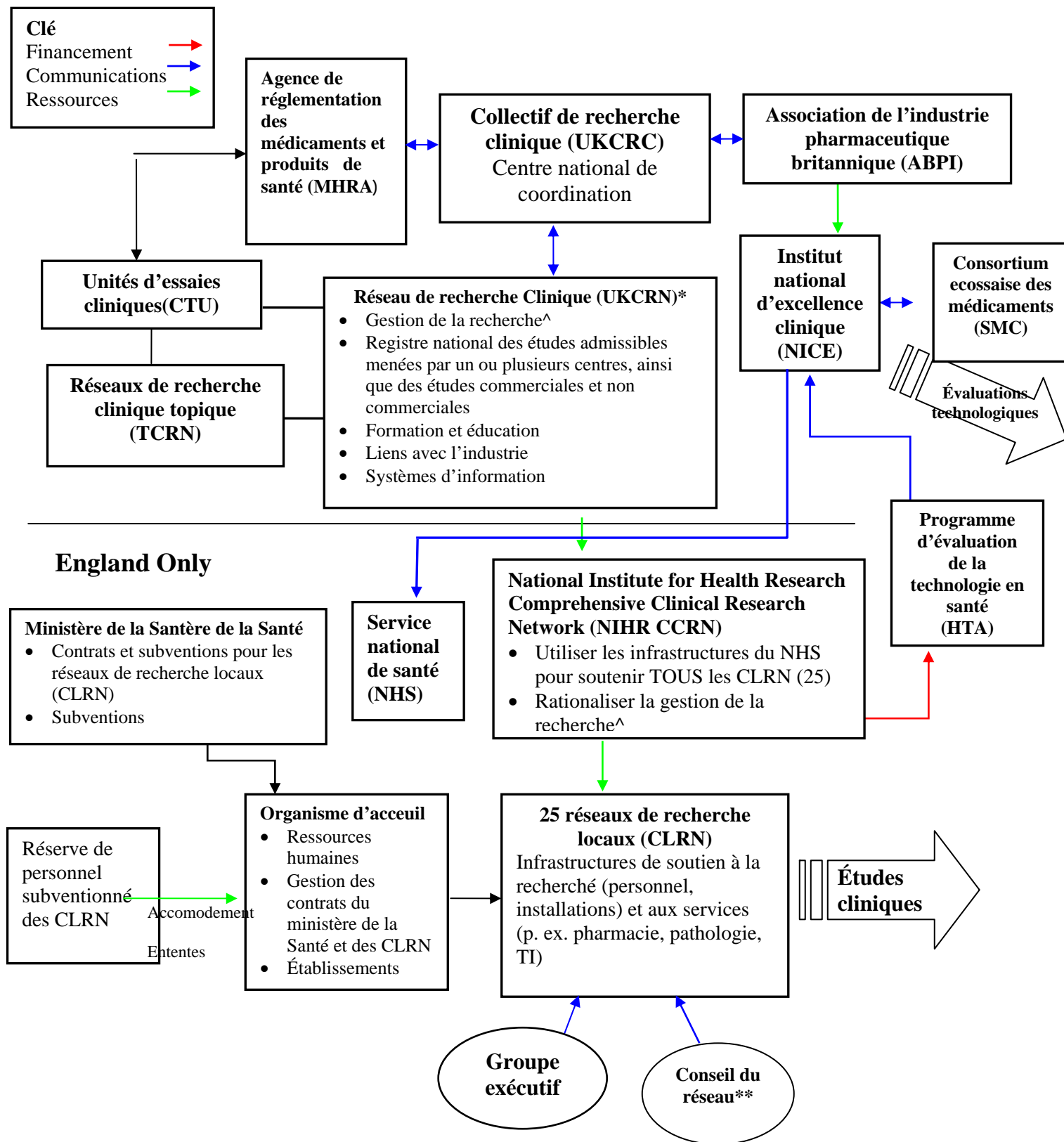


**Figure 11 Systèmes français de pharmacovigilance**



Adapté de : Moore, N Kerft-Jais C et Dhanani C. A spontaneous reporting – France chap. 16 dans *Pharmacovigilance*, Mann RD et Andrews EB, éditeurs, Chichester : Wiley 2007, 217-27.

**Figure 12 Réseau de recherche du Royaume-Uni**



\* Le territoire du UKCRN couvre l'Angleterre, l'Écosse, le pays de Galles et l'Irlande du Nord. Le ministère de la Santé définit l'admissibilité pour l'Angleterre. L'accent est mis sur le financement national concurrentiel.

<sup>^</sup> La gestion de la recherche comprend l'approbation des études, la gouvernance du réseau, l'encadrement des études en cours, le soutien aux chercheurs, les infrastructures, la surveillance des activités pour le UKCRC, le ministère de la Santé et l'Industry Road Map Group, et la production de rapports pour les CLRN.

\*\* Conseil du réseau : Domaine spécifique aux CLRN, universités, fiducies du système national de santé, directeur clinique de l'organisme d'accueil.