

# Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique - Giens XXIII

Plans de gestion des risques : Bilan  
1 octobre 2007

Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé



*Anne Castot*

L'équipe PGR (Murielle Jouselin-Pautrot, Laura Zanetti, Jean-Paul. Fagot, Yannick Arimone et Aurore Tricotel)

Et les unités de vigilances (Carmen Kreft-Jais, Nathalie Richard)

**Département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur  
les médicaments**

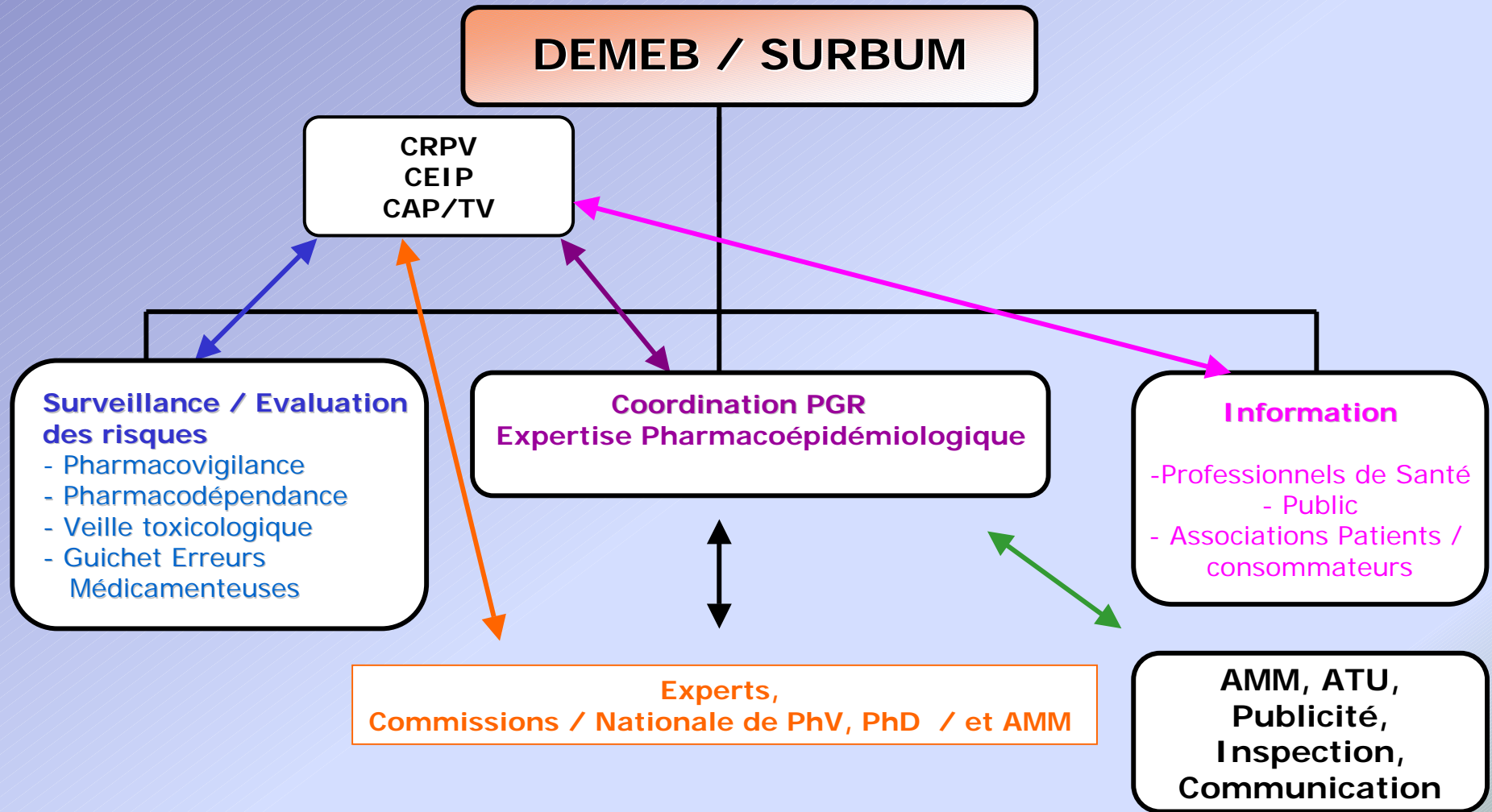
# Plan des gestion des risques ..... 2 ans après ..... Où en est-on ?



- Le PGR est un outil des gestion des risques à visée sécuritaire
- La règle : un plan de pharmacovigilance et de minimisation à l'identique dans les 27 E.M.
- Il intègre progressivement la surveillance du bon usage
- C'est aussi un catalyseur des activités post AMM, nationales, mobilisant l'Afssaps, ses experts et d'autres interlocuteurs publics. Il constitue le premier élément du système de suivi post AMM et à ce titre est pris en compte dans l'élaboration des mesures post inscription

- Un bilan plutôt positif mais il reste beaucoup à faire pour qu'il soit performant dans le dispositif d'accompagnement post AMM du médicament
- Une satisfaction : l'activité de développement des PGR par les industriels et d'évaluation par l'agence s'est construite sur les principes de synergie et de transparence
- Maintenant...
  - ✓ Des procédures sont indispensables pour le bon fonctionnement d'une activité complexe car centralisée, coordonnée par l'Europe mais décentralisée et nécessitant au minimum de s'interroger sur leur pertinence et leur adaptabilité au plan local
  - ✓ L'interaction avec nos partenaires (HAS, DGS ....) se précise...
- L'uniformité européenne à tout prix est parfois difficile à respecter

# Le PGR: une approche transversale multidisciplinaire



# Le Plan de Gestion des Risques : Quand ?



## Cadre réglementaire

- S'applique à tout médicament, quel que soit le statut

## 2 situations :

- Soumission avec le dossier de demande d'AMM par le titulaire d'AMM ou à la demande d'une autorité compétente
- Après la mise sur le marché, au cas par cas, en fonction de nouvelles données de sécurité d'emploi, à la demande de l'Agence Européenne, des Etats Membres, de l'Afssaps
  - Décret AMM en attente
  - Révision Directive Européenne pour intégrer les PGR post AMM ?

# Le Plan de Gestion des Risques : Quand ?

- Le PGR devra être déposé avec le dossier d'AMM pour

O  
B  
L  
I  
G  
A  
T  
O  
I  
R  
E

- ✓ Toute nouvelle substance active
- ✓ Un biosimilaire
- ✓ Un médicament générique lorsqu'un problème de sécurité d'emploi a déjà été identifié avec le médicament princeps
- ✓ Une demande d'extension impliquant un changement significatif (nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication d'un produit issu des biotechnologies, nouvelle indication, extension pédiatrique) → si pertinent, après avis des autorités
- ✓ A la demande des autorités compétentes

- Dans les autres cas, il faudra justifier auprès des autorités que le PGR n'est pas nécessaire

# EU Risk Management Plan : En bref...



O  
B  
L  
I  
G  
A  
T  
O  
I  
R  
E

- **Partie I**

- Description du profil de sécurité d'emploi du médicament, prenant en compte les données précliniques/cliniques, données d'exposition

(Safety Specification)

- Plan de pharmacovigilance (adapté pour chaque risque, avec actions spécifiques, selon un calendrier défini)

- **Partie II**

- Evaluation du besoin ou non d'activités de minimisation  
❖ et si nécessaire et justifié

- Plan de minimisation du risque (en sus du RCP/Notice patient)

- Sa structure est définie dans le guideline européen et le format encadré par le template européen : globalement respectés depuis janvier 2007
- intégré dans l'expertise
- reflété dans l'opinion et le rapport public d'évaluation
- mis en œuvre avec un plan de recueil de données / études post AMM à réaliser selon un calendrier défini
- revu, modifié si nécessaire et arrêté si justifié  
« PGR actualisé » soumis avec les PSURs ou Variation type II

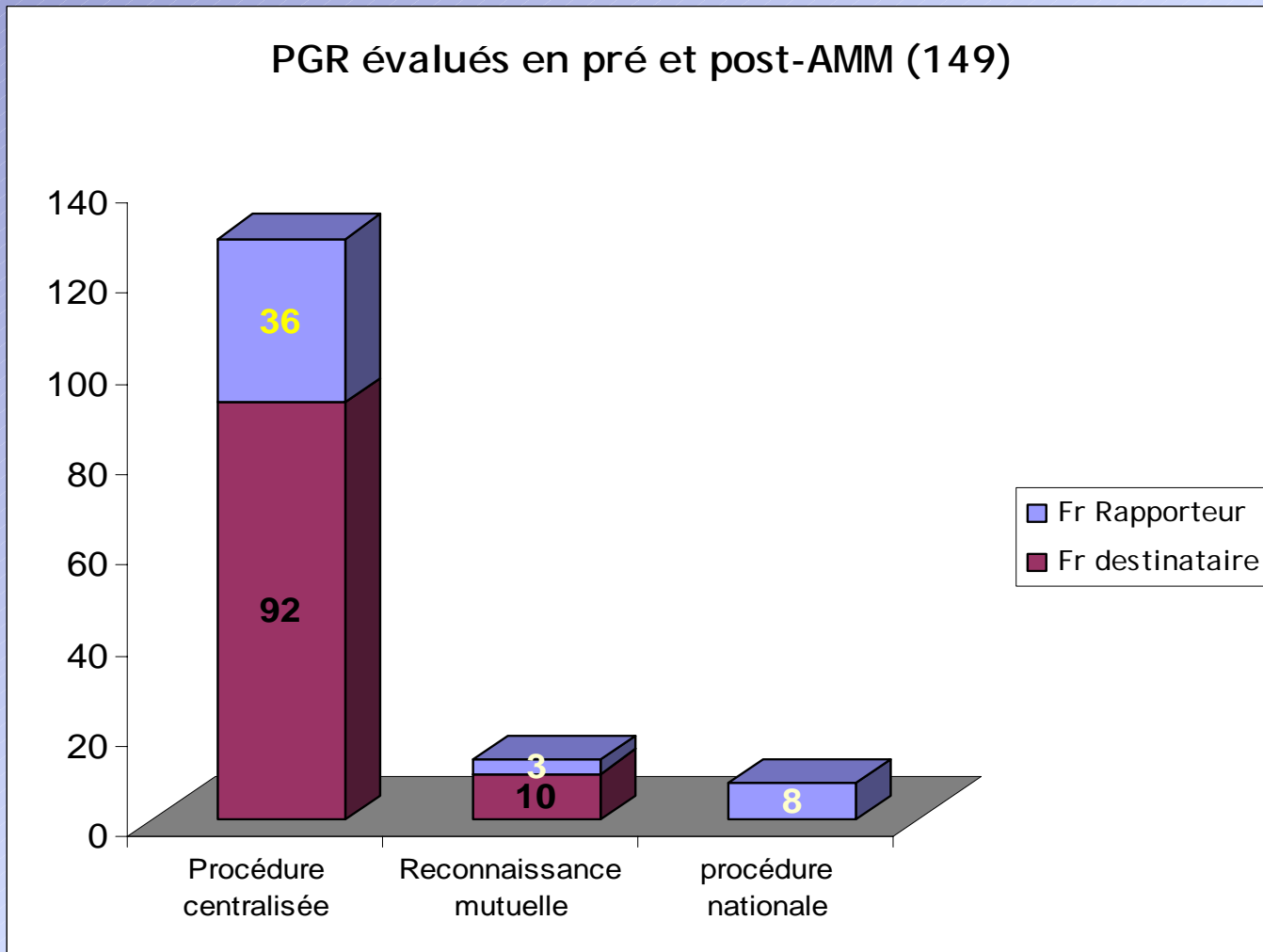


- La règle d'or : un seul PGR intégrant toutes les problématiques de risques établies dans le « safety specifications » et définissant un plan de pharmacovigilance acceptable pour les 27... mais la France est le plus souvent absente des études
- Les mesures de minimisation à mettre en œuvre sont susceptibles d'être adaptées, notamment en raison de contraintes réglementaires
- L'EMA supervise, conseille et influe, les rapporteurs européens se mobilisent plus ou moins et le groupe de pharmacovigilance souhaite être impliqué dans la construction et le suivi des PGR
- Lorsque la décision de la Commission est publiée... les services de PV/PGR sont souvent confrontés à un plan encore plein d'inconnues !

- Pharmacovigilance classique dans 100%
- Pas d'études dans 1/3 des PGR
  
- Lorsque des études post-AMM sont prévues dans le PGR: le plus souvent au stade de synopsis au moment de l'AMM ou seulement de simple projet
  
- Les protocoles d'étude proprement dits sont souvent obtenus après l'AMM dans le cadre d'engagements du laboratoire
  - ⇒ Or qui dit AMM européenne, dit possible commercialisation dès la décision à un stade où mesures de suivi et d'information sont encore en discussion...
    - ✓ Pour mémoire Annexes IIb et IV de l'AMM : engagement industriels/autorités de mettre en place des activités de surveillance/minimisation

# Activités PGR en pré- et post-AMM

Nov 05 - août 07



# Le PGR national

En complément du PGR Européen, ou en Post-AMM  
(dégradé, adapté à la problématique de PhV)



- **Le suivi de Pharmacovigilance**
  - ✓ Bien identifier les situations qui nécessiteraient un suivi « particulier » et organisé
  
- **Etudes nationales au cas par cas**
  - ✓ Mais
    - soit les intégrer dans le PGR Européen
    - soit institutionnelles/Afssaps...
  
- **Le suivi du bon usage**
  - ✓ Préoccupation partagée par la HAS / DGS
  - ✓ Etudes utilisation/impact
  
- **Les outils de minimisation**
  - ✓ Une obligation AMM Européenne
  - ✓ Une dysharmonie constatée mais une flexibilité nécessaire

# Activités PGR nationales

## Nov 05 - Août 07



Mesures nationales en supplément d'un PGR européen (pré et post-AMM):

	Procédure Centralisée (128)	Procédure Nationale/RM
Suivi National de Pharmacovigilance/ Pharmacodépendance	19	10
Etude d'utilisation	3	2
Etude de tolérance (Nationale)	2	7
Activités de minimisation du risque = adaptation du plan de minimisation EU	19	7

- La plupart des industriels contactent l'Afssaps en amont
  
- Les obstacles :
  - ✓ Certaines maisons mères sont réticentes à toute demande locale
  - ✓ Nécessité de convaincre les collègues européens pour intégrer nos demandes,
  - ✓ Pauvreté de la participation française dans les études multicentriques,
  - ✓ Aussi, si le besoin s'en ressent, et jusqu'à maintenant, études institutionnelles... mais

# Quand rencontrer l'Afssaps ?



- Aujourd'hui, consultations au coup par coup en fonction des sollicitations des firmes
- Utile de se voir avant opinion CHMP... D150 ?
- Nécessité d'instaurer des rencontres systématiques précocement, au moins :
  - ✓ lorsque la France est impliquée dans le programme d'études
  - ✓ lorsqu'il y a un plan de minimisation des risques
  - ✓ lorsque que le produit est en ATU++++++
  - ✓ **autres situations ?**
    - En particulier si soumission anticipée du dossier à la HAS (médicament supposé innovant) et évaluation européenne toujours en cours

**In some Member States, studies are being requested in relation to domestic or re-imburement reasons after the Opinion**

### **Possible solutions!**

If a MS knows that they will want a study, tell the Rapp so that it is included in the EU-RMP

MAH should include study in subsequent updates to EU-RMP



Quel est le circuit mis en place entre le SURBUM et le département Publicité et Bon usage des produits de santé, vis à vis des documents de minimisation ?



- Tout document patient est soumis au SURBUM
- Phase de recevabilité: échanges Surbum/ laboratoire
- Calendrier prévisionnel défini avec la firme
- Évaluation en parallèle par les 2 départements
- Courrier double signature SURBUM/ DEPPCB
- Tout document “professionnels de santé” est uniquement validé par le Surbum. Pas de contrôle à posteriori par la Publicité

# Quel procédé à suivre, quelles difficultés soulevées, en cas de PGR concernant un produit à enregistrement national ?



- En principe, le titulaire d'AMM devrait justifier systématiquement la nécessité de ne pas déposer un PGR
- Pour les AMM nationales, il est conseillé de contacter l'agence avant la soumission du dossier
- Point particulier des génériques : si pb +++ avec le princeps, il faut un PGR ... Mais comment être bien informé ?
  - ✓ Lorsque le princeps fait l'objet d'un arbitrage ou d'une enquête de pharmacovigilance, il est souhaitable que le génériqueur nous consulte
  - ✓ A l'agence, le repérage est tardif, au moment de l'évaluation pharmaceutique du dossier
  - ✓ Si PGR justifié, AMM assortie de l'engagement de mettre en place un plan

- Objectifs du PGR pour partie partagés avec la HAS
  - ✓ Risques
  - ✓ Utilisation et de bon usage
- ⇒ Nécessité de coordination
  
- Comité de coordination HAS-Afssaps, avec participation de la DGS, tous les 15 jours avant les Commissions de transparence depuis juillet 2005
  
- Comité de liaison des études post-AMM animé par la DGS et auquel participent la HAS, la DSS et la CNAMTS
  - ✓ Permettre le partage de l'information
  - ✓ Éviter les redondances
  - ✓ Clarifier les objectifs assignés aux études post-AMM

## Les difficultés :

- Protocole non finalisé au moment du passage en transparence
  - ✓ PGR non finalisé au stade de l'AMM
  - ✓ Objet d'engagements du laboratoire selon un calendrier défini avec l'EMA
  - ✓ Demande (3 à 6 mois) + circuit de validation

→ **Solutions** : mention du PGR dans l'avis « Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne pourraient répondre aux questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. »

- La création d'un groupe expert pour assurer le suivi des PGR, évaluer leur efficacité
- La transparence : Le PGR public, la participation/intégration des professionnels de santé et des associations de patients.
- L'implication des réseaux CRPV et CEIP
- Le répertoire des PASS
- Etat des lieux des bases de données
  - ⇒ La réflexion et la poursuite des coopérations (CNAM-TS, RSI, DMP, DP, IMS, PGRx...)