



Bruxelles, le 15.11.2019
COM(2019) 591 final

RAPPORT DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN ET AU CONSEIL

**sur l'expérience des États membres et de l'Agence européenne des médicaments
concernant la liste des médicaments à usage humain faisant l'objet d'une surveillance
supplémentaire**

1. INTRODUCTION

Dans l'Union européenne, les médicaments à usage humain sont soumis à de rigoureux essais et évaluations de leur qualité, efficacité et innocuité avant d'être autorisés au niveau national ou au niveau de l'Union. Une fois mis sur le marché, leur sécurité continue de faire l'objet d'un suivi au moyen d'un système de pharmacovigilance. De ce fait, tout ce qui a une incidence sur le profil de sécurité d'un médicament peut être rapidement détecté, évalué et compris. Les mesures appropriées peuvent être prises afin de gérer le problème et de protéger la santé du public et des patients.

Le règlement (CE) n° 726/2004¹ et la directive 2001/83/CE² établissent le cadre juridique de l'Union en matière de pharmacovigilance concernant les médicaments à usage humain. Les dispositions relatives à la pharmacovigilance ont été modifiées en 2010³ et en 2012⁴. À la suite de ces modifications, les tâches et responsabilités de l'ensemble des parties ont été définies dans le cadre d'un système de gestion des risques proactif et proportionné. Le lien entre évaluations de sécurité et mesures réglementaires a été renforcé, tout comme la transparence, la communication et la participation des patients. Le présent rapport porte sur les expériences acquises en matière de «surveillance supplémentaire», un aspect spécifique des activités de pharmacovigilance qui a été introduit par la révision de la législation⁵.

Dans le cas de certains médicaments, les essais cliniques connaissent des limitations, en raison par exemple du nombre restreint de patients et de l'insuffisance des éléments scientifiques disponibles. L'expérience de l'utilisation en situation réelle peut compléter les informations issues des essais cliniques. La surveillance supplémentaire vise à renforcer la notification des effets indésirables des médicaments pour lesquels la base des informations cliniques est moins bien développée. Il s'agit essentiellement de recueillir des informations le plus tôt possible afin de mieux appréhender l'utilisation sûre et efficace de ces médicaments et leur rapport bénéfice-risque dans le cadre d'un usage médical quotidien.

La révision de 2010⁶ a introduit la surveillance supplémentaire concernant certains médicaments ainsi qu'un champ d'application obligatoire pour les nouveaux médicaments biologiques ou ceux contenant une nouvelle substance active. Les médicaments faisant l'objet

¹ Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO L 136 du 30.4.2004, p. 1).

² Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

³ Règlement (UE) n° 1235/2010 (JO L 348 du 31.12.2010, p. 1) et directive 2010/84/UE (JO L 348 du 31.12.2010, p. 74).

⁴ Règlement (UE) n° 1027/2012 (JO L 316 du 14.11.2012, p. 38) et directive 2012/26/UE (JO L 299 du 27.10.2012, p. 1).

⁵ Le concept et le champ d'application de la surveillance supplémentaire ont été introduits à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 par le règlement (UE) n° 1235/2010, disposition modifiée ensuite par le règlement (UE) n° 1027/2012.

⁶ Article 1^{er}, point 11), du règlement (UE) n° 1235/2010 modifiant l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004.

d'une surveillance supplémentaire sont identifiés par un «symbole noir»⁷ (un triangle noir renversé) dans les informations relatives au produit.

En 2012⁸, le champ d'application obligatoire a été élargi pour inclure les médicaments soumis à certaines obligations postautorisation. Certains États membres ont à l'époque exprimé des réserves sur cette extension du champ d'application obligatoire. La Commission a dès lors été invitée à présenter au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'utilisation de la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire⁹.

Les États membres et l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont recueilli des informations sur l'expérience acquise dans la mise en œuvre de la surveillance supplémentaire des médicaments par l'intermédiaire:

- a) d'une enquête visant à évaluer le degré de sensibilisation des patients et des professionnels de la santé au symbole noir et au concept de surveillance supplémentaire;
- b) des expériences de l'EMA liées à l'utilisation de la liste de surveillance supplémentaire et d'une étude visant à déterminer si l'inscription de médicaments sur la liste a un effet sur la notification de leurs effets indésirables;
- c) d'une enquête visant à cerner les expériences des États membres en matière de surveillance supplémentaire.

Le présent document s'appuie principalement sur un rapport conjoint des chefs des agences des médicaments (HMA) et de l'EMA, élaboré à partir des enquêtes et analyses susmentionnées¹⁰.

2. CONTEXTE

La sécurité des médicaments fait l'objet d'un suivi tout au long du cycle de vie de ceux-ci, y compris par la collecte d'informations sur leurs effets indésirables suspectés (effets secondaires). L'EMA est chargée de mettre en place et de maintenir EudraVigilance, un système informatique de gestion et d'analyse d'informations relatives aux effets indésirables suspectés des médicaments autorisés dans l'Espace économique européen (EEE)¹¹.

⁷ Le «symbole noir» est défini par l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 et par l'article 11 de la directive 2001/83/CE. Il s'agit d'un triangle noir renversé, conformément au règlement d'exécution (UE) n° 198/2013 de la Commission du 7 mars 2013 relatif au choix du symbole désignant les médicaments à usage humain qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire (JO L 65 du 8.3.2013, p. 17).

⁸ Article 1^{er}, point 4), du règlement (UE) n° 1027/2012 modifiant l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004.

⁹ Article 23, paragraphe 4 *bis*, du règlement (CE) n° 726/2004.

¹⁰ Rapport conjoint de l'Agence européenne des médicaments et des États membres à la Commission européenne sur les expériences liées à la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire, EMA/153015/2018, 8 mars 2018.

¹¹ Les données provenant d'EudraVigilance sont publiées dans la base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments: <http://www.adrreports.eu/fr/index.html>.

Dans le cadre de la mise en œuvre des nouvelles dispositions relatives à la pharmacovigilance, le nouveau système d'étiquetage a été appliqué en 2013 aux médicaments qui font l'objet d'un suivi particulièrement attentif, généralement en raison du faible volume d'informations disponibles à leur sujet. Ces médicaments sont décrits comme faisant l'objet d'une «surveillance supplémentaire».

Sur les médicaments soumis à cette surveillance figure un triangle noir renversé (appelé «symbole noir» dans les textes législatifs) et une note explicative est ajoutée dans les informations relatives au produit¹². Par exemple, la notice comporte ce qui suit:

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Une liste des médicaments sous surveillance supplémentaire est publiée par l'EMA et mise à jour chaque mois pour inclure de nouveaux médicaments ainsi que toute modification du statut relatif à la surveillance pour les médicaments de la liste¹³.

Pour soutenir la mise en application des nouvelles dispositions relatives à la pharmacovigilance par les États membres, la Commission a financé l'action commune «Renforcer la collaboration pour la mise en œuvre de la pharmacovigilance en Europe» (Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe, SCOPE)¹⁴. L'action SCOPE a permis de recueillir des informations et un savoir-faire sur la façon dont les autorités chargées de la réglementation dans les États membres font fonctionner leurs systèmes nationaux de pharmacovigilance, et d'élaborer une série d'outils afin de favoriser les meilleures pratiques¹⁵.

Le document *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring* [Lignes directrices sur les bonnes pratiques en matière de pharmacovigilance (GVP): Module X — Surveillance supplémentaire], élaboré par l'EMA, explique les principes généraux régissant l'attribution du statut de mise sous surveillance supplémentaire, expose les aspects relatifs à la communication et à la transparence et comporte une description du fonctionnement du réseau de l'Union pour la supervision de la surveillance supplémentaire¹⁶.

¹² Brochure sur le triangle noir: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_fr.pdf.

¹³ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>.

¹⁴ <http://www.scopejointaction.eu/>.

¹⁵ Radecka A., Loughlin L., Foy M. et al., «Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action» (Renforcer les capacités de pharmacovigilance au sein du réseau réglementaire de l'UE: l'action commune SCOPE), *Drug Safety*, (2018) 41: 1285. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0708-5>.

¹⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf.

2.1 Quels médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire?

Le champ d'application contraignant de l'obligation relative à la surveillance supplémentaire introduit par la révision de la législation de 2010 est défini par les noms et les substances actives:

- des médicaments autorisés dans l'Union qui contiennent une nouvelle substance active qui, au 1^{er} janvier 2011, n'était contenue dans aucun médicament autorisé dans l'Union;
- de tout médicament biologique qui était autorisé après le 1^{er} janvier 2011.

Lors de la révision de la législation de 2012, le champ d'application obligatoire de la liste de surveillance supplémentaire a été étendu à certains médicaments soumis à des obligations postautorisation spécifiques, à savoir:

- les produits pour lesquels il a été demandé de mener une étude de sécurité postautorisation au moment de l'autorisation de mise sur le marché ou après l'octroi d'une autorisation;
- les produits pour lesquels une autorisation de mise sur le marché conditionnelle a été délivrée;
- les produits autorisés dans des circonstances exceptionnelles;
- les produits autorisés pour lesquels les obligations d'enregistrement/de notification des effets indésirables suspectés sont plus strictes.

La législation prévoit également la possibilité d'inclure des médicaments soumis à d'autres conditions relevant du «champ d'application optionnel» de la surveillance supplémentaire¹⁷. Cet ajout peut se faire à la demande de la Commission ou d'une autorité nationale compétente (ANC) après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Cette possibilité n'a pas été utilisée au cours de la période correspondant aux expériences rapportées.

En principe, le statut de mise sous surveillance supplémentaire est donné pour une période limitée. Cette période est de cinq ans dans le cas des médicaments uniquement inclus parce qu'il s'agit de nouveaux médicaments biologiques ou parce qu'ils contiennent une nouvelle substance active. Dans les autres cas, cette période se termine une fois que toutes les conditions ayant conduit à l'inscription sur la liste de surveillance supplémentaire ont été remplies. Lorsque les médicaments ne font plus l'objet de la surveillance supplémentaire, le symbole noir est retiré des informations relatives au produit.

Seuls les médicaments figurant expressément sur la liste font l'objet d'une surveillance supplémentaire. Par conséquent, les médicaments qui n'y sont pas expressément repris ne font pas l'objet de celle-ci, même s'ils comportent les mêmes substances actives et ont les mêmes indications que ceux de la liste.

¹⁷ Article 23, paragraphe 1 *bis*, du règlement (CE) n° 726/2004.

La première version de cette liste a été publiée en avril 2013 et comprenait 105 médicaments. En décembre 2016¹⁸, il y figurait 2 099 médicaments au total (voir section 4.1 pour de plus amples informations).

3. SENSIBILISATION DU PUBLIC AU CONCEPT DE SURVEILLANCE SUPPLEMENTAIRE

En 2017, l'EMA a mené une enquête d'opinion pour mieux comprendre le niveau de sensibilisation du public à la notification des effets indésirables des médicaments, y compris de ceux faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire¹⁹.

Au total, 2 862 contributions ont été reçues de pays de l'EEE et 56 de pays non membres de l'EEE (soit un total de 2 918). Les professionnels de la santé représentaient 53 % des contributeurs, tandis que 47 % ne travaillaient pas dans le domaine de la santé (c'est-à-dire qu'il s'agissait de patients ou de membres du grand public).

Dans le groupe des professionnels de la santé, 85 % ont observé au moins un effet indésirable, et parmi ceux-ci 76 % en ont notifié au moins un. Dans le groupe des non-professionnels de la santé, 67 % ont ressenti au moins un effet de ce genre et 73 % d'entre eux ont notifié au moins un effet.

Sur l'ensemble des personnes ayant répondu, 88 % ont indiqué qu'elles notifieraient certainement ou probablement un effet indésirable dans le cas d'un médicament identifié par un triangle noir (c'est-à-dire faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire). D'après les expériences rapportées sur la notification des effets indésirables, sur les 227 contributeurs ayant signalé un effet indésirable pour un produit identifié par un triangle noir, 37 % ont indiqué que ce symbole était un facteur qui les avait influencées en ce sens. Les raisons données en cas d'absence de notification d'un effet indésirable étaient les suivantes: l'effet est déjà recensé (28 %); l'effet est sans gravité (15 %); incertitude quant au lien entre l'effet indésirable et le médicament (13 %); raisons pratiques/techniques/autres (18 %).

Parmi toutes les personnes ayant répondu, 51 % ont indiqué qu'elles avaient vu le triangle noir et la note correspondante. Le taux de sensibilisation le plus élevé se retrouve parmi les pharmaciens (83 %) et le moins élevé parmi les patients (30 %). La majorité des personnes (83 %) ont indiqué qu'elles comprenaient le sens du triangle noir et de la note correspondante. Néanmoins, à partir des réponses à une question sur la signification du triangle noir et de la note correspondante, l'EMA a considéré que 53 % des personnes avaient une compréhension acceptable du concept et que 17 % ne le comprenaient pas bien²⁰. Parmi les réponses évaluées comme témoignant d'une «mauvaise compréhension», les raisons les plus fréquemment citées pour l'insertion du triangle noir étaient des préoccupations en matière de sécurité ou le manque de données relatives à la sécurité.

¹⁸ Date limite pour le rapport d'expérience de l'EMA.

¹⁹ L'enquête a été mise à la disposition du public sur la plateforme EUSurvey pendant cinq semaines, entre septembre et octobre 2017. Les informations concernant cette enquête ont été diffusées par l'EMA, les ANC, les professionnels de la santé et les organisations de patients.

²⁰ Les réponses restantes ont été considérées comme suit: informations insuffisantes, méconnaissance complète ou absence de réponse.

Sur l'ensemble des personnes ayant répondu à l'enquête, 36 % ont fourni des réponses considérées comme indiquant une compréhension acceptable. Le niveau de compréhension varie selon la catégorie des contributeurs. Le niveau le plus élevé se retrouve parmi les pharmaciens (45 %) et le plus faible parmi les infirmiers (23 %). Près de la moitié des personnes ayant répondu (48 %) qui avaient déjà vu le triangle noir en avaient une compréhension «acceptable», contre 24 % parmi celles qui ne l'avaient jamais vu.

Le rapport HMA/EMA cite une enquête menée en 2016 par l'Organisation européenne pour les maladies rares (Eurordis) auprès des patients sur la signification du nouveau système de pharmacovigilance²¹. D'après cette enquête d'Eurordis, 61 % des patients ont ressenti un effet indésirable et 84 % d'entre eux l'ont notifié; par ailleurs, 20 % des patients ont indiqué avoir vu le triangle noir.

Une enquête²² sur la sensibilisation des professionnels de la santé à la pharmacovigilance concernant les médicaments biologiques a été réalisée en Irlande²³. La majorité des professionnels de la santé ayant répondu à l'enquête avaient connaissance du concept de surveillance supplémentaire (82 %). Parmi les pharmaciens, 94 % en étaient informés, contre 73 % parmi les médecins et le personnel infirmier. Sur l'ensemble des professionnels au fait du concept de surveillance supplémentaire, 88 % de ceux qui connaissaient le triangle noir étaient des pharmaciens et 30 % étaient des médecins ou des infirmiers.

4. INCIDENCE SUR LA SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES

4.1 Liste de surveillance supplémentaire

Sur la base de l'expérience acquise entre avril 2013 et décembre 2016, l'EMA a évalué si l'inscription d'un médicament sur la liste de surveillance supplémentaire avait un effet sur la notification des effets indésirables.

La première version de cette liste a été publiée en avril 2013 et comprenait 105 médicaments (101 médicaments ayant fait l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée et 4 ayant fait l'objet d'une autre procédure). Les raisons de leur inscription sur la liste étaient les suivantes: nouvelle substance active (NSA)²⁴, 70 %; nouveau médicament biologique, 2 %; étude de sécurité postautorisation imposée, 8 %; autorisation de mise sur le marché octroyée dans des conditions exceptionnelles ou autorisation de mise sur le marché conditionnelle, 21 %.

En décembre 2016, la liste comprenait un total de 2 099 médicaments (dont 273 ayant fait l'objet d'une procédure centralisée et 1 826 ayant fait l'objet d'une autre procédure), répartis entre une liste principale de 301 médicaments et 13 annexes comprenant 1 798 médicaments.

²¹ Présentation de François Houÿez, «What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?» (Que représente le nouveau système de pharmacovigilance pour les patients dans la vie de tous les jours?), disponible à l'adresse suivante:
https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

²² Cette étude a bénéficié du soutien de l'Autorité de réglementation des produits de santé, de Regulatory Science Ireland et de la University College de Cork.

²³ J. O'Callaghan *et al*, «BioDrugs» (Médicaments biotechnologiques), (2018), 32:267-280.

²⁴ Lorsque les NSA sont invoquées comme raison pour l'inscription sur la liste de surveillance supplémentaire, les chiffres englobent tous les produits qui contiennent une nouvelle substance active.

Sur chaque annexe figuraient les médicaments contenant la même substance active pour lesquels une étude de sécurité postautorisation avait été imposée à la suite d'un examen de la sécurité des substances actives concernées au niveau de l'Union. Les raisons de leur inscription sur la liste étaient les suivantes: NSA, 9 %; nouveau médicament biologique, 2 %; étude de sécurité postautorisation imposée, 88 %; autorisation de mise sur le marché octroyée dans des conditions exceptionnelles ou autorisation de mise sur le marché conditionnelle, 1 %. Cependant, si l'on considère chaque annexe comme une seule rubrique de la liste principale (ce qui porterait le total à 314 produits), les raisons de l'inscription seraient les suivantes: NSA, 63 %; nouveau médicament biologique, 15 %; étude de sécurité postautorisation imposée, 18 %; autorisation de mise sur le marché octroyée dans des conditions exceptionnelles ou autorisation de mise sur le marché conditionnelle, 5 %. Sur la liste de décembre 2016, la majorité des médicaments (87 %) n'avaient pas fait l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée en raison du nombre élevé de médicaments autorisés en application de procédures nationales pour lesquels une étude de sécurité postautorisation avait été imposée.

4.2 Notification des effets secondaires (effets indésirables) des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire

Le but premier de la surveillance supplémentaire est d'améliorer la notification des effets secondaires (effets indésirables). L'EMA a cherché à savoir si les pratiques de notification des effets indésirables dans la base de données EudraVigilance changeaient après l'inscription d'un médicament sur la liste de surveillance supplémentaire.

L'EMA a utilisé la liste de surveillance supplémentaire de décembre 2015 afin de recenser les médicaments à analyser, car cela permettait de réaliser, sur une période d'au moins 12 mois, un suivi de la notification des effets indésirables de médicaments faisant alors l'objet d'une surveillance supplémentaire. En définitive, l'analyse a été limitée aux médicaments pour lesquels un minimum de 10 notifications d'effets indésirables provenant de l'EEE avait été reçu chaque mois. L'EMA a examiné les notifications d'effets indésirables pour 11 médicaments pendant les 12 mois précédant et les 12 mois suivant leur inscription sur la liste de surveillance supplémentaire.

L'EMA a établi que l'évolution de la notification des effets indésirables après l'inscription sur la liste était hétérogène. Sur les cinq médicaments contenant une NSA, deux ont enregistré une augmentation statistiquement significative sur la pente de la notification des effets indésirables après l'inscription sur la liste, alors que les autres n'ont pas connu d'évolution significative. Sur les six produits inscrits en raison d'une étude de sécurité postautorisation, aucune évolution n'a été notée en matière de notification dans le cas de trois produits, tandis que les trois autres ont enregistré une baisse significative sur la pente de la notification des effets indésirables.

L'EMA a mis en évidence plusieurs contraintes ayant pesé sur l'étude, par exemple l'ensemble de données limité (11 médicaments) et la durée de la période d'observation (jusqu'à 24 mois). Les facteurs de confusion variables dans le temps n'ont pas pu être pris en compte dans l'analyse et les hypothèses à la base des calculs ont pu avoir une incidence sur

les résultats. La capacité de détecter une différence dans les pratiques de notification était restreinte.

En résumé, l'EMA a indiqué que certains éléments témoignaient d'une possible augmentation du nombre de notifications dans le cas de quelques médicaments contenant une NSA. Il n'a pas été démontré que la surveillance supplémentaire entraînait une augmentation du nombre de notifications relatives aux effets indésirables des médicaments faisant l'objet d'une étude de sécurité postautorisation. L'EMA a noté que l'analyse était limitée à un sous-ensemble de produits restreint et était potentiellement sous-dimensionnée, de sorte qu'il convenait d'en interpréter les résultats avec prudence. En outre, l'EMA a constaté qu'il était également possible que la notification des effets indésirables ait augmenté en raison de facteurs autres que l'inscription sur la liste de surveillance supplémentaire.

D'après la conclusion du rapport EMA/HMA, «si les analyses avaient mis en évidence des augmentations nettes et régulières des notifications des effets indésirables, il serait alors raisonnable de conclure que la surveillance supplémentaire entraîne l'augmentation du nombre de notifications relatives à ces médicaments. Cependant, les résultats non concordants et marginaux, associés aux influences extérieures connues et disparates sur les notifications des effets indésirables, donnent à penser que, même si la taille de l'échantillon était plus grande et le suivi mené sur une plus longue période, la probabilité de démontrer indubitablement l'existence d'un lien de causalité entre la surveillance supplémentaire et l'augmentation des notifications serait faible.»

4.3 Incidence du statut relatif à la surveillance supplémentaire sur les signaux de sécurité concernant les médicaments

Les signaux de sécurité sont des informations sur des événements indésirables nouveaux ou connus susceptibles d'être provoqués par un médicament et qui exigent que des investigations plus approfondies soient menées²⁵. L'EMA a cherché à déterminer si l'inscription d'un médicament sur la liste de surveillance supplémentaire avait une influence sur la détection et la gestion des signaux de sécurité s'y rapportant. Entre avril 2013 et décembre 2016, 269 signaux ont été évalués par le PRAC, dont 58 concernaient uniquement des substances actives contenues dans des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire, tandis que 26 signaux étaient associés à plusieurs médicaments, dont certains figuraient sur la liste de surveillance supplémentaire.

Sur les 58 signaux (21 %) qui concernaient des substances actives contenues uniquement dans des médicaments soumis à une surveillance supplémentaire, 78 % étaient associés à des médicaments contenant une NSA, 19 % à des médicaments pour lesquels une étude de sécurité postautorisation avait été imposée et dans 3 % des cas, l'autorisation de mise sur le marché avait été octroyée dans des circonstances exceptionnelles ou était conditionnelle.

²⁵ Le terme «signal» est défini à l'article 19 du règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la Commission.

Un examen de sécurité (saisine)²⁶ a été entrepris dans quatre cas (7 %) de signaux concernant des médicaments figurant sur la liste de surveillance supplémentaire, contre deux cas (1 %) de signaux concernant des médicaments ne figurant pas sur cette liste. La diffusion d'une communication directe aux professionnels de la santé a été recommandée pour 7 % des signaux évalués portant sur des médicaments de la liste de surveillance supplémentaire, contre 5 % dans le cas des médicaments ne figurant pas sur cette liste. Néanmoins, l'EMA a fait observer que toute différence doit être évaluée avec prudence. Le résultat fut la mise à jour des informations relatives aux produits pour 38 % des évaluations portant sur des médicaments de la liste, contre 49 % pour des médicaments n'y figurant pas. L'EMA a conclu que les résultats découlant des signaux étaient similaires, que les médicaments aient ou non fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, et qu'il ne pouvait être établi que le statut de mise sous surveillance supplémentaire avait un impact sur ces résultats.

5. EXPERIENCES NATIONALES EN MATIERE DE SURVEILLANCE SUPPLEMENTAIRE

5.1 Expériences des États membres

L'action commune SCOPE a étudié les expériences des États membres concernant le recensement des effets indésirables, y compris la surveillance supplémentaire²⁷. Il en est ressorti que 60 % des États membres n'identifient pas de façon particulière la notification d'effets indésirables des médicaments faisant l'objet de la surveillance supplémentaire.

Lors d'une enquête distincte menée en 2017, l'EMA a interrogé les États membres sur leurs expériences en matière de surveillance supplémentaire. Vingt-six ANC ont répondu à l'enquête et toutes avaient entrepris au moins une activité visant à promouvoir le concept de surveillance supplémentaire. Vingt-cinq ANC avaient lancé ce type d'initiatives en 2013, au moment où le triangle noir et la note correspondante ont été ajoutés dans les informations relatives au produit. Entre 2014 et 2017, chaque année, huit ANC en moyenne ont indiqué avoir mené de nouvelles activités de communication.

Vingt ANC ont fait état d'une augmentation de la charge de travail à la suite de l'introduction du symbole relatif à la surveillance supplémentaire. Lorsque des estimations sur ce temps supplémentaire étaient fournies, celles-ci variaient entre environ 0,02 et 1 équivalent temps plein (ETP)²⁸, bien qu'aucune information ne soit disponible sur le niveau de référence initial des ressources. Les principales raisons invoquées pour expliquer l'augmentation de la charge de travail étaient les tâches administratives et réglementaires telles que: les activités de détection des signaux; la gestion des effets indésirables des médicaments; l'augmentation des

²⁶ Les procédures de saisine sont utilisées pour répondre aux préoccupations en matière de sécurité ou de rapport bénéfice-risque d'un médicament. Les examens de sécurité concernant les signaux sont réalisés sur la base de l'article 31 et de l'article 107, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE et de l'article 20 du règlement n° 726/2004.

²⁷ Module de travail n° 4 — Identification, gestion et sensibilisation en ce qui concerne la notification des effets indésirables des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire, <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>.

²⁸ Trois ANC ont fait état d'une faible charge de travail supplémentaire, tandis que quatre ANC ont indiqué que ce surcroît de travail correspondait, respectivement, à 0,5 jour par mois, 1 ETP, 0,1 ETP et 150 heures par an.

notifications d'effets indésirables de médicaments; les mises à jour de sites web; le traitement des demandes; d'autres tâches réglementaires (par exemple les modifications de l'autorisation de mise sur le marché ou l'examen de matériel didactique).

Dans cette enquête, des commentaires supplémentaires ont été formulés par trois ANC. Selon l'une d'entre elles, des éléments donnent à penser que certains patients pourraient s'abstenir d'utiliser les médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire. Une autre a indiqué avoir observé que les professionnels de la santé étaient sensibilisés au symbole noir et qu'ils notifiaient spécifiquement les effets indésirables des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire. Deux ANC ont exprimé des réserves quant à l'utilité du dispositif, en particulier dans le cas des produits pour lesquels une étude de sécurité postautorisation était imposée.

5.2 Avis du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a été consulté à propos du projet de rapport EMA/HMA sur l'expérience acquise en matière de surveillance supplémentaire. Au cours de cette consultation, certains membres se sont dits préoccupés par le fait qu'une étude de sécurité postautorisation imposée entraîne obligatoirement l'inscription d'un médicament sur la liste. Le comité a noté que des activités de pharmacovigilance supplémentaires, telles que des études de sécurité postautorisation, seraient imposées si les activités habituelles, comme la notification spontanée, ne permettent pas de répondre de façon adéquate au problème de sécurité. Le PRAC a également fait observer que, dans certains cas, il se pourrait qu'une étude de sécurité postautorisation soit imposée pour un produit, mais pas pour d'autres, pourtant similaires. Dans de telles situations, seul le médicament faisant l'objet d'une étude de sécurité postautorisation serait inscrit sur la liste de surveillance supplémentaire. Il a été relevé que d'après certaines ANC, les patients peuvent s'interroger sur le manque de cohérence, par exemple en raison du fait que parmi des médicaments contenant les mêmes substances, certains sont perçus comme étant «plus sûrs» car ils ne sont pas marqués du triangle noir. Le PRAC considère que ce type d'incohérences est susceptible de mettre à mal la confiance dans le système de pharmacovigilance en général, et dans la surveillance supplémentaire en particulier.

Le PRAC préconise de conférer le statut de mise sous surveillance supplémentaire au niveau de la substance active plutôt qu'au niveau des médicaments proprement dits, ce qui éviterait que des médicaments différents contenant la même substance active aient des statuts différents en matière de surveillance supplémentaire. Selon le PRAC, s'il était estimé qu'une surveillance supplémentaire au niveau de la substance entraînerait d'autres difficultés, nombre de celles-ci pourraient être résolues en remplaçant le statut de surveillance supplémentaire par une étude obligatoire.

5.3 Conclusions générales présentées dans le rapport HMA/EMA

Les conclusions générales exposées dans le rapport HMA/EMA quant à l'expérience acquise en matière de surveillance supplémentaire indiquent que, d'après les résultats obtenus:

- *il convient de consacrer davantage de temps et d'efforts de communication afin de mieux faire connaître la surveillance supplémentaire, ainsi que la nécessité de notifier les effets indésirables des médicaments en général. Les résultats de l'enquête de l'EMA donnent à penser que certaines catégories de personnes sont mieux informées que d'autres sur la surveillance supplémentaire et que ces données pourraient permettre de cibler la nature des messages et l'ampleur des activités de communication;*
- *l'analyse EudraVigilance quant à l'incidence du statut de surveillance supplémentaire sur la notification des effets indésirables des médicaments n'a pas produit de résultats concluants et les facteurs disparates connus qui influencent cette notification amènent à douter de la probabilité qu'une période plus longue et un plus grand échantillon de médicaments permettent de détecter l'incidence de la surveillance supplémentaire sur la notification des effets indésirables et sur la détection des signaux, si tant est qu'une telle incidence existe;*
- *en raison du déclenchement obligatoire de la surveillance supplémentaire lorsqu'une étude de sécurité postautorisation est imposée, de nombreux médicaments bien établis sont inscrits sur la liste et ce processus n'a qu'une valeur limitée;*
- *l'attribution du statut de mise sous surveillance supplémentaire au niveau du produit et le déclenchement obligatoire de la surveillance supplémentaire lorsqu'une étude de sécurité postautorisation est imposée ont été mis en exergue en tant que principales questions problématiques du dispositif de surveillance supplémentaire. Ces aspects sont source de confusion pour les patients et les professionnels de la santé, car dans certaines situations, plusieurs médicaments contenant la même substance active ont un statut différent en matière de surveillance supplémentaire. Dans la plupart des cas, ces différences pourraient être levées en supprimant le lien automatique entre l'obligation de réaliser une étude de sécurité postautorisation et la mise sous surveillance supplémentaire;*
- *le PRAC se dit favorable à un réexamen du champ d'application de la surveillance supplémentaire, en particulier pour ce qui est de l'inscription impérative des médicaments pour lesquels une étude de sécurité postautorisation est imposée.*

6. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Le rapport HMA/EMA sur l'expérience acquise par les États membres et l'EMA en matière de surveillance supplémentaire donne un aperçu des trois années ayant suivi l'introduction du triangle noir en 2013.

Au moment où le triangle noir a été ajouté dans les informations sur les médicaments concernés, des activités ont été organisées par les autorités compétentes nationales afin de mieux faire connaître le concept de surveillance supplémentaire et l'importance de la notification des effets indésirables en général.

En ce qui concerne la **sensibilisation** à la surveillance supplémentaire, les expériences rapportées à ce propos montrent que les groupes ayant participé à l'enquête, tant les patients

que les professionnels de la santé, avaient connaissance de ce concept, bien qu'à des niveaux de compréhension différents. L'enquête auprès des patients et des professionnels de la santé a mis en lumière une certaine méconnaissance des raisons conduisant à la mise sous surveillance supplémentaire d'un médicament. Dans le rapport HMA/EMA, il est préconisé de consacrer davantage de temps et d'efforts de communication à la sensibilisation à la surveillance supplémentaire et aux raisons de l'inscription d'un médicament sur la liste.

La Commission a soutenu les activités de l'action commune SCOPE. Par l'intermédiaire de ce projet, divers matériels ont été élaborés et peuvent venir à l'appui du travail de sensibilisation sur les modalités de notification d'événements indésirables associés à l'utilisation de médicaments²⁹.

Recommandation 1 – Les États membres et l'EMA sont encouragés à poursuivre leurs efforts d'encouragement de la notification des effets indésirables des médicaments et de partage d'expériences afin de développer davantage les meilleures pratiques.

En ce qui concerne l'**incidence** de l'inscription d'un médicament sur la liste de surveillance supplémentaire, l'analyse EudraVigilance quant aux effets de cette inscription sur la notification des effets indésirables n'a pas produit de résultats concluants. Il n'a pas non plus été possible de déterminer si le statut de mise sous surveillance supplémentaire avait un effet sur le nombre de signaux validés et évalués par le PRAC ou sur les résultats liés à ces signaux.

Dans une enquête menée pour les besoins du rapport HMA/EMA auprès des États membres, certains contributeurs ont indiqué qu'en raison de l'inscription sur la liste de surveillance supplémentaire des médicaments pour lesquels une étude de sécurité postautorisation était imposée, un grand nombre de médicaments présents sur le marché depuis plusieurs années étaient soumis à une surveillance supplémentaire. Certains États membres s'interrogent sur la valeur ajoutée dans ces situations et sur la possibilité d'une méprise quant aux raisons de l'ajout du triangle noir dans les informations relatives au médicament. Il a également été indiqué que le fait que des médicaments contenant la même substance active ne sont pas systématiquement soumis à une surveillance supplémentaire pouvait être source de confusion. La question de l'existence ou non d'une confusion dans le cas de médicaments contenant la même substance active ne figurait pas dans les enquêtes mentionnées dans le rapport.

Recommandation 2 – Les éléments disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions quant à l'incidence de la surveillance supplémentaire sur la notification ou la détection d'événements indésirables. Il est recommandé de poursuivre le suivi de cette incidence pour étayer la base des informations disponibles dans l'optique d'une révision future du dispositif.

Pour ce qui est du **champ d'application** de la liste de surveillance supplémentaire, le PRAC s'est dit favorable au réexamen du champ d'application des obligations relatives à la surveillance supplémentaire, en particulier l'inscription impérative des produits soumis à une étude de sécurité postautorisation imposée.

²⁹ Boîte à outils de l'action SCOPE pour la sensibilisation aux effets indésirables des médicaments, <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>.

La Commission relève que certains États membres ont formulé des observations et des préoccupations en ce qui concerne les raisons de l'inscription de médicaments sur la liste de surveillance supplémentaire, en particulier de ceux soumis à une étude de sécurité postautorisation imposée, et que le PRAC est favorable à un réexamen du champ d'application obligatoire de la surveillance supplémentaire.

La Commission n'estime pas que ces préoccupations nécessitent une révision immédiate de la législation, mais les informations sur la mise en œuvre et l'incidence de la surveillance supplémentaire pourront servir utilement à toute révision à venir du dispositif en vigueur.

Recommandation 3 – Les autorités compétentes sont invitées à poursuivre leur collecte de données sur l'application de la surveillance supplémentaire afin de faciliter, ultérieurement, une nouvelle évaluation de la compréhension du concept de surveillance supplémentaire et de son incidence dans le cas des médicaments contenant la même substance active, ainsi que des expériences relatives aux médicaments soumis à une étude de sécurité postautorisation imposée.