

Janvier 2008

Plan de gestion des risques : bilan d'activité après deux ans de fonctionnement et nouvelles orientations

L'Afssaps a engagé, dans le courant de l'année 2005, une démarche de renforcement de la surveillance post AMM, prenant en compte notamment les exigences du nouveau cadre juridique communautaire, les réflexions conduites sur le fonctionnement du dispositif en place et les nécessaires interactions avec d'autres partenaires au sein du système de santé.

Au sein de l'Afssaps, cette démarche s'est traduite par la mise en place d'une nouvelle organisation permettant la conception et la mise en œuvre d'une approche globale et coordonnée, mobilisant la gamme diverse des outils disponibles dans la gestion des risques médicamenteux, qu'il s'agisse des activités renforcées de pharmacovigilance fondées sur la notification des effets indésirables, des études de suivi dénommées études post-AMM (notamment pharmaco-épidémiologiques) ou des activités de minimisation du risque. Elle implique aussi des articulations avec d'autres services de l'Afssaps susceptibles de contribuer au suivi nécessaire, notamment au titre des inspections des systèmes de pharmacovigilance des firmes et du contrôle de la publicité.

Deux années de fonctionnement de la cellule « Plan de gestion des risques » ont confirmé :

- la montée en charge de l'activité suscitée par la soumission des PGR lors des demandes d'AMM, leur évaluation, leur mise en place et leur suivi.
- la nécessité d'une gestion transversale, anticipée, et d'une interaction précoce avec les laboratoires pharmaceutiques, afin de disposer d'un plan cohérent et adapté de mesures de surveillance et de minimisation des risques au moment de la commercialisation des produits.
- le rôle majeur des réseaux de pharmacovigilance et de pharmacodépendance, qui assurent un suivi renforcé après la mise sur le marché.
- le besoin d'intégrer d'autres partenaires, notamment les professionnels de santé, les associations de patients et les sociétés savantes.
- la place essentielle des études pharmaco-épidémiologiques réalisées avec l'objectif d'évaluer la sécurité d'emploi, et la nécessité d'une coordination des demandes de la Haute Autorité de Santé (HAS), de la Direction Générale de la Santé (DGS) et du Comité économique des produits de santé (CEPS).
- la nécessité de créer un groupe expert en charge de l'évaluation des protocoles et des résultats des études post-AMM de sécurité, ceci, dans le contexte des évolutions réglementaires du statut des études observationnelles concernant des médicaments autorisés, et dont les objectifs sont d'évaluer, quantifier et caractériser des risques.

I. La cellule PGR-Pharmaco-épidémiologie

A ce jour, 3 pharmaco-épidémiologistes sont en charge de l'expertise des études proposées dans les PGR et coordonnent l'activité de suivi des spécialités pour lesquelles un PGR est requis. D'octobre 2005 à fin décembre 2007, 177 PGR ont été examinés par la cellule. La plupart ont été évalués en pré-AMM et relevaient d'une procédure centralisée (cf. tableau 1).

Tableau 1 : bilan au 31 décembre 2007 de l'activité PGR depuis octobre 2005

Type de procédure	Pré AMM Dossiers évalués	Post AMM Dossiers évalués	Total Dossiers évalués
Procédure européenne Centralisée	41 dossiers Fr Rapporteur / Co Rapporteur	4 dossiers Fr Rapporteur / Co Rapporteur	45
	97 dossiers Fr Destinataire	10 dossiers Fr Destinataire	107
Procédure européenne de reconnaissance mutuelle	3 dossiers Fr référence	1 dossier Fr référence	4
	10 dossiers Fr concernée	3 dossiers Fr concernée	13
Procédure nationale	6 dossiers	2 dossiers	8
Total	157 dossiers	20 dossiers	177

II. Une activité multidisciplinaire

L'activité de la cellule PGR-Pharmaco-épidémiologie nécessite une collaboration avec les unités responsables de l'évaluation continue du rapport Bénéfice/Risque, que ce soit en pré- ou en post-AMM, c'est-à-dire les unités Pharmaco-Toxico-Cliniques, l'unité de Pharmacovigilance, l'unité Stupéfiants et Psychotropes et l'unité d'évaluation pré-clinique, ainsi que la cellule Méthodologie et biostatistiques. Depuis quelques mois, une collaboration s'est formalisée avec d'autres structures :

1. Avec le Département Publicité et bon usage des produits de santé de la Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides

Des relations ont été établies avec le Département Publicité et bon usage des produits de santé, qui est désormais informé systématiquement des demandes de plans de minimisation des risques européens et nationaux, plans composés de documents d'information/formation à destination des professionnels de santé et/ou des patients.

Une procédure formalise les échanges entre les deux départements pour les documents à destination des patients. Une validation commune de ces documents est en effet nécessaire avant leur mise à disposition par le laboratoire.

Les documents destinés aux professionnels de santé ne sont validés, a priori, que par la cellule PGR, qui transmet au Département Publicité et Bon Usage des produits de santé, lorsque cela est nécessaire, la liste des informations-clés que devraient contenir les documents promotionnels.

2. Avec l'Unité ATU du Département de l'Évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques

La circulaire DGS/SD.3A/DSS/FSS/DHOS/E2/n°2007-143 du 11 avril 2007 prévoit que l'Afssaps, à compter de la date de notification de l'AMM, veille à garantir un délai maximum de 3 mois pour la cessation des effets de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte ou la fin d'octroi d'ATU nominatives. Dans de nombreux cas, le PGR comprend des mesures à adapter au niveau national qui doivent le plus souvent être validées et disponibles au moment de la mise sur le marché du médicament, selon les engagements du laboratoire et les conditions relatives à l'AMM.

La cellule PGR, qui dispose donc d'un délai de 3 mois après la notification de l'AMM pour entériner ces mesures, examine les médicaments faisant l'objet d'une ATU en priorité.

Le respect de ce délai impose aussi, d'une part, une collaboration étroite et régulière entre la cellule PGR et l'unité ATU, afin d'identifier ces produits le plus tôt possible, et d'autre part, pour le laboratoire, une prise de contact et une collaboration en amont avec la cellule PGR pour ces médicaments. La procédure standardisant l'interaction entre la cellule PGR et l'unité ATU est actuellement en phase de finalisation.

3. Avec l'Unité Génériques du Département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique

Il est indispensable d'identifier en amont les médicaments génériques faisant l'objet d'une demande d'AMM afin de leur appliquer les mêmes mesures de surveillance et de minimisation du risque que celles qui ont été exigées pour le médicament princeps.

4. Avec le Département de l'Inspection des essais cliniques et non cliniques

Des relations ont été établies avec le Département de l'Inspection des essais cliniques et non cliniques qui est informé de la mise en place des études post-AMM, en particulier au niveau national. Cette collaboration permet de définir en amont le statut réglementaire des études envisagées, et ainsi, d'en assurer un suivi et un contrôle adaptés.

5. Avec le système national de Toxicovigilance

Il est parfois utile de solliciter les centres antipoison/toxicovigilance (CAP/TV) en cas de risque potentiel de surdosage, et ainsi, de mettre en place parallèlement au suivi de pharmacovigilance un suivi renforcé, réalisé par les CAP/TV.

III. Réunions de concertation et de suivi avec les laboratoires

Des réunions de concertation et de suivi sont organisées avec les laboratoires, à leur demande ou à l'initiative de l'Affsaps. Ces réunions concernent en priorité les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles la France n'est pas rapporteur ou État Membre de référence.

Ces réunions interviennent tout particulièrement dans les cas suivants :

↳ afin de définir les actions à mettre en place au niveau national par le laboratoire conformément au PGR européen, lorsque le produit est proche de l'obtention d'une AMM européenne. Dans quelques cas, les réunions d'avis scientifiques sont une opportunité de discuter très en amont du contenu du PGR. Lorsque la demande a déjà été déposée, il est souhaitable de pouvoir rencontrer le titulaire d'AMM concerné, si possible avant la décision du CHMP pour les procédures centralisées, autour de J-50 pour les procédures de reconnaissance mutuelle et à J-100 pour les procédures décentralisées.

L'objectif de ces échanges est de considérer la pertinence :

- d'adapter le plan de minimisation des risques à partir des éléments-clés du PGR européen et d'identifier les études post-AMM européennes dans lesquelles la France est impliquée (nombre de sites, nombre de patients...).
- de définir les mesures spécifiques nationales à envisager lorsque que le médicament ou l'indication concernée répond à l'un des critères de la liste figurant en annexe 1. Ces mesures peuvent comporter un suivi national de pharmacovigilance, voire la mise en place d'études post-AMM de sécurité, d'études de prescription ou d'utilisation, ainsi que des actions de minimisation des risques.

↳ pour définir le contenu du PGR dans le cas de produits enregistrés en procédure nationale, que ce soit en pré- ou en post-AMM. Les PGR nationaux peuvent comprendre tout ou partie des activités de pharmacovigilance et de minimisation.

↳ suite à un signal de pharmacovigilance ou de pharmacodépendance identifié en France pour un produit enregistré en procédure nationale, afin de mettre en place des mesures de surveillance et de minimisation.

L'expérience de ces deux premières années montre qu'il y a tout intérêt à rencontrer les laboratoires le plus tôt possible avant l'autorisation de mise sur le marché ; si besoin, les Départements Inspection des essais cliniques et non cliniques, Publicité et bon usage des produits de santé et Évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques, sont invités à participer à ces réunions de travail.

L'ordre du jour des réunions de concertation comprend généralement :

- un point sur le statut réglementaire actuel ou futur,
- le calendrier prévisionnel de passage en commission de transparence et de commercialisation,
- les mesures à mettre en place en accord avec le PGR européen, en particulier en France, et une discussion sur les mesures complémentaires proposées au plan national (suivi national, étude complémentaire de sécurité ...)
- la population exposée en France (essais Cliniques, ATU, études post-AMM et population cible estimée)
- les outils de minimisation, avec une copie des documents validés dans d'autres États membres lorsqu'ils sont disponibles, et la détermination de leur calendrier de validation.

Tableau 2 : activités nationales mises en place dans le cadre des PGR

	Procédures centralisées (n=152)	Procédures nationales / RM / DC (n=25)
Suivi national de Pharmacovigilance / Pharmacodépendance	18	8
Études d'utilisation	3	3
Études de sécurité d'emploi (nationale)	2	7
Activités de minimisation du risque = adaptation du plan de minimisation EU	16	9

IV. Suivi national de pharmacovigilance et interaction avec les réseaux de pharmacovigilance / pharmacodépendance

La mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance est anticipée dans la mesure du possible avec le centre régional responsable du suivi qui participe à l'élaboration et à l'adaptation nationale du PGR européen. Ce suivi national peut dépendre de l'utilisation attendue du produit, conditionnée par ses indications au remboursement.

Le suivi national suit la procédure de l'enquête officielle de pharmacovigilance ; il est mis en place pour les produits innovants lorsqu'un risque majeur a été identifié, lorsque les données de sécurité d'emploi sont insuffisantes ou quand l'utilisation promet d'être large. Il constitue un partage de données entre le centre en charge du suivi, le laboratoire et l'Afssaps. Au-delà des transmissions d'effets indésirables graves survenant sur le territoire, toute information significative susceptible de modifier le profil de sécurité du produit est échangée. Des échanges réguliers sur les données de pharmacovigilance, de prescription et d'avancement des études post-AMM peuvent être organisés pour les produits particulièrement sensibles dans le cadre de téléconférences mensuelles associant la cellule PGR, l'unité de pharmacovigilance, le CRPV responsable du suivi national et le laboratoire.

Au 31 décembre 2007, 26 suivis nationaux de pharmacovigilance sont en cours ou vont débiter, dont 18 en supplément du PGR européen en procédure centralisée et 8 en procédure nationale ou en reconnaissance mutuelle.

Tableau 3 : bilan au 31 décembre 2007 des suivis renforcés de pharmacovigilance (PV) / pharmacodépendance (PHD)

Spécialités pharmaceutiques	CRPV
Procédures centralisées	
Acomplia®	Grenoble (PV)
Arixtra®	Paris HEGP (PV)
Byetta® *	Montpellier (PV)
Cervarix® *	Bordeaux (PV)
Champix®	Paris Pitié-Salpêtrière(PV)
Cymbalta®	Paris Saint-Antoine (PV)
Exjade®	Paris HEGP (PV)
Gardasil®	Bordeaux (PV) / Lyon (Grossesse)
Intrinsa®	Poitiers (PV)
Isentress®	Besançon (PV)
Januvia® *	Montpellier (PV)
Lyrica®	Toulouse (PV)
Orencia®	Nancy (PV)
Procoralan®	Lille (PV)
Protopic®	Toulouse (PV)
Revlimid®	Nice (PV)
Tysabri®	Nice (PV)
Xyrem®	Bordeaux (PV-PHD)
Autres procédures	
Alendronates	Limoges (PV)
Vaccin BCG SSI®	St-Etienne (PV)
Benfluorex	Besançon (PV)
Buflomédil	Lyon (PV)
Buprénorphine	Grenoble (PV-PHD)
Méthadone	Marseille (PV-PHD)
Méthylphénidate	Reims (PV) / Paris Fernand Widal (PHD)
Desmopressine	Caen (PV)

*médicaments non commercialisés au 15/01/08

V. Un portail Internet et une base de données

Une rubrique dédiée sur le site Internet de l'Afssaps affiche des informations relatives à l'organisation et au contenu de l'activité PGR à destination du grand public et des laboratoires.

Depuis février 2007, des fiches de synthèse de PGR à l'attention des professionnels de santé et du grand public sont diffusées sur le site de l'Agence. La priorité d'élaborer de telles fiches est guidée par la présence d'activités complémentaires de pharmacovigilance et/ou de minimisation au niveau national.

VI. Les partenariats existants

Les activités de surveillance prévues par les PGR aboutissent essentiellement à la mise en place d'études post-AMM. Dans la mesure où des études complémentaires peuvent être demandées par les autres instances françaises, une coordination s'est mise en place avec la DGS et HAS afin de partager l'information, éviter les doublons et clarifier les objectifs assignés aux études post-AMM. Cette coordination conduit l'Afssaps à participer à différents comités et groupes de travail au cours desquels les critères Bénéfice/Risque retenus lors de l'évaluation de l'AMM peuvent être explicités.

1. Les échanges avec le Secrétariat de la Transparence de la HAS

Des échanges bimensuels ont été mis en place depuis mi-2005 avec le Secrétariat de la Commission de Transparence au sein d'un comité de coordination opérationnel. Ces échanges ont lieu quelques jours avant chaque Commission de Transparence ; tous les dossiers examinés lors des prochaines Commissions sont discutés. Si nécessaire, les informations sont échangées par le biais de fiches navette. Cette démarche permet d'assurer une complémentarité entre les études demandées par l'Afssaps dans le cadre des PGR et qui ont des objectifs d'évaluation et de surveillance des risques et de bon usage, et les études demandées par la Commission de Transparence. La DGS est conviée à cette coordination opérationnelle depuis janvier 2006.

Au-delà de ces échanges, un évaluateur de la cellule PGR participe au groupe Intérêt de Santé Publique (ISP) rattaché à la Commission de Transparence, qui est notamment en charge de l'examen des protocoles d'études post-inscription.

2. La participation au comité de liaison des études post-AMM sous la responsabilité de la DGS

Un comité de liaison des études post-AMM, animé par la DGS, se réunit en principe une fois par trimestre et compte parmi ses participants l'Afssaps, la HAS, mais aussi le CEPS, la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Il définit la politique des études post-AMM et examine les projets transversaux les plus sensibles.

VII. La poursuite de l'état des lieux des outils et des bases de données disponibles

Outre ces actions concernant l'organisation et la méthodologie interne de la cellule ainsi que la mise en place de partenariats opérationnels, l'Afssaps a également renforcé sa capacité d'accès à des bases de données afin de pouvoir intégrer à la démarche de surveillance des risques des éléments pertinents et actualisés sur la prescription et la délivrance des médicaments.

1. Le SNIIR-AM (CNAMTS)

La consultation de certaines des données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM), en particulier données de remboursement des médicaments du Régime Général de l'Assurance Maladie et données de l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires, est désormais possible pour les pharmaco-épidémiologistes de l'Afssaps qui ont été spécialement formés. L'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires, au 1/100, permet un suivi jusqu'à 20 ans des sujets inclus, indépendamment de leur consommation ou non de soins, de leur statut d'assuré ou d'ayant-droit ou d'éventuels changements de régime.

Par ailleurs l'Afssaps a obtenu en 2007 l'accord de la CNAMTS pour l'extraction de données individuelles au niveau national sur la population féminine âgée de 14 à 23 ans, soit une cohorte d'environ 3,7 millions de sujets, dans le but de surveiller la survenue d'éventuelles complications auto-immunes dans les suites d'une vaccination anti-HPV. La transmission de ces données à l'Afssaps débutera au cours du premier trimestre 2008.

2. Le RSI (ex CANAM)

Les conditions de partenariat entre l'Afssaps et le Régime Social des Indépendants (RSI) dans le cadre de la gestion des risques des médicaments ont été définies en 2007 ; divers types de collaboration ont été identifiés. La base de données du RSI pourrait permettre, notamment dans le contexte d'une alerte, de caractériser la population de patients exposés à un médicament suspecté, ou de surveiller, dans le cadre d'un plan de gestion des risques, un certain nombre d'indicateurs de manière prospective ou rétrospective, ou encore d'envisager des projets transversaux s'intégrant dans des plans de santé publique ou de prévention de la iatrogénie médicamenteuse.

3. Les données IMS Health

L'Afssaps dispose des données de deux bases IMS dont les informations sont complémentaires. La base Xponent permet d'extraire les chiffres de ventes en pharmacies d'officine et la base EPPM des données de prescription extrapolées à partir d'un panel de médecins. Ces bases sont régulièrement interrogées, notamment en cas de signal de pharmacovigilance ou de suspicion de mésusage.

VIII. Les nouveaux développements

1. La collaboration avec les associations de patients

Dans le cadre du partenariat Afssaps / Associations de patients mis en place depuis 2005, une réflexion sur l'implication des associations dans les plans de gestion de risque a été engagée. Il est très vite apparu que ces dernières pouvaient contribuer à la mise en place d'activités de surveillance du risque et au développement d'outils de minimisation.

Outre qu'elle permet de recueillir des informations en conditions réelles de prescription, une telle collaboration pourrait également apporter une plus-value importante dans certaines situations, telles que la mise sur le marché d'une substance active d'une nouvelle classe thérapeutique ou celle d'un médicament n'ayant pas été étudié dans certaines populations à risque. De plus, les associations participent déjà largement à la relecture de documents d'information destinés aux patients ; cette activité s'inscrit en toute logique dans leur vocation.

Une phase pilote est prévue, sur la base du volontariat des associations et de leurs adhérents, avec les premiers PGR éligibles. Il faut néanmoins noter que le réseau constitué par l'Afssaps ne comporte actuellement qu'une quarantaine d'associations, qui ne couvre évidemment pas l'ensemble de la pharmacopée.

2. Le groupe expert

Courant 2008, un groupe expert dédié au suivi des PGR devrait être mis en place. Ce groupe sera rattaché à la Commission Nationale de Pharmacovigilance ; il devrait être constitué de pharmacovigilants, épidémiologistes, cliniciens et « communicants ». Son objectif sera, en particulier, d'émettre des recommandations sur les mesures à développer en complément du PGR européen, et de réfléchir aux méthodes de suivi les plus adaptées et de mesures d'impact pour les produits à risque pour lesquels des mesures de surveillance et de minimisation sont prévues.

3. La mise en place de la gestion des études observationnelles de sécurité en partenariat avec la Direction des inspections et des établissements

Dans le contexte du guideline sur les études de sécurité post-AMM (Volume 9A Guideline on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use), et du besoin ressenti de leur donner un cadre réglementaire, il est aussi indispensable d'élaborer une procédure de gestion des études pharmaco-épidémiologiques non interventionnelles demandées par les autorités ou souhaitées par les laboratoires. Il est en effet prévu que les protocoles soient systématiquement soumis pour avis à l'autorité compétente, qui devra aussi disposer des résultats.

ANNEXE 1

Liste des critères et des situations à prendre en compte pour analyser le besoin d'un PGR national

Au-delà de la nécessaire adaptation du plan de minimisation des risques du PGR européen, il existe un certain nombre de situations dans lesquelles un PGR peut-être développé au niveau national. Ce PGR pourra se composer d'un plan national de pharmacovigilance et d'un plan de minimisation du risque.

Les différentes situations peuvent être regroupées selon les 3 axes suivants :

1. Situations liées à l'organisation du système de soins & Pratique médicale (prescription/délivrance/administration/surveillance du patient)

- Conditions d'accès au produit (ex. stupéfiants)
- Pratiques de prescription spécifiques à la situation française (ex. prescription des hypnotiques, anxiolytiques, antibiotiques, ...)
- Recommandations de prescription définies par les autorités françaises (ex campagne de vaccination nationale notamment contre l'hépatite B)
- Risque d'utilisation non conforme à l'AMM (mésusage au sens large)
- Risques potentiels liés aux conditions d'utilisation du produit

2. Situations relatives au produit

- Offre thérapeutique différente / profil d'interactions médicamenteuses
- Risque de pharmacodépendance (usage abusif ou mésusage)
- Perception locale du risque; Classe de produit pour laquelle il y a déjà eu des problèmes en France

3. Situations relatives à la pathologie

- Épidémiologie particulière (ex pneumocoque)