

Place des données pour la décision dans un contexte Européen

3^e e-congrès EPI-PHARE

24 Novembre 2023

Pr Antoine Pariente, ex membre du PRAC

Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux

Inserm U1219 BPH – Equipe AHead Pharmaco-épi

Département Santé Publique Université de Bordeaux

Liens d'intérêt

- Industrie

- pas de lien d'intérêt direct
- père : consultance, laboratoire Intercept

- Institutions

- ANSM

- Financement Centre DRUGS-SAFER et collaborations
- Expertise et membres de groupes et commissions

- EMA 2018-2021

- Expert indépendant pour le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

Le PRAC dans l'EMA



Le PRAC – missions

- un des 7 comités de l'EMA
- chargé d'évaluer et de surveiller les problèmes de sécurité des médicaments à usage humain
 - détection
 - évaluation
 - minimisation
 - communication relatives au risque d'effets indésirables, tout en tenant compte de l'effet thérapeutique du médicament
- responsable de la conception et de l'évaluation des études de sécurité post-autorisation et des audits de pharmacovigilance

Le PRAC – constitution

- président et vice-président, membres du PRAC, élus par les membres actifs du PRAC
- 1 membre et 1 suppléant désignés par chacun des 27 États membres de l'UE
- 1 membre et 1 suppléant désignés par Islande et par Norvège
- 1 membre et 1 suppléant représentant des professionnels de santé désignés par la CE après consultation du Parlement européen
- 1 membre et 1 suppléant représentant des patients nommés par la CE et du Parlement européen
- 6 experts scientifiques indépendants désignés par la CE

Le PRAC – constitution

- Membres / suppléants du PRAC
 - fournissent des commentaires sur les rapports d'évaluation
 - identifient d'autres objections / questions majeures à traiter
 - présentent leur position au comité et votent au besoin.
 - travaillent sous la direction du *Chair* pour parvenir à un consensus lors de la préparation d'une recommandation / d'un avis
 - participent également à la rédaction de nouveaux documents d'orientation.

Le PRAC – constitution

- Membres / suppléants du PRAC
 - fournissent des commentaires sur les rapports d'évaluation
 - identifient d'autres objections / questions majeures à traiter
 - présentent leur position au comité et votent au besoin
 - travaillent sous la direction du *Chair* pour parvenir à un consensus lors de la préparation d'une recommandation / d'un avis
 - participent également à la rédaction de nouveaux documents d'orientation.

Le PRAC – actions

- Évaluation des signaux de sécurité pour les médicaments commercialisés en dans l'UE
- Évaluation des procédures de sécurité déclenchées en raison de problèmes identifiés pour des médicaments commercialisés dans plusieurs États membres
- Évaluation des protocoles d'étude de sécurité et des rapports d'étude si le besoin d'une étude de sécurité post-autorisation est identifié
- Évaluation des PGR des médicaments
- Evaluation des PSUR des médicaments

Le PRAC – décisions / avis

Du referral (grande ré-évaluation du B/R du médicament)

À la demande de suivi

En passant par la variations de sécurité de type II

- Nouvelles données de sécurité pouvant conduire à renforcer ou alléger la sécurité d'emploi
- Restriction d'indication
- Nouvelles modalités d'administration en raison de sécurité d'emploi
- Restriction des conditions de prescription et de délivrance en raison de sécurité d'emploi

Le PRAC – prise de décisions

- Par consensus en présence d'un quorum sans vote formel
- En l'absence consensus, la.e président.e appelle à voter
 - votes positifs ou négatifs
 - majorité absolue (sinon avis négatif du PRAC)
 - quorum : 2/3
 - donne lieu à « position divergente » (publiées, motivées)

Les données et la prise de décision

Toute donnée scientifique !

- Nouvelles données animales
- Essai clinique
 - JAK inhibiteurs et risque thrombo-embolique veineux
- Pharmacovigilance
 - Vaxzevria et thromboses multiples
- Pharmaco-épi “institutionnelle”
 - Androcur et méningiome
- Littérature
 - Hydrochlorothiazide et risque de cancer cutané

De la donnée à la décision

- Quelques cas de pharmacovigilance peuvent suffire
- ... une grande étude de Pharmaco-épidémiologie pas toujours !
- Pourquoi ?
 - Grille de lecture très “Classique”
 - Force des données fondamentales et données d’essais cliniques
 - Grille de lecture très “essais cliniques”

De la donnée de pharmaco-épi à la décision

- Décision nécessite accord sur
 - signification de la donnée
 - niveau de preuve
- Pour la pharmaco-épidémiologie
 - Si la question est un mésusage, c'est facile
 - Avec différences de sensibilité / culturelles pour recos à émettre
 - Si la question est un risque c'est plus difficile
- Pourquoi ?

De la donnée de pharmaco-épi à la décision

Car la lecture des données est marquée par les essais cliniques

- Essai clinique : certitude d'effet causal
- Pharmaco-épi : vraisemblance d'effet causal
- Différence fondamentale
- & discussions nombreuses !

Exemples

Fluoroquinolones et risqué de décollement de rétine

Agonistes du GLP-1 et risque de cancer de la thyroïde

Même problématique :

- possibilité de confusion résiduelle vs. vraisemblance
- concordance avec autres données (méca., animals, etc.)

2e étape de décision

Accord sur la donnée scientifique et sa portée

Autres données

- données juridiques / réglementaires
- données organisation système de santé

Avis final et rédaction

Conclusion

- Données observationnelles ont place croissante dans la prise de décision sur le médicament
 - +++ en termes d'évaluation de l'utilisation
 - ++ en termes d'évaluation du risque
- Données de PV : ancienneté / maturité utilisation
- Données de Pharmaco-épi : utilisation moins aboutie mais effet COVID
- Frein : éducationnel
- Levier : mimer l'essai clinique (émuler)
 - Attention : outil puissant, pas magique, pas adapté à tout
 - Importance de préserver la réflexion pharmaco et épidémio