

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015

**L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DANS LA
NOUVELLE LÉGISLATION EUROPÉENNE CONCERNANT LA
PHARMACOVIGILANCE – EXEMPLE DE LA DOMPERIDONE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

LUCIE BLANC

Née le 4 avril 1989 à Chambéry (73)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE*

Le 20 mars 2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury: Monsieur le Professeur Christophe RIBUOT

Membres:

Directeur de thèse: Mme le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE

Mme le Docteur Céline VILLIER

Mme le Docteur Mary MULLER

**La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT****Année 2014-2015****ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

DOMAINE DE LA MERCI
 38706 LA TRONCHE CEDEX – France
 TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
 FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT- MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Émérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF- CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWÉ	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

**** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »**

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

**D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et
Médicaments associés »**

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maîtres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Merci...

A Monsieur le Professeur Christophe Ribuot, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse et d'avoir pris le temps de juger mon travail.

A Madame le Docteur Martine Deletraz-Delporte, vous avez consacré du temps à me suivre tout au long de la préparation de ce travail. Vous m'avez apporté votre expertise et je vous exprime ici ma reconnaissance et mon respect.

A Madame le Docteur Céline Villier, tu as été la première personne à me faire réellement connaître la pharmacovigilance et c'est notamment grâce à toi que j'ai pu trouver une voie dans laquelle je souhaite m'investir pleinement. Tu me fais l'honneur d'apporter tes compétences à la critique de ce travail et je t'en remercie.

A Madame le Docteur Mary Muller, tu as été l'une des personnes qui m'a fait apprécier l'environnement du travail et je ne te remercierai jamais assez pour cela. Je te remercie très sincèrement d'avoir accepté de faire partie des membres du jury.

Merci également...

A mes parents et mes sœurs, pour votre soutien tout au long de mes études et de ma vie professionnelle. Je ne serai jamais là où je suis sans vos encouragements et votre amour.

A Flo, merci pour ton soutien, ton amour et ta patience durant le quotidien ‘métro, boulot, thèse, dodo’ de cette année passée.

A mes cop’s de Grenoble, mes études sont pour moi les meilleures années que j’ai pu passer jusqu’à maintenant et cela, grâce à vous : nos délires, nos soirées au Cham’ ou au Sono, nos conneries, nos vacances mais aussi nos parties de Quinche, nos midis au RU, nos cafés à la cafet’ et même, nos journées BU resteront les plus beaux souvenirs de ces dernières années. Et ce n’est pas près d’être terminé.

A mes amis de Chambé, sans qui, les week-ends et les vacances chez ‘mes parents’ n’auraient pas été les mêmes. Merci pour ces fou-rires, les vacances, les soirées mais aussi, d’avoir toujours été là pour moi.

A mes amis de Toulouse, grâce à qui, les 4 mois de master 2 ont juste été parfaits mais tout de même beaucoup trop courts.

A mes amis de Paris, qui me font aimer habiter Paris, et que j’aurais donc du mal à quitter. Merci pour nos délires et surtout, de comprendre et de rigoler de ma spontanéité.

A Anne-Laure et Sophie, qui m’ont encouragée, rassurée et soutenue durant la première année mais également les années suivantes. Un grand merci d’avoir été là pour moi!

A ma Chouchou, qui a pris le temps de relire cette thèse. Merci de faire de mon quotidien parisien un lot de fou-rires, de soirées et de confidences.

A Michelle Genevois, Catherine Schiferdecker et Martine Berthet, je vous remercie sincèrement de m’avoir permis de développer mes connaissances théoriques et pratiques à l’officine tout au long de mes études.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIERES	7
TABLE DES FIGURES	10
TABLE DES TABLEAUX	11
ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	15
PARTIE I : LE RAPPORT BENEFICE/RISQUE – DEFINITION	17
1 LE BENEFICE D’UN MEDICAMENT	17
1.1 L’EPIDEMIOLOGIE ET L’HISTOIRE NATURELLE DE LA PATHOLOGIE A TRAITER	18
1.2 LA FINALITE D’UN TRAITEMENT	19
1.3 L’EXISTENCE D’ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES	20
1.4 LA MISE EN EVIDENCE DES BENEFICES CLINIQUES	21
2 LE RISQUE LIE A L’ADMINISTRATION D’UN MEDICAMENT	23
2.1 LA NOTION DE RISQUE	23
2.2 LES EFFETS INDESIRABLES	25
3 LE RAPPORT BENEFICE/RISQUE D’UN MEDICAMENT	29
PARTIE II : L’IMPACT DE LA NOUVELLE LEGISLATION EUROPEENNE CONCERNANT LA PHARMACOVIGILANCE SUR L’EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DES MEDICAMENTS	32
1 LA NOUVELLE LEGISLATION EUROPEENNE CONCERNANT LA PHARMACOVIGILANCE	33
1.1 LE CONTEXTE : POURQUOI EST-ELLE NECESSAIRE?	33
1.1.1 Les crises sanitaires par dates clés	34
1.1.1.1 1961 : La thalidomide	34
1.1.1.2 1977 : Le diéthylstilbestrol	34
1.1.1.3 2001 : La cérvastatine	35
1.1.1.4 2004 : Le rofécoxib	35
1.1.1.5 2009 : Le benfluorex	35
1.1.2 Le système européen de pharmacovigilance en quelques dates	36
1.2 LE CADRE REGLEMENTAIRE	38

1.3	LES PRINCIPAUX OBJECTIFS ET LES PRINCIPALES EVOLUTIONS	44
2	L'EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DANS LA NOUVELLE LEGISLATION EUROPEENNE CONCERNANT LA PHARMACOVIGILANCE	46
2.1	UN NOUVEAU COMITE: LE PRAC, COMITE POUR L'EVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE	47
2.1.1	Description	47
2.1.2	Activités et responsabilités du PRAC	48
2.1.3	Interactions entre le PRAC, le CMDh et le CHMP.....	49
2.1.3.1	Le comité des médicaments à usage humain (CHMP)	49
2.1.3.2	Le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (CMDh)	50
2.1.3.3	Cheminement des recommandations du PRAC	51
2.2	PRINCIPALES MODIFICATIONS APPORTEES PAR LA NOUVELLE LEGISLATION EUROPEENNE CONCERNANT LA PHARMACOVIGILANCE	55
2.2.1	Les études non interventionnelles post-autorisation	55
2.2.1.1	Les études d'efficacité post-autorisation (PAESs).....	56
2.2.1.2	Les études de sécurité post-autorisation (PASSs)	57
2.2.2	Le rapport périodique de l'évaluation du rapport bénéfice/risque (PBRER).....	64
2.2.2.1	Le nouveau format et contenu du PBRER.....	66
2.2.2.2	La soumission du PBRER.....	75
2.2.2.3	L'évaluation du PBRER	80
2.2.3	Les procédures d'arbitrage européen.....	86
2.2.3.1	La procédure d'urgence de l'Union selon l'article 107 decies	87
2.2.3.2	La procédure d'intérêt de l'Union selon l'article 31	92
2.2.3.3	Les procédures d'arbitrage selon l'article 20	96
	PARTIE III : REEVALUATION EUROPEENNE DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DE LA DOMPERIDONE	99
1	QU'EST-CE QUE LA DOMPERIDONE ?	100
1.1	PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES	100
1.2	INDICATIONS ET POSOLOGIES AU 1^{ER} MARS 2013.....	100
1.3	PROFIL DE SECURITE DE LA DOMPERIDONE	101
1.3.1	Effets indésirables.....	101
1.3.2	Interactions médicamenteuses	102
1.4	NOMS DE SPECIALITES ET PRESENTATIONS AU 1^{ER} MARS 2013.....	103
2	REEVALUATION EUROPEENNE DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DE LA DOMPERIDONE	104
2.1	SURVEILLANCE DU PROFIL DE LA DOMPERIDONE SUR LE PLAN CARDIAQUE AU NIVEAU EUROPEEN.....	104
2.2	LES RISQUES CARDIAQUES LIES A L'ADMINISTRATION DE LA DOMPERIDONE : REVUE DE LA LITTERATURE	106
2.2.1	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	106

2.2.2	EFFETS INDESIRABLES	109
2.3	SAISINE DU PRAC LE 1 ^{ER} MARS 2013 SELON L'ARTICLE 31 DE LA DIRECTIVE 2001/83/CE MODIFIEE.....	116
2.3.1	Calendrier relatif à la procédure EMEA/H/A-31/1365.....	116
2.3.2	Evaluation scientifique et recommandations du PRAC	117
2.3.2.1	<i>Evaluation scientifique du PRAC</i>	117
2.3.2.2	<i>Recommandations du PRAC</i>	120
2.3.3	Le CMDh adopte les conclusions du PRAC	122
	CONCLUSION	125
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	128
	ANNEXES	137

TABLE DES FIGURES

Figure 1 – Représentation graphique du rapport bénéfice/risque des médicaments	30
Figure 2 – Le système européen de pharmacovigilance de 1965 à aujourd’hui	36
Figure 3 – Principales modifications réglementaires dans la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance (33)	39
Figure 4 – Les changements du système européen de pharmacovigilance depuis la mise en place de la nouvelle législation européenne (36)	44
Figure 5 – Activités et responsabilités du PRAC (41)	48
Figure 6 – Interactions entre le PRAC, le CMDh et la CHMP (45)	51
Figure 7 – Interactions engageant les différents acteurs lorsqu’au moins un médicament est autorisé selon la procédure centralisée (45)	53
Figure 8 – Interactions engageant les différents acteurs lorsque les médicaments sont autorisés selon la procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée (45)	54
Figure 9 – Symbole, mention et phrase explicative identifiant les médicaments soumis à une surveillance renforcée (51)	63
Figure 10 – Le nouveau format du PSUR : le PBREER (55)	69
Figure 11 – Démarches à suivre dans le but d’évaluer le rapport bénéfice/risque d’un médicament (2)	75
Figure 12 – Cheminement de l’évaluation du PBREER dans le cadre de procédures non centralisées (58)	84
Figure 13 – Cheminement de l’évaluation du PBREER dans le cadre de la procédure d’autorisation centralisée (58)	86
Figure 14 – Cheminement de la procédure d’urgence de l’Union jusqu’à une décision finale (Article 107 decies) (62)	91
Figure 15 – Cheminement de la procédure d’intérêt de l’Union jusqu’à une décision finale (Article 31) (63)	95

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Nature et prédictibilité des effets indésirables (15) (16).....	26
Tableau 2 – Modules des GVPs finalisés au 31 décembre 2014 (34).....	41
Tableau 3 – Modules des GVPs en cours de finalisation au 31 décembre 2014 (34).....	42
Tableau 4 – Exemple d'une table de risque pour le médicament X associé à des réactions d'hypersensibilité	72
Tableau 5 – Mécanisme d'action des interactions médicamenteuses potentielles dans les cas d'effets indésirables survenus lors d'un traitement à base de dompéridone	108
Tableau 6 – Informations pertinentes retenues lors de la revue de la littérature	115

ABREVIATIONS

AERS	Adverse event reporting system
AFMPS	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSM	Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé
ASC	Aire sous la courbe
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVC	Accident vasculaire cérébral
B/R	Bénéfice/risque
bpm	Battements par minute
BPPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
BZD	Benzodiazépines
CAP	Centralised authorisation procedure
CAT	Committee for advanced therapies
CE	Commission européenne
cf.	Confer
CHMP	Committee for medicinal products for human use
C max	Concentration maximale
CMDh	Co-ordination group for mutual recognition and decentralised procedures – human

CMDv	Co-ordination group for mutual recognition and decentralised procedures – veterinary
COMP	Committee for orphan medicinal products
CPMP	Committee for proprietary medicinal products
CVMP	Committee for medicinal products for veterinary use
CYP 3A4	Cytochrome P450 3A4
DHPC	Direct healthcare professional communication
DSUR	Development safety update report
DUS	Drug utilisation study
ECG	Electrocardiogramme
eCTD	Electronic common technical document
EI	Effet indésirable
EMA	European medicines agency
EMEA	European medicines evaluation agency
EU PAS Register	EU electronic register of post-authorisation studies
EURD list	European union reference date list
Ex	Exemple
FDA	Food and drug administration
GVP	Good pharmacovigilance practices
HAS	Haute autorité de santé
hERG	Human ether-a-go-go related Gene
HMA	Head of medicines agencies
HMG	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl
HMPC	Committee on herbal medicinal products
IC	Intervalle de confiance
ICH	International conference of harmonisation
Incl.	Incluant

IPP	Inhibiteurs de pompe à protons
JOCE	Journal officiel des Communautés européennes
JOUE	Journal officiel de l'Union européenne
MR	Minimisation des risques
MRFG	Mutual recognition facilitation group
MRP	Mutual recognition procedure
NAP	National authorisation procedure
NeeS	Non-eCTD electronic submission
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odd ratio
PAES	Post-authorisation efficacy study
PASS	Post-authorisation safety study
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report
PDCO	Paediatric committee
PhVWP	Pharmacovigilance working party
PGR	Plan de gestion des risques
PRAC	Pharmacovigilance risk assessment committee
PSUR	Periodic safety update report
QPPV	Qualified person for pharmacovigilance
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RMP	Risk management plan
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
TSH	Thyroïd stimulating hormone
UE	Union européenne
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
vs	<i>Versus</i>

INTRODUCTION

Plusieurs crises sanitaires ont malheureusement rappelé une notion primordiale : les médicaments ont, certes, un rôle bénéfique auprès des patients mais ils peuvent également les exposer à des effets indésirables. La pharmacovigilance s'est alors imposée comme une évidence et son importance n'a fait que s'accroître depuis la fin du XXème siècle.

Par ailleurs, de par l'évolution des contextes économiques et sociaux, des interactions de plus en plus étroites se sont mises en place dans le secteur de la santé entre les États membres de l'Union européenne, en particulier, depuis le 1^{er} janvier 1995, date à laquelle l'Agence européenne du médicament a été créée.

En 2005, dans un souci de renforcement de la surveillance des médicaments à usage humain, la Commission européenne entreprend la révision du système européen de pharmacovigilance. La Directive 2010/84/UE et le Règlement (UE) n° 1235/2010 relatifs à la pharmacovigilance sont alors adoptés le 15 décembre 2010 par le Parlement européen et le Conseil des ministres et publiés au journal officiel de l'Union européenne. Cette nouvelle législation implique des changements significatifs et majeurs, notamment, pour les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les autorités compétentes de chaque État membre de l'Union européenne et implique davantage chaque acteur du système de pharmacovigilance, quel qu'il soit. Cette mise à jour a pour objectif de promouvoir et de sécuriser la santé publique en renforçant l'actuel système européen de pharmacovigilance associé à l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments, dans un but principal : l'harmonisation européenne.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament est en perpétuelle évolution et s'effectue au regard des nouvelles informations disponibles. Par conséquent, la nouvelle législation de pharmacovigilance intègre davantage cette notion en vue de prévenir les

conséquences néfastes des médicaments. La connaissance de nouvelles informations pouvant remettre en cause le caractère favorable de rapport bénéfice/risque induit une réévaluation systématique.

Ce travail a permis d'analyser l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments. Après l'octroi de leur autorisation de mise sur le marché, ce rapport permet la réévaluation systématique des bénéfices et des risques d'un médicament par les différents acteurs du système européen de pharmacovigilance conformément aux dispositions relatives à la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance.

Dans un premier temps, nous définirons le rapport bénéfice/risque d'un médicament à travers une description isolée de ses bénéfices et de ses risques. Dans un deuxième temps, nous décrirons les évolutions de la pharmacovigilance, du début de son développement à aujourd'hui. L'analyse portera principalement sur les modifications apportées par la nouvelle législation européenne et leurs objectifs, notamment dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments. Dans un troisième temps, nous prendrons un exemple concret dans le périmètre d'application de cette nouvelle législation européenne : l'arbitrage européen concernant la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la dompéridone.

PARTIE I : LE RAPPORT BENEFICE/RISQUE – DEFINITION

Lorsqu'un médicament obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM), il a été conclu que, dans les indications pour lesquelles il doit être administré, les bénéfices escomptés doivent être supérieurs aux risques attendus. En effet, le médicament est principalement caractérisé par le rapport qui existe entre le bénéfice pour le patient et/ou pour la santé publique et les effets indésirables pouvant survenir. De plus, il doit être utilisé dans des conditions parfaitement définies, prescrit à une personne précise, dans une situation pathologique particulière, à des doses, des posologies et pour des durées définies, en respectant les précautions d'emploi propres au médicament sans oublier les contre-indications liées au patient lui-même, lorsque celles-ci sont prévisibles.

Evaluer le rapport bénéfice/risque consiste en l'évaluation de deux dimensions : le bénéfice d'une part et le risque d'autre part liés à l'administration du médicament. La notion du rapport bénéfice/risque sera clarifiée à travers les définitions du bénéfice et du risque.

1 LE BENEFICE D'UN MEDICAMENT

La dimension du bénéfice est, dans un premier temps, mesurée en terme d'intérêt thérapeutique et donc, de santé publique (*ex* : l'effet antalgique lors de fortes douleurs sous paracétamol). Il y a d'autres types de bénéfices comme l'amélioration de la qualité de vie ou les aspects pharmacoéconomiques.

Pour l'évaluation des bénéfices, plusieurs aspects doivent être pris en considération (1) (2).

1.1 L'EPIDEMIOLOGIE ET L'HISTOIRE NATURELLE DE LA PATHOLOGIE A TRAITER

– **Quelles sont l'incidence et/ou la prévalence de la pathologie ?**

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'incidence d'une maladie comme le nombre de nouveaux cas d'une maladie constatés pendant une période déterminée et dans une population donnée (3).

Elle définit la prévalence comme le nombre de cas de maladie ou de malades dans une population déterminée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens.

La prévalence est un rapport qui s'exprime en nombre de cas pour 100 000 habitants. Elle peut se référer à un moment précis ou se calculer sur un laps de temps donné. Elle permet de définir la fréquence globale d'une maladie ou d'un accident (4).

– **Y a-t-il des populations cibles identifiées ?**

Les populations à haut risque sont des populations qui ont davantage de possibilité de contracter la maladie (*ex* : les toxicomanes, par leur exposition percutanée au sang par piqûre, sont davantage exposés au risque de contracter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH))

– **Une prise en charge rapide impacte-t-elle sur l'évolution de la pathologie ?**

– **Quelles sont les conséquences d'une absence d'intervention ?**

Ex 1 : Le syndrome Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique sévère et réfractaire à tout traitement. En France, il y a 4000 nouveaux cas d'épilepsie par an diagnostiqués chez les enfants, 30% de ces épilepsies sont résistantes aux antiépileptiques.

Parmi ces 30%, 1% sont considérées comme sévères et donc pouvant être considérées comme le syndrome de Lennox-Gastaut. L'incidence annuelle de mort subite est de 1 sur 500 chez les patients atteints de ce syndrome. Le felbamate est un antiépileptique qui réduit considérablement la mortalité et la morbidité chez ces patients. Le felbamate peut causer de fortes dyscrasies sanguines, incluant des anémies aplasiques. Cependant, étant donnée la sévérité de la maladie, il semble plus bénéfique d'administrer cette thérapie, plutôt que de laisser ces patients sans prise en charge. Il y aura donc une surveillance biologique à effectuer au cours du traitement pour conserver un rapport bénéfice/risque positif pour les patients.

1.2 LA FINALITE D'UN TRAITEMENT

- **Le traitement a-t-il pour but de prévenir une pathologie, de prévenir la récurrence d'une pathologie ou de la traiter?**

La prophylaxie d'une pathologie ou de sa récurrence se définit comme l'ensemble des moyens médicaux mis en œuvre pour empêcher son apparition, son aggravation ou son extension (5). A l'inverse, traiter la pathologie, c'est employer des méthodes (*ex* : radiothérapie, chimiothérapie, etc.) destinées à lutter contre une maladie déjà installée et tenter de la guérir (6).

- **Le traitement est-il à visée symptomatique ?**

Le traitement symptomatique vise à traiter le(s) symptôme(s) de la maladie : il n'a pas pour but final de guérir la maladie, contrairement à un traitement curatif.

– **Réduit-il la mortalité ou la morbidité des patients ?**

La morbidité est le nombre d'individus atteints par une maladie dans une population donnée et pendant une période déterminée (7). La mortalité se définit comme le rapport entre le nombre de décès et la population totale moyenne sur un même laps de temps déterminé (8).

– **Est-ce que le traitement est recommandé en première ou seconde intention ?**

Ex 1 : Le felbamate, comme cité ci-dessus, est un traitement permettant de prévenir la récurrence de nouvelles crises d'épilepsie, et il est indiqué en première intention pour traiter le syndrome de Lennox-Gastaut. Cependant, étant donné les risques encourus, il n'est pas indiqué chez les patients sujets d'une épilepsie commune, puisque des alternatives thérapeutiques avec un rapport bénéfice/risque plus favorable existent.

1.3 L'EXISTENCE D'ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES

– **S'il y a à disposition des alternatives thérapeutiques, y a-t-il des facteurs à considérer comme par exemple la tolérance, l'observance et la préférence du patient ?**

– **Peuvent-elles être comparées en termes d'efficacité ou d'efficience ?**

L'efficacité regroupe deux termes en anglais :

- *L'efficacy* est l'efficacité en situation artificielle et qui renvoie aux effets positifs d'un traitement dans des conditions optimales de mise en œuvre ;

- L'*effectiveness* est l'efficacité en situation naturelle et renvoie aux effets d'un traitement dans des conditions plus proches de la réalité (9).

La haute autorité de santé (HAS) introduit un autre terme : l'efficience. Elle définit l'efficience comme le rapport coût-efficacité, c'est à dire le rapport entre le bénéfice apporté par une action ou un produit de santé et les ressources qui sont nécessaires (10).

Ex 2 : Le vaccin de la polio est responsable de l'éradication de la polio dans la plupart des pays développés. La polio est associée à une mortalité et morbidité importantes. Le vaccin vivant atténué de la polio est plus efficace que le vaccin inactivé. Cependant, aux États-Unis d'Amérique, il y a eu plus de cas de polio induits par le vaccin vivant atténué que par le virus en lui-même. C'est donc pour cela que les recommandations ont été modifiées : au lieu de 3 doses de vaccin atténué, il faut 2 doses de ce vaccin suivies par 2 doses de vaccin inactivé. Ainsi, malgré l'existence d'alternatives thérapeutiques potentiellement moins efficaces que celle mise en œuvre en première intention, les recommandations initiales peuvent être amenées à être modifiées.

1.4 LA MISE EN EVIDENCE DES BENEFICES CLINIQUES

- **Comment l'efficacité clinique a-t-elle été prouvée ?**

Quel est le design de l'étude clinique ayant permis de démontrer l'efficacité du médicament expérimental ? Celle-ci a-t-elle été prouvée par rapport à un placebo et/ou par rapport à un médicament comparateur dit « de référence » ?

- **Si c'est un traitement préventif, combien de personnes doivent recevoir le traitement et pour combien de temps, afin de prévenir toute survenue de la pathologie ?**

- **Si c'est un traitement symptomatique, l'ensemble des symptômes sont-ils diminués ?**

Ex 3 : La schizophrénie est une maladie chronique avec une prévalence de 1%. 50% des schizophrènes souffrent de désagréments quotidiens et 10% se suicident. Le remoxipride, un agent antipsychotique faisant partie de la famille des benzamides, a été approuvé en Suède dans le traitement de la schizophrénie, au même titre que les neuroleptiques pouvant causer de graves effets indésirables (EIs). Durant les essais cliniques, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre le remoxipride et les neuroleptiques comme l'haloperidol, la thioridazine ou la chlorpromazine. Peu de temps après sa mise sur le marché, il en a été retiré à cause d'une incidence trop élevée et inattendue d'anémie aplasique. Cependant, le profil de tolérance du remoxipride est meilleur, avec un nombre de diminutions de concentration et de sédation moindre qu'avec l'haloperidol ou la chlorpromazine. C'est dans ce sens que l'on peut considérer que le remoxipride a sa place dans le traitement de la schizophrénie, avec une surveillance biologique pendant le traitement.

L'effet principal recherché d'un médicament est l'apport de bénéfices pour le patient et/ou la santé publique. Cependant, l'administration d'un médicament peut amener à des effets non souhaités : ce sont les effets indésirables, dont certains peuvent être sévères pour le patient. Parmi ceux-ci, certains seront attendus car identifiés avant la mise sur le marché et d'autres inattendus et qui apparaîtront lors de son administration à plus grande échelle.

2 LE RISQUE LIE A L'ADMINISTRATION D'UN MEDICAMENT

2.1 LA NOTION DE RISQUE

L'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) définit le risque comme une situation non souhaitée ayant des conséquences négatives résultant de la survenue d'un ou plusieurs événement(s) dont l'occurrence est incertaine (11).

La Directive 2004/27/CE (citée ci-après) définit le risque comme « tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament ; tout risque d'effets indésirables sur l'environnement ».

Il existe différents types de risque. Le risque peut être identifié ou potentiel, important ou non important (12).

- Un risque identifié est un événement indésirable pour lequel, il y a suffisamment de preuves pour le mettre en cause lors d'une association avec le médicament d'intérêt.

Ex: un événement indésirable dont l'imputabilité à un médicament a été démontrée durant les études précliniques et confirmée durant les études cliniques.

Les effets indésirables listés dans la section 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont considérés comme des risques identifiés.

- Un risque potentiel est un événement indésirable pour lequel, il y a une forte probabilité de survenue lors d'une rencontre patient-produit d'intérêt, mais cette survenue n'a pas été confirmée.

Ex: un effet indésirable mis en évidence durant les études toxicologiques, mais non confirmé lors d'études cliniques

Ex: un effet de classe, qui n'est pas mentionné dans le RCP mais auquel, on peut s'attendre, en se basant sur le mécanisme d'action de la molécule.

- Un risque important est un risque identifié ou potentiel qui peut avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque ou sur la santé publique.

Ce qui constitue un risque important dépend de plusieurs facteurs incluant : la gravité du risque et l'impact sur le patient et la santé publique. En règle générale, tout risque susceptible d'être inclus dans la partie contre-indications ou précautions d'emploi du RCP doit être considéré comme important.

Les risques sont gérés tout au long de la vie du médicament à travers les plans de gestion des risques (PGRs) rédigés par les titulaires d'AMM du médicament avant ou après l'octroi de l'AMM et selon le type de médicament. Ils sont évalués par les autorités compétentes nationales (*ex* : l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France) ou européenne – l'Agence européenne du médicament ou *European medicines agency* (EMA). Le PGR est un document qui décrit de façon détaillée le système de gestion des risques.

2.2 LES EFFETS INDESIRABLES

En 2001, le Parlement européen définissait un effet indésirable comme une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique (13).

Il convient de noter que, par souci de clarté, la définition de l'effet indésirable a été élargie dans le cadre de la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance et est dorénavant la suivante : une réaction nocive et non voulue à un médicament. Elle couvre ainsi les effets résultant d'utilisations non conformes au RCP, y compris notamment le mésusage et l'abus de médicaments, ainsi que les effets issus d'erreurs médicamenteuses (14).

Il ne faut pas confondre un effet indésirable avec un événement indésirable qui est une manifestation non recherchée qui survient chez un sujet/patient au cours d'un essai clinique, sans qu'il existe nécessairement un lien causal avec le traitement étudié.

Un effet indésirable est caractérisé par :

– **son incidence :**

Un effet indésirable peut être très fréquent ($> 10\%$), fréquent ($[1-10\%]$), peu fréquent ($[0.1-1\%]$), rare ($[0.01-0.1\%]$) ou très rare ($\leq 0.01\%$).

Ex 3: Deux ans après la mise sur le marché du remoxipride (antipsychotique), en Suède et au Royaume-Uni, 7 cas d'anémie aplasique ont été reportés. Il a été estimé à 50000 le nombre de patients traités par cette molécule, ce qui fait une incidence de 1 cas sur 6000, soit une incidence inférieure à 0.01%. Le risque de développer une anémie aplasique sous remoxipride est inférieur à 0.01%, donc la fréquence est très rare.

– **sa nature et sa prédictibilité:**

Il existe plusieurs types d'effet indésirables caractérisés par une incidence et une pharmacologie spécifiques.

Type d'effet	Incidence	Caractéristiques		Exemple
A = <i>Augmented</i> Effet dose-dépendant	Fréquent	Dû à l'activité pharmacologique de la molécule	Prédictible Faible mortalité	Ulcérations gastriques sous AINS
B = <i>Bizarre</i> Effet non dose-dépendant	Peu fréquent	Non dû à l'activité pharmacologique de la molécule	Non prédictible Mortalité importante	Photosensibilité au kétoprofène
C = <i>Chronic</i> Effet dose et temps-dépendant	Peu fréquent	Dû à l'accumulation de dose	Quelques temps après l'administration de la molécule	Pharmacodépendance aux BZD
D = <i>Delayed</i> Effet temps-dépendant	Peu fréquent	Souvent dépendant de la dose	Non prédictible	Effet tératogène de la thalidomide
E = <i>End of use</i> Syndrome de sevrage	Peu fréquent	Peu de temps après l'arrêt de l'administration	Non prédictible	Effet rebond des bêtabloquants
F = <i>Failure</i> Echec	Fréquent	Dépendant de la dose	Souvent dû à une interaction médicamenteuse Prédictible	Echec d'une contraception orale sous rifampicine

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
BZD : Benzodiazépines

Tableau 1 – Nature et prédictibilité des effets indésirables (15) (16)

– **le mécanisme de survenue :**

Comme décrit partiellement dans le tableau 1, il existe plusieurs mécanismes de survenue d'effet(s) indésirable(s).

- Pharmacocinétique

Les perturbations aboutissent à un effet toxique du médicament lorsqu'il y a exagération de l'effet thérapeutique par modification des concentrations du médicament au niveau de leur site d'action (*ex* : hémorragie sous anti vitamine K) ou par toxicité des métabolites au niveau de certains organes cibles (*ex* : ototoxicité des aminosides).

- Pharmacodynamique

La réaction peut être liée à l'effet pharmacodynamique principal (*ex* : hypoglycémie sous insuline) ou secondaire (*ex* : activité anticholinergique des antihistaminiques).

- Pharmaceutique

L'administration de médicaments périmés ou altérés peut induire une inefficacité ou une toxicité (*ex* : toxicité des tétracyclines périmées). Aussi, une modification des paramètres de libération du médicament peut être à l'origine de l'effet indésirable (*ex* : toxicité œsophagienne des comprimés de chlorure de potassium).

- Immunoallergique

La réaction immunoallergique nécessite une sensibilisation de plusieurs jours ou une prise répétée de la molécule. La ré-administration du médicament entraîne une récurrence souvent plus grave. Cette réaction est indépendante de la dose et de l'effet pharmacodynamique. L'effet disparaît à l'arrêt du traitement (*ex* : l'halothane utilisé en tant qu'agent anesthésique volatil peut induire la production d'anticorps spécifiques responsables de phénomènes immunoallergiques).

- Non immunoallergique

Les réactions non immunoallergiques sont, soit des réactions d'hypersensibilité non allergiques ressemblant à des réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité mais ne relevant pas d'un mécanisme immunologique (*ex* : intolérance à l'aspirine conduisant à une bronchoconstriction), soit des réactions idiosyncrasiques qui sont des dispositions particulières de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance (*ex* : hypertension oculaire sous corticoïdes (transmission autosomique récessive)). Ces dernières ont un mécanisme de survenue qui reste indéterminé.

- **son degré de gravité.**

- Effet indésirable grave : une réaction est grave si elle est à l'origine
 - d'un décès,
 - d'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'effet,
 - d'une hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation,
 - de séquelles ou d'incapacité notable et durable,
 - d'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale en cas d'administration à une femme enceinte.
- Effet indésirable sévère : Effet indésirable nécessitant des soins supplémentaires en plus de l'arrêt du médicament.
- Effet indésirable modéré, banal : effet indésirable ni sévère, ni grave (16).

Maintenant que les notions de bénéfices et de risques d'un médicament ont été étudiées, son rapport bénéfice/risque pourra être décrit.

3 LE RAPPORT BENEFICE/RISQUE D'UN MEDICAMENT

Le rapport bénéfice/risque se définit comme l'évaluation des effets thérapeutiques du médicament par rapport aux risques relatifs à la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament (12).

La Directive 2004/27/CE définit le rapport bénéfice/risque comme « l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque tel que défini au point 28) ». La définition du risque au point 28) est la suivante : « tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament ; tout risque d'effets indésirables sur l'environnement » (17).

Le rapport bénéfice/risque est un critère qui n'est pas figé, puisque de nouvelles informations d'efficacité et de sécurité émergent après l'AMM du médicament. Le rapport bénéfice/risque doit être continuellement évalué afin de vérifier que les bénéfices sont toujours supérieurs aux risques (18).

Lors de la demande d'AMM auprès des autorités compétentes, si celles-ci estiment que les risques encourus par le patient sont supérieurs aux bénéfices apportés par le médicament, c'est-à-dire que la balance bénéfice/risque est négative (cf. figure 1), l'AMM n'est pas octroyée. Si au contraire, le caractère positif du rapport bénéfice/risque a été démontré, l'AMM peut alors être octroyée par les autorités compétentes.

Après l'octroi de l'AMM, celle-ci peut être modifiée, suspendue ou retirée. Il faudra alors pratiquer des investigations supplémentaires pour démontrer que le rapport est favorable (cf. figure 1). Cependant, il existe d'autres raisons pour lesquelles l'AMM peut être suspendue ou retirée : si la spécialité n'a plus la composition qualitative et quantitative déclarée ou s'il apparaît que les renseignements fournis ne sont plus ceux figurant dans le

dossier d'AMM, par exemple. Si au contraire, le caractère positif du rapport bénéfice/risque a été démontré (cf. figure 1), l'AMM peut alors être maintenue.



Figure 1 – Représentation graphique du rapport bénéfice/risque des médicaments

L'appréciation du rapport bénéfice/risque doit tenir compte de la gravité et du pronostic de la maladie à traiter vis-à-vis de la toxicité propre du médicament. Le rapport doit être d'autant plus élevé que la maladie est bénigne. La société accepte que les médicaments destinés à prendre en charge une maladie grave voire mortelle soient plus dangereux que ceux destinés à soigner une maladie bénigne. La notion de « prise de risque » n'est pas analysée de la même façon.

Ex: La société accepte que les anticancéreux entraînent une alopécie, de fortes nausées ou même des cancers secondaires puisque sans prise en charge, le pronostic vital du patient est engagé. *A contrario*, il est nettement moins acceptable qu'un décontractant musculaire

(ex : tétrazépan) entraîne des réactions cutanées graves voire mortelles comme le syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson.

Conclusion

Les médicaments, élaborés dans le but d'apporter des bénéfices, ne sont jamais dénués d'effets indésirables, le risque zéro n'existe pas. L'évaluation du rapport bénéfice/risque est basée sur des avis d'experts. Le but de l'interprétation des bénéfices et des risques est de déterminer si le rapport est favorable ou non au traitement. Le raisonnement et les éléments d'interprétation sont fonction de la gravité relative des effets indésirables par rapport à la maladie et/ou à la nature du bénéfice apporté. N'oublions pas que les essais cliniques ne reflètent pas l'utilisation en temps réel et que seule l'utilisation « courante » du médicament permet d'apprécier réellement le rapport bénéfice/risque.

Après avoir analysé la notion de rapport bénéfice/risque d'un médicament, le reste de ce travail consistera à étudier la place que prend son évaluation dans la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance.

PARTIE II : L'IMPACT DE LA NOUVELLE LEGISLATION EUROPEENNE CONCERNANT LA PHARMACOVIGILANCE SUR L'EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DES MEDICAMENTS

L'implémentation de la nouvelle réglementation concernant la pharmacovigilance par les différents acteurs du système européen de pharmacovigilance a été à l'origine de nombreuses mises à jour des dispositions relatives « au cycle de vie » des médicaments. Elle a été marquée par une volonté d'accroître l'évaluation du rapport bénéfice/risque et concerne notamment les études post autorisation, les rapports périodiques de sécurité et les procédures d'arbitrage européen.

Dans cette partie, nous allons dans un premier temps décrire la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance qui a amené les lignes directrices européennes et internationales à être révisées. Puis dans un deuxième temps, nous décrirons les impacts de cette dernière sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments.

1 LA NOUVELLE LEGISLATION EUROPEENNE CONCERNANT LA PHARMACOVIGILANCE

1.1 LE CONTEXTE : POURQUOI EST-ELLE NECESSAIRE?

Comme nous l'avons vu, toute administration de médicament comporte des risques et peut entraîner des effets indésirables parfois graves, voire mortels. En effet, 5% des hospitalisations sont causées par un effet indésirable. De plus, les effets indésirables sont la 5^{ème} cause de décès, et on estime à 197 000 le nombre de décès total en Europe (19). C'est pour cela que développer de nouvelles règles dans le but d'améliorer la prévention et l'impact de ces effets indésirables est essentiel.

Plusieurs crises sanitaires ont marqué l'histoire du médicament. Malheureusement, ce n'est souvent qu'à la suite de tels épisodes que des décisions d'amélioration sont prises afin d'éviter tout autre accident.

1.1.1 Les crises sanitaires par dates clés

1.1.1.1 1961 : La thalidomide

La pharmacovigilance s'est développée suite à l'affaire de la thalidomide prescrite depuis 1956 pour réduire les nausées et les vomissements chez les femmes enceintes. C'est en 1961 que deux médecins, australien et allemand, ont donné l'alerte sur un lien possible entre l'augmentation de l'incidence de phocomélie et la consommation de thalidomide durant la grossesse. En effet, 5000 à 10000 nouveau-nés ont présenté une phocomélie, jusqu'alors très rare. Aujourd'hui, indiquée dans le myélome multiple, elle fait l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance (20). L'application du Programme de Prévention des Grossesses est devenue obligatoire pour tous les professionnels de santé et pour tous les patients traités. Il inclut notamment l'obligation d'effectuer des tests de grossesse avant, pendant et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement dont les dates de réalisation et les résultats doivent être rapportés systématiquement dans un carnet-patient (21).

1.1.1.2 1977 : Le diéthylstilbestrol

Le diéthylstilbestrol, découvert en 1938 et autorisé sous le nom de spécialité Distilbène® (en France), est la première hormone artificielle mise sur le marché en 1941 aux États-Unis d'Amérique et dans les années 1950 en France. Elle est prescrite pour prévenir les fausses-couches et est utilisée massivement chez les femmes enceintes. En 1971, deux médecins américains mettent en évidence le rôle de cette hormone dans l'apparition d'adénocarcinome vaginal à cellules claires, chez 7 jeunes filles exposées *in utero* au diéthylstilbestrol. Cette même année, il sera alors contre-indiqué chez les femmes enceintes aux États-Unis d'Amérique, alors qu'en France, il ne le sera qu'en 1977. On

estime à plusieurs millions le nombre de femmes, de filles et de petits-enfants qui ont été exposés au diéthylstilbestrol de 1941 à 1977 (22) (23).

1.1.1.3 2001 : La cérivastatine

La cérivastatine, inhibiteur de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl Co-A (HMG Co-A) réductase était indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (types IIa et IIb). Le 8 août 2001, elle a été retirée du marché mondial (excepté au Japon) après la notification de 59 cas de rhabdomyolyses fatales en août 2001. Quarante-vingt-dix-neuf cas ont ensuite été notifiés en octobre 2001. La survenue d'un tel effet indésirable fatal était évidemment incompatible avec le bénéfice potentiel d'un médicament hypocholestérolémiant (6 millions de patients traités dans le monde) (24).

1.1.1.4 2004 : Le rofécoxib

Cet AINS de la famille des coxibs a obtenu une AMM en 1999 en France et aux États-Unis d'Amérique et était indiqué dans le soulagement symptomatique de l'arthrose. Il était alors connu pour avoir une tolérance gastrique bien supérieure aux AINS déjà autorisés (25) (26). Cependant, il augmentait considérablement les risques d'accident cardiovasculaire. Une estimation américaine a fait état d'environ 30 000 infarctus et morts subites imputables aux États-Unis d'Amérique au rofécoxib, sans compter les accidents vasculaires cérébraux. Le 30 septembre 2004, la firme Merck annonçait l'arrêt mondial de la commercialisation du rofécoxib (Vioxx®).

1.1.1.5 2009 : Le benfluorex

En 2009, l'affaire du Médiator® (benfluorex) a suscité une révision des systèmes de pharmacovigilance non seulement en France mais également dans l'Union européenne. Cet

antidiabétique de la famille des amphétamines était indiqué comme adjuvant du régime adapté chez les patients en surcharge pondérale atteints de diabète de type 2 depuis 1976. Il est accusé d'avoir causé entre 300 et 2000 décès par complications d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathie principalement en 33 ans de commercialisation (27). Fin 2009, les AMMs des médicaments contenant du benfluorex ont été suspendues dans l'ensemble de l'Union européenne. L'instruction de cette « affaire » a mis en lumière le nombre important de dysfonctionnements concernant à la fois les autorités sanitaires mais également les prescripteurs, les dispensateurs et les patients. En effet, ce cas est spécifique parce-ce que ce médicament était largement utilisé en dehors des indications thérapeutiques autorisées.

1.1.2 Le système européen de pharmacovigilance en quelques dates

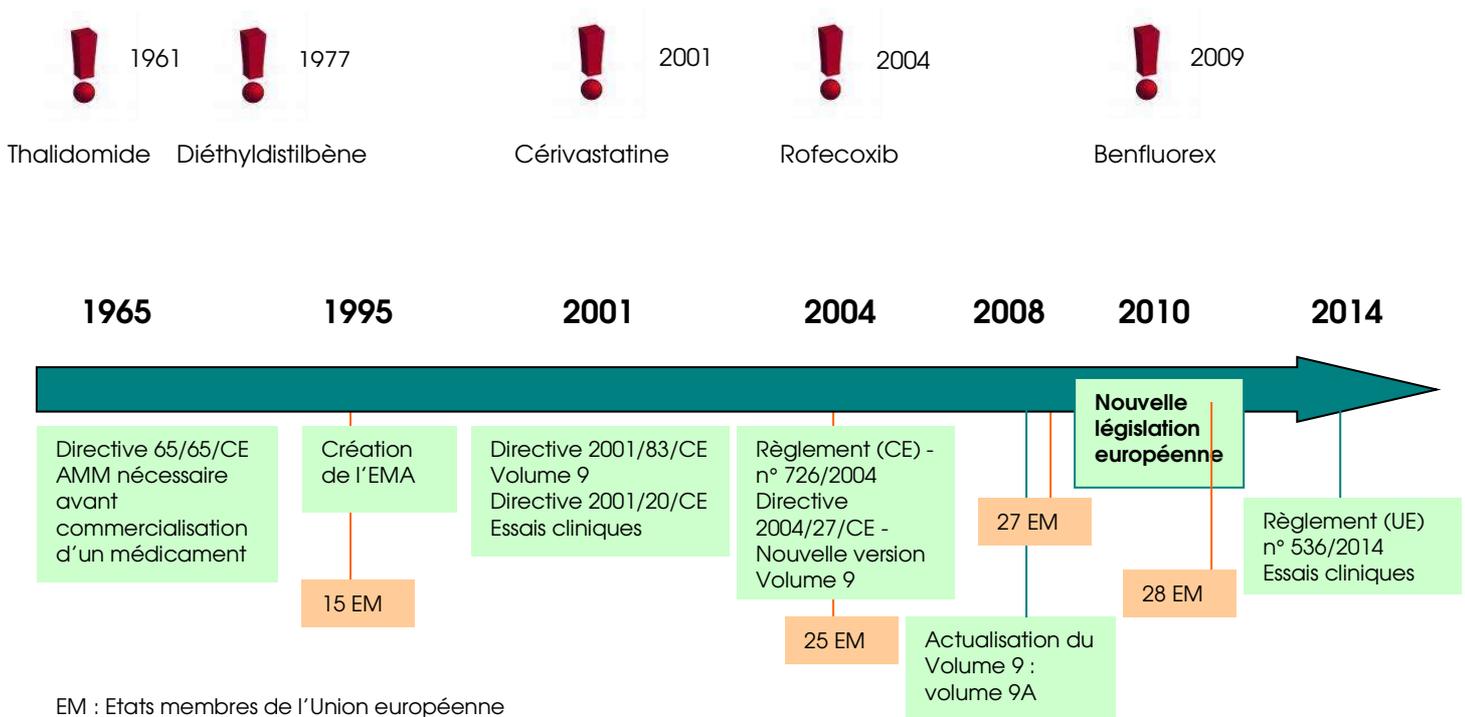


Figure 2 – Le système européen de pharmacovigilance de 1965 à aujourd'hui

La pharmacovigilance est réellement entrée en vigueur à la suite du scandale de la thalidomide. C'est alors qu'ont été créés, en 1982, les premiers centres nationaux de pharmacovigilance et les notifications spontanées des effets indésirables se sont développées (28).

L'affaire du Distilbène® révélée en 1977 en France a mis l'accent sur la toxicologie animale qui a montré ses limites. Ces deux scandales sanitaires feront évoluer le développement pré-clinique et clinique des molécules avant leur autorisation (29).

Le 1^{er} janvier 1995, la création de l'agence européenne des médicaments ou EMEA (*European medicines evaluation agency*), devenue ensuite EMA, est l'une des étapes les plus importantes dans l'évolution du système européen de pharmacovigilance (30). La création de l'EMA relève du Règlement (CE) n° 726/2004 (publié au Journal officiel de l'Union européenne (JOUE) le 30 avril 2004, n° L 136) 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 (EMA).

L'EMA est un organe décentralisé de l'Union européenne dont le siège est à Londres. Sa principale mission est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation de la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire (31).

En 2001, la Directive 2001/83/CE (publiée au Journal officiel des Communautés européennes (JOCE) le 28 novembre 2001, n° L 311) du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 crée un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain qui réunit toutes les directives et règlements précédemment adoptés. Elle introduit le volume 9 de la réglementation des médicaments dans la Communauté européenne qui

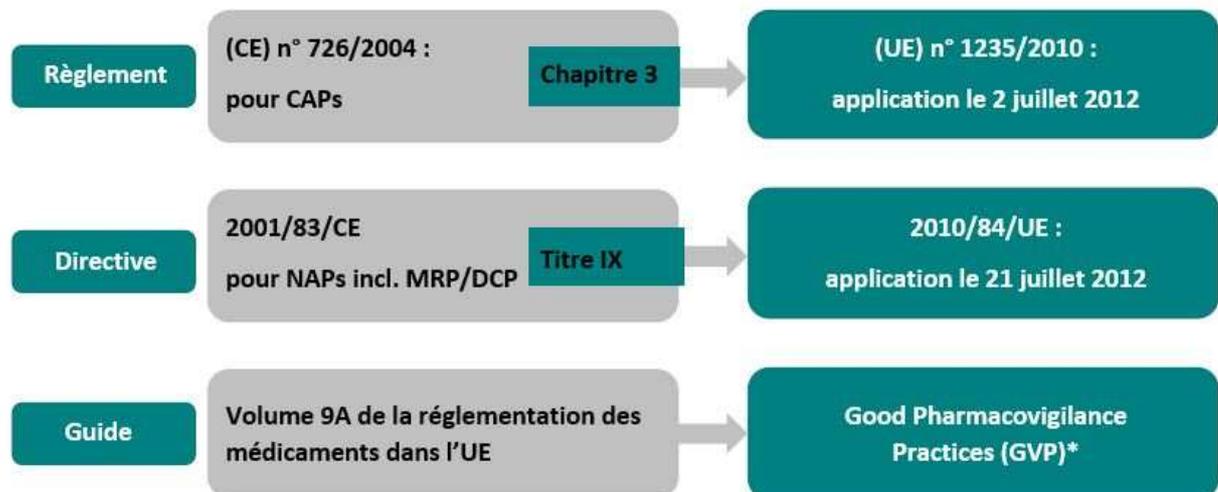
contient les lignes directrices des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance.

En 2004, les dispositions contenues dans la Directive 2004/27/CE (publiée au JOUE le 30 avril 2004, n° L 136) du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain concernent, entre autres, l'accès aux données des agences du médicament, la réévaluation de l'AMM après 5 ans de commercialisation et les retraits dus à la tolérance du médicament (32). Les différents articles modifiés par cette directive sont également repris dans le Règlement (CE) n°726/2004 (précédemment cité). Une nouvelle version du volume 9 est alors publiée.

C'est en décembre 2010 que le système européen de pharmacovigilance connaîtra ses plus importantes modifications : la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance verra le jour.

1.2 LE CADRE REGLEMENTAIRE

A la suite de ces nombreux épisodes qui ont marqué l'opinion publique française et européenne et dans un souci de renforcer le système de pharmacovigilance européen, la Commission européenne a déposé une proposition de règlement et de directive concernant la pharmacovigilance en décembre 2008. Ces textes, votés par le Parlement européen le 22 septembre 2010, ont été examinés par le Conseil des ministres le 6 décembre 2010, puis publiés au JOUE.



* Le Volume 9A reste la référence jusqu'à la fin de la période de transition ou jusqu'à ce que les GVPs soient publiés

CAP : médicament autorisé selon la procédure centralisée
 NAP : médicament autorisé selon la procédure nationale
 Incl. : incluant
 MRP : médicament autorisé selon la procédure de reconnaissance mutuelle
 DCP : médicament autorisé selon la procédure décentralisée
 UE : Union européenne

Figure 3 – Principales modifications réglementaires dans la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance (33)

La nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance est composée d'une Directive 2010/84/UE et d'un Règlement n° 1235/2010 (cf. figure 3). Elle est entrée en vigueur en juillet 2012 et a été implémentée par tous les États membres de l'Union européenne.

Le Règlement (UE) n° 1235/2010 (publié au JOUE le 31 décembre 2010, n° L 348) du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifie, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le Règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (EMA), et le Règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante. Ce règlement s'applique essentiellement aux médicaments relevant de la procédure centralisée.

La Directive 2010/84/UE (publiée au JOUE le 31 décembre 2010, n° L 348) du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifie, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif au médicament à usage humain. Elle définit des règles harmonisées concernant la pharmacovigilance applicables aux médicaments à usage humain autorisés à être commercialisés sur le marché selon les procédures nationale, décentralisée et de reconnaissance mutuelle.

Afin de faciliter la mise en place de la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance, la Commission européenne a publié le 20 juin 2012 (JOUE, n° L 159) un règlement complémentaire, le Règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil fournissant des aspects pratiques tels que les nouveaux formats des PSURs (*periodic safety update reports*) ou des PASSs (*post-authorisation safety studies*).

Les lignes directrices de la pharmacovigilance relevant de la Directive 2010/84/UE et du Règlement (UE) n° 1235/2010 (précédemment cités) sont décrites dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) ou *good pharmacovigilance practices* (GVP) qui remplacent le Volume 9A de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne. Le Volume 9A résultait directement de la mise en œuvre de l'article 106 de la Directive 2001/83/CE et de l'article 26 du Règlement n° 726/2004 (précédemment cités) et a été rédigé par la Commission européenne, en collaboration avec l'EMA, les États membres et les parties concernées, puis publié en septembre 2008.

Les GVPs ont pour but de faciliter les activités de pharmacovigilance et doivent être appliquées par les titulaires d'AMM, l'EMA et les autorités compétentes de chaque État membre. Elles sont décrites à travers plusieurs modules. Au 31 décembre 2014, 13 modules ont été finalisés et sont rentrés en vigueur dès leur publication sur le site internet de l'EMA (cf. tableau 2) ; 3 modules sont en cours de finalisation (cf. tableau 3) (34).

Module	Titre
Module I	Pharmacovigilance systems and their quality systems
Module II	Pharmacovigilance system master file
Module III	Pharmacovigilance inspections
Module IV	Pharmacovigilance audits
Module V	Risk management systems
Module VI	Management and reporting of adverse reactions to medicinal products
Module VII	Periodic safety update report
Module VIII	Post-authorisation safety studies
Module VIII addendum I	Member States' requirements for transmission of information on non-interventional post-authorisation safety studies
Module IX	Signal management
Module X	Additional monitoring
Module XV	Safety communication
Module XVI	Risk minimisation measures - Selection of tools and effectiveness indicators

Tableau 2 – Modules des GVPs finalisés au 31 décembre 2014 (34)

Module	Titre	Date prévue de finalisation
Module XI	Public participation in pharmacovigilance	1 ^{er} /2 ^{ème} trimestre 2015
Module XII	Continuous pharmacovigilance, ongoing benefit-risk evaluation, regulatory action and planning of public communication	1 ^{er} /2 ^{ème} trimestre 2015
Module XIV	International cooperation	1 ^{er} /2 ^{ème} trimestre 2015

Tableau 3 – Modules des GVPs en cours de finalisation au 31 décembre 2014 (34)

A noter que le Volume 9A reste d'application tant qu'il n'y a pas de module GVP disponible.

Le module XIII sur la gestion des incidents n'est plus en cours de finalisation. Tous les sujets destinés, à l'origine, à être couverts dans ce module sont maintenant inclus dans le module XII. Ce dernier est d'ailleurs relatif, notamment, à l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque et apportera des informations complémentaires à ce travail.

Par la suite, ce sont les modules VII et VIII se rapportant respectivement aux rapports périodiques actualisés de sécurité ou *periodic safety update reports* (PSURs) et aux études de sécurité post-autorisation ou *post authorisation safety studies* (PASSs) qui seront les plus largement étudiés.

Le module VII décrit principalement les objectifs, le format et le contenu des PSURs en prenant également en compte les recommandations internationales établies dans les lignes directrices internationales, nommées *guidelines ICH (international conference of harmonisation)* : l'ICH-E2C (R2). Rappelons que les lignes directrices internationales

permettent une harmonisation tripartite des documents nécessaires à l'enregistrement d'un médicament en Europe, aux États-Unis d'Amérique et au Japon.

Le module VIII décrit notamment les objectifs d'une PASS, ainsi que les modalités de sa mise en place.

Il convient de souligner qu'en octobre 2012, cette nouvelle législation a été de nouveau mise à jour suite au retrait médiatisé du Médiator[®] (benfluorex). Ces mises à jour ont pour principaux objectifs de renforcer la protection des patients en permettant la notification et l'évaluation rapide des problématiques de sécurité (35). Les textes qui en découlent sont le Règlement (UE) n° 1027/2012 (publié au JOUE le 14 novembre 2012, n° L 316) du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant le Règlement (CE) n° 726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance et la Directive 2012/26/UE (publiée au JOUE le 27 octobre 2012, n° L 299) du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant la Directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance. Ils ont été respectivement applicables le 5 juin 2013 et le 28 octobre 2013 dans l'ensemble de l'Union européenne.

1.3 LES PRINCIPAUX OBJECTIFS ET LES PRINCIPALES EVOLUTIONS

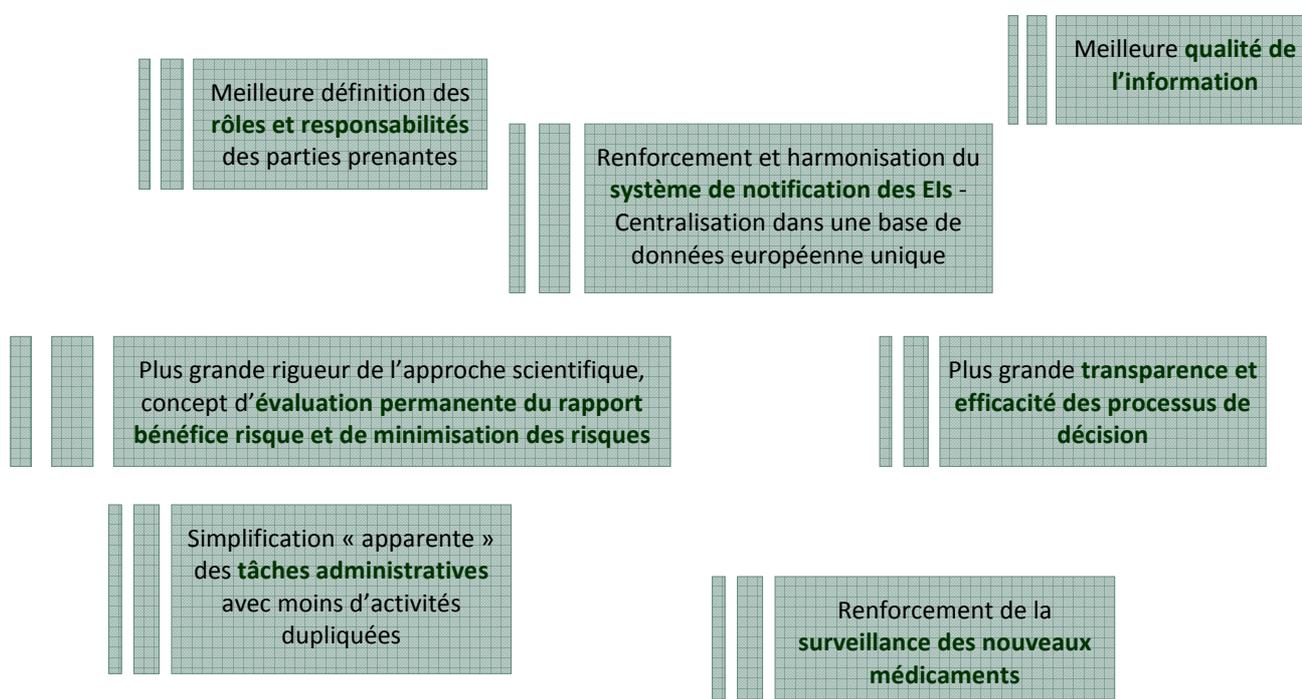


Figure 4 – Les changements du système européen de pharmacovigilance depuis la mise en place de la nouvelle législation européenne (36)

La nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance a pour but de promouvoir et de protéger la santé publique en renforçant le système européen de pharmacovigilance. Pour cela, la surveillance et l'évaluation de la tolérance des médicaments et de leur balance bénéfique/risque ont été améliorées (36).

On peut considérer que la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance a trois objectifs principaux :

- Renforcer la réglementation des médicaments autorisés. Des rôles clairs et des responsabilités précises doivent être établis pour chaque partie impliquée dans cette législation : les titulaires de l'AMM, les autorités compétentes de chaque État membre, l'EMA mais aussi les professionnels de santé et les patients. Aussi, il faut

assurer une prise de décisions rapide et efficace et ainsi, réduire au maximum les coûts.

- Améliorer l'efficacité des titulaires d'AMM par la réduction du travail redondant : une gestion des risques proactive est donc essentielle, afin de minimiser au maximum les risques liés à l'administration d'un médicament. Il est aussi très important de prendre en considération et de solliciter les patients, ainsi que les professionnels de santé à la notification spontanée des effets indésirables d'un ou plusieurs médicaments (37).
- Augmenter la transparence et la communication : pour se faire, les autorités compétentes comme par exemple l'EMA et l'ANSM, rapportent et rendent publiques leurs activités via leur site internet, et ainsi, assurent une communication importante auprès du public (38).

2 L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DANS LA NOUVELLE LEGISLATION EUROPÉENNE CONCERNANT LA PHARMACOVIGILANCE

La Directive 2004/27/CE définit le rapport bénéfice/risque (point 28 bis) comme « l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque tel que défini au point 28) (précédemment cité) » (17). Cette définition n'a pas été modifiée par la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance.

Cependant, l'évaluation du rapport bénéfice/risque a, elle, été largement revue. En effet, elle se fait principalement à travers l'élaboration des PSURs dont le format a été mis à jour pour une évaluation plus approfondie du rapport bénéfice/risque du médicament, avec la prise en compte de toutes les informations disponibles sur le médicament depuis l'octroi de son AMM. En effet, l'ancien format se contentait d'une description détaillée des cas d'effets indésirables puis d'une analyse générale de la sécurité du médicament, sur une période de temps bien définie.

Le PSUR est évalué par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance ou *pharmacovigilance risk assessment committee* (PRAC), nouveau comité scientifique créé au sein de l'EMA en juillet 2012. Il remplace le groupe de travail de pharmacovigilance ou *pharmacovigilance working party* (PhVWP) mis en place lors de la création de l'EMEA le 1^{er} janvier 1995.

Les risques et les bénéfices peuvent être également amenés à être évalués respectivement durant la réalisation d'étude post autorisation de sécurité ou d'efficacité. La Directive

2010/84/UE (précédemment citée) apporte des précisions sur le contexte de leur réalisation et leur évaluation.

Enfin, les procédures d'arbitrage européen, leur mise en place et leur déroulement ont été largement détaillés via cette nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance en vue d'une évaluation approfondie des risques des médicaments, qui sont alors comparés à leurs bénéfices.

Le rôle du PRAC ainsi que les nombreuses mises à jour apportées par la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance impactant l'évaluation du rapport bénéfice/risque seront détaillés par la suite.

2.1 UN NOUVEAU COMITE: LE PRAC, COMITE POUR L'EVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE

2.1.1 Description

Le PRAC est le nouveau comité au sein de l'EMA responsable de l'évaluation et du suivi de la sécurité des médicaments à usage humain. Il a été mis en place en juillet 2012, et ses membres se sont réunis pour la première fois en septembre 2012. Son siège est basé à Londres (39).

Il est composé d'un président et d'un vice-président nommés par les membres, d'un représentant et d'un suppléant de l'autorité compétente de chaque État membre de l'Union européenne ainsi que de celle de l'Islande et de la Norvège, de 6 experts indépendants nommés par la Commission européenne, d'un représentant et d'un suppléant des professionnels de santé ainsi que des associations de patients (40).

Ses missions sont complètes, variées et seront détaillées dans la partie ci-dessous.

2.1.2 Activités et responsabilités du PRAC

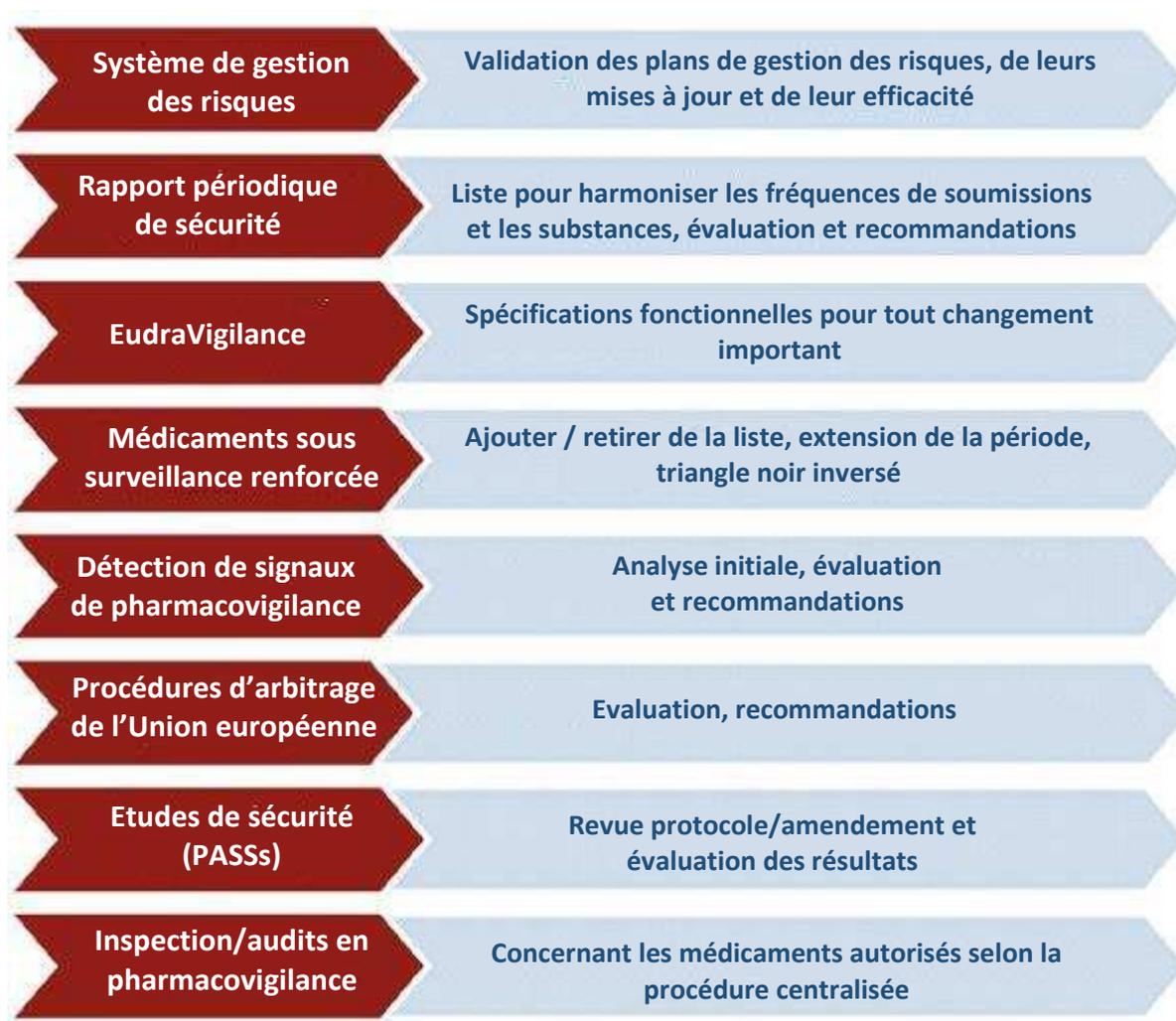


Figure 5 – Activités et responsabilités du PRAC (41)

Le PRAC est chargé d'évaluer tous les aspects de la gestion des risques des médicaments à usage humain. Cela inclut la détection, l'évaluation, la minimisation et la communication relative aux risques des médicaments à usage humain, tout en prenant en compte l'effet thérapeutique du médicament. Il est également responsable de la conception et de l'évaluation des PASSs (cf. Section 2.2.1.2).

La responsabilité principale du PRAC est d'élaborer des recommandations sur toute question relative à la pharmacovigilance liée à un médicament et sur les systèmes de gestion des risques, y compris le suivi de l'efficacité du médicament.

Le PRAC fournit généralement ses recommandations au comité des médicaments à usage humain ou *committee for medicinal products for human use* (CHMP), ou au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain ou *coordination group for mutual recognition and decentralised procedures – human* (CMDh) en fonction des procédures d'enregistrement du médicament, à l'EMA, au Conseil d'administration et/ou à la Commission européenne.

Le rôle de chaque comité et leur interaction seront détaillés dans la prochaine partie.

2.1.3 Interactions entre le PRAC, le CMDh et le CHMP

2.1.3.1 Le comité des médicaments à usage humain (CHMP)

Le CHMP est le comité de l'EMA qui est responsable de la préparation des avis sur les questions concernant les médicaments à usage humain. Il a été mis en place conformément au Règlement (CE) n° 726/2004 (précédemment cité) et remplace le comité des spécialités pharmaceutiques ou *committee for proprietary medicinal products* (CPMP). Il se compose d'un président, d'un représentant et d'un suppléant de l'autorité compétente de chaque État membre de l'Union européenne ainsi que de celle de l'Islande et de la Norvège, et jusqu'à 5 membres cooptés (experts ad hoc sur un sujet particulier) (42).

Le CHMP assure la protection des patients lorsque surviennent notamment des problèmes de sécurité relatifs à un ou plusieurs médicament(s) autorisé(s) selon la procédure centralisée. Leur évaluation est basée sur des critères scientifiques et elle permet de déterminer si un médicament est concerné par un problème de qualité, de sécurité ou de

qualité (en accord avec la Directive 2001/83/CE (précédemment citée)). Ce processus permet de s'assurer que les médicaments, une fois autorisés, ont toujours une balance bénéfice/risque positive.

Il convient de noter que s'ajoutent au PRAC et au CHMP 5 autres comités scientifiques au sein de l'EMA tels que le comité des médicaments à usage vétérinaire ou *committee for medicinal products for veterinary use* (CVMP), le comité des médicaments orphelins ou *committee for orphan medicinal products* (COMP), le comité des médicaments à base de plantes ou *committee on herbal medicinal products* (HMPC), le comité pédiatrique ou *paediatric committee* (PDCO) et le comité des thérapies innovantes ou *committee for advanced therapies* (CAT) (43). Seuls le PRAC et le CHMP seront abordés par la suite.

2.1.3.2 Le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (CMDh)

Le CMDh a été créé en novembre 2005 au sein des chefs des Agences nationales européennes du médicament ou *head of medicines agencies* (HMA). Il remplace le groupe informel des procédures de reconnaissance mutuelle ou *mutual recognition facilitation group* (MRFG), créé en 1995 pour coordonner et faciliter les opérations relatives à la procédure de reconnaissance mutuelle. Il est composé d'un représentant de l'autorité compétente de chaque État membre de l'Union européenne.

Le CMDh a été mis en place par la Directive 2004/27/CE (précédemment citée) pour l'examen de toute question relative à l'AMM d'un médicament dans deux États membres ou plus, conformément à la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée. Les missions du CMDh ont été considérablement élargies en 2012 par la Directive 2010/84/UE (précédemment citée), modifiant la Directive 2001/83/CE (précédemment citée) en ce qui concerne la pharmacovigilance (44).

Il convient de noter que s'ajoutent au CMDh un autre comité scientifique au sein de la HMA tel que le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure centralisée – médicaments à usage vétérinaire ou *coordination group for mutual recognition and decentralised procedures – veterinary* (CMDv) (44). Seul le CMDh sera abordé par la suite.

2.1.3.3 Cheminement des recommandations du PRAC

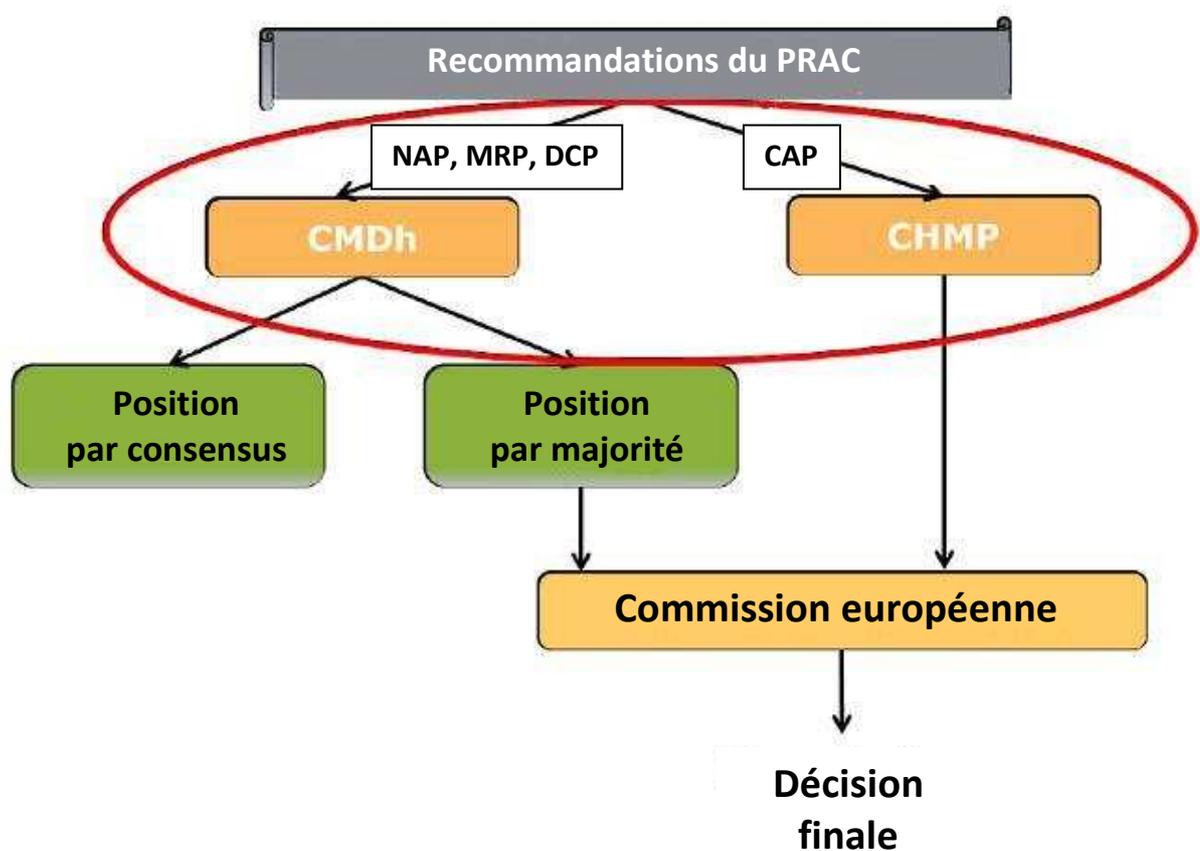


Figure 6 – Interactions entre le PRAC, le CMDh et la CHMP (45)

Les recommandations émises par le PRAC sont envoyées au CHMP lorsqu'elles concernent au moins un médicament autorisé selon la procédure centralisée (CAP) (cf.

figure 6). Ensuite, après avoir reçu l'avis du CHMP, la Commission européenne prend la décision finale.

Lorsque ces recommandations ne concernent pas un médicament autorisé selon la procédure centralisée mais qu'elles sont émises pour un médicament autorisé selon la procédure nationale (NAP), la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) ou la procédure décentralisée (DCP), elles seront considérées par le CMDh. Si les membres du CMDh s'accordent par consensus, une décision de la Commission européenne n'est pas nécessaire et les États membres peuvent alors implémenter les recommandations du CMDh. Cependant, s'ils ne s'accordent pas unanimement, la position du CMDh est relayée jusqu'à la Commission européenne afin que cette dernière prenne la décision finale. Lorsque les recommandations du CMDh ou du CHMP diffèrent de celles du PRAC, le CMDh ou le CHMP doivent fournir des explications scientifiques en plus des recommandations à la Commission européenne.

Le schéma décrit dans la figure 6 s'applique également dans le cadre de la surveillance des PASSs, de l'évaluation des PSURs, et des procédures d'arbitrage européen. Les figures 7 et 8 détaillent les interactions engageant l'ensemble des acteurs concernés dans les trois situations citées précédemment et ce, en fonction de la procédure d'autorisation concernée. Les sections 2.2.1.2.2, 2.2.2.3 et 2.2.3 apporteront une description complémentaire et complète à ces figures.

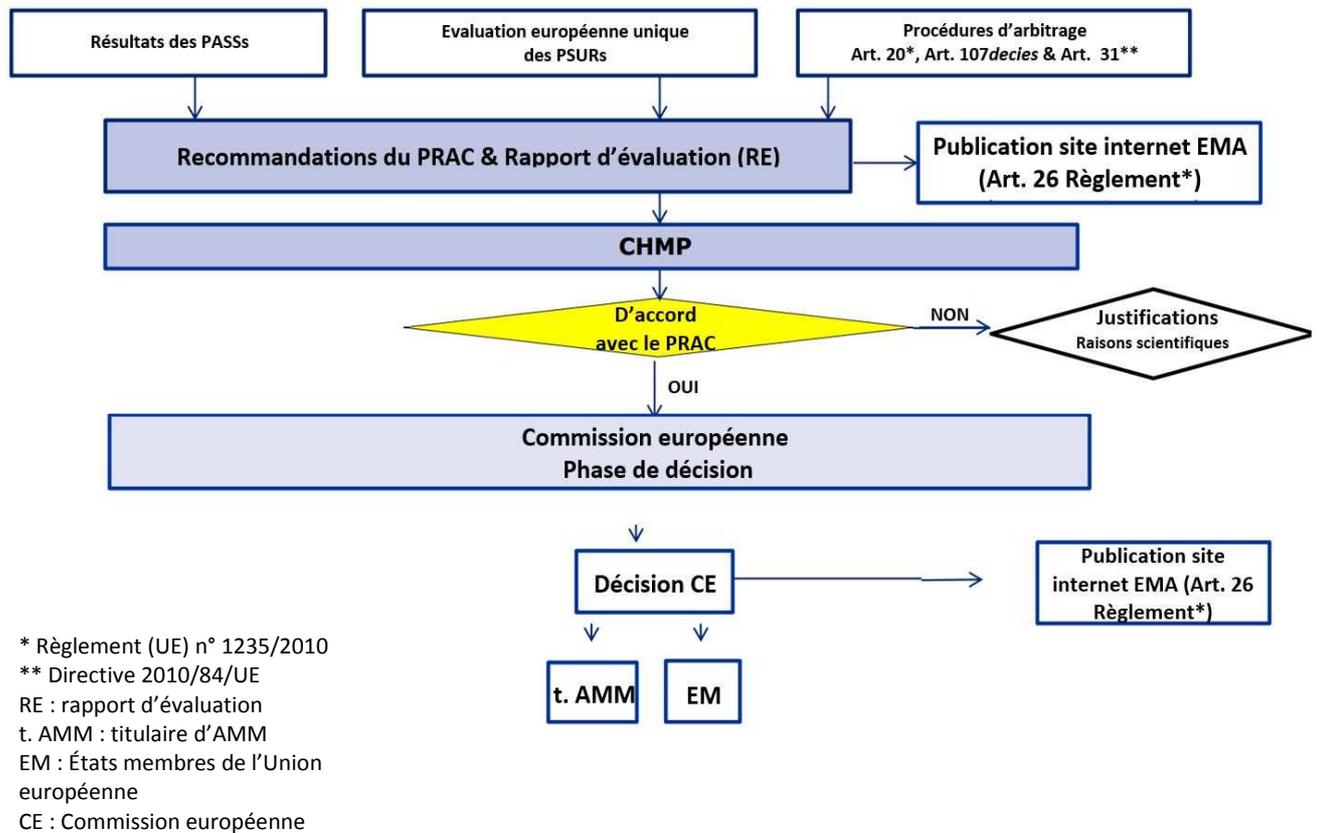


Figure 7 – Interactions engageant les différents acteurs lorsqu'au moins un médicament est autorisé selon la procédure centralisée (45)

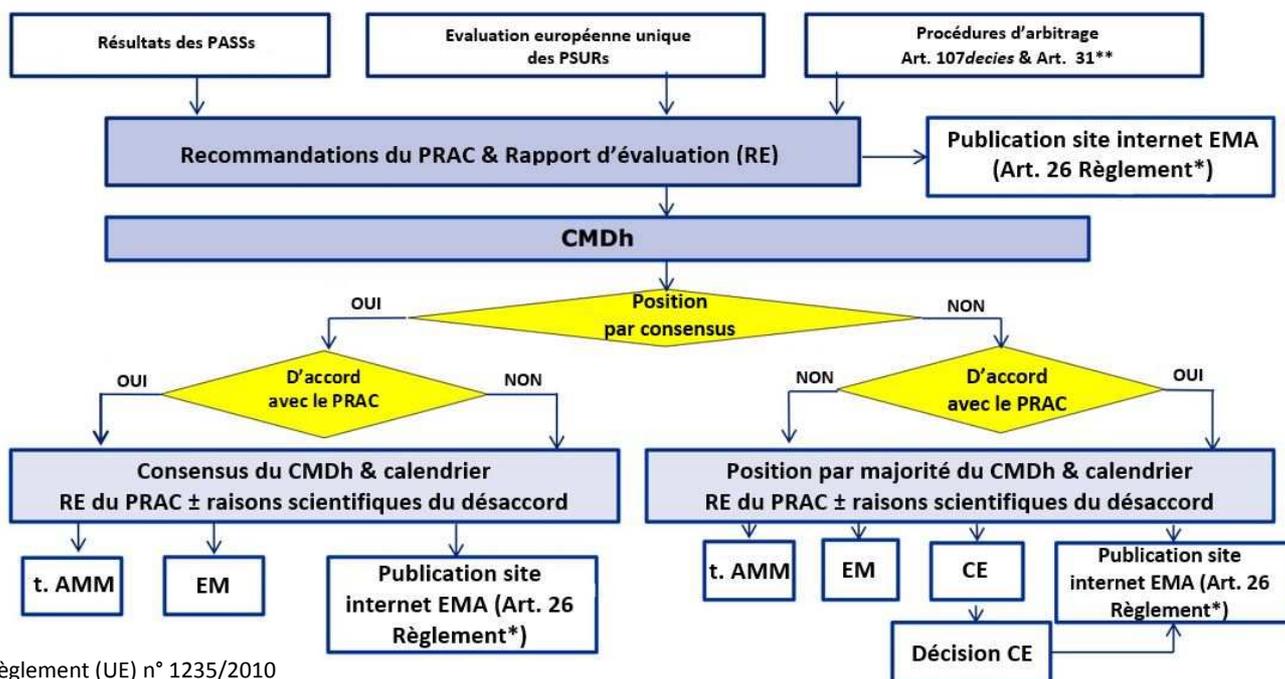


Figure 8 – Interactions engageant les différents acteurs lorsque les médicaments sont autorisés selon la procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée (45)

Comme nous avons pu le voir précédemment, le PRAC est impliqué dans la surveillance des PASSs, l'évaluation de nombreux rapports et le suivi des procédures sur une substance active soumise à une surveillance renforcée. Son rôle sera détaillé à travers la revue des principales modifications apportées par la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance, impactant notamment l'évaluation du bénéfice/risque d'un médicament.

2.2 PRINCIPALES MODIFICATIONS APPORTEES PAR LA NOUVELLE LEGISLATION EUROPEENNE CONCERNANT LA PHARMACOVIGILANCE

La nouvelle législation communautaire relative à la pharmacovigilance permet de renforcer la gestion, la validation et le suivi des études de sécurité et d'efficacité post-autorisation ; elle permet également d'approfondir l'évaluation du rapport bénéfice/risque exposée dans les PSURs et d'élargir les procédures d'arbitrage européen pour les situations d'urgence.

2.2.1 Les études non interventionnelles post-autorisation

Il est nécessaire, d'un point de vue de la santé publique, de compléter les données disponibles au moment de l'octroi de l'AMM par des informations supplémentaires sur la sécurité et, dans certains cas, sur l'efficacité des médicaments autorisés. Par conséquent, les autorités compétentes sont habilitées à imposer au(x) titulaire(s) d'une AMM l'obligation de réaliser des études non interventionnelles post-autorisation, quelle que soit la procédure d'autorisation concernée. Cette obligation peut être émise au moment de l'octroi de l'AMM ou ultérieurement. Cependant, elles peuvent être également conduites à l'initiative des titulaires de l'AMM. De telles études visent à recueillir des données permettant d'évaluer la sécurité et/ou l'efficacité des médicaments dans la pratique médicale quotidienne.

Le contexte de réalisation de ces études est détaillé dans la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance par l'ajout de plusieurs articles dans la Directive 2010/84/UE (précédemment citée) : l'article 21 *bis* énumère les différentes conditions qui peuvent assortir une AMM et qui peuvent être, entre autres, la réalisation des études d'efficacité et/ou de sécurité post-autorisation ; les articles 22 *bis*, *ter* et *quater* au travers desquels le fait qu'après avoir délivré une AMM, l'autorité nationale compétente peut imposer l'obligation à son titulaire d'effectuer une étude d'efficacité et/ou de sécurité post-

autorisation, est introduit. De plus, l'article 22 a été étoffé afin d'ajouter que le titulaire de l'AMM venant d'être octroyée doit démontrer qu'il n'est pas en mesure, pour des raisons objectives et vérifiables, de fournir des informations complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'utilisation.

2.2.1.1 Les études d'efficacité post-autorisation (PAESs)

Il n'existe pas de définition exacte des études d'efficacité post-autorisation ou *post-authorisation efficacy studies* (PAESs) dans la législation européenne. Cependant, le décret n° 2012-1244 (publié au Journal officiel de la République Française le 9 novembre 2012, n° 0261) du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance (46) les définit comme « toute recherche biomédicale ou toute étude observationnelle sur l'efficacité en pratique médicale courante portant sur un médicament ou un produit ».

La réalisation de telles études peut être imposée par l'autorité nationale compétente (14) :

- (article 21 *bis*) lors de l'octroi de l'AMM, lorsque certains aspects de l'efficacité du médicament soulèvent des questions qui ne peuvent avoir de réponse qu'après la mise sur le marché du médicament. L'AMM est alors assortie de la réalisation de cette PAES, et précise dans quels délais cette condition doit être remplie ;
- (article 22 *bis*) après l'octroi de l'AMM, lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative.

L'obligation d'effectuer de telles études se base sur les actes délégués pris conformément aux articles 21 *bis* et 22 *bis* de la Directive 2010/84/UE précédemment cités.

Par exemple, les firmes commercialisant des médicaments contenant de la dompéridone sont amenées à rédiger une PAES chez les enfants, dans le contexte de l'arbitrage européen préconisant la réévaluation de la balance bénéfice/risque de la dompéridone (cf. Partie III).

Il convient de noter que les GVPs et la nouvelle législation européenne se rapportent exclusivement à la pharmacovigilance, à l'ensemble des informations relatives à la sécurité des médicaments et non aux informations relatives à leur efficacité. Par conséquent, les lignes directrices concernant les PAESs n'ont pas été décrites à travers les GVPs. Au 31 décembre 2014, leur rédaction n'était pas prévue par l'EMA. De plus, la mise en œuvre, la surveillance et l'évaluation des PAESs sont très peu décrites à travers la Directive 2010/84/UE et le Règlement (UE) n° 1235/2010 (précédemment cités), contrairement aux PASSs. Cependant, le Règlement délégué (UE) n° 357/2014 (publié au JOUE le 10 avril 2014, n° L 107) complète la Directive 2001/83/CE et le Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les situations dans lesquelles des PAESs pouvant être requises.

2.2.1.2 Les études de sécurité post-autorisation (PASSs)

2.2.1.2.1 Définition et objectifs des PASSs

La Directive 2010/84/UE (précédemment citée) modifie la définition des PASSs et les définit comme « des études portant sur un médicament autorisé et visant à identifier, décrire ou quantifier un risque de sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques » (14). Ainsi, la notion d'étude pharmaco-épidémiologique ou d'essai clinique est supprimée et leur objectif est élargi et précisé.

La réalisation de PASSs peut être volontairement initiée par les titulaires d'AMM, ou demandée par l'autorité nationale compétente lors de l'octroi de l'AMM ou ultérieurement s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité d'un médicament autorisé.

Lorsque le même souci de sécurité concerne plusieurs médicaments contenant une substance active ou une association de substances actives similaires et autorisés pour une/des indication(s) similaire(s), l'autorité nationale compétente, après consultation du PRAC, encourage les titulaires d'AMM concernés à effectuer une PASS conjointe.

Les lignes directrices concernant les PASSs sont décrites dans le module VIII des GVPs (47). De plus, le Règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 (précédemment cité) adopté par la Commission européenne permet d'harmoniser le format des protocoles, des résumés et des rapports finaux des PASSs (48).

2.2.1.2.2 Surveillance des études de sécurité post-autorisation

L'objectif principal de cette surveillance est de garantir le bien-être et les droits des participants à des études de sécurité post-autorisation non interventionnelles en suivant les obligations nationales et communautaires (14) (47) (49).

- Avant la réalisation de l'étude

Avant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'AMM soumet un projet de protocole au PRAC, sauf si l'étude doit être effectuée dans un seul État membre, quelle que soit la procédure d'autorisation du médicament. Dans ce cas, le projet de protocole est soumis à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'étude est réalisée. Dans un souci de transparence et pour faciliter les échanges entre l'EMA, les États membres et le titulaire d'AMM, ce dernier doit publier l'ensemble des informations disponibles sur cette PASS dans le registre électronique dédié sur le site internet de l'EMA, le *EU electronic register*

of post-authorisation studies (EU PAS Register), conformément à l'article 26 point h) du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cité), même si la PASS est conduite hors de l'Union européenne.

Dans les 60 jours à compter de la soumission du projet de protocole, l'autorité nationale compétente ou le PRAC, selon le cas, émet une lettre approuvant le projet de protocole. Le titulaire de l'AMM transmet alors le protocole aux autorités compétentes des États membres dans lesquels il est prévu de réaliser l'étude et il peut ensuite commencer l'étude conformément au protocole approuvé. A savoir que le projet de protocole peut être contesté lorsque la conduite de l'étude promeut l'usage d'un médicament, lorsque la manière dont l'étude est conçue ne respecte pas les objectifs qu'elle poursuit ou lorsque l'étude constitue un essai clinique relevant du Règlement (UE) n° 536/2014 (publié au JOUE le 27 mai 2014, n° L 158) du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. Ce dernier est rentré en vigueur le 16 juin 2014 et sera applicable dès le 28 mai 2016.

- Pendant la réalisation de l'étude

Pendant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'AMM supervise les données obtenues et examine leur incidence sur le rapport bénéfice/risque du médicament concerné. Toute nouvelle information susceptible d'influencer l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament est communiquée aux autorités compétentes des États membres dans lesquels le médicament a été autorisé. Le titulaire de l'AMM rend disponibles les informations relatives aux résultats de l'étude par l'intermédiaire des PSURs et des PGRs.

De plus, une fois l'étude commencée, toute modification substantielle du protocole est soumise, avant sa mise en œuvre, à l'autorité nationale compétente ou au PRAC, selon le

cas, qui évalue les modifications et informe le titulaire de l'AMM de son approbation ou de son objection. Le cas échéant, le titulaire de l'AMM informe les États membres dans lesquels l'étude est réalisée.

- Après la réalisation de l'étude

Après la réalisation de l'étude, un rapport final accompagné d'un résumé des résultats de l'étude est soumis à l'autorité nationale compétente ou au PRAC dans un délai de 12 mois à compter de la fin de la collecte des données. Le rapport final est également soumis aux autorités compétentes des États membres dans lesquels l'étude a été réalisée. Le titulaire de l'AMM évalue si les résultats de l'étude ont une incidence sur l'AMM et, si nécessaire, dépose une demande de modification de l'AMM auprès des autorités nationales compétentes.

En fonction des résultats de l'étude, et après consultation du titulaire de l'AMM, le PRAC peut formuler des recommandations motivées concernant l'AMM. Ces recommandations suivent ensuite le schéma présenté dans la figure 6.

Lorsque des recommandations tendant à modifier, suspendre ou retirer l'AMM sont formulées, le CHMP rend un avis (cf. figure 7), ou le CMDh s'accorde sur une position (cf. figure 8), en fonction de la procédure d'autorisation concernée, en tenant compte de la recommandation formulée par le PRAC et en fixant des délais pour l'application de l'avis ou position convenu(e).

Lorsque l'étude concerne un médicament autorisé selon la procédure centralisée et sur la base de l'avis du CHMP, la Commission européenne adopte la décision de modifier, suspendre ou retirer l'AMM et notifie celle-ci au titulaire de l'AMM mais également à l'EMA et aux autorités compétentes de chaque État membre.

Lorsque l'étude concerne un médicament autorisé selon une procédure non centralisée, il existe deux possibilités :

- Si les États membres représentés au sein du CMDh parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, l'accord est communiqué au titulaire de l'AMM ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour modifier, suspendre ou retirer l'AMM concernée, conformément au calendrier prévu dans l'accord pour leur mise en œuvre.
- Si un accord ne peut être conclu par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du CMDh est communiquée à la Commission européenne, qui devra prendre une décision finale.

Dans le cas où il aurait été convenu d'une modification, le titulaire de l'AMM soumet aux autorités nationales compétentes une demande appropriée de modification, comprenant un RCP actualisé ainsi que la notice du médicament, suivant le calendrier prévu pour sa mise en œuvre.

L'accord est rendu public sur le site internet de l'EMA, conformément à l'article 26 du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cité).

Lorsque la position du CMDh ou lorsque l'avis du CHMP, selon le cas, diffère des recommandations du PRAC, le CMDh ou le CHMP, joint, en annexe à l'avis ou à la position, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que les recommandations.

2.2.1.2.3 Les médicaments sous surveillance renforcée

La nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance a introduit le concept de « surveillance renforcée ».

2.2.1.2.3.1 Les médicaments concernés

Certains médicaments peuvent être autorisés sous réserve d'une surveillance supplémentaire. Ce statut s'applique systématiquement dans les cas suivants :

- il contient une nouvelle substance active autorisée dans l'Union européenne depuis le 1^{er} janvier 2011 ;
- il s'agit d'un médicament biologique, tel qu'un vaccin ou un médicament dérivé du sang, dont l'expérience depuis l'autorisation est limitée ;
- il bénéficie d'une autorisation conditionnelle ou il a été autorisé dans des conditions exceptionnelles, notamment via une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ;
- il a été demandé au titulaire d'AMM du médicament de mener des études complémentaires, telles que des PASSs, afin de recueillir par exemple des données sur l'utilisation prolongée ou sur un effet indésirable rare observé pendant les essais cliniques.

D'autres médicaments peuvent également être placés sous surveillance renforcée, sur décision du PRAC (50) (51).

2.2.1.2.3.2 L'identification de ces médicaments

Conformément aux dispositions de l'article 59 de la Directive 2001/84/CE modifiée et de l'article 23 du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cités), les

médicaments soumis à une surveillance renforcée doivent être identifiés comme tels par un triangle noir inversé et une phrase explicative standard appropriée dans le RCP et dans la notice du médicament. L'utilisation de ce triangle noir s'est imposée aux firmes commercialisant des médicaments dans tous les États membres de l'Union européenne à partir du 1^{er} septembre 2013 (cf. figure 9).

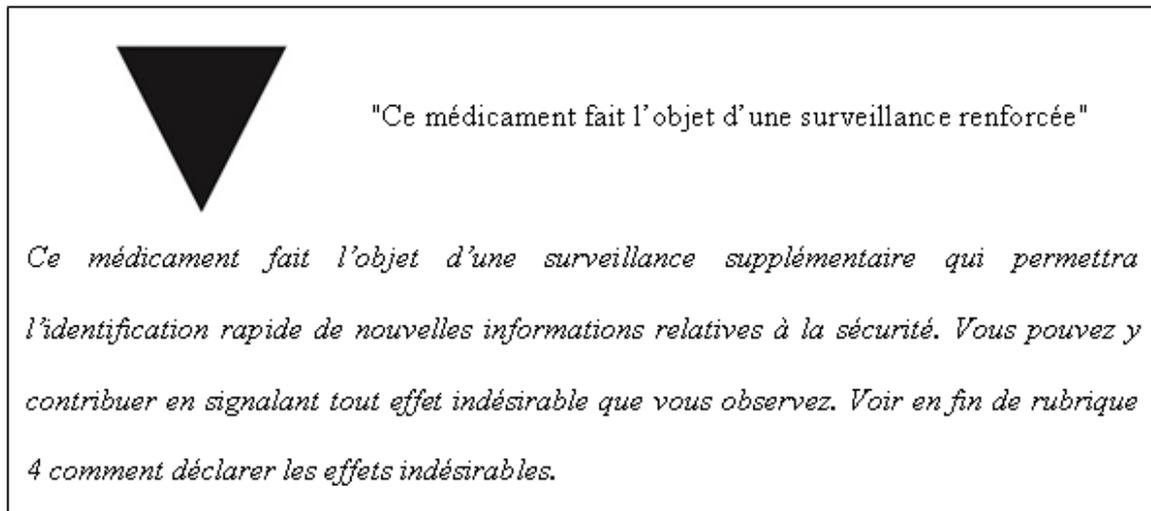


Figure 9 – Symbole, mention et phrase explicative identifiant les médicaments soumis à une surveillance renforcée (51)

Par exemple, ce symbole, cette mention et cette phrase explicative sont, depuis mars 2013, inscrits dans le RCP et la notice de tous les médicaments contenant de la dompéridone, dans le cadre de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de la dompéridone initiée par les autorités belges (cf. Partie III).

2.2.1.2.3.3 La liste des médicaments soumis à une surveillance renforcée

Conformément aux dispositions du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cité), l'EMA a publié le 25 avril 2013 une liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cette liste, disponible sur le site internet des autorités compétentes de chaque État membre de l'Union européenne, conformément à l'article 26

du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cité) peut être complétée par ces dernières, après avis du PRAC. Elle fait l'objet d'une révision, tous les mois, par ce comité (52).

Les médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée ne sont en aucun cas « dangereux » pour les patients et/ou la santé publique. Leur inscription sur cette liste signifie simplement qu'ils sont surveillés de manière plus étroite que les autres. Elle s'explique notamment par un moindre recul d'expérience, du fait de leur mise sur le marché récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme.

2.2.2 Le rapport périodique de l'évaluation du rapport bénéfice/risque (PBRER)

Le rapport périodique de l'évaluation du rapport bénéfice/risque ou *periodic benefit/risk evaluation report* (PBRER) est le nouveau format européen du rapport périodique actualisé de sécurité ou *periodic safety update report* (PSUR). C'est un document officiel rédigé pour l'ensemble des substances actives autorisées dans l'Union européenne et détenues par le titulaire d'AMM qu'exige(nt) l'EMA et/ou les autorités compétentes des États membres de l'Union européenne quels que soient l'/les indication(s), la/les forme(s) galénique(s) et le/le(s) dosage(s) disponible(s).

Chaque PBRER possède une date de clôture de données, date au-delà de laquelle, les données de sécurité ne seront en théorie, pas prises en compte pour l'analyse. Cependant, toute information pertinente émergeant avant la soumission du document doit y figurer.

Comme énoncé précédemment et suite à la mise en place de la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance, les lignes directrices européennes ont fait l'objet d'une réévaluation et d'une mise à jour afin d'être conformes à la réglementation applicable. Il s'agit du module VII des GVPs qui se rapporte aux PSURs/PBRERs. Ce module décrit les objectifs, le format et le contenu des PBRERs en prenant également en

compte les recommandations internationales établies dans les lignes directrices internationales (ICH) : ICH E2C (R2) adoptées par le CHMP en décembre 2012 (18). Il se compose de 2 principales parties : structure et rédaction, et procédures de soumission du PBRER, que nous détaillerons par la suite.

Les nouvelles modalités ainsi que les procédures applicables de soumission des PBRERs telles que modifiées par la Directive 2010/84/UE et le Règlement (UE) n° 1235/2010 (précédemment cités) sont également décrites dans cette ligne directrice. Cette approche actualisée des PBRERs permet notamment une harmonisation afin d'éviter les soumissions et les évaluations multiples, et également une simplification de l'évaluation.

L'une des différences majeures des GVPs par rapport au volume 9A est la suppression des documents complémentaires au PBRER : *summary bridging reports* et *addendum reports* puisque dans ce nouveau format, l'évaluation bénéfice/risque est effectuée en intégrant les nouvelles données mais également toutes les anciennes données cumulées.

Il convient de noter que les lignes directrices européennes (module VII des GVPs) sont effectives depuis le 2 juillet 2012 et que le nouveau format des PBRERs est obligatoire depuis le 10 janvier 2013 (53).

L'objectif premier du PBRER est de fournir un outil pour l'évaluation, après l'obtention de l'AMM, des risques dans un contexte d'efficacité du médicament, sur la base des données disponibles à un moment défini du cycle de vie du médicament. L'évaluation se focalise sur l'interprétation des données plutôt que dans la présentation de l'information. Ainsi, elle permet de s'assurer que le rapport bénéfice/risque reste positif.

Il est important de préciser que le terme « PSUR », bien que modifié en « PBRER » par les lignes directrices ICH, reste applicable puisqu'il s'agit du terme utilisé dans la législation

européenne (53). Cependant, nous choisirons dans ce document de poursuivre avec l'appellation « PBRER » par souci de simplification.

2.2.2.1 Le nouveau format et contenu du PBRER

La Directive 2010/84/UE (précédemment citée) apporte de larges modifications quant au format et au contenu du PSUR. En effet, la Directive 2001/83/CE (précédemment citée) limitait le contenu du PSUR à un résumé des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés survenus dans la Communauté européenne ou dans un pays tiers. Dorénavant, les PBRERs doivent contenir (14) (46) :

- toutes les informations relatives aux bénéfices et aux risques liés à ce médicament ou ce produit, y compris les résultats des études qui sont susceptibles d'avoir une incidence sur l'AMM ;
- une évaluation scientifique du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament effectuée sur la base de toutes les informations disponibles, y compris celles résultant de recherches biomédicales pour des indications et des populations non autorisées par l'AMM ;
- toute information que possède le titulaire de l'AMM concernant le volume des ventes, des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament.

Le PBRER a une structure modulaire permettant d'échanger ses modules entre différents documents comme les rapports actualisés de sécurité durant le développement ou *development safety update reports* (DSURs) et les PGRs appelés *risk management plans* (RMPs) au sein de l'Union européenne.

Afin de répondre aux exigences de la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance quant au contenu du PBRER et afin d'évaluer de manière plus approfondie le rapport bénéfice/risque des médicaments depuis leur mise sur le marché, le PBRER s'articule en 3 parties principales : la page de couverture, le résumé et le corps du document.

2.2.2.1.1 *La page de couverture*

La page de couverture signée par la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance ou *qualified person for pharmacovigilance* (QPPV) (ou la personne désignée) doit contenir (54) :

- le nom du médicament et de la substance active (ou de l'association de substances actives),
- la procédure d'autorisation du médicament,
- la date de naissance internationale : date permettant d'harmoniser de manière internationale la première mise sur le marché d'un médicament,
- la période couverte par le PBRER,
- la date du rapport,
- les coordonnées du titulaire de l'AMM,
- toute déclaration sur la confidentialité des informations contenues dans le PBRER.

2.2.2.1.2 *Le résumé*

Cette partie doit apporter un résumé concis de l'ensemble des informations les plus pertinentes et importantes du document, dont (18):

- une introduction et la période couverte par le PBRER,

- des informations sur le/les médicament(s) tels que le mécanisme d'action, la classe thérapeutique, l'/les indication(s), la/les voie(s) d'administration, le/les dosage(s) et la/les formulation(s),
- l'estimation des données d'exposition cumulative durant les essais cliniques, ainsi que durant les conditions normales d'utilisation,
- le nombre de pays dans lesquels le/les médicament(s) est/sont autorisés et/ou commercialisé(s),
- un résumé de l'évaluation du rapport bénéfice/risque,
- les actions à mener ou proposées pour des raisons de sécurité telles que, par exemple, la modification du RCP, ou les activités supplémentaires de minimisation des risques,
- une conclusion.

2.2.2.1.3 Le corps du document

Comme décrit dans la figure 10, le plan à suivre pour rédiger le PBRER peut être articulé en trois parties principales : informations, données et évaluation.

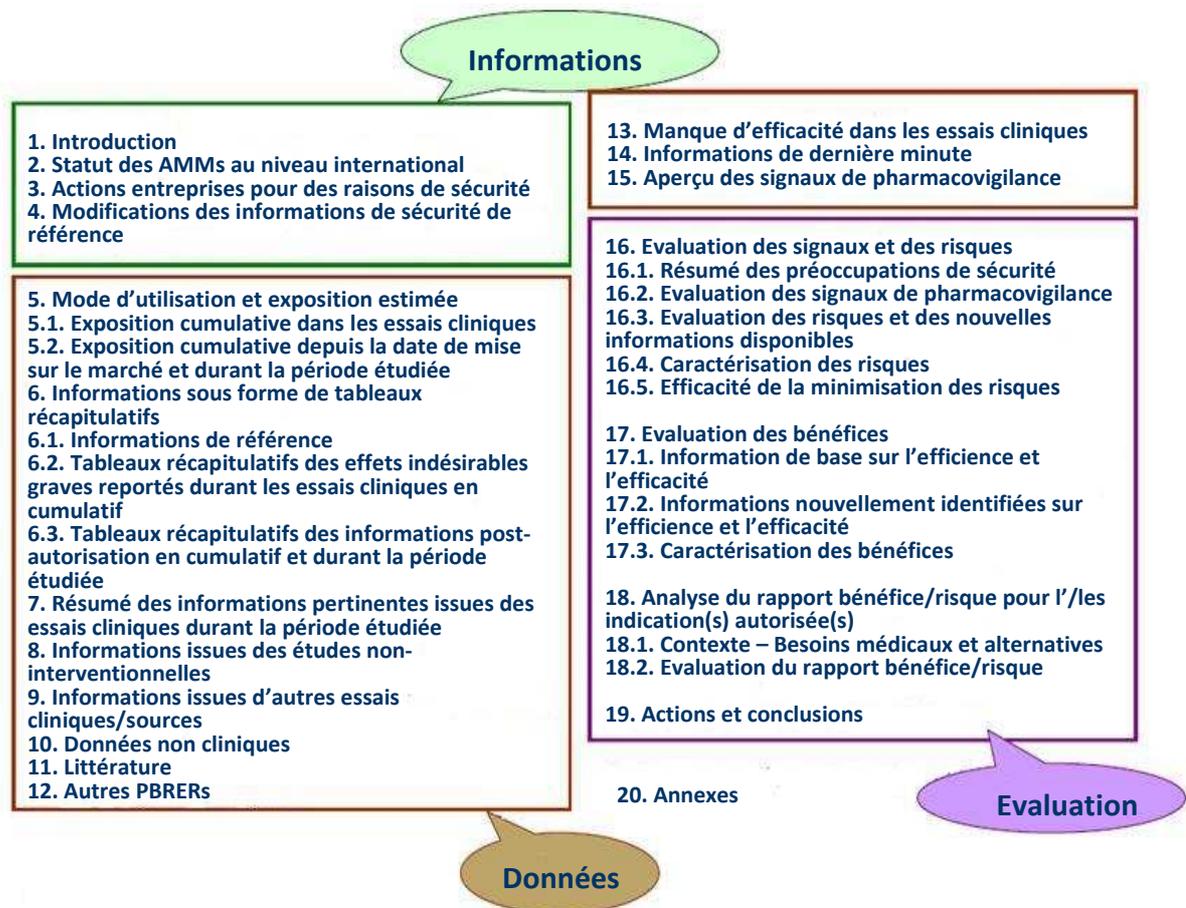


Figure 10 – Le nouveau format du PSUR : le PBRER (55)

La table des matières complète est présentée en annexe 2 de ce document, en comparaison à celle du PSUR ancien format, reportée en annexe 1. Les PBRERs se rédigeant en anglais, les tables des matières y sont présentées également en anglais.

Le contenu du PBRER peut s'articuler en 3 parties principales (55):

2.2.2.1.4 Informations du médicament

La première partie consiste à détailler les informations globales du médicament, à savoir la ou les pathologie(s) pour la(les)quelle(s) le médicament est indiqué dans le cadre de son AMM, le nombre de pays où il est autorisé/commercialisé, le/les dosage(s) disponible(s), la date de naissance internationale, etc. Cette partie est similaire en tout point à celle de l'ancien format du PSUR.

2.2.2.1.5 Données collectées

La deuxième partie consiste à résumer les informations en rapport avec les bénéfices et les risques du médicament émergeant lors du développement clinique et depuis la mise sur le marché du médicament, mais aussi durant la période couverte par le PBRRER : ce n'est donc plus une analyse détaillée des notifications de pharmacovigilance rapportées sur une période de temps bien définie. Cette partie présente également les résultats de toutes les études tenant compte de leur impact potentiel sur l'AMM.

Dans le PSUR, seule une analyse globale de la sécurité du médicament était faite. Le PBRRER est, lui, davantage axé sur l'évaluation des risques au regard des bénéfices du médicament.

2.2.2.1.6 Evaluation du rapport bénéfice-risque

2.2.2.1.6.1 Evaluation des signaux et des risques

Tout d'abord, les signaux de pharmacovigilance ainsi que les risques sont analysés.

L'OMS définit un signal comme une information notifiée concernant une possible relation de cause à effet entre la survenue d'un événement et la prise d'un médicament, la relation étant inconnue jusqu'alors ou bien incomplètement documentée.

La Directive 2004/27/CE (précédemment citée) définit le risque comme « tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament ; tout risque d'effets indésirables sur l'environnement ».

Les nouvelles informations sont en général des informations qui donnent un aperçu sur un nouvel aspect d'un risque connu, mais qui ne nécessite pas d'investigation supplémentaire. Par exemple, ce peut être des données confirmant un risque potentiel comme un risque identifié ou qui indiquent un changement de fréquence d'un risque connu.

L'évaluation se fait en incluant toute nouvelle information récoltée durant l'intervalle de temps couvert par le PBRER. Pour cela, l'information est caractérisée par sa source, le contexte et les méthodes de l'évaluation. Une discussion, puis une conclusion, précisant si l'évaluation entraîne une mise à jour de la caractérisation des risques, doivent être rédigées.

Tout risque important, qu'il soit identifié ou potentiel, doit être caractérisé, selon plusieurs critères comme sa fréquence, sa gravité, ses facteurs de risques, etc. comme décrit dans l'exemple d'une table de risque pour un AINS (nommée X et X' son nom de spécialité) associé à un risque de réactions d'hypersensibilité (cf. tableau 4).

Risque identifié	Réactions d'hypersensibilité sévères
Fréquence avec un intervalle de confiance de 95 %	La prévalence de l'asthme induit par le médicament X peut varier en fonction de la méthode utilisée pour la mesurer. Dans la population générale et lors de tests de provocation orale, la prévalence de l'asthme induite par X est de 21% chez les adultes et 5% chez les enfants. Toutefois, lorsqu'elle est fondée sur les antécédents médicaux, la prévalence induite par X n'est que de 2,7% chez les adultes et 2% chez les enfants. Dans une étude se fondant sur des questionnaires patients, celle-ci est de 11% chez les patients souffrant d'asthme et de 2,5% chez les patients non-asthmatiques.
Gravité	Ces réactions d'hypersensibilité peuvent engager le pronostic vital.
Nature du risque	L'hypersensibilité induite par X se caractérise par le bronchospasme, l'urticaire aiguë et généralisée, l'œdème de Quincke et des œdèmes pulmonaires non cardiogéniques. Ces réactions peuvent être isolées ou se produire en combinaison après quelques minutes voire quelques heures suivant l'administration du médicament, et qui durent jusqu'à son élimination complète. L'hypersensibilité par X est souvent sévère et résistante au traitement.
Groupes à risque et facteurs de risque	Les patients à risques sont ceux ayant des antécédents d'hypersensibilité sous X, souffrant d'urticaire, de polypes nasaux et/ou de rhinite. L'âge, le genre féminin et les antécédents personnels doivent être considérés. C'est le bronchospasme qui se manifeste le plus souvent chez les adultes alors que seule l'urticaire se manifeste chez les enfants.
Mécanisme d'action	L'inhibition de la synthèse des prostaglandines, et principalement le PGE2, permet au PGF2 qui a des propriétés bronchoconstrictrices, à prédominer chez les personnes sensibles. Chez les patients asthmatiques, le mécanisme d'hypersensibilité sous X est lié à une carence en prostaglandines bronchodilatatrices. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut induire une production accrue de leucotriènes, ayant une activité de bronchoconstriction.
Préventabilité	X' est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à X ou à l'un des excipients, chez les patients souffrant d'asthme et/ou de polypes nasaux associés à l'asthme. X peut être administré sous étroite surveillance en cas d'antécédents d'hypersensibilité sous d'autres AINS ou d'urticaire.
Impact sur le patient	Réactions engageant le pronostic vital.
Impact sur la santé publique	Non évalué.
Sources	Données cliniques et post-commercialisation ; documents de pharmacovigilance de référence.

Tableau 4 – Exemple d'une table de risque pour le médicament X associé à des réactions d'hypersensibilité

2.2.2.1.6.2 Evaluation des bénéfices

Cette section du PBRER résume les informations pertinentes et disponibles sur l'efficacité et l'efficacité du médicament, dans le cadre de l'/des indication(s) pour la(les)quelle(s) il est autorisé.

Aussi, toute nouvelle information qui émerge après l'obtention de l'AMM doit être présentée dans cette partie. Ces informations peuvent être mises en évidence durant des études interventionnelles ou non interventionnelles, lors de la réalisation de méta-analyses publiées dans la littérature scientifiques (27).

2.2.2.1.6.3 Evaluation du rapport bénéfice/risque dans le cadre de l'/des indication(s) du médicament

Cette section doit tout d'abord fournir une brève description des besoins médicaux que le médicament pourrait combler et préciser la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et les alternatives disponibles, qu'elles soient médicales, chirurgicales, y compris l'absence de traitement.

Le rapport bénéfice/risque d'un médicament est généralement spécifique à une indication et une population. Par conséquent, pour les médicaments autorisés dans le cadre de plusieurs indications, le profil bénéfice/risque doit être détaillé pour chaque indication voire pour chaque population, si l'évaluation du profil bénéfice/risque du médicament est différente selon la population.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque doit être présentée de manière structurée et en prenant en compte les éléments suivants :

- Les généralités sur les bénéfices et sur les risques tout en tenant compte du contexte d'utilisation du médicament : traitement curatif, préventif ou de diagnostic, de la gravité de la pathologie pour laquelle il est indiqué et la population à traiter ;
- Une description des bénéfices comprenant leur nature, l'importance clinique ainsi que les preuves de l'efficacité chez les patients qui n'ont pas répondu aux traitements alternatifs ;
- Une description des risques, ce qui comprend leur impact clinique (comme par exemple leur sévérité, leur fréquence, leur prévisibilité, leur réversibilité) mais aussi l'utilisation hors-indication, les mésusages et les abus.
- Les points forts et les points faibles ainsi que les incertitudes portant sur la méthode d'évaluation des bénéfices et des risques.

Aussi, une explication claire de la méthodologie et des raisonnements utilisés pour développer l'évaluation du rapport bénéfice/risque doit être fournie.

La figure 11 ci-dessous propose une démarche à suivre pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament.

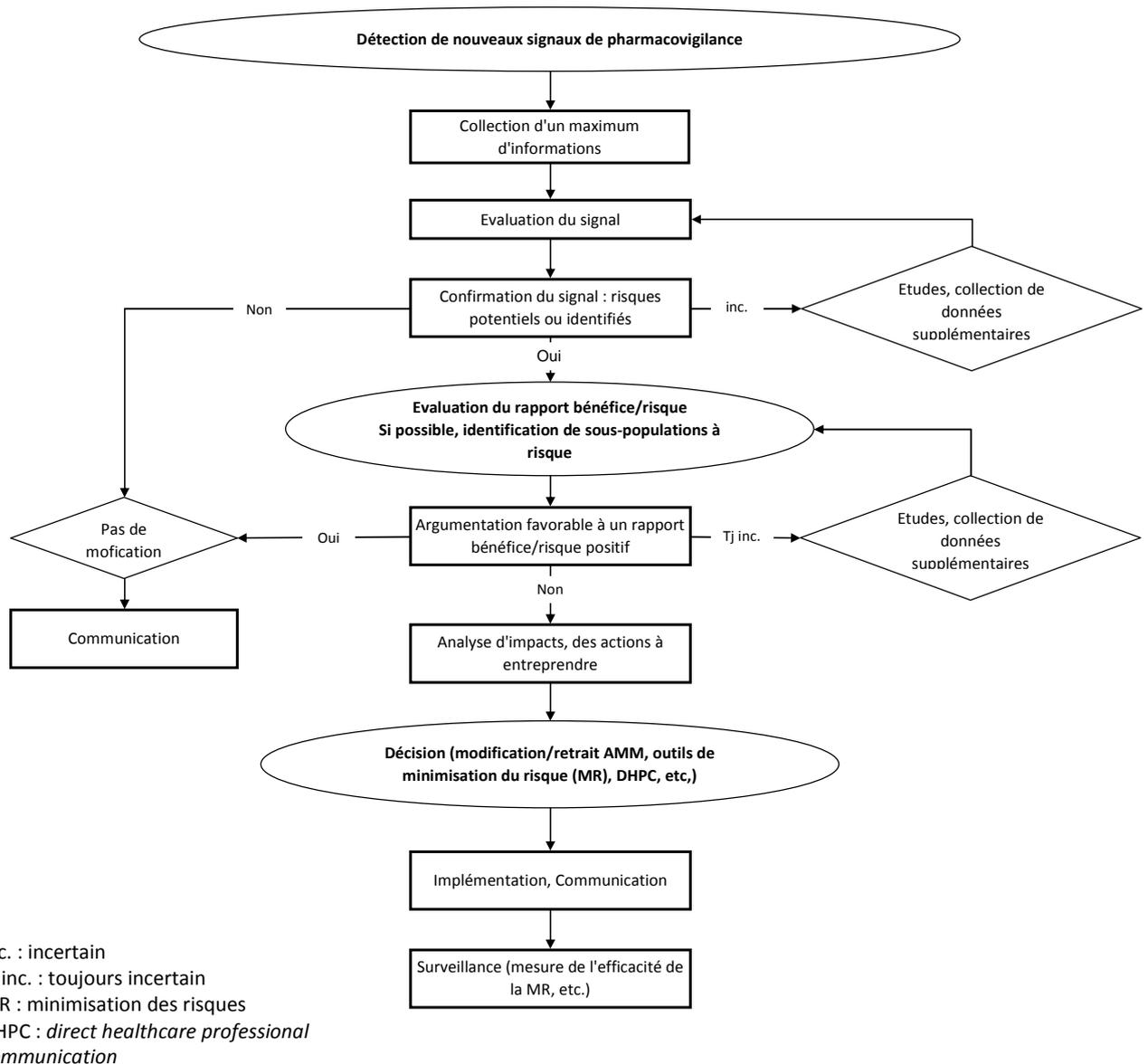


Figure 11 – Démarches à suivre dans le but d’évaluer le rapport bénéfice/risque d’un médicament (2)

2.2.2.2 La soumission du PBRER

Comme déjà établi dans le Volume 9A, un PSUR/PBRER unique doit être préparé pour l’ensemble des médicaments détenus par un même titulaire d’AMM et contenant la même substance active quels que soient l’indication, la voie d’administration ou le dosage (14) (49) (53) (55).

2.2.2.2.1 Les médicaments concernés

Toutes les substances actives autorisées au sein de l'Union européenne sont concernées par la rédaction du PBRER. Les informations de sécurité sont évaluées par indication, dosage, posologie et pour chaque population (adultes *vs* enfants) et sont répertoriées dans des sections distinctes mais dans un même rapport.

Cependant, dans des cas exceptionnels, la soumission de plusieurs rapports peut être nécessaire si la substance active est contenue dans plusieurs formulations, par exemple, une formulation pour administration orale et une pour application topique, lorsque les formulations sont utilisées dans différentes indications.

La nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance instaure des obligations qui sont proportionnées aux risques des médicaments. Elle renonce donc à l'obligation de soumission régulière des PBRERs pour les génériques, les médicaments dont le profil de sécurité est bien établi, les médicaments homéopathiques ou les médicaments à base de plantes traditionnelles. Cependant, la soumission est effective pour ces médicaments s'il existe des préoccupations quant aux données de pharmacovigilance, en l'absence d'informations disponibles relatives à la sécurité ou si la soumission de tels rapports constitue une condition de l'AMM.

L'obligation de soumission du PBRER dans les cas particuliers précités est renseignée dans une colonne de la liste des dates de référence et des fréquences de soumission pour l'Union européenne (liste EURD) (cf. Section 2.2.2.2.4), comme décrit dans l'annexe 3 (colonne marron).

2.2.2.2.2 *Le format de soumission*

La nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance introduit l'obligation de soumission sous format électronique exclusivement. Les PBRERs des médicaments ayant une AMM selon la procédure centralisée doivent être soumis uniquement sous format eCTD (*electronic common technical document*) tandis que les PBRERs des médicaments ayant une AMM selon les procédures nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée doivent être soumis sous format eCTD, sous format NeeS (*non-eCTD electronic submission*). Cependant, ils peuvent encore être soumis sous format papier, comme par exemple, à l'ANSM. Cette obligation n'est donc pas, à ce jour, totalement implémentée par les différents États membres de l'Union européenne.

2.2.2.2.3 *La fréquence de soumission*

Dorénavant, la fréquence de soumission est variable et peut dépendre du profil de sécurité du médicament. En effet, le PBRER doit être soumis immédiatement lorsque les autorités compétentes le demandent en cas de nouvelles données de pharmacovigilance ou lorsque les connaissances sur le rapport bénéfice/risque restent insuffisantes.

Cependant, la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance ne modifie pas la fréquence de soumission des rapports de routine. Les PBRERs doivent toujours être préparés suivant des intervalles bien définis :

- Tous les 6 mois pendant les 2 premières années après l'obtention de l'AMM,
- Annuellement durant les 2 ans qui suivent,
- Puis tous les 3 ans.

De plus, lorsque le PBRER couvre un intervalle de temps de moins de 12 mois, il doit être soumis 70 jours après la date de clôture des données. S'il couvre un intervalle de temps de plus de 12 mois, celui-ci doit être soumis 90 jours après la date de clôture des données ; contrairement à 60 jours dans les 2 situations comme décrit dans le Volume 9A.

Lorsque le médicament évalué est autorisé selon la procédure nationale et lorsque la substance active ou l'association de substances actives n'est pas enregistrée dans la liste EURD, la soumission du PBRER est réalisée selon la réglementation nationale en vigueur, ou selon la fréquence de soumission prédéfinie dans l'AMM (une période supérieure à 3 ans peut être définie).

Lorsque la substance active ou l'association de substances actives est publiée dans la liste EURD, les titulaires des AMMs soumettent les PBRERs, en fonction de la procédure d'autorisation, aux autorités compétentes nationales et à l'EMA en se fiant aux dates de clôture de données publiées dans cette liste.

2.2.2.2.4 La liste des dates de référence et des fréquences de soumission pour l'Union européenne : la liste EURD

Dans un souci d'harmonisation européenne, l'EMA maintient une liste qui référence la substance active ou l'association de substances actives, la date de référence européenne, la fréquence de soumission des PBRERs, la date de clôture des données du prochain PBRER, la période de temps que couvre le PBRER et l'État membre rapporteur, si applicable. Elle est nommée la liste des dates de référence et des fréquences de soumission pour l'Union européenne ou *European union reference dates list* (EURD list) (56) (cf. annexe 3).

Cette liste est créée et mise à jour tous les mois par le CHMP (pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée) et le CMDh (pour les médicaments autorisés selon

les procédures nationale, reconnaissance mutuelle ou décentralisée) après consultation du PRAC. Toute modification des dates ou de la fréquence de soumission est publiée sur le portail internet de l'EMA et prend effet 6 mois après la date d'une telle publication, conformément à l'article 26 point g) du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cité).

Elle permet d'harmoniser les dates de clôture des données et la fréquence de soumission des PBRERs pour les médicaments contenant la même substance active ou lorsqu'il y a une association de plusieurs substances actives, lorsque ceux-ci ont des AMMs dans plusieurs États membres de l'Union européenne. Cette harmonisation permet une évaluation unique des PBRERs et renforce la sécurité et la revue du rapport bénéfice/risque des médicaments au sein de l'espace économique européen.

La date de référence de soumission se base sur la date de première AMM obtenue dans l'Union européenne. Si la date est inconnue, cette date sera la plus ancienne des dates connues des AMMs.

Le titulaire de l'AMM peut saisir le CMDh ou le CHMP (selon la procédure d'autorisation du médicament), avec une demande dûment motivée par écrit, pour demander la fixation d'une date de référence pour l'Union ou une modification de la fréquence de soumission du PBRER soit pour des raisons de santé publique, pour éviter la duplication d'évaluations, soit par souci d'harmonisation internationale (14).

Il convient de souligner qu'avant la mise en place de cette liste EURD et déjà dans un souci de partage des ressources, une procédure de répartition des tâches a été mise en place en 2002. Une liste *work sharing* récapitule l'ensemble des substances actives pour lesquelles les titulaires d'AMM doivent soumettre un PSUR/PBRER, lorsqu'une procédure d'autorisation centralisée, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée est concernée. Un

seul État membre est alors désigné comme État membre de référence et c'est à lui que revient la responsabilité de faire une évaluation unique de l'ensemble des PSURs/PBRERs reçus. Suite à la mise en place de la liste EURD, la liste *work sharing* est vouée à disparaître (57).

Toujours dans un souci d'harmonisation européenne et comme précédemment introduit, le processus d'évaluation des PBRERs a également été revu.

2.2.2.3 L'évaluation du PBRER

Il convient d'accroître le partage de ressources entre les autorités compétentes dans le cadre de l'évaluation des PBRERs. Les procédures d'évaluation prévues par la Directive 2010/84/UE (précédemment citée) doivent donc s'appliquer à l'évaluation unique des PBRERs concernant différents médicaments à usage humain contenant la même substance active ou la même association de substances actives, ainsi qu'aux évaluations conjointes de médicaments à usage humain autorisés selon les procédures d'autorisation nationale, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou centralisée (14) (49) (55).

2.2.2.3.1 Procédure d'autorisation nationale

Lorsque la substance active ou l'association de substances actives n'est pas inscrite dans la liste EURD, et même si le médicament est autorisé dans plusieurs États membres, l'évaluation du PBRER continue à être dirigée par l'autorité compétente de l'État membre et peut aboutir sur la décision de modifier, suspendre ou retirer l'AMM. Un rapport d'évaluation ainsi que les conclusions établies par l'autorité compétente doivent être notifiés au titulaire de l'AMM.

Lorsque la substance active ou l'association de substances actives est inscrite dans la liste EURD, l'évaluation devient unique et se fait selon les mêmes modalités que les procédures

d'autorisation de reconnaissance mutuelle, décentralisée et centralisée, comme exposé ci-après.

2.2.2.3.2 Toute procédure d'autorisation : Evaluation européenne unique

Depuis juillet 2012, l'évaluation européenne unique permet une position unique sur les évaluations de pharmacovigilance dans le cas de médicaments autorisés dans plusieurs États membres. Elle est effectuée dans le cas de médicaments autorisés dans plusieurs États membres et pour tous les médicaments contenant la même substance active ou la même association de substances actives pour lesquels une date de référence et une fréquence de soumission des PBRERs ont été fixées.

Le processus d'évaluation et ses intervenants dépendent de la procédure d'autorisation de la substance active ou de l'association de substances actives.

L'évaluation unique est coordonnée par l'EMA et est réalisée soit par un État membre évaluateur désigné par le CMDh lorsqu'aucune des AMMs concernées n'a été autorisée selon la procédure centralisée, soit par un État membre rapporteur désigné par le PRAC lorsqu'au moins une AMM a été enregistrée selon la procédure centralisée (cf. figures 12 et 13).

Tout d'abord et à réception du PBRER, l'EMA procède à une vérification technique (format, etc.) et s'assure que l'ensemble des titulaires d'AMM possédant un médicament contenant la substance active ou l'association de substances actives évaluée a bien soumis un PBRER. Elle délivre ensuite une recevabilité et déclenche la procédure conformément au calendrier publié sur le site internet de l'EMA.

Après réception du PBRER par l'État membre évaluateur ou par l'État membre rapporteur, selon le cas, ce dernier établit un rapport d'évaluation préliminaire dans les 60 jours à compter de la réception du PBRER et le soumet à l'EMA et aux États membres concernés.

L'EMA transmet le rapport d'évaluation préliminaire au titulaire d'AMM.

Dans les 30 jours à compter de la réception de ce rapport, les États membres et le titulaire de l'AMM peuvent présenter des observations à l'EMA et à l'État membre évaluateur ou rapporteur, selon le cas.

Ensuite, dans les 15 jours qui suivent la réception des observations, l'État membre évaluateur ou rapporteur, selon le cas, actualise le rapport d'évaluation préliminaire en tenant compte de ces observations et le transmet au PRAC pour recommandation. Lors de sa réunion suivante, le PRAC adopte le rapport d'évaluation, avec ou sans modifications supplémentaires et émet une recommandation.

La recommandation mentionne les positions divergentes, avec les motifs qui les soutiennent. L'EMA transmet le rapport d'évaluation adopté et la recommandation au(x) titulaire(s) de l'AMM et les intègre dans le répertoire des PBRERs et des rapports d'évaluation correspondants créé par l'EMA en collaboration avec les autorités nationales compétentes et la Commission européenne, le *PSUR repository*. Grâce à ce répertoire, ils sont pleinement et en permanence accessibles à la Commission européenne, aux autorités nationales compétentes, au PRAC, au CMDh et au CHMP (49).

Si aucune mesure réglementaire en conséquence de la recommandation du PRAC n'est requise, l'évaluation est terminée. L'EMA joint alors la recommandation du PRAC au rapport d'évaluation final et envoie l'ensemble au titulaire d'AMM.

Dans le cas contraire, le rapport d'évaluation final et la recommandation du PRAC sont envoyés soit pour position du CMDh, lorsqu'aucune AMM enregistrée selon la procédure centralisée n'est concernée par l'évaluation européenne unique, soit pour avis du CHMP, lorsqu'au moins une AMM enregistrée selon la procédure centralisée est concernée.

2.2.2.3.2.1 Evaluation unique menant à une position du CMDh

Si une ou plusieurs mesure(s) réglementaire(s) en conséquence de la recommandation du PRAC est/sont requise(s), le CMDh procède à l'examen de la recommandation du PRAC dans les 30 jours à compter de sa réception et parvient à une position tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des AMMs en question et fixant un calendrier pour la mise en œuvre de la position convenue.

Les conclusions de l'évaluation et les recommandations sont alors publiées sur le portail internet de l'EMA, conformément à l'article 26 point j) du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cité).

Lorsque la procédure d'évaluation unique repose sur une position du CMDh, il peut exister deux possibilités (cf. figure 6) :

- Si les États membres représentés au CMDh parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, le président prend acte de cet accord et le transmet au titulaire de l'AMM ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour maintenir, modifier, suspendre ou retirer les AMMs concernées, conformément au calendrier prévu dans l'accord pour leur mise en œuvre.
- Si un accord ne peut être atteint par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du CMDh est communiquée à la Commission

européenne. La Commission européenne adopte une décision (variation, suspension ou retrait d'AMM) qu'elle adresse aux États membres. L'autorité compétente de chaque État membre dispose ensuite de 30 jours pour mettre en œuvre les mesures nécessaires suite à la réception de la décision de la Commission européenne.

Lorsque l'accord conclu par les États membres représentés au sein du CMDh ou la position de la majorité des États membres diffère de la recommandation du PRAC, le CMDh joint, en annexe à l'accord ou à la position de la majorité, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

En cas de modification de l'AMM, le titulaire de l'AMM soumet aux autorités nationales compétentes une demande appropriée de modification, comprenant un RCP actualisé ainsi que la notice suivant le calendrier prévu pour sa mise en œuvre.



CE: commission européenne
 Agence: agence européenne du médicament (EMA)

Figure 12 – Cheminement de l'évaluation du PBRER dans le cadre de procédures non centralisées (58)

2.2.2.3.2.2 Evaluation unique menant à un avis du CHMP

Si une ou plusieurs mesure(s) réglementaire(s) en conséquence de la recommandation du PRAC est/sont requise(s), le CHMP procède à l'examen de la recommandation du PRAC dans les 30 jours à compter de sa réception et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des AMMs en question et fixant un calendrier pour la mise en œuvre de son avis.

L'avis rendu par le CHMP est ensuite envoyé par l'EMA à la Commission européenne, au titulaire de l'AMM, ainsi qu'aux États membres. Les conclusions de l'évaluation et les recommandations sont alors publiées sur le portail internet de l'EMA, conformément à l'article 26 point j) du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cité).

Suite à l'avis du CHMP, différentes mesures réglementaires peuvent être nécessaires et impliquent plusieurs acteurs en fonction du type de procédure d'autorisation :

- Pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée : en cas de variation, le titulaire de l'AMM doit fournir les traductions de l'information produit révisée dans tous les langages européens conformément au calendrier adopté par le CHMP.

Sur la base de l'avis du CHMP, la Commission européenne adopte la décision de modifier, suspendre ou retirer l'AMM et notifie celle-ci au titulaire de l'AMM mais également à l'EMA et aux États membres.

- Pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale, reconnaissance mutuelle ou décentralisée : sur la base de l'avis du CHMP, la Commission européenne adopte une décision concernant les mesures à prendre qu'elle transmet aux États membres. L'autorité compétente de chaque État membre dispose ensuite de 30 jours pour mettre en

œuvre les mesures nécessaires suite à la réception de la décision de la Commission européenne.

Lorsque l'avis du CHMP diffère de la recommandation du PRAC, le CHMP joint, en annexe à son avis, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.



Figure 13 – Cheminement de l'évaluation du PBRER dans le cadre de la procédure d'autorisation centralisée (58)

2.2.3 Les procédures d'arbitrage européen

Les procédures d'arbitrage sont des procédures par lesquelles une décision commune et contraignante pour tous les États membres de l'Union européenne est adoptée. Elles permettent d'empêcher les divergences entre les États membres susceptibles d'entraver la libre circulation des médicaments au sein de la Communauté européenne (59).

Elles répondent à un triple objectif : faciliter la libre circulation des médicaments dans l'Union européenne, harmoniser l'utilisation des médicaments et appliquer les mêmes

mesures de prévention et de minimisation des risques dans l'ensemble des États membres (60).

Ces procédures s'appliquent à partir du moment où le médicament est autorisé dans au moins 2 États membres et ceci quelle que soit sa procédure d'autorisation (centralisée, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale).

La réglementation européenne définit plusieurs procédures d'arbitrage en fonction de la problématique soulevée lors de l'évaluation des médicaments. En pharmacovigilance, les deux procédures les plus utilisées pour évaluer le profil de sécurité ou le rapport bénéfice/risque d'un médicament ou d'une classe de médicaments sont les suivantes :

- La procédure d'urgence de l'Union conformément aux dispositions de l'article 107 *decies* de la Directive 2001/83/CE modifiée (précédemment citée) et de l'article 20 du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cité)
- La procédure d'intérêt de l'Union conformément aux dispositions de l'article 31 de la Directive 2001/83/CE modifiée (précédemment citée) et de l'article 20 du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cité)

2.2.3.1 La procédure d'urgence de l'Union selon l'article 107 *decies*

Depuis 2001, l'ancien article 107 *decies* a été décrit assez brièvement (61). Les Directives 2010/84/UE et 2012/26/UE (précédemment citées) décrivent une procédure d'évaluation européenne qui aboutit à des recommandations communes à tous les États membres. Elles élargissent et modifient la procédure décrite à l'article 107 *decies* de la Directive 2001/83/CE (précédemment citée). De plus, les champs et les conditions d'application des procédures d'arbitrage au niveau communautaire ont été clarifiés.

En effet, dans sa forme initiale, cette procédure d'évaluation européenne, était utilisée lorsqu'un signal de pharmacovigilance avait été détecté et nécessitait une évaluation rapide avec une mise en place d'actions (13). De plus, lorsqu'un État membre, après avoir évalué les données de pharmacovigilance, estimait qu'une AMM devait être suspendue ou retirée, ce type de renvoi était déclenché obligatoirement. En cas de variations de l'AMM, cette procédure de renvoi était lancée uniquement lorsque des mesures d'urgence étaient jugées nécessaires (61).

Désormais, elle pourra être engagée par un État membre ou la Commission européenne, sur la base d'inquiétudes résultant de l'évaluation des données issues des activités de pharmacovigilance, dans les situations où l'État membre ou la Commission européenne :

- envisage de suspendre ou de retirer une AMM ;
- envisage d'interdire la délivrance d'un médicament ;
- envisage de refuser le renouvellement d'une AMM ;
- est informé(e) par le titulaire d'une AMM qu'il a interrompu la mise sur le marché du médicament pour des raisons d'inquiétudes concernant la sécurité d'un médicament, qu'il a pris des mesures pour faire retirer l'AMM, qu'il envisage de prendre une telle mesure, ou qu'il n'a pas demandé le renouvellement de l'AMM.

Sur la base de ces mêmes inquiétudes, un État membre ou la Commission européenne, selon le cas, doit informer les autres États membres, l'EMA ainsi que la Commission européenne dans les situations précitées ou lorsqu'il ou elle estime nécessaire de signaler une nouvelle contre-indication, de réduire le dosage recommandé ou de restreindre les indications d'un médicament. L'action envisagée ainsi que les raisons qui la motivent doivent être exposées par l'État membre ou la Commission européenne qui procède à l'information.

Enfin, lorsque la procédure d'urgence est engagée, l'EMA doit vérifier si l'inquiétude à l'origine de la mise en œuvre de celle-ci porte également sur des médicaments autres que celui qui fait l'objet de l'information et si elle est commune à tous les médicaments appartenant à la même gamme de médicaments ou à la même classe thérapeutique.

Ces dispositions sont devenues applicables le 28 octobre 2013. Jusqu'à cette date, les États membres et la Commission européenne ne faisaient recourt à cette procédure d'urgence que dans l'hypothèse où une mesure d'urgence était jugée nécessaire à la suite de l'évaluation des données résultant des activités de pharmacovigilance (13).

Elle pourra dorénavant être déclenchée plus facilement et de manière plus systématique, ce qui amènera à augmenter la surveillance des médicaments.

Dans la directive mise à jour, la procédure fait intervenir le PRAC, le CHMP ou le CMDh, selon le cas.

En effet, dans un délai de 60 jours et à compter de la communication des informations, le PRAC émet une recommandation. En cas d'urgence, et sur proposition de son président, le PRAC peut décider d'un délai plus court. La recommandation préconise l'une des conclusions suivantes, ou toute combinaison de celles-ci:

- aucune autre action n'est requise ;
- évaluer de nouveau les données et suivre les résultats de cette évaluation ;
- réaliser une PASS ;
- prendre des mesures visant à réduire les risques au minimum ;
- suspendre, retirer ou ne pas renouveler l'AMM ;
- modifier l'AMM.

La recommandation du PRAC est ensuite transmise la semaine suivante soit au CHMP si le médicament est autorisé selon la procédure centralisée, soit au CMDh dans le cas contraire.

En fonction de la procédure d'autorisation du/des médicaments concerné(s), et selon le cas, c'est à la Commission européenne ou au CMDh de prendre la décision finale (cf. figure 14).

Dans tous les cas, l'autorité compétente de chaque État membre doit mettre en œuvre les mesures nécessaires suite à la réception de la décision de la Commission européenne ou de la position du CMDh, conformément au calendrier prévu pour la mise en œuvre de ces mesures.

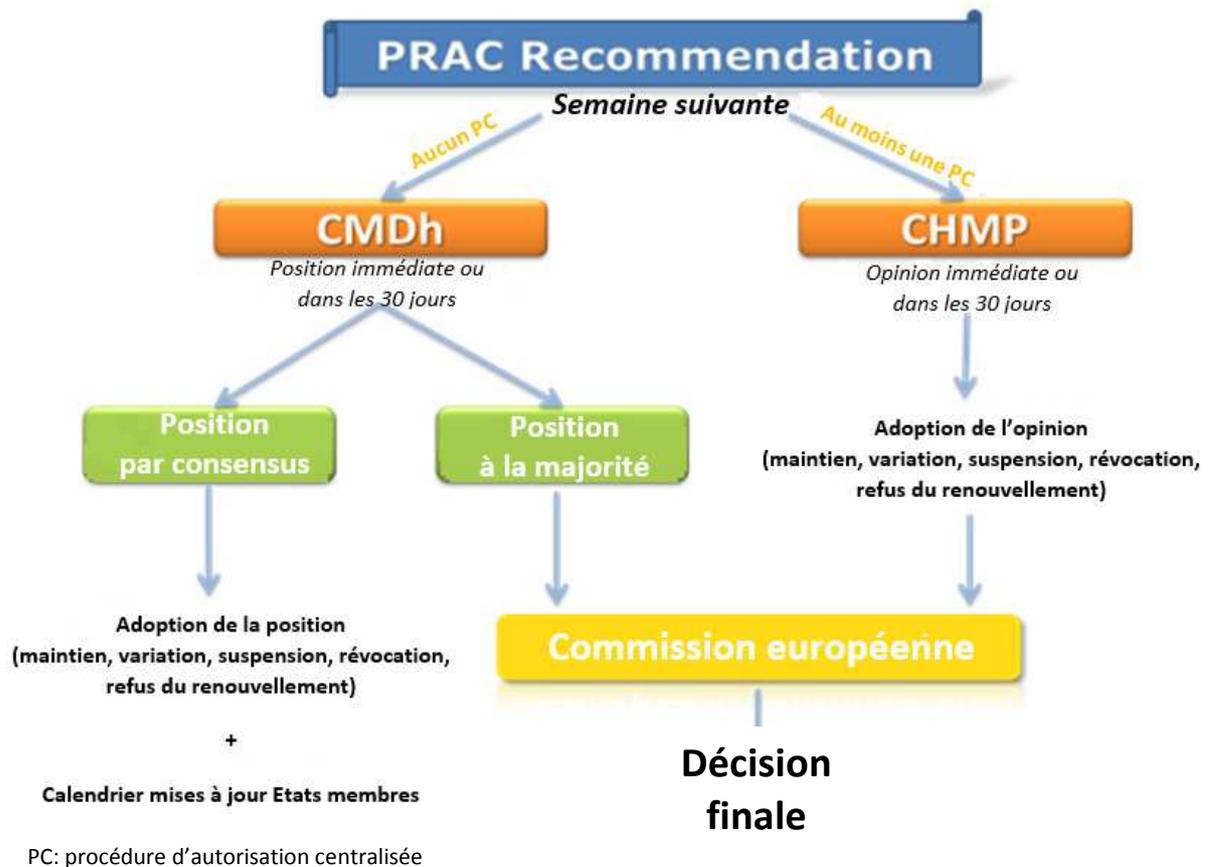


Figure 14 – Cheminement de la procédure d’urgence de l’Union jusqu’à une décision finale (Article 107 decies) (62)

L’EMA a publié une liste de questions et de réponses relatives à l’implémentation de la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance dans le cadre de l’article 107 *decies* (62).

Ex : L’ANSM a eu recours à l’article 107 *decies* pour l’évaluation de la sécurité d’emploi du tétrazépam (Myolastan® et ses génériques) indiqué dans le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie (en association aux traitements spécifiques). En effet, les déclarations enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance ont permis de détecter des effets indésirables cutanés rares mais graves avec ce médicament : les nécrolyses épidermiques toxiques telles que le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens Johnson. À l’issue de l’évaluation scientifique nationale, le profil de risque de ce

médicament a été jugé inacceptable au regard du bénéfice attendu. La suspension des AMMs de l'ensemble des médicaments contenant du tétrazepam a été effective le 8 juillet 2013.

2.2.3.2 La procédure d'intérêt de l'Union selon l'article 31

Lorsque le caractère favorable du rapport bénéfice/risque d'un médicament dans les conditions normales de son utilisation est remis en doute, une deuxième procédure selon l'article 31 de la Directive 2001/83/CE modifiée par les Directives 2010/84/UE et 2012/26/UE (précédemment citées) peut être initiée en dehors d'un contexte d'urgence.

Cette procédure d'arbitrage est initiée dans les cas particuliers présentant un intérêt pour l'Union européenne, résultant de l'évaluation des données issues des activités de pharmacovigilance d'un médicament autorisé lorsqu'aucun des critères listés dans l'article 107 *decies* de la Directive 2001/83/CE modifiée n'est concerné (63).

A la différence de l'article 107 *decies*, la procédure d'arbitrage selon l'article 31 peut être initiée par un État membre, la Commission européenne mais également par le demandeur ou le titulaire de l'AMM, qui saisit ainsi le PRAC.

La Directive 2012/26/UE (précédemment citée) détaille davantage la procédure d'arbitrage initiée selon l'article 31. En effet, la Directive 2010/84/UE (précédemment citée) stipulait qu'elle devait être initiée lorsqu'aucune action urgente n'était jugée nécessaire, dans l'ensemble des situations citées dans l'article 107 *decies*. Cependant, dans la Directive 2012/26/UE (précédemment citée), lorsqu'une situation est remplie selon l'article 107 *decies*, c'est la procédure d'urgence de l'Union qui doit être initiée et non la procédure d'intérêt de l'Union. En effet, ces critères tels que, par exemple, la décision du retrait ou de la suspension d'une AMM suite à un problème de sécurité n'est pas anodin et engage la

santé des patients traités par le/les médicament(s) concerné(s). L'arbitrage doit alors être initié dans un contexte d'urgence.

Tout comme la procédure selon l'article 107 *decies*, la procédure d'arbitrage selon l'article 31, selon le cas, est initiée pour un médicament, un groupe de médicaments ou pour une classe thérapeutique.

Dans la directive mise à jour et similairement à la procédure d'urgence de l'Union, la procédure d'intérêt de l'Union fait intervenir le PRAC, le CHMP et/ou le CMDh.

Le PRAC délibère et émet une recommandation motivée sur la question soulevée dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle la question lui a été soumise. Toutefois, ce délai peut être prorogé par le comité pour une durée supplémentaire pouvant aller jusqu'à 90 jours, en tenant compte des opinions des demandeurs ou des titulaires de l'AMM. En cas d'urgence, et sur proposition de son président, le comité peut décider d'un délai plus court. La recommandation peut être la suivante :

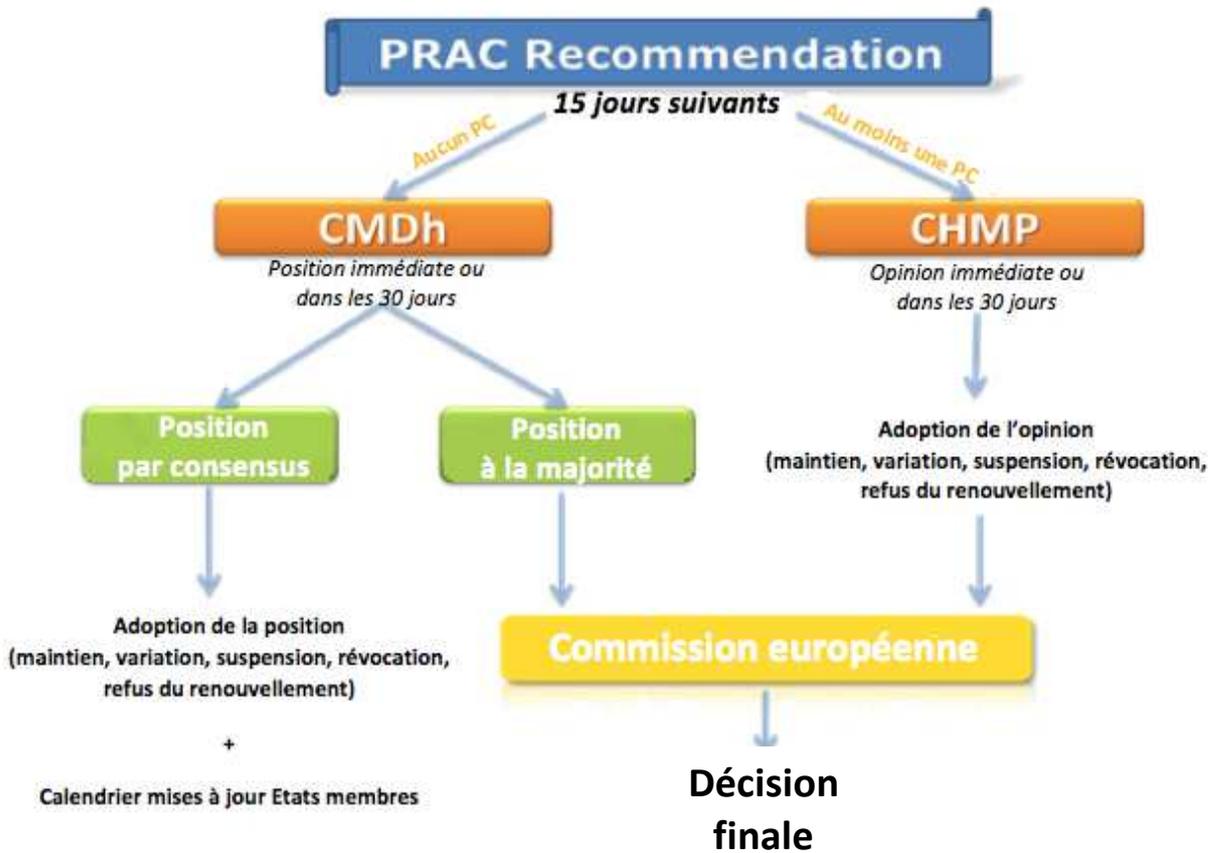
- la demande ne satisfait pas aux critères d'AMM ;
- le RCP, proposé par le demandeur ou le titulaire de l'AMM, devrait être modifié ;
- l'AMM devrait être soumise à certaines conditions, à l'égard des conditions jugées essentielles pour un usage sûr et efficace du médicament, y compris la pharmacovigilance ;
- une AMM devrait être suspendue, modifiée ou retirée.

Contrairement à la procédure d'urgence de l'Union et dans les 15 jours suivant la réception de la recommandation, le demandeur ou le titulaire de l'AMM peut notifier par écrit à l'EMA son intention de demander un réexamen de la recommandation. Dans ce cas, il

transmet les motifs détaillés de la demande à l'EMA dans un délai de 60 jours à compter de la réception de la recommandation.

La recommandation finale du PRAC est ensuite transmise dans les 15 jours soit au CHMP si le médicament est autorisé selon la procédure centralisée, soit au CMDh dans le cas contraire. En fonction de la procédure d'autorisation du/des médicaments concerné(s), et selon le cas, c'est à la Commission européenne ou au CMDh de prendre la décision finale (cf. figure 15).

Dans tous les cas, l'autorité compétente de chaque État membre doit mettre en œuvre les mesures nécessaires suite à la réception de la décision de la Commission européenne ou de la position du CMDh, conformément au calendrier prévu pour la mise en œuvre de ces mesures.



**Figure 15 – Cheminement de la procédure d’intérêt de l’Union jusqu’à une décision finale
(Article 31) (63)**

La procédure d’intérêt de l’Union peut également être initiée sur la base d’inquiétudes résultant de l’évaluation des données relatives à la qualité et/ou à l’efficacité d’un médicament autorisé. C’est alors au CHMP d’adopter une opinion selon les articles 32, 33 et 34 de la Directive 2001/83/CE modifiée (précédemment citée).

L’EMA a publié une liste de questions et de réponses relatives à l’implémentation de la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance dans le cadre de l’article 31 (63).

Ex : La Belgique a initié une procédure d'arbitrage selon l'article 31 au niveau communautaire en mars 2013 en raison de la persistance des effets indésirables cardiaques (allongement de l'intervalle QT et arythmie) de la dompéridone (cf. Partie III).

2.2.3.3 Les procédures d'arbitrage selon l'article 20

La nouvelle législation européenne de pharmacovigilance introduit les procédures d'arbitrage aux médicaments autorisés selon la procédure centralisée (48).

En effet, dans le cas où seul un médicament ou un groupe de médicaments autorisé(s) selon la procédure centralisée est concerné, la procédure selon l'article 20 du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié par les Règlements (UE) n° 1235/2010 et n° 1027/2012 (précédemment cités) doit être initiée. Elle est initiée en cas de problèmes de qualité ou de pharmacovigilance. Ce travail traitant exclusivement de la pharmacovigilance, seul cet aspect sera ici discuté (61).

Cependant, lorsque la procédure est engagée sur la base de l'évaluation des données relatives à la pharmacovigilance et selon le cas, ce sont les procédures de l'Union prévues à l'article 107 *decies* (cf. Section 2.2.3.1) et à l'article 31 (cf. Section 2.2.3.2) de la Directive 2001/83/CE modifiée (précédemment citée) qui s'appliquent. Bien que ces procédures suivent la Directive 2001/83/CE modifiée (précédemment citée), l'article 20 du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cité) reste le texte légal.

Le nouveau Règlement (UE) n° 1027/2012 (précédemment cité) modifie la Directive 2001/83/CE (précédemment citée) tel que l'avis de l'EMA doit être adopté par le CHMP sur la base d'une recommandation du PRAC (48).

Lorsque s'ajoutent un médicament ou groupe de médicaments autorisé(s) selon une procédure non centralisée et selon le cas, ce sont les procédures prévues à l'article 107

decies (cf. Section 2.2.3.1) et à l'article 31 (cf. Section 2.2.3.2) de la Directive 2001/83/CE modifiée (précédemment citée) qui s'appliquent (61).

Dans tous les cas, pour ces arbitrages dits de sécurité d'emploi, l'évaluation scientifique est réalisée par deux États membres désignés respectivement comme rapporteur et co-rapporteur et est coordonnée au niveau du PRAC. L'ensemble des autres États membres y contribue par le biais de commentaires sur les rapports établis par les deux rapporteurs.

La décision finale, obtenue à l'issue du vote des 28 États membres, doit s'appliquer de façon obligatoire dans toute l'Union européenne.

Pour des raisons de transparence, les raisons des notifications, les médicaments, les groupes de médicaments ou les classes thérapeutiques concernés, ainsi que le sommaire des réunions au sein du PRAC doivent être publiés sur le site internet de l'EMA conformément à l'article 26 du Règlement (CE) n° 726/2004 modifié (précédemment cité) et sont donc rendus publiques.

Conclusion

Afin de répondre aux exigences de la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance, de nombreuses mises à jour ont été nécessaires. Le rôle des différents acteurs du système de pharmacovigilance européen a également évolué, et l'organisation de l'EMA s'est même vue modifiée avec la création d'un nouveau comité, le PRAC, dont l'objectif principal est la surveillance des risques en matière de pharmacovigilance.

Le partage des ressources et la volonté d'une harmonisation européenne ont conduit à une évaluation unique des PBRERs. La fréquence et le format de soumission tendent également à être adaptés afin de répondre pleinement à cette initiative.

De plus, en vue d'une évaluation plus approfondie du rapport bénéfice/risque des médicaments, le contenu et le format des PSURs ont été modifiés. Le contexte, la nécessité et l'évaluation des études post-autorisation, qu'elles soient d'efficacité ou de sécurité mais également les procédures d'arbitrage européen ont été largement détaillés à travers la consolidation des Directives et Règlements de 2001 et 2004 (précédemment cités).

Afin de mettre en évidence ces mises à jour, notamment concernant la procédure d'arbitrage selon l'article 31 de la Directive 2001/83/CE modifiée (précédemment citée) appelée procédure d'intérêt de l'Union, la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la dompéridone au niveau européen sera étudiée dans la troisième et dernière partie de ce travail.

PARTIE III : REEVALUATION EUROPEENNE DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DE LA DOMPERIDONE

La dompéridone, un antiémétique dérivé des neuroleptiques, est autorisée dans la plupart des États membres de l'Union européenne par des procédures d'autorisation nationales depuis les années 1970. Elle est largement disponible sous forme de spécialités pharmaceutiques soumises à prescription obligatoire ou facultative. Elle existe sous forme de comprimé, de granulé, de suspension orale ou de suppositoire sous différentes désignations commerciales. Un médicament combiné associant la dompéridone à la cinnarizine (un antihistaminique) est disponible dans certains États membres et est indiqué dans le traitement du mal des transports (64).

Plus de 40 ans après l'octroi de sa première AMM, la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la dompéridone a été initiée le 1^{er} mars 2013, à la demande de l'agence belge des médicaments, l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), conformément à l'article 31 de la Directive 2001/83/CE modifiée (précédemment citée) (65). En effet, des études épidémiologiques ont mis en évidence que l'utilisation de la dompéridone pouvait être associée à une augmentation de survenue d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite d'origine cardiaque.

Dans cette dernière partie, nous allons tout d'abord faire un point sur ce qu'est la dompéridone. Ensuite, nous étudierons son profil de sécurité sur le plan cardiaque en analysant principalement les études et les différentes analyses publiées, qui sera mis en lien avec la dernière section, c'est à dire la réévaluation au niveau européen du rapport bénéfice/risque de la dompéridone.

1 QU'EST-CE QUE LA DOMPERIDONE ?

1.1 PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

La dompéridone est un antagoniste puissant et sélectif de la dopamine. Elle a une action antiémétique par blocage des récepteurs dopaminergiques D2 de la zone chémoréceptrice située hors de la barrière hémato-encéphalique, dans l'*area postrema*. Les études chez l'homme ont montré que la dompéridone *per os* augmentait le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage sans en perturber le mécanisme d'ouverture physiologique lors de la déglutition. Elle améliore la motilité antéroduodénale et accélère la vidange gastrique mais elle n'a pas d'effet sur la sécrétion gastrique (66).

C'est un neuroleptique caché qui, cependant, ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique.

Les études chez l'animal, ainsi que les faibles concentrations trouvées dans le cerveau, indiquent un effet périphérique prédominant de la dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques.

1.2 INDICATIONS ET POSOLOGIES AU 1^{ER} MARS 2013

La dompéridone était indiquée chez l'adulte dans le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques (66). Elle était indiquée chez l'enfant dans le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements (67).

La durée initiale du traitement était de 4 semaines. Les patients devaient être réexaminés après 4 semaines et la nécessité de poursuivre le traitement était alors évaluée.

Chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant 35 kg ou plus), la dose quotidienne recommandée par voie orale (comprimés, suspension buvable ou granulés) était de 10 mg à 20 mg, 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximum étant de 80 mg. Par voie anale (suppositoire), la dose quotidienne recommandée et maximale était de 120 mg.

Chez les nourrissons et les enfants de moins de 12 ans et pesant moins de 35 kg, la dose quotidienne recommandée par voie orale (suspension buvable) était de 0,25 à 0,5 mg/kg, 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximum étant de 2,4 mg/kg (sans dépasser 80 mg par jour). Par voie anale (suppositoires), la dose quotidienne totale dépend également du poids de l'enfant. Pour un enfant pesant plus de 15 kg, un suppositoire de 30 mg, 2 fois par jour, était la posologie recommandée. Les suppositoires ne sont pas adaptés aux enfants pesant moins de 15 kg.

1.3 PROFIL DE SECURITE DE LA DOMPERIDONE

1.3.1 Effets indésirables

La dompéridone étant un dérivé des neuroleptiques, son profil de sécurité est similaire à ces derniers. Cependant, ne traversant que difficilement la barrière hémato-encéphalique, les effets indésirables sont plus rares.

Elle peut entraîner des troubles extrapyramidaux se traduisant principalement par un tremblement de repos, une akinésie et/ou une hypertonie extrapyramidale (68). Les effets secondaires extrapyramidaux sont très rares chez les nouveau-nés et les nourrissons, et

exceptionnels chez les adultes. De plus, par action sur la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire, l'effet de la dompéridone entraîne une diminution de l'effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse. Cet effet peut donc conduire à l'apparition d'une hyperprolactinémie, avec pour conséquences possibles une gynécomastie et une aménorrhée, une galactorrhée chez la femme ou une impuissance chez l'homme (69). Ces effets secondaires régressent spontanément et complètement à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables de la dompéridone comprennent également de rares troubles gastro-intestinaux tels que des crampes intestinales et des diarrhées, ainsi que de très rares troubles de la peau et des tissus sous-cutanés comme le prurit et le rash. De plus, des réactions allergiques incluant anaphylaxie, choc anaphylactique, urticaire et œdème de Quincke ont été mises en évidence avec une fréquence très rare. Il en est de même pour les tests anormaux de la fonction hépatique.

De plus, des troubles du système nerveux central de type convulsions, agitation et somnolence peuvent être attendus, bien que leur fréquence soit très rare. Ils ont été rapportés essentiellement chez les nourrissons et les enfants.

Les effets indésirables d'origine cardiaque de la dompéridone seront détaillés dans la deuxième section de cette partie.

1.3.2 Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont d'origine pharmacocinétique et sont liées essentiellement à l'inhibition de l'activité du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4).

En effet, la voie métabolique principale de la dompéridone est hépatique et implique le CYP 3A4. Les données *in vitro* suggèrent que l'administration concomitante de

médicaments qui inhibent le CYP 3A4 de façon importante peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone (cf. Section 2.1).

1.4 NOMS DE SPECIALITES ET PRESENTATIONS AU 1^{ER} MARS 2013

La dompéridone est/était commercialisée sous le nom de spécialités Motilium[®] (commercialisé par Johnson & Johnson), Périidys[®] et sa gamme Oropériidys[®], Bipériidys[®], Bipériidysflash[®] et Néopériidys[®] (commercialisés par Pierre Fabre Médicament), ainsi que plus d'une dizaine de nom de spécialités et de génériques à travers l'ensemble de l'Union européenne.

La dompéridone est/était disponible à différents dosages et formulations : comprimé (enrobé, pelliculé, orodispersible ou effervescent) à 5, 10, 12,75 et 20 mg ; gélule dure à 10 mg ; granulés effervescents à 5 et 10 mg ; suspension buvable à 1 mg/ml et suppositoires à 10 et 30 mg (« enfants ») et 60 mg (« adultes ») (67). A noter que le sel de maléate de dompéridone peut également constituer la substance active de certaines spécialités.

Elle était également commercialisée sous le nom de Touristil[®] en association avec la cinnarizine en Belgique, sous forme de comprimé contenant chacun 20 mg de cinnarizine et 15 mg de maléate de dompéridone dans la prévention et le traitement des symptômes associés au mal des transports (70).

2 REEVALUATION EUROPEENNE DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DE LA DOMPERIDONE

La mise en évidence de tachycardies ventriculaires, de fibrillations ventriculaires ou d'arrêts cardiaques imputables à une forte dose intraveineuse de dompéridone avaient été à l'origine, en 1985, du retrait de la formulation intraveineuse de la dompéridone, utilisée comme antiémétique lors d'un traitement cytotoxique chez les patients atteints d'un cancer (64). Depuis, une surveillance étroite a été progressivement mise en place et plusieurs études sur le profil de sécurité de la dompéridone ont été menées.

2.1 SURVEILLANCE DU PROFIL DE LA DOMPERIDONE SUR LE PLAN CARDIAQUE AU NIVEAU EUROPEEN

Depuis le milieu des années 2000, des données cliniques et épidémiologiques provenant de divers pays se sont accumulées et ont montré que la dompéridone orale pouvait aussi exposer à des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme (ECG), à des troubles graves du rythme cardiaque, et à des morts subites principalement d'origine cardiaque.

L'intervalle QT est la représentation électrocardiographique de la dépolarisation ventriculaire et de la repolarisation qui suit. Etant donné que la durée de repolarisation dépend de la fréquence cardiaque, l'intervalle QT doit être corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QT corrigé = QTc). La valeur normale du QTc chez les femmes est inférieure à 450 msec et chez les hommes, elle est inférieure à 440 msec. Les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT sont un âge supérieur à 65 ans, le sexe féminin, les cardiopathies telles que l'insuffisance cardiaque, l'ischémie myocardique, l'hypertrophie du myocarde, la bradycardie, le bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré

et les troubles électrolytiques (particulièrement hypokaliémie et hypomagnésémie) (71) mais également les troubles hépatiques (72).

Les expérimentations ont montré que la dompéridone augmentait la repolarisation cardiaque via les canaux potassiques dans les cellules myocardiques, les canaux hERG (ou *human ether-a-go-go related gene*), amenant à une augmentation de l'intervalle QT.

En raison de l'observation d'effets indésirables graves cardiaques (dont l'allongement de l'intervalle QTc), les AMMs des spécialités à base de dompéridone ont été modifiées en 2004 puis en 2007 (73). En effet, le RCP des spécialités à base de dompéridone a évolué avec l'ajout de ces risques cardiovasculaires dans la section *4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi* et la section *5.3 Données de sécurité précliniques* puis dans la section *4.8 Effets indésirables* : la prolongation du segment QTc et les arythmies ventriculaires de fréquence inconnue ont été ajoutées (74). La section *4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* a également été mise à jour en 2007 avec la mise en évidence de l'interaction entre la dompéridone et le kétoconazole ou l'érythromycine chez des sujets sains.

En juillet 2011, à l'initiative de l'agence belge des médicaments et suite à la publication de deux études cas-témoins (75) (76) (cf. Section 2.2), les effets indésirables cardiaques graves, incluant un allongement du QT et des arythmies ventriculaires, ont été évalués par le Groupe de travail Pharmacovigilance de l'EMA, le PhVWP. En octobre 2011, le PhVWP a recommandé une mise à jour du RCP, notamment de la section *4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi*, et de la notice des médicaments contenant de la dompéridone, afin de refléter le risque de ces effets indésirables et de mettre en garde sur le fait que la dompéridone devait être utilisée avec prudence chez les patients atteints de certaines affections cardiaques (65). En effet, des études épidémiologiques ont mis en

évidence que l'utilisation de la dompéridone pouvait être associée à une augmentation de survenue d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite par arrêt cardiaque. La probabilité de survenue d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite est plus élevée chez les patients âgés de plus de 60 ans ou chez ceux traités par des doses orales quotidiennes supérieures à 30 mg. La dompéridone doit donc être utilisée à la dose efficace la plus faible chez les adultes et les enfants (77).

En décembre 2011, une lettre adressée aux professionnels de santé les a sensibilisés sur les risques cardiaques rares mais potentiellement sévères associés à l'utilisation de la dompéridone (73).

2.2 LES RISQUES CARDIAQUES LIES A L'ADMINISTRATION DE LA DOMPERIDONE : REVUE DE LA LITTERATURE

De nombreux articles ont été publiés depuis le début des années 2000. Les études, les analyses et les cas d'effets indésirables à la suite d'administration de la dompéridone les plus pertinents seront décrits dans cette partie.

2.2.1 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Différentes études d'interactions pharmacocinétique/pharmacodynamique *in vivo* avec du kétoconazole par voie orale ou de l'érythromycine par voie orale chez des sujets sains, ont confirmé une forte inhibition par ces substances actives du métabolisme de premier passage de la dompéridone par le CYP 3A4.

En associant la dompéridone 10 mg par voie orale 4 fois par jour et le kétoconazole 200 mg 2 fois par jour, un allongement moyen du QTc de 9,8 ms a été noté durant la période d'observation, avec des variations ponctuelles allant de 1,2 à 17,5 ms. En associant la

dompéridone 10 mg 4 fois par jour et l'érythromycine par voie orale 500 mg 3 fois par jour, l'intervalle QTc moyen durant la période d'observation était prolongé de 9,9 ms, avec des variations ponctuelles allant de 1,6 à 14,3 ms. Dans chacune de ces études d'interactions, la concentration maximale (C max) et l'aire sous la courbe (ASC) de la dompéridone à l'état d'équilibre étaient approximativement multipliées par 3. Dans ces études, la dompéridone 10 mg administrée par voie orale en monothérapie 4 fois par jour a entraîné une augmentation du QTc moyen de 1,6 ms (étude kétoconazole) et 2,5 ms (étude érythromycine) tandis que le kétoconazole en monothérapie (200 mg 2 fois par jour) et l'érythromycine en monothérapie (500 mg 3 fois par jour) a entraîné une augmentation du QTc de 3,8 et 4,9 ms, respectivement, pendant la période d'observation (66).

Dans un article paru en 2012, l'objectif de l'étude menée par Deepak *et al.* (78) a été de mettre en évidence une possible association entre les arythmies et les prescriptions de dompéridone tout en examinant les potentielles interactions médicamenteuses qui pouvaient potentialiser la survenue d'allongement de l'intervalle QT et des arythmies. Pour cela, les auteurs ont analysé l'ensemble des cas d'effets indésirables ou de décès d'origine cardiaque, susceptibles d'avoir été causés par la dompéridone à partir des bases Eudravigilance de l'EMA (entre 2002 et 2011) et *Adverse event reporting system* (AERS) de la *Food and drug administration* (FDA) (entre 1999 et 2010). Les traitements concomitants ont également été étudiés, ainsi que les potentielles interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP 3A4 et les médicaments connus pour augmenter l'intervalle QT. Un total de 41 cas de troubles cardiaques a été enregistré dans Eudravigilance. Une interaction médicamenteuse potentielle a été reportée dans 16 cas (39.0%), des torsades de pointe dans 5 cas (12.2 %) et un décès dans 14 cas (34.1 %), sachant que l'évolution des troubles cardiaques était connue dans 33 cas. Dans la base AERS, 94 cas de troubles cardiaques ont été enregistrés. Parmi eux, 29 décès (30.8 %) et

12 cas d'arrêt cardiaque non fatal (12.7 %) ont été identifiés. Une interaction médicamenteuse potentielle a été rapportée dans 34 cas (36.2%). Le tableau 5 ci-dessous répertorie le mécanisme d'action des potentielles interactions médicamenteuses dans les cas d'effets indésirables d'origine cardiaque ou de décès enregistrés dans les deux bases de données.

Type de cas	Type d'interaction médicamenteuse potentielle				Total
	Interaction pharmacocinétique		Interaction pharmacodynamique		
	Inhibiteurs des CYP3A4		Médicaments connus pour augmenter l'intervalle QT		
	EudraVigilance	AERS	EudraVigilance	AERS	
Allongement de l'intervalle QT	0	1	3	2	6
Torsades de pointes non fatales	2	1	5	1	9
Tachycardie/fibrillation ventriculaire non fatale	0	0	1	2	3
Arrêt cardiaque non fatal	1	2	2	4	9
Décès	2	4	4	5	15
Total	5	8	15	14	42

Tableau 5 – Mécanisme d'action des interactions médicamenteuses potentielles dans les cas d'effets indésirables survenus lors d'un traitement à base de dompéridone

Pour conclure, l'allongement de l'intervalle QT et les effets indésirables d'origine cardiaque sont rapportés chez les patients dont le traitement comporte entre autres de la dompéridone. L'administration concomitante de médicaments pouvant interagir avec cette dernière doit être à prendre en compte sur le plan cardiaque par les prescripteurs. Il

convient de souligner que les cas de pharmacovigilance sont que très rarement rapportés par les notificateurs, d'autant plus lorsque les effets indésirables sont identifiés. En effet, les troubles cardiaques ont été reportés dans le RCP des médicaments contenant de la dompéridone à partir de 2004. Nous pouvons donc nous attendre à ce que le nombre de survenue d'effets indésirables cardiaques et d'interactions médicamenteuses potentielles chez les patients traités par la dompéridone soit supérieur.

Nous verrons par la suite que les sections *4.3 Contre-indications* et *4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* du RCP des médicaments à base de dompéridone ont été mises à jour suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de la dompéridone débutée en mars 2013 (cf. Section 2.3.2.2).

2.2.2 EFFETS INDESIRABLES

En 2010, un cas de survenue d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe chez une patiente polymédicamentée a été décrit dans un article de Digby *et al.* (79). Ce cas concerne une patiente obèse de 64 ans ayant comme antécédents une angine de poitrine, un diabète de type 2, de l'hypertension, un accident vasculaire cérébral (AVC), une fibrillation atriale, un hypothyroïdisme et une valve mitrale mécanique. Elle a été hospitalisée à la suite d'un accident de la route. Elle décrivait avoir eu une syncope avant l'accident, et elle en a déjà eu au nombre de 3 les 5 années précédentes. Elle était traitée avec irbesartan, digoxine, furosémide, metazolone, metformine, glyburide, venlafaxine, lévothyroxine, oméprazole, atorvastatine et dompéridone (10 mg 3 fois par jour). La date d'introduction de ses traitements est inconnue. A son entrée, elle présentait une hypokaliémie à 2.9 mmol/L (N= 3.5-4.5 mmol/L) et une hypomagnésémie à 0.62 mmol/L (N= 0.75-0.96 mmol/L) alors que les tests complémentaires étaient normaux : hémogramme, glycémie, urémie, créatininémie, calcémie, le taux de TSH (*Thyroid*

Stimulating Hormone) et enzymes cardiaques. Son ECG montrait une fibrillation atriale avec une fréquence cardiaque de 65 battements par minute (bpm) et un intervalle QTc allongé de 666 ms. La patiente était dans un état stable sans traumatisme dû à l'accident. Durant la nuit, elle a souffert de deux courts épisodes de tachycardies et son ECG a montré des torsades de pointe asymptomatiques. Cent-cinquante mg d'amiodarone lui ont été administrés et son hypokaliémie et hypomagnésémie ont été rapidement corrigées. De plus, les traitements susceptibles d'augmenter l'intervalle QTc, dont la dompéridone, ont été arrêtés et un pacemaker a été inséré temporairement afin d'augmenter son rythme cardiaque à 120 bpm. Vingt-quatre heures après, la patiente a pu rentrer chez elle, avec un QTc normal et sans récurrence de torsades de pointe.

Cette patiente présentait plusieurs facteurs de risque tels que son sexe, ses nombreux antécédents cardiaques, des troubles électrolytiques comme l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie ainsi que la co-administration de médicaments pouvant augmenter le risque de survenue d'allongement de l'intervalle QTc : l'amiodarone, un anti-arythmique de classe III, la venlafaxine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ainsi que la dompéridone. Cette analyse met en évidence le risque potentiel d'une polymédication sur la survenue d'allongement du QTc et révèle également le caractère multifactoriel de ce dernier. De plus, le rôle de la dompéridone dans la survenue de l'allongement de l'intervalle QTc ne peut être exclu mais il semblerait que la combinaison de l'ensemble des facteurs mentionnés ci-dessus soit la cause la plus probable des troubles cardiaques présentés chez cette patiente. De plus, il semble important d'évaluer l'ECG du patient, ainsi que la kaliémie et la magnésémie avant d'introduire un traitement à base de dompéridone pour ainsi, diminuer le risque de survenue d'allongement de QTc et de troubles cardiaques graves (80).

Dans une deuxième publication, Ortiz *et al.* (81) ont mené une étude rétrospective des dossiers patients afin d'étudier les indications et le profil de sécurité de la dompéridone ainsi que son effet sur le tracé de l'ECG. Cent-soixante-trois patients qui ont consulté un même gastroentérologue aux États-Unis d'Amérique ont été inclus dans cette étude. Les données démographiques des patients, leurs troubles gastriques, les troubles cardiaques et le tracé de l'ECG ont été analysés. L'intervalle QTc a été considéré comme « allongé » lorsque ce dernier était supérieur à 470 ms chez les femmes et 450 ms chez les hommes. Vingt-trois patients parmi les 163 ont reçu de la dompéridone de 10 à 30 mg 4 fois par jour pendant 6 à 12 mois (15 femmes, âge moyen de 47 ans compris entre 18 et 73 ans). Parmi ces 23 patients, 6 tracés d'ECG ont montré une arythmie non significative et un patient a présenté un rythme cardiaque non régulier. Les femmes avaient en moyenne un rythme cardiaque de 82 bpm (52-112 bpm) alors que pour les hommes, la moyenne était de 86 bpm (55-102 bpm). La valeur moyenne de l'intervalle QTc des patients traités par la dompéridone était de 427 ms (383-507 bpm) : 425 ms chez les femmes (394-507 ms) et 429 ms chez les hommes (383-469 ms). Deux patients (9%), un de chaque sexe, a eu un intervalle QTc plus long que la valeur normale (82). Aucun des patients ne s'est plaint de palpitation, de tachycardie ou de douleur à la poitrine.

Cet article met en évidence, durant cette observation, une absence de trouble cardiaque chez les patients traités par la dompéridone, et des tracés d'ECG normaux sans allongement du QTc pour 91% des cas. Les patients ont été traités avec des doses importantes de dompéridone, allant de 40 mg à 120 mg quotidiennement, et durant au moins 6 mois alors qu'en 2012 et en Europe, la dose quotidienne maximale recommandée était de 80 mg, et ce durant 4 semaines, avant réévaluation médicale. Le nombre de patients étant assez réduit, une conclusion pertinente ne peut donc être considérée, il serait

intéressant de conduire cette même étude, sur un panel de patients beaucoup plus large (au moins 1000 patients).

Alors que les études ou les analyses citées ci-dessus ne montrent pas concrètement le rôle isolé de la dompéridone dans la survenue de troubles cardiaques, 2 études menées en 2010 mettent en évidence une association entre l'exposition à la dompéridone et une augmentation du risque de mort subite et d'arythmies ventriculaires. Cependant, quelques limites sont également à prendre en compte.

L'étude rétrospective cas-témoin réalisée par Johannes *et al.* (75) avait pour but d'analyser si la survenue de mort subite et d'arythmies ventriculaires graves était liée à l'exposition à la dompéridone, aux inhibiteurs de pompes à protons (IPP) ou à d'autres médicaments. Entre 1990 et 2005, parmi les 83 212 patients enregistrés dans la base de données issue du système de santé d'une province canadienne, 1559 patients sont soudainement décédés suite à un trouble cardiaque et 49 patients ont développé de graves arythmies ventriculaires. L'étude concerne donc notamment 1608 patients dits malades. Ils ont été comparés aux 6428 cas témoins ou patients non-malades. L'âge moyen de la cohorte était de 79 ans, allant de 20 à 95 ans, avec une médiane de 82 ans. Parmi eux, 53% étaient des femmes et 22% était diabétiques. Au total, 12.8% des 1608 patients malades et 8.8% des 6428 patients non-malades ont été exposés à la dompéridone. La posologie et les durées de traitement n'ont pas été reportées. Le risque de survenue de mort subite et de graves arythmies ventriculaires était environ 1,5 fois plus élevé chez les patients exposés à la dompéridone par rapport à ceux exposés aux IPP [odd ratio (OR) = 1.44, intervalle de confiance à 95% (95% IC): 1.12 à 1.86] et ceux non exposés à la dompéridone [OR = 1.6, 95% CI: 1.28 à 1.98]. Cependant, à noter qu'après stratification par l'âge et le sexe,

l'exposition à la dompéridone n'a pas été associée à une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires et de mort subite d'origine cardiaque chez les patients âgés de moins de 60 ans et chez les femmes [OR = 1.10, 95% IC : 0.35 à 3.47 et OR = 1.25, 95% IC : 0.93 à 1.67, respectivement].

Dans la seconde étude rétrospective cas-témoin réalisée par van Noord *et al.* (76), entre 1996 et 2007 et à partir de la base de données de médecins généralistes exerçant aux Pays-Bas, 1304 patients décédés de mort subite avec ou sans troubles cardiaques et 62 patients souffrant de graves arythmies ventriculaires ont été inclus dans cette étude. Au total, 1366 patients ont été considérés comme malades au cours de cette étude. Ils ont été comparés aux 14 114 cas témoins dits patients non-malades. Aucun patient souffrant de graves arythmies ventriculaires n'a été exposé à la dompéridone. Parmi les 1304 patients décédés de mort subite, 10 patients étaient exposés à la dompéridone : 2 à moins de 30 mg quotidiennement, 4 à 30 mg par jour et 4 à plus de 30 mg par jour. De plus, 94 patients ont été exposés ultérieurement à la dompéridone. Pour la plupart, la dompéridone avait été arrêtée plus d'un an avant la survenue du décès. Le risque de survenue de mort subite était 4 fois plus élevé chez les patients exposés à la dompéridone [OR = 3.72, 95% IC: 1.72 à 8.08], et 11 fois plus élevé s'ils l'étaient à des doses quotidiennes supérieures à 30 mg [OR = 11.4, 95% IC: 2 à 65], après stratification par dose quotidienne. Cependant, cette dernière association a été basée sur seulement 4 individus exposés à la dompéridone. De plus, la moyenne d'âge des patients décédés subitement était de 72,5 ans. Les auteurs n'ont pu démontrer un lien de causalité entre la dompéridone et la survenue d'arythmies ventriculaires en raison d'une absence de cas exposés.

En conclusion, dans les deux études, les données sur les cas et les témoins ont été récupérées à partir de bases de données. Ces bases de données présentent tout de même certaines limites. L'une des principales limites est que les chercheurs ont seulement pu

examiner les prescriptions de dompéridone. Le fait que la personne ait pris ou non la dompéridone prescrite n'est donc pas confirmé. De plus, aux Pays-Bas, pays où la deuxième étude a été menée, la dompéridone est disponible en vente libre ; par conséquent, toutes les expositions à la dompéridone pourraient ne pas avoir été prises en compte (83).

Nous verrons par la suite que les sections *4.2 Posologies et modes d'administration* et *4.4 Effets indésirables* du RCP des médicaments à base de dompéridone ont été mises à jour suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de la dompéridone débutée en mars 2013, afin de diminuer la fréquence de survenue des effets cardiovasculaires (cf. Section 2.3.2.2).

Un résumé des informations contenues dans ces publications sont reportées dans le tableau 6 :

Auteurs de la publication	Type d'étude/cas	Nombre de patients exposés à la dompéridone	Résultats de l'étude	Limites de l'étude
Deepak <i>et al.</i>	Revue des cas dans 2 bases de données	Eudravigilance: 41 patients souffrant de troubles cardiaques FDA AERS: 91 patients souffrant de troubles cardiaques	L'administration concomitante de médicaments pouvant interagir avec la dompéridone doit être prise en compte sur le plan cardiaque par les prescripteurs.	- Sous-notification des cas d'effets indésirables - Posologie et durée de traitement moyennes non précisées
Digby <i>et al.</i>	Description d'un cas	1 patiente (30 mg/jour)	- Rôle douteux de la dompéridone dans la survenue de l'allongement de l'intervalle QTc - Caractère multifactoriel de l'allongement de l'intervalle QTc	- 1 seule patiente - Chronologie peu précise
Ortiz <i>et al.</i>	Etude rétrospective de cohorte	23 patients (de 40 à 120 mg/jour, pendant 6 à 12 mois)	- 91% des patients sans allongement du QTc - Absence de trouble clinique cardiaque	Nombre de patients exposés réduit
Johannes <i>et al.</i>	Etude rétrospective cas-témoin	12,8% des cas : 206 patients malades 8,8% des témoins : 566 patients non malades	Odd ratio (OR) = 1,5 pour la survenue d'arythmies ventriculaires graves ou mort subite Significatif	Prise en compte de la prescription et non de l'administration de dompéridone
van Noord <i>et al.</i>	Etude rétrospective cas-témoin	0,7% des cas: 10 patients (pts) malades (2 pts < 30 mg/j; 4 pts = 30 mg/j; 4 pts > 30 mg/j) 0,2% des témoins: 28 patients non malades (10 pts < 30 mg/j; 15 pts = 30 mg/j; 3 pts > 30 mg/j)	≤ 30 mg/j > 30 mg/j OR = 4 OR = 11 concernant la survenue de mort subite concernant la survenue de mort subite Significatifs	- Nombre de cas exposés très réduit - Absence de cas souffrant d'arythmies ventriculaires exposés - Administration dompéridone en vente libre non prise en compte

Tableau 6 – Informations pertinentes retenues lors de la revue de la littérature

2.3 SAISINE DU PRAC LE 1^{ER} MARS 2013 SELON L'ARTICLE 31 DE LA DIRECTIVE 2001/83/CE MODIFIEE

Au vu des considérations qui précèdent, l'AFMPS, l'agence belge du médicament, a informé l'EMA le 1^{er} mars 2013, en vertu de l'article 31 de la Directive 2001/83/CE modifiée (précédemment citée), de sa décision d'engager une procédure de saisine pour demander une recommandation du PRAC sur la question de savoir si le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone demeurerait positif dans les indications approuvées, et si les AMMs des médicaments contenant de la dompéridone devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées (84) (cf. annexe 4).

2.3.1 Calendrier relatif à la procédure EMEA/H/A-31/1365

En conséquence de cette saisine, en mars 2013, le PRAC a désigné comme états rapporteur et co-rapporteur, respectivement la France et la Belgique, a élaboré une liste de questions adressée aux titulaires des AMMs, similaires à celles proposées par l'AFMPS (cf. annexes 4 et 5), et a défini un calendrier. Le fait que la Belgique soit à l'initiative de cette procédure et qu'elle soit également désignée comme état co-rapporteur peut soulever une interrogation quant à la gestion des conflits d'intérêts.

Le calendrier relatif à la procédure est détaillé en annexe 6.

2.3.2 Evaluation scientifique et recommandations du PRAC

2.3.2.1 Evaluation scientifique du PRAC

Les membres du PRAC se sont réunis du 3 au 6 mars 2014 après l'évaluation attentive des données disponibles sur les bénéfices et les risques des médicaments contenant de la dompéridone. Son évaluation scientifique et ses recommandations sont présentées en annexe 7.

Lors de l'examen des données existantes sur l'efficacité de la dompéridone, le PRAC a conclu que, globalement, il y avait suffisamment de preuves (85) (86) (87) étayant l'utilisation dans une indication générale telle que le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements chez l'adulte.

Il existe peu de données étayant une utilisation pédiatrique dans le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements. Cependant, le mécanisme d'action reste similaire entre les adultes et les enfants, et certains États membres ont une longue expérience clinique de ce médicament chez les enfants. Le PRAC a néanmoins estimé approprié de réaliser des études supplémentaires pour prouver l'efficacité de la dompéridone chez les enfants dans cette indication et avec la posologie quotidienne maximale nouvellement recommandée (0,75 mg/kg) (cf. annexe 8).

Pour toutes les indications autres que «le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements», les preuves de l'efficacité de la dompéridone sont extrêmement limitées. Les bénéfices potentiels sont donc considérés comme étant inférieurs au risque cardiaque identifié.

Les données cliniques et non cliniques disponibles indiquent invariablement que l'utilisation de la dompéridone entraîne un risque accru d'effets indésirables cardiaques

graves et susceptibles de menacer le pronostic vital. Les risques sont accrus chez les patients âgés de plus de 60 ans, qui utilisent des doses élevées et/ou qui utilisent en parallèle des médicaments allongeant l'intervalle QT ou des médicaments qui peuvent augmenter les taux plasmatiques de dompéridone. Par conséquent, il est important que le risque soit réduit au minimum en restreignant la dose maximale (10 mg jusqu'à 3 fois par jour chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant plus de 35 kg), en limitant la durée du traitement à la durée la plus brève possible afin de contrôler les symptômes et en contre-indiquant d'autres médicaments qui sont également connus pour allonger l'intervalle QT. La dompéridone doit également être contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et en co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP 3A4, en raison de l'augmentation attendue des taux plasmatiques de dompéridone.

En raison des nouvelles doses maximales recommandées qui sont de 30 mg par jour, le PRAC a estimé que certaines formulations telles que les comprimés dosés à 20 mg et les suppositoires dosés à 60 mg ont un rapport bénéfice/risque négatif et doivent par conséquent être retirées. L'extrapolation des données pharmacocinétiques existantes permet de conclure qu'un suppositoire de 30 mg administré deux fois par jour doit être équivalent à la formulation orale de 10 mg administrée 3 fois par jour. Cependant, il est important de le confirmer dans une étude pharmacocinétique appropriée (cf. annexe 8).

Le PRAC a également considéré que l'association dompéridone/cinnarizine, qui contient 15 mg de dompéridone (dose supérieure à la dose individuelle nouvellement recommandée), présente un rapport bénéfice/risque négatif. À cet égard, le PRAC a noté en outre que non seulement les données d'efficacité sont limitées mais elles ne démontrent pas réellement la supériorité de l'association par rapport au médicament mono-composant.

Dans ces circonstances, les patients ne doivent pas être exposés au risque supplémentaire associé au médicament combiné.

La dompéridone n'est pas approuvée dans tous les États membres pour une utilisation pédiatrique dans la sous-population âgée de moins de 12 ans et chez les adolescents pesant moins de 35 kg. Qu'elle soit approuvée ou non, il a été noté que la posologie actuellement recommandée varie entre les médicaments, de 0,25 à 0,5 mg/kg 3 à 4 fois par jour. Pour les raisons exposées ci-dessus, il est essentiel que la dose efficace reçue par les patients soit la plus faible possible et le PRAC a estimé qu'une recommandation de 0,25 mg/kg jusqu'à 3 fois par jour était appropriée.

Le PRAC a également mentionné que les formulations rectales dosées à 10 mg et approuvées pour une utilisation pédiatrique ne permettent pas l'ajustement de la dose recommandée en fonction du poids corporel. Par conséquent, elles sont susceptibles de conduire à l'exposition des patients pédiatriques à une dose supérieure à la dose nouvellement recommandée. Le PRAC a donc conclu que le rapport bénéfice/risque des formulations rectales pour les patients pédiatriques est négatif en raison d'un possible surdosage. Chaque fois que c'est possible, il doit être administré une dose plus précise aux patients pédiatriques en utilisant une formulation adéquate (par exemple, une solution orale) à l'aide d'un dispositif de mesure approprié (par exemple, une pipette graduée).

Une utilisation non conforme au RCP de la dompéridone est connue pour les affections telles que le reflux gastro-œsophagien pathologique, la gastroparésie et la stimulation de la lactation. Au regard du risque cardiaque, l'utilisation non conforme au RCP doit être surveillée (cf. annexe 8).

2.3.2.2 Recommandations du PRAC

Au vu des données disponibles, le PRAC a conclu, sous réserve des modifications des informations sur le médicament et de la mise en œuvre d'autres mesures de minimisation des risques, que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone:

- est favorable pour le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements ;
- n'est pas favorable pour toutes les autres indications actuellement approuvées ;
- n'est pas favorable pour les formulations orales à dose élevée (supérieure à 10 mg) ;
- n'est pas favorable pour les formulations rectales à dose élevée (60 mg) ou les formulations rectales approuvées pour une utilisation pédiatrique (10 mg) ;
- n'est pas favorable pour l'association dompéridone/cinnarizine.

Le PRAC recommande en conséquence, conformément à la Directive 2001/83/CE modifiée (précédemment citée):

- Le retrait des AMMs pour:
 - les formulations orales dont la dose est supérieure à 10 mg ;
 - les formulations rectales dosées à 10 mg et 60 mg ;
 - les médicaments combinés contenant de la dompéridone et de la cinnarizine.
- La modification des termes de l'AMM pour le reste des médicaments contenant de la dompéridone mentionnés dans l'annexe 8 :
 - Une PAES doit être réalisée par les titulaires d'AMM pour produire des données consistantes sur l'efficacité de la dompéridone pour le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements chez les enfants aux doses recommandées.

- Les titulaires d’AMM des formulations rectales qui demeurent autorisées doivent réaliser une étude pharmacocinétique pour produire des données permettant une comparaison entre les formulations rectales et orales.
 - Les titulaires d’AMM doivent réaliser une étude d'utilisation du médicament ou *drug utilisation study* (DUS) pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques et pour surveiller l'utilisation non conforme au RCP.
 - Les titulaires de l'AMM doivent soumettre aux autorités compétentes nationales un PGR contenant les éléments clés décrits dans le rapport d'évaluation du PRAC.
- La modification du RCP et de la notice figurant dans l’annexe 9. Les principales modifications sont les suivantes :
 - La dompéridone est indiquée pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.
 - La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible, pour une période la plus courte possible. La durée maximale du traitement ne doit généralement pas dépasser une semaine.
 - Les nouvelles posologies recommandées sont les suivantes :
 - Pour les adultes et adolescents à partir de 12 ans et de 35 kg : 10 mg jusqu’à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 30 mg.
 - Pour les nouveau-nés, nourrissons, enfants (moins de 12 ans) et adolescents de moins de 35 kg : 0,25 mg/kg jusqu’à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 0,75 mg/kg.
 - Les médicaments qui contiennent de la dompéridone sont désormais contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, en cas d’affections qui allongent ou qui pourraient affecter la

conduction cardiaque, en cas d'affections cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive, ainsi qu'en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4.

En conséquence, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone demeure favorable, sous réserve des conditions des AMMs, et compte tenu des modifications des informations sur le produit et des autres mesures de minimisation des risques recommandées.

2.3.3 Le CMDh adopte les conclusions du PRAC

Les membres du CMDh se sont réunis du 22 au 24 avril 2014 à Londres. Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation. Il a confirmé que le rapport bénéfice/risque pour l'indication « soulagement des symptômes de nausées et de vomissement s » (y compris dans la population pédiatrique) demeure favorable. Le CMDh a toutefois estimé qu'il était nécessaire d'apporter des modifications au RCP et à la notice selon l'annexe 9 ainsi qu'aux conditions des AMMs, comme exposées dans l'annexe 8.

La position du CMDh a été adoptée par un vote à la majorité (25 contre 2), et non par consensus. En effet, les experts représentant respectivement l'Italie et la France ont émis un avis divergent quant au caractère favorable du rapport bénéfice/risque de la dompéridone chez les enfants par manque de données disponibles concernant l'efficacité de la dompéridone (88). La position du CMDh a donc été transmise à la Commission européenne, qui l'a approuvée le 14 juillet 2014 et a émis une décision définitive

juridiquement contraignante valable dans l'ensemble de l'Union européenne, le 1^{er} septembre 2014.

Dès septembre 2014, une lettre aux professionnels de santé a été diffusée afin de les tenir informés des nouvelles recommandations visant à minimiser les risques cardiaques des médicaments contenant de la dompéridone (cf. annexe 10).

Le CMDh a fortement encouragé les titulaires des AMMs des médicaments contenant de la dompéridone à travailler ensemble sur le protocole de la DUS. Il a dû être soumis au PRAC dans un délai de 3 mois suivant la décision de la Commission européenne relative à cette procédure, c'est-à-dire avant le 14 octobre 2014. Il en a été de même concernant le protocole de la PAES devant être soumis aux autorités compétentes des États membres dans un délai de 4 mois, c'est-à-dire avant le 14 novembre 2014.

Cependant, le CMDh a accepté une prolongation de 3 mois des délais de soumission mentionnés à l'annexe 8 de la décision de la Commission européenne afin de permettre aux titulaires d'AMM de se regrouper en consortium et/ou d'obtenir un avis scientifique auprès de l'EMA.

Le protocole de la DUS a dû être soumis au PRAC, alors que le PGR a été soumis aux autorités compétentes des États membres de l'Union européenne, tous 2 avant le 14 janvier 2015. Le protocole de la PAES accepté dans le cadre du consortium a dû être soumis aux autorités compétentes des États membres en utilisant une procédure de répartition des tâches (variation *work sharing*) avant le 14 février 2015. Le rapport final de l'étude de pharmacocinétique visant à comparer les formulations pour administration orale et rectale devra être soumis aux autorités compétentes des États membres de l'Union européenne avant le 14 juillet 2015 (cf. annexe 8).

Conclusion

A travers cet exemple, nous avons pu mettre en évidence la mise en œuvre complexe et longue de la procédure d'arbitrage visant à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque d'un médicament. Elle se fait en tenant compte des avis de multiples experts représentant plusieurs entités européennes. L'ensemble des États membres y participe, ainsi que les titulaires d'AMM. Les procédures d'arbitrage font intervenir la plupart des acteurs du système européen de pharmacovigilance dans un but d'obtenir une évaluation la plus harmonisée et la plus complète possible.

Par ailleurs, même après plus de 40 ans de commercialisation, la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la dompéridone n'a pas été anodine. En effet, elle a conduit notamment à l'ajout de plusieurs contre-indications et à des modifications de posologie et de durée de traitement dans le RCP des médicaments à base de dompéridone, ainsi qu'au retrait notamment des formulations orales contenant 20 mg de dompéridone.

Cet exemple illustre davantage la place importante que doit prendre l'évaluation du rapport bénéfice/risque tout au long du cycle de vie d'un médicament.

CONCLUSION

L'évolution des contextes économiques et sociaux et la volonté d'établir un système européen de pharmacovigilance renforcé ont été à l'origine d'interactions de plus en plus étroites entre les États membres de l'Union européenne.

Par ailleurs et notamment depuis la médiatisation de l'affaire Médiator[®], la notion de bénéfice/risque a pris une place de plus en plus importante dans la politique du médicament.

Afin de répondre aux nouvelles exigences, la législation européenne concernant la pharmacovigilance a donc été mise à jour en 2010.

Ce travail a permis d'analyser l'impact de cette mise à jour sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments lorsque leur mise sur le marché a été autorisée, que ce soit selon la procédure nationale, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou centralisée.

Tout d'abord, cette nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance a abouti à la création d'un nouveau comité au sein de l'EMA, le PRAC, ayant pour mission une évaluation unique au niveau européen, que ce soit des études post-autorisation, des PBRERs ou lors du déroulement de procédures d'arbitrage européen. Le partage des ressources et l'harmonisation européenne ont été, de ce fait, optimisés.

De plus, la révision du contenu du PSUR a permis d'orienter son principal objectif dans l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque des médicaments, en prenant en compte l'ensemble des données disponibles avant et depuis sa mise sur le marché plutôt que dans un descriptif des effets indésirables sur une période de temps bien définie.

Enfin, les objectifs, la mise en œuvre, et l'évaluation des études post-autorisation ainsi que le déroulement des différentes procédures d'arbitrage européen ont été développés et

décrits à travers les lignes directrices européennes actualisées conformément à la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance.

Quarante ans après l'octroi de la première AMM de la dompéridone, la réévaluation européenne de son rapport bénéfice/risque initiée en mars 2013 montre l'importance de cette évaluation continue et harmonisée, en s'appuyant sur le recueil de nouvelles informations. Elle permet ainsi d'assurer la sécurité des patients à travers l'Europe et cela, tout au long de la commercialisation d'un médicament.

Même si l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments a été améliorée, elle repose toujours sur des avis d'experts et peut, par conséquent, amener à des divergences entre les autorités compétentes. En 2011, une augmentation du risque de survenue de cancer de la vessie chez les patients traités par la pioglitazone – antidiabétique de type 2 – a été mise en évidence et a amené à la réévaluation de son rapport bénéfice/risque. Cependant, cette dernière a conduit à des conclusions différentes selon les agences qui l'ont réalisée. Alors que l'ANSM, alors appelée agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), décidait de suspendre la commercialisation du médicament, la FDA et l'EMA estimaient qu'il pouvait exister des patients diabétiques de type 2 chez lesquels le rapport bénéfice/risque de la pioglitazone était favorable, en particulier les patients à qui d'autres alternatives thérapeutiques ne convenaient pas tout en prenant en compte les cofacteurs de risque du cancer de la vessie chez ces patients (89).

Dans les années à venir, s'assurer que les médicaments sont prescrits et administrés conformément aux dispositions de leur AMM deviendra progressivement un facteur incontournable à prendre en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 23/02/2015

LE DOYEN



Professeur Christophe Ribuot

LE PRESIDENT DU JURY

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'C' followed by 'Ribuot'.

Professeur Christophe Ribuot

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Canadian Public Health Association. Benefit, Risk and Cost Management of Drugs. 1993.
2. CIOMS working group IV. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. [En ligne] 1998. Disponible <http://www.cioms.ch/publications/g4-benefit-risk.pdf>.
3. OMS | Epilepsie: étiologie, épidémiologie et pronostic. [En ligne] WHO. Disponible <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/fr/> (Dernière consultation le 29 mars 2014).
4. OMS. La prévalence. [En ligne] Disponible <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/fr/> (Dernière consultation le 29 mars 2014).
5. Dictionnaire de français Larousse [En ligne]. Définitions: prophylaxie. Disponible <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/prophylaxie/64379> (Dernière consultation le 29 mars 2014).
6. Dictionnaire de français Larousse [En ligne]. Définitions : traitement. Disponible <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/traitement/78979?q=traitement#78027> (Dernière consultation le 29 mars 2014).
7. Dictionnaire de français Larousse [En ligne]. Définitions : morbidité. Disponible <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/morbidit%C3%A9/52584> (Dernière consultation le 29 mars 2014).
8. Insee. Définitions et méthodes - Taux de mortalité (brut, prématurée). [En ligne] Disponible <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/taux-mortalite.htm> (Dernière consultation le 24 décembre 2014).
9. Lamboy B. Introduction aux notions d'«interventions efficaces» et de «données probantes»: définitions et éléments historiques. Inpes. [En ligne] 2010. Disponible <http://www.inpes.sante.fr/transfert-connaissance/pdf/synthese-donnees-probantes.pdf>.
10. Haute autorité de santé. Efficacité et efficacité des hypolipémiants: Une analyse centrée sur les statines. [En ligne] 2010. p11. Disponible http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/5_statines-argumentaire_complet_maj_sept_2010.pdf.
11. ANAES. Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé. [En ligne] 2013. p12. Disponible http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/gestion_risques_2006_10_06_10_14_23_40.pdf.

12. Head of Medicines Agencies, European Medicines Agency. GVP – Annex I – Definition (Rev 1). [En ligne] 2012. Disponible http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129131.pdf.
13. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (J.O.C.E n° L 311 du 28 novembre 2001, p. 67 – 128).
14. Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif au médicament à usage humain, (J.O.U.E n° L 348 du 31 déc. 2010, p. 74-99).
15. Edwards R., Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet* 2000; 356(9237): 1255-1259.
16. Benkirane R. Les effets indésirables des médicaments. Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance. [En ligne] Disponible http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/4EFFETS_INDESIRABLES_MEDICAMENTS.pdf.
17. Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, (J.O.U.E n° L 136 du 30 avril 2004, p. 34-57).
18. European Medicines Agency. ICH guideline E2C (R2). Periodic benefit-risk evaluation report (PBRER) Step 5. [En ligne] 2013. Disponible http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/12/WC500136402.pdf.
19. Fitt H. The new pharmacovigilance legislation: an EMA perspective. [En ligne] 2011. Disponible http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107888.pdf.
20. Prescrire. Thalidomide : une histoire riche de rebondissements et d'enseignements. Petit Manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. *La revue Prescrire*. 2011. p 63.
21. ANSM. Mise sur le marché de THALIDOMIDE Celgene 50 mg, gélule (thalidomide), informations importantes sur le bon usage et la surveillance du traitement. [En ligne] 2010. Disponible : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/72ab459165fd110295d8e18cbfad161f.pdf.
22. Fillion E, Torny D. Le distilbène® en France : un scandale au long cours. *La recherche*. [En ligne] 2013. n°476. Disponible <http://www.flickr.com/photos/diethylstilbestrol/9362508269/in/set-72157626651808389/>.

23. Bertrand P. Distilbène : les méfaits d'un médicament miracle. [En ligne] 2010. Disponible <http://www.universcience.fr/fr/science-actualites/enquete-as/wl/1248114909556/distilbene-les-mefaits-d-un-medicament-miracle/> (Dernière consultation le 7 août 2013).
24. AFSSAPS. Cérvastatine : Suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités STALTOR® et CHOLSTAT®. [En ligne] 2001. Disponible <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Cervastatine-Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-AMM-des-specialitesSTALTOR-R-et-CHOLSTAT-R> (Dernière consultation le 4 août 2013).
25. Prescrire. Vioxx° : un risque cardiovasculaire sans doute avec d'autres coxibs. *La revue Prescrire*. [En ligne] 2004. Disponible <http://www.prescrire.org/Fr/3/31/23530/0/2004/ArchiveNewsDetails.aspx?page=1> (Dernière consultation le 4 août 2013).
26. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *The Lancet*. 2005;365(9458):475-81.
27. Mullard A. Mediator scandal rocks French medical community. *The Lancet*. 2011. 377(9769):890-2.
28. Moore N. The past, present and perhaps future of pharmacovigilance: homage to FolkeSjovist. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69 Suppl 1:33-41.
29. Dubus C. Thalidomide et Distilbène: médicaments dangereux pour les fœtus. [En ligne] 2010. Disponible <http://suite101.fr/article/thalidomide-et-distilbene-poisons-pour-foetus-a19178> (Dernière consultation le 8 août 2013).
30. CRPV de Poitiers. Assises du médicament. [En ligne] 2011. Disponible : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Centre_Regional_de_Pharmacovigilance_CRPV_de_Poitiers_-_La_pharmacovigilance_pourquoi_.pdf.
31. European Medicines Agency. Overview of the Agency's role, activities and priorities for 2013. [En ligne] 2013. Disponible http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104235.pdf.
32. Prescrire. Directive européenne sur le médicament : les succès des citoyens finalement transposés en droit français. *La revue Prescrire*. [En ligne] 2007 ; tome 27-n°285, p540-545. Disponible <http://www.prescrire.org/docus/euDirectiveSucces.pdf>.
33. Frias Z., Leivers M. EU Autorisation procedures. [En ligne] 2010. Disponible http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/02/WC500074780.pdf.
34. European Medicines Agency. Pharmacovigilance - Good pharmacovigilance practices [En ligne] Disponible http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp (Dernière consultation le 11 février 2015).

35. European Medicines Agency. Pharmacovigilance - Pharmacovigilance legislation. [En ligne]
Disponible http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d (Dernière consultation le 21 décembre 2014).
36. Watson R. European agency prepares for new rules to improve drug safety. *BMJ*. 2012; 344 : e955-e955.
37. European Medicines Agency. Better vigilance for public health protection. [En ligne] 2013. Disponible
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500127268 (Dernière consultation le 13 août 2013).
38. Waller P. Getting to grips with the new European Union pharmacovigilance legislation. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011; 20(5): 544-9.
39. European medicines agency. Countdown to July 2012: the establishment and functioning of the PRAC. [En ligne] 2012. Disponible
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/07/WC500129301.pdf.
40. Directive 2012/26/UE du parlement européen et du conseil du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance, (J.O.U.E n° L 299 du 27 octobre 2012, p. 1-4).
41. European medicines agency. The PRAC in PRACtice. 5th Stakeholders Forum. [En ligne] 2012. Disponible
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/05/WC500127939.pdf.
42. European medicines agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [En ligne] Disponible
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp (Dernière consultation le 7 février 2015).
43. European medicines agency. Working parties and other groups. [En ligne]. Disponible
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000240.jsp&mid=WC0b01ac0580028d2b (Dernière consultation le 7 février 2015).
44. Head of Medicines Agency : CMDh. [En ligne]
Disponible <http://www.hma.eu/cmdh.html>. (Dernière consultation le 22 novembre 2014).
45. Raine MJ. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. [En ligne] 2013. Disponible
http://www.pipaonline.org/write/MediaManager/Managers%20Meeting/June_Raine.pdf.

46. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. (J.O.R.F. n° 0261 du 9 novembre 2012 page 17558 texte n° 8).
47. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices - GVP - Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 1). [En ligne] 2013. Disponible : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf.
48. Règlement (UE) n° 1027/2012 du parlement européen et du conseil du 25 octobre 2012 modifiant le règlement (CE) no 726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance, (J.O.U.E n° L 316 du 14 novembre 2012, p. 38-40).
49. Règlement (UE) n°1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 déc. 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n° 1394/2007(J.O.U.E n° L 348 du 31 décembre 2010, p. 1-16).
50. ANSM. Liste des médicaments sous surveillance renforcée (A→L). [En ligne] 2015. Disponible [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/(offset)/1) (Dernière consultation le 9 février 2015).
51. European Medicines Agency. Médicaments soumis à une surveillance renforcée. [En ligne] 2013. Disponible <file:///C:/Users/Glasgow/Downloads/cp-130425-MedicamentsSurveillanceRenforcee.pdf>.
52. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Les médicaments sous surveillance spécifique. [En ligne] 2013. Disponible <http://www.sante.gouv.fr/les-medicaments-sous-surveillance-specifique.html> (Dernière consultation le 15 octobre 2014).
53. Paillet S. Impact de la nouvelle réglementation de pharmacovigilance sur la rédaction/soumission des PSUR/PBRER dans l'industrie pharmaceutique. *Pharmaceutical sciences*. [En ligne] 2013. Disponible <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00924314/document>.
54. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex II - Templates: Cover page of Periodic Safety Update Report (PSUR) (Rev 1). [En ligne] 2013. Disponible http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142257.pdf.
55. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices - GVP - Module VII Periodic Safety Update Report (Rev1) [En ligne] 2013. Disponible http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/12/WC500157846.pdf.

56. ANSM. Questions faisant suite à la publication du décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. [En ligne] 2013. Disponible http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4c09da44ed2afdd5d489861fa9da6cd6.pdf.
57. Heads of medicines agency. PSUR Work Sharing and synchronisation project. [En ligne] Disponible <http://www.hma.eu/348.html> (Dernière consultation 13 février 2015).
58. Gersberg M. Les rapports périodiques actualisés de sécurité* (*RPAS=PSUR) et principes directeurs et évaluation. [En ligne] 2013. Disponible http://www.biomedicale.univ-paris5.fr/enseignement/toxico/M2THERV_2012_2013/calendriers_programmes/Programme%20C8/C8.%202013-01-23%20%C3%A0%2010h.%20Les%20PSURs%20-%20M.%20GERSBERG.pdf.
59. Castot Villepelet A. La Pharmacovigilance, historique et généralités [En ligne] 2013. Disponible http://urcest.chusa.jussieu.fr/cours/fichiers/La%20Pharmacovigilance_ACV%20%5BMode%20de%20compatibilite%5D.pdf.
60. ANSM. Bulletin de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2013. Numéro 57. [En ligne] Disponible http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d2598f49629869786dbf52d974b00c33.pdf.
61. Vorgelegt Von B. Pharmacovigilance Referrals - Changes in line with the new Pharmacovigilance Legislation 2010 / 2012. [En ligne] 2013. Disponible http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_stadler_b.pdf.
62. European Medicines Agency. Questions & answers on practical implementation of Urgent Union Procedure (Article 107i of Directive 2001/83/EC). Rev. 2. [En ligne] 2014. Disponible http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/12/WC500136146.pdf.
63. European Medicines Agency. Questions & answers on practical implementation of Article 31 Pharmacovigilance Referral. [En ligne] 2014. Disponible http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/01/WC500159826.pdf.
64. European Medicines Agency. Restrictions d'utilisation des médicaments contenant de la dompéridone. [En ligne] 2014. Disponible : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/European_Commission_final_decision/WC500172573.pdf.
65. AFMPS. Dompéridone – suite du processus de réévaluation de la balance bénéfices/risques au niveau européen. [En ligne] 2014. Disponible http://www.fagg-afmps.be/fr/news/news_prac_201403_domperidon.jsp (Dernière consultation le 21 octobre 2014).

66. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Bipéridys 20 mg, comprimé pelliculé sécable. [En ligne] 2013. Disponible : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0230639.htm> (Dernière consultation le 21 octobre 2014).
67. European Medicines Agency. Article 31 domperidone. Annexe I - Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, les dosages des médicaments, les voies d'administration, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché dans les États membres. [En ligne] Disponible http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Procedure_started/WC500139770.pdf.
68. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Sémiologie : neurologie - Niveau PCEM2. [En ligne] Disponible <http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/semioneuro/POLY.Chp.3.2.3.html> (Dernière consultation le 22 octobre 2014).
69. Pharmaetudes. Neuroleptiques et autres antipsychotiques. [En ligne] Disponible <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/11-neuroleptiques-et-autres-antipsychotiques.pdf>.
70. AFMPS. Notice: information de l'utilisateur. Touristil. [En ligne] 2013. Disponible bijsluiters.fagg-afmps.be/DownloadLeafletServlet?id=104048 (Dernière consultation le 24 octobre 2014).
71. CBIP. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes d'origine médicamenteuses. *Folia Pharmacotherapeutica*. [En ligne] 2012 ; 39:83-86. Disponible <http://www.cbip.be/PDF/Folia/2012/P39F11B.pdf>.
72. Pasquier M, Pantet O, Hugli O, Pruvot E, Buclin T, Waeber G et al. Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients. *Internal Medicine Journal*. 2012;42(8):933-40.
73. ANSM. Motilium (dompéridone). Recommandations pour minimiser le risque cardiaque. [En ligne] 2014. Disponible : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-minimiser-le-risque-cardiaque/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-minimiser-le-risque-cardiaque/(offset)/0) (Dernière consultation le 23 octobre 2014).
74. Prescrire en question. Dompéridone et morts subites en France (suite). *La revue Prescrire*. [En ligne] 2014; Tome 34 N° 369 : 555-1 - 555-11. Disponible [file:///C:/Users/Glasgow/Downloads/Prescrire_en_questions_-_domperidone_et_morts_subites_en_France_\(suite\).pdf](file:///C:/Users/Glasgow/Downloads/Prescrire_en_questions_-_domperidone_et_morts_subites_en_France_(suite).pdf).
75. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19(9):863-81.
76. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom C.J.M. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Safety*. 2010;33(11):1003-14.

77. ANSM. Médicaments à base de dompéridone et sécurité d'emploi cardiovasculaire - Lettre aux professionnels de santé. [En ligne] 2011. Disponible : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-a-base-de-domperidone-et-securite-d-emploi-cardiovasculaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante#sdfootnote1sym> (Dernière consultation le 23 octobre 2014).
78. Deepak P, Ehrenpreis ED, Sadozai Y, Sifuentes H. Co-Prescription of Interacting Medications, Arrhythmias and Treatment With Domperidone. *AGA Abstracts*. 2012;S841-42.
79. Digby G, MacHaalany J, Malik P, Methot M, Simpson SC, Redfearn D et al. Multifactoriel QT interval prolongation. *Cardiology Journal*. [En ligne] 2010; 17:184-88. Disponible <http://dx.doi.org/10.1155/2014/213842> (Dernière consultation le 27 octobre 2014).
80. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, Risk Factors, and Management of Acquired Long QT Syndrome: A Comprehensive Review. *The Scientific World Journal*. [En ligne] 2011 ; 2012:8 pages. Disponible <http://dx.doi.org/10.1100/2012/212178> (Dernière consultation le 26 octobre 2014).
81. Ortiz A, Alvarez A, Pattathan M, Ahluwalia P, McCallum R, Sarosiek I. Domperidone and its cardiovascular safety profile in a compassionate use study. *The American Federation for Medical Research*. 2012; 407-407.
82. Alvarez A, Ortiz A, McCallum R, Sarosiek I. Cardiovascular Safety Profile of Domperidone in a Limited Access Program in the USA Motility Center. *AGA Abstracts*. 2012; S845-S846.
83. Shinya Ito Bozzo P, Koren G, Ito S. Health Canada advisory on domperidone. Should I avoid prescribing domperidone to women to increase milk production? *Le Médecin de famille canadien*. 2012;58:952-53.
84. European Medicines Agency. Timetable for the procedure. Referral under article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. [En ligne] 2013. Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Procedure_started/WC500139772.pdf.
85. De Loose F. Clinical Research Report. Double-blind comparison of domperidone with placebo in the treatment of chronic postprandial gastrointestinal distress: A multicenter study. Janssen Research Products Information Service. Unpublished internal report. 1980.
86. Englert W, Schlich D. A double-blind crossover trial of domperidone in chronic postprandial dyspepsia. *Postgrad Med J*. 1979; 55:28-29.
87. Von Matushka N. Clinical Research Report. A multicentre double-blind evaluation of domperidone in the treatment of postprandial dyspepsia. *Janssen Clinical Research Report*. 1979.

88. CMDh. Minutes of meeting held on 22-24 April. [En ligne]. 2014. Disponible http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/About_CMDh/CMDh_Agendas_and_Minutes/Minutes/2014_04b_-_CMDh_Minutes.pdf.
89. Pillon F, Michiels Y. Le rapport bénéfice/risque : une notion complexe. *Actualités Pharmaceutiques*. 2013;52:30-32.

ANNEXES

Annexe 1

Sommaire d'un PSUR

Executive summary

- 1. Introduction**
- 2. Worldwide marketing authorisation status**
- 3. Update of regulatory authority or MAH actions taken for safety reasons**
- 4. Changes to reference safety information**

INFORMATIONS

- 5. Patient exposure**
- 6. Presentation of individual case histories**
- 7. Studies**
 - 7.1. Newly analysed company-sponsored studies
 - 7.2. Targeted safety studies
 - 7.3. Published studies
 - 7.4 Other studies
- 8. Other information**
 - 8.1. Efficacy-related information
 - 8.2. Late breaking information
 - 8.3. Risk management plan
 - 8.4. Risk-benefit analysis report

DONNÉES

- 9. Overall safety evaluation**
- 10. Benefit evaluation**
- 11. Benefit-risk assessment**
- 12. Conclusion**

EVALUATION

Appendices

Annexe 2
Sommaire d'un PBRER

Executive summary

- 1. Introduction**
- 2. Worldwide marketing approval status**
- 3. Actions taken in the reporting interval for safety reasons**
- 4. Changes to reference safety information**

INFORMATIONS

- 5. Estimated exposure and use patterns**
 - 5.1. Cumulative subject exposure in clinical trials
 - 5.2. Cumulative and interval patient exposure from marketing experience
- 6. Data in summary tabulations**
 - 6.1. Reference information
 - 6.2. Cumulative summary tabulations of serious adverse events from clinical trials
 - 6.3. Cumulative and interval summary tabulations from post-marketing data sources
- 7. Summaries of significant safety findings from clinical trials during the reporting interval**
 - 7.1. Completed clinical trials
 - 7.2. Ongoing clinical trials
 - 7.3. Long-term follow-up
 - 7.4. Other therapeutic use of medicinal product
 - 7.5. New safety data related to fixed combination therapies
- 8. Findings from non-interventional studies**
- 9. Information from other clinical trials and sources**
 - 9.1. Other clinical trials
 - 9.2. Medication errors
- 10. Non-clinical data**
- 11. Literature**
- 12. Other periodic reports**
- 13. Lack of efficacy in controlled clinical trials**
- 14. Late-breaking information**
- 15. Overview of signals: new, ongoing, or closed**

DONNÉES

- 16. Signal and risk evaluation**
 - 16.1. Summary of safety concerns
 - 16.2. Signal evaluation
 - 16.3. Evaluation of risks and new information
 - 16.4. Characterisation of risks
 - 16.5. Effectiveness of risk minimisation (if applicable)
- 17. Benefit evaluation**
 - 17.1. Important baseline efficacy/effectiveness information
 - 17.2. Newly identified information on efficacy/effectiveness
 - 17.3. Characterisation of benefits
- 18. Integrated benefit-risk analysis for approved indications**
 - 18.1. Benefit-risk context -medical need and important alternatives
 - 18.2. Benefit-risk analysis evaluation
- 19. Conclusions and actions**
- 20. Appendices**

EVALUATION

Annexe 3

Liste EURD au 1er décembre 2014 – exemple de la dompéridone

Annexes 4 et 5

Notification de la procédure d'arbitrage selon l'article 31 de la directive 2001/83/CE modifiée concernant les médicaments contenant de la dompéridone par l'AFMPS, accompagnée de la liste de questions adressées aux titulaires d'AMM de médicaments contenant de la dompéridone

EV) 573495

**NOTIFICATION OF A REFERRAL UNDER ARTICLE 31 OF DIRECTIVE
2001/83/EC
FAX NUMBER -44 20 75237051**

This notification is an official referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC made by Belgium-FAMHP

Product Name(s), if appropriate, Strength(s) and Pharmaceutical Form(s)	All domperidone containing products and strengths
Active Substance(s)/Therapeutic class	

Marketing Authorisation Holder(s)

Various

Domperidone is commonly used across Europe. Belgium is the Reference Member State (RMS) for the innovator product Motilium® since 2003.

Domperidone is indicated in adults for the relief of the symptoms of nausea and vomiting, epigastric sense of fullness, upper abdominal discomfort and regurgitation of gastric contents and in children for the relief of the symptoms of nausea and vomiting.

In the mid 1980s a possible association of QT-prolongation, and cardiac adverse events, was identified when high and rapidly administered intravenous doses of domperidone, were used as an anti-emetic during cytotoxic treatment in cancer patients.

On recognition of this possible association, the intravenous formulation was voluntarily withdrawn worldwide by the Marketing Authorisation Holder, and no intravenous formulations have been manufactured since 1985.

Over the last years, cardiovascular events including risk of QT-prolongation, arrhythmia, sudden death have been discussed by the Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). This led to changes to the product information agreed by the PhVWP in October 2011. The MAH of the innovator was also requested to conduct a pharmacoepidemiological study and a thorough QTc study.

Since then, new cases of cardiotoxicity related to domperidone have been reported. Some of these are included and assessed in the PSUR Work Sharing procedure covering the period January 2009 to January 2012 and for which Belgium acts as P-RMS. In its assessment report, Belgium, notably, proposed to contra-indicate the use of domperidone in patients who have existing prolongation of cardiac conduction intervals, particularly QTc, patients with significant electrolyte disturbances or underlying cardiac diseases such as congestive heart failure.

Furthermore, in 2012 a procedure referred to in article 45 of Regulation 1901/2006/EC, as amended, was performed and a conclusion was reached that high-dose paediatric regimen of domperidone was no longer considered as acceptable and therefore the section 4.2 paediatric posology of the SmPC should be modified.

In light of the above, Belgium considers that it is in the interest of the Union to refer domperidone-containing medicinal products to the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee and requests that it gives its recommendation under Article 31 of Directive 2001/83/EC on whether the balance of benefits and risks is positive for these products in the approved indications and whether the marketing authorisation for medicinal products

containing domperidone should be maintained, varied, suspended or withdrawn.

A draft list of questions to be submitted to the MAHs is annexed.

Signed

A solid black rectangular box redacting the signature.

Date

01 / 03 / 2013

26 February 2013

Domperidone cardiac risk LOQ to be addressed by the Marketing Authorisation Holders of domperidone containing products.

The marketing authorisation holders (MAHs) for domperidone containing medicinal products are requested to provide the following:

Question 1

How is domperidone used?

Please provide:

a) Information on the currently authorised domperidone-containing products in the different member states and their current marketing and legal (i.e. prescription vs. non-prescription) status, including information about the indication(s), doses, contraindications, warnings and precautions, and undesirable effects included in the Summary of Product Characteristics and the package leaflet. Please tabulate the main differences between the SmPCs/package leaflets in the different EU Member States.

The specific information about treatment duration and the maximum daily dose present in the SmPC should be specified.

b) Information on sales figures and estimated patient exposure for domperidone. This should include a yearly breakdown of sales and exposure over the last 10 years for each Member State.

c) Data on the way domperidone is used in clinical practice including information on daily dose and duration of treatment.

d) Information on the off-label use of domperidone especially in the context of insufficient lactation, diabetic gastroparesis and gastro-esophageal reflux.

Question 2

What is the evidence for the risk of cardiac events associated with domperidone?

Please provide all cardiac safety information available since the launch of your medicinal product. This should include non clinical, clinical data as well as epidemiological studies and cases reported in the literature. A cumulative review of all cases reports should also be provided. For this purpose, all the MedDRA Preferred Terms (PTs) within the System Organ Class (SOC) Cardiac disorders, and the High Level Group Term (HLGT) Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests), reported for the selected suspected or interacting domperidone products should be provided and causality assessment should be performed.

Question 3

What is your analysis of the balance of risks and benefits of domperidone?

Please provide a benefit/risk assessment of domperidone in its licensed indication(s), and whether this is modified by the cardiac risk in any indications or populations.

Question 4

Please provide proposals and justification with supportive evidence for any measures including changes to the SPC/PIL which may improve the benefit/risk of domperidone and how their effectiveness should be monitored.

Annexe 6

**Calendrier pour la procédure d'arbitrage selon l'article 31 de la Directive
2001/83/CE modifiée pour la réévaluation européenne du rapport
bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone - 05 décembre
2013 - EMA/PRAC/127280/2013 Rev.2**

Etapes de la procédure		Date
Notification (Jour 0)		1 ^{er} mars 2013
Début de la procédure (Jour 1)	1 ^{ère} réunion du PRAC	
	Nomination des rapporteurs du PRAC	4 au 7 mars 2013
	Adoption de la liste des questions	
Soumission des réponses (Jour 2)		2 mai 2013
1 ^{er} rapport(s) d'évaluation du rapporteur et co-rapporteur soumis au PRAC et au CMDh (Jour 20)		21 juin 2013
Commentaires des membres du PRAC et du CMDh (Jour 25)		2 juillet 2013
2 ^{ème} discussion du PRAC (Jour 30)	Mises à jour des rapport(s) d'évaluation du rapporteur et co-rapporteur	5 juillet 2013
	Elaboration de la 1 ^{ère} liste des questions en suspens	11 juillet 2013
Soumission des réponses par écrit		11 octobre 2013
Rapport d'évaluation commun au rapporteur et co-rapporteur soumis au PRAC et au CMDh		20 novembre 2013
Commentaires des membres du PRAC et du CMDh		25 novembre 2013
3 ^{ème} discussion du PRAC (Jour 30)	Mises à jour du rapport d'évaluation commun du rapporteur et co-rapporteur	28 novembre 2013
	Elaboration de la 2 ^{nde} liste des questions en suspens	5 décembre 2013
Soumission des réponses par écrit		3 février 2014
Nouveau rapport d'évaluation commun au rapporteur et co-rapporteur soumis au PRAC et au CMDh		21 février 2014
Commentaires des membres du PRAC et du CMDh		26 février 2014
Mises à jour du rapport d'évaluation commun du rapporteur et co-rapporteur		28 février 2014
Recommandations du PRAC soumis au CMDh (Jour 60)		6 mars 2014

Annexe 7

Conclusions scientifiques et motifs du retrait ou de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché, selon le cas, et explication détaillée du CMDh des différences par rapport à la recommandation du PRAC, dans le cadre de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone

Conclusions scientifiques

Le CMDh a examiné la recommandation du PRAC ci-dessous, concernant les médicaments contenant de la dompéridone.

1 - Recommandation du PRAC

Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC

L'éventualité d'un lien entre la dompéridone et l'allongement de l'intervalle QT et des effets indésirables cardiaques a été identifiée au milieu des années 1980, alors que de fortes doses administrées rapidement par voie intraveineuse étaient utilisées comme antiémétique lors d'un traitement cytotoxique chez les patients atteints d'un cancer. En conséquence, la formulation intraveineuse a été retirée dans le monde entier.

Par la suite, le sujet des évènements cardiovasculaires, y compris un risque d'allongement de l'intervalle QT, une arythmie et une mort subite d'origine cardiaque, associés à d'autres formes pharmaceutiques de dompéridone a été débattu au niveau européen par le groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP). En octobre 2011, le PhVWP a approuvé les modifications apportées aux informations sur le produit, et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du produit original a été invité à réaliser une étude pharmaco-épidémiologique et une étude plus approfondie sur l'intervalle QT. Cependant, de nouveaux cas de cardiotoxicité ont continué d'être signalés.

Au vu des considérations qui précèdent, la Belgique a informé l'Agence européenne des médicaments le 1^{er} mars 2013, en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, de sa décision d'engager une procédure de saisine au titre de l'article 31 pour demander une recommandation du PRAC sur la question de savoir si le rapport bénéfice/risque de ces produits demeure positif dans les indications approuvées, et si les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la dompéridone doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

La dompéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques périphériques D2 ayant des propriétés gastrocinétiques et antiémétiques. Elle est utilisée dans le traitement des symptômes des nausées et des vomissements d'origine variable. Elle exerce son action par une inhibition des récepteurs de la dopamine dans l'intestin humain, et dans la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, qui se situe à l'extérieur de la barrière hémato-méningée au niveau de l'area postrema.

La dompéridone est couramment utilisée dans toute l'Europe depuis sa première autorisation dans le cadre de procédures nationales dans les années 1970. La Date de naissance internationale de la dompéridone a été désignée comme étant en mars 1978, d'après la première autorisation de la dompéridone en Belgique.

Les indications autorisées de la dompéridone, telles que mentionnées dans la fiche technique CDS (Core Data Sheet) de la société relative au produit original sont présentées ci-dessous.

- Le complexe de symptômes dyspeptiques qui est souvent associé à un ralentissement de la vidange gastrique, un reflux gastro-œsophagien et à une œsophagite:
 - sensation épigastrique d'être rassasié, satiété précoce, sensation de distension abdominale, douleur abdominale haute
 - ballonnements, éructation, flatulence
 - nausées et vomissements
 - brûlures d'estomac avec ou sans régurgitations du contenu gastrique dans la bouche
- Les nausées et les vomissements d'origine fonctionnelle, organique, infectieuse ou diététique
- Les nausées et les vomissements provoqués par:
 - une radiothérapie ou une thérapie médicamenteuse
 - les agonistes de la dopamine (tels que L-dopa et la bromocriptine) utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson

La dompéridone est commercialisée sous plusieurs formes, pour une administration par voie orale ou rectale sous divers noms commerciaux. La commercialisation d'une formulation pour administration par voie intraveineuses (IV) a été interrompue en 1985.

La dompéridone est également autorisée comme association à dose fixe avec la cinnarizine et est indiquée dans la prévention et le traitement des symptômes associés au mal des transports.

Les médicaments contenant de la dompéridone sont disponibles comme médicaments en vente libre ou comme médicaments délivrés sur prescription uniquement.

Lors de l'examen des données existantes étayant l'efficacité de la dompéridone, le PRAC a conclu que, globalement, il y a suffisamment de preuves¹²³, étayant l'utilisation dans une indication générale telle que le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements chez l'adulte.

Il existe peu de données étayant une utilisation pédiatrique dans le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements. Cependant, le mécanisme d'action n'est pas censé différer entre les adultes et les enfants, et certains États membres ont une longue expérience clinique de ce produit chez les enfants. Le PRAC a néanmoins estimé approprié de réaliser des études supplémentaires pour étayer l'efficacité de la dompéridone chez les enfants dans cette indication et avec la posologie nouvellement recommandée.

¹ De Loose F. Clinical Research Report. Double-blind comparison of domperidone with placebo in the treatment of chronic postprandial gastrointestinal distress: A multicenter study. Janssen Research Products Information Service. Unpublished internal report. Jul 1980. Doc ID:LMD21025;EDMS-ERI-47362001

² Englert W, Schlich D. A double-blind crossover trial of domperidone in chronic postprandial dyspepsia. Postgrad Med J. 1979;55:28-29. Doc ID:LMD13791;EDMS-ERI-62039099.

³ Von Matushka N. Clinical Research Report. A multicentre double-blind evaluation of domperidone in the treatment of postprandial dyspepsia. Janssen Clinical Research Report April 1979. Doc ID:LMD18089;EDMSERI-47380126.

Pour toutes les indications autres que «le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements», les preuves de l'efficacité de la dompéridone sont extrêmement limitées. Les bénéfices potentiels sont donc considérés comme étant inférieurs au risque cardiaque identifié.

Les données cliniques et non cliniques disponibles indiquent invariablement que l'utilisation de la dompéridone entraîne un risque accru d'effets indésirables cardiaques graves et susceptibles de menacer le pronostic vital. Les risques sont accrus chez les patients âgés de plus de 60 ans, qui utilisent des doses élevées et/ou qui utilisent en parallèle des médicaments allongeant l'intervalle QT ou des produits qui peuvent augmenter les taux plasmatiques de dompéridone. Par conséquent, il est important que le risque soit réduit au minimum en restreignant la dose maximale (10 mg jusqu'à 3 fois par jour chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant plus de 35 kg), en limitant la durée du traitement à la durée la plus brève possible afin de contrôler les symptômes et en contre-indiquant d'autres médicaments qui sont également connus pour allonger l'intervalle QT. La dompéridone doit également être contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et en co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, en raison de l'augmentation attendue des taux plasmatiques de dompéridone.

En raison des nouvelles doses maximales recommandées, le PRAC a estimé que certaines formulations telles que les comprimés dosés à 20 mg et les suppositoires dosés à 60 mg ont un rapport bénéfice/risque négatif et doivent par conséquent être retirées. L'extrapolation des données pharmacocinétiques existantes permet de conclure qu'un suppositoire de 30 mg administré deux fois par jour doit être équivalent à la formulation orale de 10 mg administrée 3 fois par jour. Cependant, il est important de le confirmer dans une étude pharmacocinétique appropriée.

Le PRAC a également considéré que la combinaison dompéridone/cinnarizine, qui contient 15 mg de dompéridone (dose supérieure à la dose individuelle nouvellement recommandée), présente un rapport bénéfice/risque négatif. À cet égard, le PRAC a noté en outre que non seulement les données d'efficacité sont limitées mais elles ne démontrent pas réellement la supériorité de la combinaison par rapport au produit mono-composant. Dans ces circonstances, les patients ne doivent pas être exposés au risque supplémentaire associé au produit combiné.

La dompéridone n'est pas approuvée dans tous les États membres pour une utilisation pédiatrique dans la sous-population âgée de moins de 12 ans et chez les adolescents pesant moins de 35 kg. Quelle soit approuvée ou non, il a été noté que la posologie actuellement recommandée varie entre les produits, de 0,25 à 0,5 mg/kg 3 à 4 fois par jour. Pour les raisons exposées ci-dessus, il est essentiel que la dose efficace reçue par les patients soit la plus faible possible et le PRAC a estimé qu'une recommandation de 0,25 mg/kg jusqu'à 3 fois par jour était appropriée.

Le PRAC a également noté que les formulations rectales dosées à 10 mg et approuvées pour une utilisation pédiatrique ne permettent pas l'ajustement de la dose recommandée en fonction du poids corporel. Par conséquent, elles sont susceptibles de conduire à l'exposition des patients pédiatriques à une dose supérieure à la dose nouvellement recommandée. Le PRAC a donc conclu que le rapport bénéfice/risque des formulations rectales pour les patients pédiatriques est négatif en raison d'un possible surdosage. Chaque fois que c'est possible, les patients pédiatriques doivent utiliser d'autres formulations permettant une administration de la dose plus précise (par exemple,

une solution orale) et ces formulations doivent être fournies avec un dispositif de mesure approprié.

Une utilisation hors résumé des caractéristiques du produit («hors RCP») de la dompéridone est connue pour les affections telles que le reflux gastro-œsophagien pathologique, la gastroparésie et la stimulation de la lactation. Au regard du risque cardiaque, l'utilisation hors RCP doit être surveillée.

Motifs du retrait/de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a examiné la procédure menée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant de la dompéridone.
- Le PRAC a pris en compte la totalité des données présentées à l'appui de la sécurité et de l'efficacité de la dompéridone.
- Le PRAC a estimé que la dompéridone est associée à un risque accru d'effets indésirables cardiaques graves, y compris un allongement de l'intervalle QT et une mort subite d'origine cardiaque. Les risques sont accrus chez les patients âgés de plus de 60 ans, qui utilisent des doses élevées et/ou qui utilisent en parallèle des médicaments allongeant l'intervalle QT ou des produits qui peuvent augmenter les taux plasmatiques de dompéridone.
- Le PRAC a considéré que le risque d'effets indésirables cardiaques graves peut être réduit au minimum en utilisant des doses inférieures de dompéridone, en limitant la durée du traitement et en contre-indiquant le traitement aux patients présentant un risque particulièrement élevé (les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, les patients qui présentent un allongement des intervalles de conduction cardiaque, surtout de l'intervalle QTc, les patients présentant d'importantes perturbations électrolytiques ou une maladie cardiaque sous-jacente telle qu'une insuffisance cardiaque congestive) et aux patients prenant simultanément des médicaments allongeant l'intervalle QT ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Par conséquent, certaines des formulations à dose élevée ne peuvent plus être recommandées.
- Le PRAC a noté que les formulations rectales approuvées pour une utilisation pédiatrique ne permettent pas l'ajustement nécessaire de la dose recommandée en fonction du poids corporel. Par conséquent, elles sont susceptibles de conduire à l'exposition des patients pédiatriques à une dose supérieure à la dose recommandée.
- Le PRAC a noté que, dans la combinaison dompéridone/cinnarizine, la dose de dompéridone de 15 mg est supérieure à la dose individuelle nouvellement recommandée. De plus, les données étayant l'efficacité de la combinaison dompéridone/cinnarizine pour le mal des transports sont limitées, ne démontrent pas la supériorité de la combinaison par rapport au produit mono-composant et par conséquent ne justifient pas l'exposition des patients au risque supplémentaire associé à un produit combiné.

- Le PRAC a estimé que les données existantes, bien que limitées, indiquent une efficacité dans l'indication «soulagement des symptômes de nausées et de vomissements».
- Le PRAC a également estimé que les données existantes sur l'efficacité de la dompéridone dans des indications autres que le «soulagement des symptômes de nausées et de vomissements» sont très limitées. Par conséquent, le bénéfice potentiel est inférieur au risque cardiaque.
- Le PRAC a estimé que les données étayant l'efficacité de la dompéridone dans la population pédiatrique sont limitées et a recommandé que des données supplémentaires soient produites pour confirmer l'efficacité dans cette population de patients.
- Le PRAC a estimé que les données pharmacocinétiques étayant les formulations rectales sont limitées, et a donc recommandé que des données supplémentaires soient produites pour permettre une comparaison entre les formulations orales et rectales.
- Au vu des données disponibles, le PRAC a conclu, sous réserve des modifications des informations sur le produit et de la mise en œuvre d'autres mesures de minimisation des risques, que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone:
 - est favorable pour le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements.
- Au vu des données disponibles, le PRAC a également conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone:
 - n'est pas favorable pour toutes les autres indications actuellement approuvées;
 - n'est pas favorable pour les formulations orales à dose élevée (supérieure à 10 mg);
 - n'est pas favorable pour les formulations rectales à dose élevée (60 mg) ou les formulations rectales approuvées pour une utilisation pédiatrique (10 mg);
 - n'est pas favorable pour la combinaison dompéridone/cinnarizine.

Le PRAC recommande en conséquence, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE:

- Le retrait des autorisations de mise sur le marché pour:
 - les formulations orales dont la dose est supérieure à 10 mg
 - les formulations rectales dosées à 10 mg et 60 mg
 - les produits combinés contenant de la dompéridone et de la cinnarizine.
- La modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour le reste des médicaments contenant de la dompéridone mentionnés dans l'annexe I*, pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III* de la recommandation du PRAC. Les formulations liquides orales doivent être fournies avec un dispositif de mesure approprié.

En conséquence, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone demeure favorable, sous réserve des conditions des autorisations de mise sur le

marché, et compte tenu des modifications des informations sur le produit et des autres mesures de minimisation des risques recommandées.

2 – Explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation. Compte tenu de la décision de la Commission relative à la procédure selon l'article 30 sur la dompéridone, le CMDh a confirmé que le rapport bénéfice/risque pour l'indication «soulagement des symptômes de nausées et de vomissements» (y compris dans la population pédiatrique) demeure favorable. Le CMDh a toutefois estimé qu'il était nécessaire d'apporter des modifications aux conditions des autorisations de mise sur le marché (annexe IV*). Le CMDh a pris en compte la demande d'un titulaire de l'AMM concernant les délais impartis pour remplir les conditions proposés par le PRAC. Le CMDh a convenu:

- De repousser le délai fixé pour la soumission du rapport final d'étude sur la condition 1 (production de données d'efficacité pédiatriques). Cependant, afin de garantir que l'étude fournira des données pertinentes, les titulaires de l'AMM doivent soumettre les protocoles d'accord aux autorités compétentes nationales. De plus, afin de garantir que les autorités compétentes nationales soient informées de la progression de l'étude, les titulaires de l'AMM sont tenus de transmettre des mises à jour annuelles sur l'état d'avancement de l'étude. Le CMDh recommande vivement que les titulaires de l'AMM collaborent afin d'éviter la répétition inutile des études.
- De repousser le délai fixé pour la soumission du rapport final d'étude sur la condition 2 (étude pharmacocinétique pour produire des données permettant une comparaison entre les formulations rectales et orales).
- Le CMDh a estimé que l'étude d'utilisation du médicament dans la condition 3 doit être réalisée dans plusieurs États membres afin d'atteindre son objectif de surveiller l'utilisation hors RCP.

En outre, le CMDh a profité de l'occasion pour apporter la clarification suivante à la description des produits pour lesquels un retrait est recommandé:

- le retrait des autorisations de mise sur le marché pour:
 - les formulations orales dont le dosage est supérieur à 10 mg;
 - les formulations rectales aux dosages de 10 mg et 60 mg;
 - les produits combinés contenant de la dompéridone et de la cinnarizine.

Des modifications mineures ont également été introduites dans les informations sur le produit pour plus de clarté.

Position du CMDh

Le CMDh, après examen de la recommandation du PRAC datée du 6 mars 2014 conformément à l'article 107 duodecies, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, a rendu un avis concernant la modification ou le retrait, selon le cas, des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la dompéridone, pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III* et sous réserve des conditions exposées dans l'annexe IV*.

** Les annexes mentionnées dans l'annexe 7 sont relatives aux annexes de la recommandation du PRAC.*

Annexe 8

**Conditions des autorisations de mise sur le marché des médicaments
contenant de la dompéridone**

Conditions des autorisations de mise sur le marché

Les autorités compétentes nationales de l'État ou des États membres, ou le cas échéant de l'État ou des États membres de référence, doivent s'assurer que les conditions ci-dessous sont remplies par les titulaires des AMM:

1. Une étude doit être réalisée pour produire des données consistantes sur l'efficacité de la dompéridone pour le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements chez les enfants aux doses recommandées. Les titulaires des autorisations de mise sur le marché des produits pour lesquels une indication pédiatrique est approuvée doivent soumettre les protocoles des nouvelles études ou des études en cours aux autorités compétentes nationales dans un délai de quatre mois suivant la décision de la Commission relative à cette procédure. Le rapport final d'étude doit être soumis aux autorités compétentes nationales dans un délai de 36 mois suivant l'approbation du protocole, et des mises à jour sur l'état d'avancement de l'étude doivent être transmises aux autorités compétentes nationales une fois par an.
2. Les titulaires d'autorisations de mises sur le marché des formulations rectales qui demeurent autorisées doivent réaliser une étude pharmacocinétique pour produire des données permettant une comparaison entre les formulations rectales et orales. Le rapport final d'étude doit être soumis aux autorités compétentes nationales dans un délai d'un an suivant la décision de la Commission relative à cette procédure.
3. Les titulaires d'autorisations de mises sur le marché doivent réaliser une étude d'utilisation du médicament pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques et pour surveiller l'utilisation hors RCP. L'étude doit être réalisée dans plusieurs États membres et le protocole doit être soumis au PRAC dans un délai de trois mois suivant la décision de la Commission relative à cette procédure.
4. Dans les trois mois suivant la décision de la Commission relative à cette procédure, les titulaires de l'AMM doivent soumettre aux autorités compétentes nationales un plan de gestion des risques contenant les éléments clés décrits dans le rapport d'évaluation du PRAC.

Annexe 9

Amendements à apporter aux articles du résumé des caractéristiques du produit et des notices des médicaments contenant de la dompéridone

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

[Tout au long du document, lorsqu'il est fait référence à une forme pharmaceutique donnée, le texte ne s'applique que lorsque ladite forme est autorisée]

Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques

[Le libellé de cette rubrique doit être le suivant :]

{X} est indiqué pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.

Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration

[Cette rubrique sera modifiée comme approprié afin de refléter le libellé suivant :]

<X> doit être utilisé à la dose minimale efficace pour la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les nausées et les vomissements.

[Pour les formes orales] : Il est recommandé de prendre les formes orales de <X> avant les repas. Si le médicament est pris après les repas, son absorption est quelque peu retardée.

Les patients doivent s'efforcer de prendre chaque dose à l'heure prévue. Si une dose prévue est oubliée, cette dose ne doit pas être prise et le schéma d'administration habituel doit être poursuivi. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose omise.

Habituellement, la durée maximale du traitement ne doit pas dépasser une semaine.

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans et de 35 kg)

[Comprimés (pelliculés, enrobés, enrobés sécables, effervescents, à mâcher), comprimés orodispersibles, gélules]

Un comprimé à 10 mg jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 30 mg.

[Comprimés orodispersibles]

Le comprimé orodispersible se dissout rapidement dans la bouche avec l'aide de la salive et il peut être pris avec ou sans eau. Lorsqu'il est pris sans eau, le comprimé doit être placé sur la langue et dissous dans la bouche avant de l'avaler. Il est possible de boire un verre d'eau juste après.

[Suspension buvable/sirop]

10 ml (de la suspension buvable 1 mg/ml) jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 30 ml.

[Granulés effervescents 5 mg]

Un ou deux sachet(s) (contenant 5 mg de dompéridone par sachet) jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 6 sachets.

[Granulés effervescents 10 mg]

Un sachet (contenant 10 mg de dompéridone par sachet) jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 3 sachets.

[Suppositoires]

Un suppositoire de 30 mg introduit dans le rectum deux fois par jour.

[Le paragraphe ci-dessous ne doit être conservé que là où l'autorisation de mise sur le marché inclut actuellement le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements chez les enfants de moins de 12 ans et les adolescents de moins de 35 kg:]

Nouveau-nés, nourrissons, enfants (moins de 12 ans) et adolescents de moins de 35 kg

Suspension buvable/sirop

La dose est de 0,25 mg/kg. Elle doit être administrée jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 0,75 mg/kg. Par exemple, pour un enfant pesant 10 kg, la dose est de 2,5 mg et elle peut être administrée trois fois par jour jusqu'à une dose quotidienne maximale de 7,5 mg.

La dompéridone orale doit être prise avant les repas. Si elle est prise après les repas, son absorption est quelque peu retardée.

Comprimés, granulés effervescents, suppositoires

Compte tenu de la nécessité d'une posologie exacte, les formes comprimés, granulés effervescents et suppositoires ne sont pas adaptées aux enfants et aux adolescents pesant moins de 35 kg.

Insuffisance hépatique

<X> est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.3). Une modification de la dose n'est cependant pas nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Étant donné que la demi-vie d'élimination de la dompéridone est allongée en cas d'insuffisance rénale sévère, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration de <X> doit être réduite à une ou deux prises par jour en fonction du degré de sévérité de l'insuffisance rénale. Une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

4.3 Contre-indications

[Cette rubrique sera modifiée afin d'insérer les contre-indications suivantes]

La dompéridone est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- ... ;
- chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2) ;
- chez les patients ayant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, notamment de l'intervalle QTc, les patients présentant des troubles électrolytiques importants ou des maladies cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4) ;

- administration concomitante avec les médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir rubrique 4.5) ;
- administration concomitante avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (quels que soient leurs effets d'allongement de l'intervalle QT) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[Cette rubrique sera modifiée afin d'insérer le libellé suivant]

Insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination de la dompéridone est allongée en cas d'insuffisance rénale sévère. En conséquence, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration de la dompéridone doit être réduite à une ou deux prises par jour en fonction du degré de sévérité de l'insuffisance rénale. Une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

Effets cardiovasculaires

La dompéridone a été associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Au cours de la surveillance après commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par la dompéridone. Ces cas concernent des patients avec des facteurs de risque, des anomalies électrolytiques et des traitements associés qui ont pu être des facteurs contributifs (voir rubrique 4.8).

Des études épidémiologiques ont mis en évidence que la dompéridone est associée à un risque accru d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite (voir rubrique 4.8). Un risque plus élevé a été observé chez les patients de plus de 60 ans, les patients traités par des doses quotidiennes supérieures à 30 mg et les patients traités simultanément par des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou des inhibiteurs du CYP3A4.

La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible chez l'adulte et chez l'enfant.

La dompéridone est contre-indiquée chez les patients ayant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, notamment de l'intervalle QTc, les patients présentant des troubles électrolytiques importants (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) ou une bradycardie, ou les patients présentant des maladies cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive en raison du risque accru d'arythmies ventriculaires (voir rubrique 4.3.). Les troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) et la bradycardie sont connus pour augmenter le risque pro-arythmique.

Le traitement par la dompéridone doit être arrêté en cas de survenue de signes ou symptômes pouvant être associés à une arythmie cardiaque et les patients doivent consulter leur médecin.

Les patients doivent être invités à rapporter immédiatement tout symptôme cardiaque.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[Cette rubrique sera modifiée afin d'insérer le libellé suivant]

Risque accru d'allongement de l'intervalle QT en raison d'interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques.

Associations contre-indiquées

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

- antiarythmiques de classe IA (par exemple, disopyramide, hydroquinidine, quinidine)
- antiarythmiques de classe III (par exemple, amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol)
- certains antipsychotiques (par exemple, halopéridol, pimozide, sertindole)
- certains antidépresseurs (par exemple, citalopram, escitalopram)
- certains antibiotiques (par exemple, érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, spiramycine)
- certains antifongiques (par exemple, pentamidine)
- certains antipaludéens (en particulier halofantrine, lumefantrine)
- certains médicaments à visée digestive (par exemple, cisapride, dolasétron, prucalopride)
- certains antihistaminiques (par exemple, méquitazine, mizolastine)
- certains anticancéreux (par exemple, torémifène, vandétanib, vincamine)
- certains autres médicaments (par exemple, bépridil, diphémanil, méthadone)

(voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (quels que soient leurs effets d'allongement de l'intervalle QT), c'est-à-dire :

- anti-protéase
- antifongiques azolés systémiques
- certains macrolides (érythromycine, clarithromycine et télithromycine)

(voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Inhibiteurs modérés du CYP3A4, c'est-à-dire diltiazem, vérapamil et certains macrolides.

(voir rubrique 4.3)

Associations nécessitant des précautions d'emploi

La prudence est de rigueur avec les médicaments qui induisent une bradycardie et une hypokaliémie ainsi qu'avec les macrolides suivants, qui allongent l'intervalle QT : azithromycine et roxithromycine (la clarithromycine est contre-indiquée car elle est un inhibiteur puissant du CYP3A4).

La liste de substances ci-dessus est représentative et non exhaustive.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[Cette rubrique sera modifiée afin d'insérer le libellé suivant]

Allaitement

La dompéridone est excrétée dans le lait maternel humain et les enfants allaités reçoivent moins de 0,1 % de la dose maternelle ajustée selon le poids. La survenue d'effets indésirables, en particulier des effets cardiaques, ne peut être exclue après l'exposition via le lait maternel. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par la dompéridone en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. La prudence est de rigueur en présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc chez les enfants allaités.

4.8 Effets indésirables

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée : arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, torsade de pointes, mort subite (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.

4.9 Surdosage

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

En cas de surdosage, un traitement symptomatique standard doit être administré immédiatement. Une surveillance ECG est recommandée en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

Conformément à la directive ICH—E14, une étude approfondie de l'intervalle QT a été réalisée. Cette étude comportait un placebo, un comparateur actif et un témoin positif et elle a été conduite chez des sujets sains à une dose de 10 ou 20 mg de dompéridone administrée 4 fois par jour jusqu'à une dose quotidienne maximale de 80 mg. Cette étude a mis en évidence une différence maximale de l'intervalle QTc entre la dompéridone et le placebo (d'après la méthode des moindres carrés pour la variation par rapport à l'inclusion) de 3,4 ms avec 20 mg de dompéridone administrés 4 fois par jour au Jour 4. L'IC bilatéral à 90 % (1,0 à 5,9 ms) n'a pas dépassé 10 ms. Aucun effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTc n'a été observé dans cette étude lorsque la dompéridone a été administrée jusqu'à une dose de 80 mg/jour (c'est-à-dire, plus de deux fois la dose maximale recommandée).

Toutefois, deux études antérieures d'interactions médicamenteuses ont montré un certain allongement de l'intervalle QTc en cas d'administration de la dompéridone en monothérapie (10 mg 4 fois par jour). La différence moyenne la plus importante de l'intervalle QTcF, ajustée en fonction du temps, entre la dompéridone et le placebo a été respectivement de 5,4 ms (IC à 95 % : -1,7 à 12,4) et 7,5 ms (IC à 95 % : 0,6 à 14,4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[Cette rubrique sera modifiée afin d'insérer le libellé suivant]

Absorption

La dompéridone est rapidement absorbée après administration orale, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 h environ. Les valeurs de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) de la dompéridone augmentent proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses comprises entre 10 mg et 20 mg. Une augmentation de 2 à 3 fois de l'ASC de la dompéridone a été observée en cas d'administrations répétées quatre fois par jour (toutes les 5 h) de dompéridone pendant 4 jours.

Bien que la biodisponibilité de la dompéridone soit plus élevée chez les sujets sains en cas de prise après un repas, les patients ayant des troubles gastro-intestinaux doivent prendre la dompéridone 15 à 30 minutes avant le repas. Une acidité gastrique réduite diminue l'absorption de la dompéridone. La biodisponibilité orale diminue en cas d'administration concomitante préalable de cimétidine et de bicarbonate de sodium.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Pugh 7 à 9, classification B de Child-Pugh), l'ASC et la C_{max} de la dompéridone sont respectivement 2,9 et 1,5 fois supérieures à celles de sujets sains.

La fraction libre est augmentée de 25 % et la demi-vie d'élimination terminale est prolongée, passant de 15 à 23 heures. Les sujets atteints d'une légère insuffisance hépatique montrent, sur la base de la C_{max} et de l'ASC, une exposition systémique légèrement inférieure à celle des sujets sains, sans qu'il y ait de changement dans la liaison aux protéines ni dans la demi-vie terminale. Aucune étude n'a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère. La dompéridone est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m²), la demi-vie de la dompéridone a été augmentée, passant de 7,4 à 20,8 heures, mais les taux plasmatiques du médicament sont inférieurs à ceux observés chez des sujets sains.

Étant donné que la dompéridone n'est que très faiblement excrétée sous forme inchangée (environ 1 %) *via* les reins, il est peu probable que, lors d'une administration unique, la dose doive être ajustée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Cependant, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration doit être réduite à une ou deux prises par jour en fonction du degré de l'insuffisance rénale et une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

[Cette rubrique sera modifiée afin d'insérer le libellé suivant]

Des études électrophysiologiques réalisées *in vitro* et *in vivo* indiquent que chez l'être humain, la dompéridone induit un risque global modéré d'allongement de l'intervalle QTc. Lors d'études réalisées *in vitro* sur des cellules isolées ayant subi une transfection du gène hERG et sur des myocytes isolés de cobayes, les rapports d'exposition variaient entre 26 et 47 fois, sur la base des IC 50 inhibant la conduction à travers les canaux ioniques IKr, par rapport aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain après l'administration de la dose quotidienne maximale de 10 mg trois fois par jour. Au cours d'études *in vitro* réalisées sur des tissus cardiaques isolés, les marges de sécurité pour l'allongement de la durée du potentiel d'action étaient 45 fois supérieures aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). Dans les modèles pro-arythmiques *in vitro* (cœur isolé perfusé selon la méthode de Langendorff), les marges de sécurité étaient entre 9 et 45 fois supérieures aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). Dans des modèles *in vivo*, les doses sans effet sur l'allongement de l'intervalle QTc chez le chien et sur l'induction d'arythmies dans un modèle de lapin sensibilisé aux torsades de pointe étaient respectivement 22 fois et 435 fois supérieures aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). Dans le modèle de cobaye anesthésié après des perfusions intraveineuses lentes, aucun effet sur l'intervalle QTc n'a été observé à des concentrations plasmatiques totales de 45,4 ng/ml, qui sont 3 fois supérieures aux concentrations plasmatiques totales observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). La pertinence de cette dernière étude pour l'être humain après l'exposition à la dompéridone administrée par voie orale est incertaine.

En cas d'inhibition du métabolisme dépendant du CYP3A4, les concentrations plasmatiques libres de dompéridone peuvent être multipliées jusqu'à 3 fois.

Chez le rat, en cas d'administration de doses toxiques élevées à la mère (plus de 40 fois la posologie recommandée chez l'être humain), on a observé la survenue d'effets tératogènes. Chez la souris et le lapin, aucune tératogénicité n'a été observée.

NOTICE

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.

Rubrique 1 "Qu'est-ce que X et dans quel cas est-il utilisé"

[Cette rubrique sera modifiée afin d'insérer le libellé suivant]

Ce médicament est utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour traiter les nausées et les vomissements.

Rubrique 2 "Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X"

[Cette rubrique sera modifiée afin d'insérer le libellé suivant]

Ne prenez jamais <X> :

- si vous souffrez d'une maladie modérée ou sévère du foie ;
- si votre ECG (électrocardiogramme) montre un problème cardiaque appelé "allongement de l'intervalle QT corrigé" ;
- si vous avez ou avez eu un problème qui fait que votre cœur ne peut pas pomper le sang dans l'ensemble de votre corps aussi bien qu'il le devrait (affection appelée insuffisance cardiaque) ;
- si vous avez un problème qui entraîne une diminution du taux de potassium ou de magnésium ou une augmentation du taux de potassium dans votre sang ;
- si vous prenez certains médicaments (voir "Autres médicaments et X").

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre X :

- si vous souffrez de problèmes au foie (défaillance des fonctions du foie ou insuffisance hépatique) (voir " Ne prenez jamais X") ;
- si vous souffrez de problèmes aux reins (défaillance des fonctions du rein ou insuffisance rénale). Vous devez demander conseil à votre médecin en cas de traitement prolongé car vous devrez peut-être prendre une dose plus faible ou prendre ce médicament moins souvent et votre médecin pourra être amené à vous examiner régulièrement.

La dompéridone peut être associée à un risque accru de trouble du rythme cardiaque et d'arrêt cardiaque. Ce risque peut être plus élevé chez les patients de plus de 60 ans ou chez ceux prenant des doses supérieures à 30 mg par jour. Le risque est également plus élevé lorsque la dompéridone est administrée avec certains médicaments. Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez des médicaments pour traiter des infections (infections fongiques ou bactériennes) et/ou si vous avez des problèmes au cœur ou le SIDA (voir rubrique Autres médicaments et X).

La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible chez l'adulte et chez l'enfant.

Pendant le traitement par la dompéridone, contactez votre médecin si vous présentez des troubles du rythme cardiaque, tels que des palpitations, des difficultés à respirer, une perte de conscience. Le traitement par la dompéridone devra alors être arrêté.

Autres médicaments et X

Ne prenez jamais {nom du produit} si vous prenez des médicaments pour traiter :

- des infections fongiques (dues à des champignons), tels que des
- des infections bactériennes, en particulier l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, la moxifloxacine, la pentamidine (ce sont des antibiotiques) ;
- des problèmes cardiaques ou une hypertension artérielle (par exemple l'amiodarone, la dronédarone, la quinidine, la disopyramide, le dofétilide, le sotalol, le diltiazem, le vérapamil) ;
- une psychose (par exemple l'halopéridol, le pimozide, le sertindole) ;
- une dépression (par exemple le citalopram, l'escitalopram) ;
- des troubles gastro-intestinaux (par exemple le cisapride, le dolasetron, le prucalopride) ;
- une allergie (par exemple la méquitazine, la mizolastine) ;
- le paludisme (en particulier l'halofantrine) ;
- le VIH/SIDA (les inhibiteurs de protéase) ;
- un cancer (par exemple le torémifène, le vandétanib, la vincamine).

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez des médicaments pour traiter une infection, des problèmes cardiaques ou le VIH/SIDA.

Il est important de demander à votre médecin ou votre pharmacien si {nom de marque} est sûr pour vous lorsque vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments délivrés sans ordonnance.

Allaitement

De petites quantités de dompéridone ont été détectées dans le lait maternel. La dompéridone peut entraîner des effets indésirables sur le cœur des enfants allaités. La dompéridone doit être utilisée au cours de l'allaitement uniquement si votre médecin le juge absolument nécessaire. Demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Rubrique 3 "Comment prendre X"

[Cette rubrique sera modifiée afin d'insérer le libellé suivant]

Respectez strictement ces instructions sauf en cas d'indication contraire de votre médecin.

Durée du traitement :

Les symptômes disparaissent habituellement en 3 ou 4 jours de prise du médicament. Ne prenez pas de {nom de marque} au-delà de 7 jours sans consulter votre médecin.

Adultes et adolescents à partir de 12 ans et de 35 kg

Comprimés 10 mg

[Les instructions d'utilisation doivent être insérées]

La dose habituelle est d'un comprimé à prendre jusqu'à trois fois par jour, si possible avant les repas.

Ne prenez pas plus de trois comprimés par jour.

Comprimés orodispersibles 10 mg

[Les instructions d'utilisation doivent être insérées]

La dose habituelle est d'un comprimé à prendre jusqu'à trois fois par jour, si possible avant les repas.

Ne prenez pas plus de trois comprimés par jour.

Suspension buvable

[Un dispositif de mesure approprié, tel qu'un gobelet doseur, doit être fourni avec le produit et les instructions d'utilisation doivent être insérées]

La dose habituelle est de 10 mg jusqu'à trois fois par jour, si possible avant les repas. Ne prenez pas plus de 30 mg par jour.

Granulés effervescents 5 mg

[Les instructions d'utilisation doivent être insérées]

La dose habituelle est d'un ou deux sachet(s) (avec 5 mg de dompéridone par sachet) à prendre jusqu'à trois fois par jour. Ne prenez pas plus de six sachets par jour.

Granulés effervescents 10 mg

[Les instructions d'utilisation doivent être insérées]

La dose habituelle est d'un sachet (avec 10 mg de dompéridone par sachet) à prendre jusqu'à trois fois par jour. Ne prenez pas plus de trois sachets par jour.

Suppositoires 30 mg

[Les instructions d'utilisation doivent être insérées]

La dose habituelle est d'un suppositoire deux fois par jour. Ne prenez pas plus de deux suppositoires par jour.

[Le paragraphe ci-dessous s'applique lorsque l'autorisation de mise sur le marché inclut actuellement le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements chez les enfants de moins de 12 ans et les adolescents de moins de 35 kg :]

Enfants et adolescents de la naissance jusqu'à un poids inférieur à 35 kg

Suspension buvable

[Une seringue pour administration orale graduée doit être fournie avec le produit et les instructions d'utilisation doivent être insérées]

Administrez la dose au maximum 3 fois par jour, si possible avant les repas. N'administrez jamais plus de 3 fois sur une période de 24 heures.

<Les comprimés>, <les comprimés orodispersibles> et <les suppositoires> ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 35 kg.

Si {nom du produit} doit être administré à un enfant, demandez à votre médecin la formulation pour les enfants.

Si vous avez pris plus de X que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé ou pris trop de {nom de marque}, contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou un centre antipoison, en particulier si un enfant a pris trop de médicament. En cas de surdosage, un traitement symptomatique peut être administré. Une surveillance électrocardiographique peut être instaurée en raison de la possibilité de survenue d'un problème cardiaque appelé allongement de l'intervalle QT.

Si vous oubliez de prendre X

Prenez votre médicament dès que vous vous en souvenez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, attendez cette prochaine dose, puis continuez comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Rubrique 4 "Quels sont les effets indésirables éventuels"

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système cardiovasculaire : des troubles du rythme cardiaque (battements cardiaques rapides ou irréguliers) ont été rapportés ; si tel est le cas, vous devez arrêter immédiatement le traitement. La dompéridone peut être associée à un risque accru de troubles du rythme cardiaque et d'arrêt cardiaque. Ce risque peut être plus élevé chez les patients de plus de 60 ans ou chez ceux prenant des doses supérieures à 30 mg par jour. La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible chez l'adulte et chez l'enfant.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à <votre médecin> <ou> <,> <votre pharmacien> <ou à votre infirmier/ère>. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V*](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

* Les annexes mentionnées dans l'annexe 9 sont relatives aux annexes de la recommandation du PRAC.

Annexe 10

Lettre aux professionnels de santé diffusée en France dans le cadre de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2014

Médicaments contenant de la dompéridone : Nouvelles recommandations visant à minimiser les risques cardiaques.

Information destinée aux médecins généralistes, gastro-entérologues, pédiatres, pharmaciens d'officine et hospitaliers.

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la dompéridone, nous souhaitons vous informer des nouvelles recommandations d'utilisation de ces spécialités visant à minimiser les risques cardiaques.

Résumé

- **Le rapport bénéfice-risque de la dompéridone pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements reste positif chez les adultes, les adolescents et les enfants.**
- **Cette réévaluation confirme une légère augmentation du risque d'effets indésirables cardiaques graves liés à l'utilisation de la dompéridone. Ce risque a particulièrement été observé chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients traités par une dose quotidienne de plus de 30 mg, ou en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4.**
- **La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible, pour une période la plus courte possible. La durée maximale du traitement ne doit généralement pas dépasser une semaine.**
- **Les nouvelles posologies recommandées sont les suivantes :**
 - **Pour les adultes et adolescents à partir de 12 ans et de 35 kg :**
10 mg jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 30 mg.
 - **Pour les nouveau-nés, nourrissons, enfants (moins de 12 ans) et adolescents de moins de 35 kg :**
0,25 mg/kg jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 0,75 mg/kg.
- **Les médicaments qui contiennent de la dompéridone sont désormais contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, en cas d'affections qui allongent ou qui pourraient affecter la conduction cardiaque, en cas d'affections cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive, ainsi qu'en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4.**
- **Les spécialités contenant 20 mg de dompéridone seront retirées du marché le 10 septembre 2014.**

Informations complémentaires

Les médicaments contenant de la dompéridone sont autorisés au niveau national dans plusieurs états-membres de l'Union Européenne (UE) depuis les années 1970 et commercialisés sous différents noms de marque en France (voir liste au verso).

Les risques cardiaques des médicaments contenant de la dompéridone sont sous surveillance depuis plusieurs années, au niveau national et européen. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice des produits contenant de la dompéridone ont été modifiés ces dernières années afin de refléter le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire grave.

De nouveaux cas d'effets indésirables graves cardiaques associés à l'utilisation de la dompéridone ont conduit l'Agence Belge du Médicament à déclencher une réévaluation européenne des risques cardiaques par rapport aux bénéfices afin de déterminer si les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la dompéridone devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées au sein de l'UE.

Cette réévaluation a confirmé le risque d'effets indésirables cardiaques graves liés à l'utilisation de la dompéridone, notamment un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes, une arythmie ventriculaire grave voire une mort subite. Un risque accru a été observé chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez ceux traités par une dose quotidienne de plus de 30 mg, ou en cas de prise concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4.

Au vu des données disponibles, l'efficacité de la dompéridone est confirmée dans l'indication « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements », et dans cette indication uniquement.

Ainsi, le rapport bénéfice-risque de la dompéridone reste positif pour les formes orales (comprimés dosés à 10 mg et suspensions buvables).

Enfin, il a été conclu que des mesures de minimisation des risques étaient requises afin d'améliorer le rapport bénéfice-risque parmi lesquelles la restriction des indications, l'utilisation de doses réduites, la limitation de la durée de traitement ainsi que l'ajout de contre-indications, de mises en garde et de précautions d'emploi.

De plus, les suspensions buvables doivent être administrées en utilisant un dispositif d'administration gradué adapté, afin de mesurer et d'administrer les doses avec précision chez les patients pédiatriques et adultes.

Le RCP et la notice de tous les produits contenant de la dompéridone seront modifiées afin d'intégrer ces données.

Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur Centre Régional de Pharmacovigilance. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>. Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance des laboratoires concernés (voir liste ci-dessous).

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire, nous vous remercions de bien vouloir contacter les laboratoires concernés

Dénomination	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Biperidys® 20 mg, comprimé pelliculé (<i>Retrait des AMM</i>) Biperidysflash® 20 mg, comprimé orodispersible (<i>Retrait des AMM</i>) Domperidone Pierre Fabre 10 mg, comprimé orodispersible Domperidone Pierre Fabre Médicament 10 mg, comprimé orodispersible Domperidone Pierre Fabre Médicament 20mg, comprimé orodispersible (<i>Retrait des AMM</i>) Oroperidys® 10 mg, comprimé orodispersible Peridys® 1 mg/ml, suspension buvable (<i>Indication pédiatrique sera abrogée</i>) Peridys® 10 mg, comprimé pelliculé	PIERRE FABRE MEDICAMENT Information médicale – Tel (n°vert) : 0 0 800 950 564 Pharmacovigilance – Tel : 01 49 10 96 18
Domperidone Almus 10 mg, comprimé pelliculé	Exploitant ALMUS Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 01 40 80 18 44
Domperidone Biogaran 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Biogaran 20 mg, comprimé pelliculé (<i>Retrait des AMM</i>)	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 0811 907 917
Domperidone Arrow 1 mg/ml, suspension buvable Domperidone Arrow 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé	ARROW GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 04 72 71 63 97
Domperidone Cristers 10 mg, comprimé orodispersible	CRISTERS Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 01 42 04 94 20 Fax : 01 42 04 94 21
Domperidone EG 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone EG 20 mg, comprimé pelliculé sécable (<i>Retrait des AMM</i>)	EG LABO Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 01 46 94 86 96
Domperidone Gerda 10 mg, comprimé pelliculé Domperidone Genodex 20 mg, comprimé pelliculé sécable (<i>Retrait des AMM</i>) Domperidone SG-PHARM 20 mg, comprimé pelliculé sécable (<i>Retrait des AMM</i>) Dompéridone Substipharm 20 mg, comprimé pelliculé sécable (<i>Retrait des AMM</i>)	SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT / LABORATOIRES GERDA Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 01.80.48.73.70 / 06 70.35.54.79
Domperidone Mylan 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Mylan 20 mg, comprimé pelliculé sécable (<i>Retrait des AMM</i>)	MYLAN Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 0 810 123 550
Domperidone Ratiopharm 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Teva 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Teva 20 mg, comprimé pelliculé sécable (<i>Retrait des AMM</i>)	TEVA SANTE Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 0 800 51 34 11
Domperidone Sandoz 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Sandoz 20 mg, comprimé pelliculé sécable (<i>Retrait des AMM</i>)	SANDOZ Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 0 800 455 799
Domperidone Zentiva 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Zentiva 20 mg, comprimé pelliculé sécable (<i>Retrait des AMM</i>)	SANOFI-AVENTIS Information médicale et Pharmacovigilance N°vert : 0 800 394 000 (métropole) / 0 800 626 626 (DOM TOM)
Domperidone Zydus 10 mg, comprimé pelliculé	ZYDUS France Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 01 41 19 18 50
Motilium® 1 mg/ml, suspension buvable Motilium® 10 mg, comprimé pelliculé	JANSSEN-CILAG Information médicale et Pharmacovigilance N° vert : 0 800 25 50 75 / +33(0) 1 55 00 40 03 – DROM-COM étranger)

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

RÉSUMÉ

L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DANS LA NOUVELLE LÉGISLATION EUROPÉENNE CONCERNANT LA PHARMACOVIGILANCE – EXEMPLE DE LA DOMPÉRIDONE

De par l'évolution des contextes économiques et sociaux, des interactions de plus en plus étroites se sont mises en place entre les États membres de l'Union européenne, en particulier, depuis le 1^{er} janvier 1995, date à laquelle l'Agence Européenne du Médicament a été créée. En 2005, dans un souci de renforcement de la surveillance des médicaments à usage humain, la Commission européenne entreprend la révision du système européen de pharmacovigilance. La nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance voit le jour en 2010. Par ailleurs, le rapport bénéfice/risque d'un médicament est en perpétuelle évolution et s'apprécie au regard des nouvelles informations disponibles. La nouvelle législation concernant la pharmacovigilance a, par conséquent, voulu intégrer davantage cette notion et a, de ce fait, rendu obligatoire l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments, en vue de prévenir leurs conséquences néfastes. Mon travail a permis d'analyser l'impact de cette mise à jour sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments lorsque leur mise sur le marché a été autorisée dans l'Union européenne, quelle que soit leur procédure d'autorisation de mise sur le marché. L'arbitrage européen concernant la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la dompéridone, débuté le 1^{er} mars 2013, a été pris comme exemple. Il a permis d'illustrer la place importante que doit prendre l'évaluation du rapport bénéfice/risque tout au long du cycle de vie d'un médicament.

MOTS CLÉS

- Évaluation
- Rapport bénéfice/risque
- Législation européenne
- Pharmacovigilance
- Dompéridone
- Directive 2010/84/UE
- Règlement (UE) n° 1235/2010

JURY

Président du jury: Monsieur le Professeur Christophe RIBUOT

Membres:

Directeur de thèse: Mme le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE

Mme le Docteur Céline VILLIER

Mme le Docteur Mary MULLER