

Octobre 2006

## Plan de gestion des risques : bilan d'activité après un an de fonctionnement

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.

Cette démarche s'est traduite dès l'été 2005 par la mise en place d'un nouveau département de la Direction de l'Evaluation des Médicaments Et des produits Biologiques (DEMEB), chargé à la fois de la SUveillance des Risques, du Bon Usage et de l'information sur les Médicaments (Surbum)\*. Cette nouvelle organisation permet la conception et la mise en œuvre d'une approche globale et coordonnée, mobilisant la gamme diverse des outils disponibles, qu'il s'agisse des modalités différenciées de pharmacovigilance fondées sur la notification des effets indésirables ou des études de suivi dénommées études post-AMM, notamment pharmaco-épidémiologiques. La mise en œuvre des « plans de gestion des risques » (PGR) implique également 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.

Après un an de fonctionnement, un bilan de l'activité de la cellule « Plan de gestion des risques » est détaillé.

### A. Fonctionnement de la cellule au sein de l'Afssaps

#### 1. La cellule PGR et ses interactions

La cellule est composée de 3 pharmaciens, dont 2 pharmacoépidémiologistes. Elle assure une expertise pharmacoépidémiologique des études proposées dans les PGR et coordonne l'activité de suivi des spécialités pour lesquelles un PGR est requis.

Depuis Octobre 2005, 100 PGR ont été examinés par la cellule. La plupart ont été évalués en pré-AMM (3/4) et relevaient d'une procédure centralisée (environ 85%) (cf tableau 1).

Tableau 1 : Bilan au 4 Juillet de l'activité PGR depuis Octobre 2005

Type de procédure	Statut de la France (Fr)	Pré AMM Dossiers évalués	Post AMM Dossiers évalués	Total
<i>Procédure Européenne</i>				
* Centralisée	Fr (co-) Rapporteur	18 dossiers	12 dossiers	30
	Fr Destinataire	48 dossiers		48
* Reconnaissance mutuelle	Fr référence	0	5 dossiers	5
	Fr concernée	5 dossiers		5
<i>Procédure nationale</i>		6 dossiers	6 dossiers	12
<b>Total</b>		<b>77 dossiers</b>	<b>23 dossiers</b>	<b>100</b>

Pour ce faire, la cellule interagit régulièrement avec les unités responsables de l'évaluation continue du rapport Bénéfice/Risque, que ce soit en pré ou post AMM, c'est-à-dire les unités Pharmaco-Toxico-Clinique, Pharmacovigilance et Psychotropes et Stupéfiants, l'unité d'évaluation pré-clinique ainsi que la cellule de méthodologie - biostatistiques.

Des interactions existent également avec l'unité Génériques afin d'identifier en amont les génériques susceptibles d'être concernés par un PGR mis en place pour le médicament.

Des relations sont également établies avec le Département Publicité et bon usage des produits de santé, qui est désormais informé systématiquement de la mise en place de tout plan de minimisation du risque national, composé de documents d'information/formation à destination des professionnels de santé et/ou des patients. Une procédure formalise les échanges entre les deux départements. Une réponse commune sur l'évaluation des documents patients est adressée au laboratoire. Toutefois, seule la cellule PGR expertise les documents destinés aux professionnels de santé dans la mesure où le contrôle par le Département de la publicité se fait dans ce cas *a posteriori*.

Enfin, 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 plans de pharmacovigilance, en particulier au niveau national. L'objectif de ce partenariat est de préciser en amont le statut réglementaire des études post-AMM envisagées et ainsi d'anticiper le suivi et le contrôle de ces études.

## 2. *Le groupe de travail PGR*

Le groupe de travail interne PGR se réunit tous les quinze jours depuis le mois de janvier 2006. Le rôle de ce groupe est de donner un avis sur le PGR et d'identifier le cas échéant la nécessité d'une expertise externe. Le groupe statue sur le PGR en assurant une évaluation transversale du dossier grâce à la participation de l'ensemble des évaluateurs AMM, Méthodologie et biostatistiques, Pharmacovigilance, Stupéfiants et Psychotropes, pré-cliniques et PGR.

Tous les dossiers sont en principe examinés en groupe. Il peut s'agir de PGR en pré ou en post-AMM, quel que soit le type de procédure. L'évaluateur PGR produit un rapport d'évaluation dans le cas où la France est (co)rapporteur sur le dossier, sinon, il s'agit de compléter par des commentaires l'évaluation des pays (co)rapporteurs. Cette expertise est intégrée au rapport d'évaluation clinique et suit le calendrier habituel des différentes procédures au cours de l'examen du dossier.

Des experts externes ont été sollicités ponctuellement sur des questions posées lors de l'examen de certains PGR. A ce stade, il paraît encore prématuré de mettre en place un groupe de travail avec des experts externes. Par contre, il est envisagé de formaliser en 2007 un programme d'échanges avec plusieurs unités de l'INSERM, afin de disposer d'une expertise *ad hoc* externe à la DEMEB.

## 3. *Mise en place d'un 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 rapporteur qui participe à l'élaboration et à l'adaptation nationale du PGR européen. Ce suivi national peut dépendre de l'utilisation attendue du produit qui est conditionnée par le passage en Commission de Transparence.

En outre, même si certains CRPV / CEIP sont déjà impliqués dans l'évaluation de PGR ou le suivi national de produits pour lesquels un PGR est requis, des relations doivent encore être formalisées avec les réseaux de vigilance.

## 4. *Réunions de concertation et de suivi avec les laboratoires*

Des réunions sont organisées avec les laboratoires à leur demande ou à l'initiative de l'Afssaps dans les cas suivants :

- réunion de concertation pour avis scientifique avant le dépôt d'un dossier d'AMM en procédure européenne, en particulier lorsque la France est pressentie pour être (co) rapporteur ou état référent ;
- réunion à la demande de la firme afin d'identifier les actions à mettre en place par le laboratoire conformément au PGR européen lorsque le produit est proche de l'AMM. L'objectif est d'évaluer si ce PGR correspond bien aux besoins nationaux ou s'il est nécessaire de mettre en place un PGR français dégradé. Dans ce cas :

- Il peut s'agir de l'adaptation du plan de minimisation du risque à partir des éléments clés du PGR européen.
- Au-delà, un PGR peut être développé au niveau national dans un certain nombre de situations (cf. critères en annexe 1). Ce PGR pourra se composer d'un plan national de pharmacovigilance et d'un plan national de minimisation du risque. Le plan de pharmacovigilance peut aller de la mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance à la réalisation d'une étude de suivi post-AMM française. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'inclure des centres français dans les études européennes ou de constituer une cohorte française.
- réunion pour définir le PGR dans le cas de produits enregistrés en procédure nationale, que ce soit en pré ou en post-AMM. Les PGR nationaux sont soit des études de suivi post AMM, soit des PGR avec un plan de pharmacovigilance et un plan de minimisation du risque.
- réunion suite à un signal de pharmacovigilance ou de pharmacodépendance identifié en France pour un produit enregistré en procédure nationale ou par reconnaissance mutuelle afin de mettre en place un PGR national.

Si nécessaire, les Départements Inspection des essais cliniques et non cliniques, Publicité et bon usage des produits de santé et le Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques sont invités à participer à ces réunions de concertation et de suivi.

#### 5. *Un portail Internet et une base de données*

Une rubrique dédiée sur le site Internet de l'Afssaps affichera des informations relatives à l'organisation et au contenu de l'activité PGR à destination du grand public et des laboratoires. Des informations sur le contenu des PGR nationaux seront accessibles grâce à une base de données qui permettra d'assurer un suivi post-AMM des études mises en place (centres d'inclusion français dans l'étude post-AMM, PGR national). Dans un premier temps, les informations ne concerneront que les PGR nationaux dans la mesure où un résumé des PGR européens est déjà disponible dans les EPAR sur le site de l'EMA.

## **B. Partenariats mis en place**

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 Direction Générale de la Santé (DGS) et la Haute Autorité de Santé (HAS) afin de partager l'information, éviter les doublons et clarifier les objectifs assignés aux études post-AMM.

Les éléments clés de cette coordination sont essentiellement la participation de l'Afssaps 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 bi-mensuels à caractère opérationnel ont été mis en place depuis la mi-2005 avec le Secrétariat de la Commission de Transparence au sein d'un comité de coordination opérationnelle. Ces échanges ont lieu quelques jours avant chaque Commission de Transparence, et tous les dossiers examinés lors de la prochaine Commission sont revus. 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 les études demandées par la Commission de la Transparence. La DGS est conviée à cette coordination opérationnelle depuis janvier 2006.

Au-delà de ces échanges, un évaluateur de la cellule PGR-PEPI participe maintenant régulièrement aux travaux du 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 une fois par trimestre et compte parmi ses participants l'Afssaps, la HAS, mais aussi le CEPS, la DSS et la CNAMTS. Il définit la politique des études post-AMM et examine les projets les plus lourds. Une première réunion de mise en place a eu lieu en septembre 2005, et les suivantes ont permis de discuter des dossiers en cours d'enregistrement.

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 renforcé depuis un an 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.

## ANNEXE

### 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)