

Rencontres Nationales de Giens 2010

Table Ronde n°5

Table Ronde n°5 :

«Place des études post-AMM dans le suivi des risques du médicament : cahier des charges et méthodologies»

Coordinateur : Anne Castot

Modérateurs : Florence Tubach,
Véronique Lamarque-Garnier

Membres de la TR n°5

- **Laurent Auclert**
- **Marthe Bonnin**
- **Magda Daudin**
- **Catherine Dubois**
- **Alain Francillon**
- **Elisabeth Frauger**
- **Daniele Girault**
- **Marie-Laurence Gourlay**
- **Lamiaae Grimaldi**
- **Pascale Jolliet**
- **Carmen Kreft Jaïs**
- **Michel Lièvre**
- **Patricia Maillère**
- **Philippe Maugendre**
- **Joelle Micallef**
- **Sara Miranda**
- **Antoine Pariente**
- **Sylvie Paulmier Bigot**
- **Jonathan Pentel**
- **Laure Prestat**
- **Fanny Pruvot**
- **Valérie Querol Ferrer**
- **Fanny Rocher**
- **Christel Saussier**
- **Laura Zanetti**

Place des études post-AMM dans le suivi des risques du médicament

Cadre/objectif

- Qu'est-ce qu'on entend par **études post-AMM** ?
 - Tout type d'étude sur un médicament ayant obtenu une AMM, qu'elle soit réalisée ou non dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché
- **objectif**
 - Risque
 - Bénéfice/risque
 - Utilisation
 - Efficacité / nouvelle indication
 - Impact de santé publique
 - Physiopathologique
 - PK/PD
 - Analyse du marché

Directive 2001/83/EC/ Definition of Post-Authorisation Safety Study (PASS)

- Article 1 is amended as follows:

NEW :

“**Any** study with an authorised medicinal product conducted with the aim of identifying, **characterising** or quantifying a safety hazard, confirming the safety **profile** of the medicinal product, **or of measuring the effectiveness of risk management measures**”

2001 directive 2001/83/EC :

A pharmacoepidemiological study or a clinical trial carried out in accordance **with the terms of the marketing authorisation**, conducted with the aim of identifying or quantifying a safety hazard relating to an authorised medicinal product.

Paquet médicament /Principaux changements réglementaires

- **Champ** plus large : ensemble des conditions après l'AMM
- Prise en compte plus importante des **études pharmaco-épidémiologiques** (PGR après la mise sur le marché)
- Renforcement de l'évaluation et du suivi des protocoles d'étude avec le **rôle majeur de coordination du PRAC**
- Renforcement **transparence** : accès public aux résultats sous forme d'abstracts
- Introduction des **PAES**
- Articulation avec la **loi Jardé** pour les études non interventionnelles en France (avis conforme d'un CPP avant mise en œuvre)

Champ – Loi Jardé – L. 1121-1

- « recherche impliquant la personne humaine » : recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales
- Recherches non interventionnelles, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance

- Réglementation UE

When ? (1)

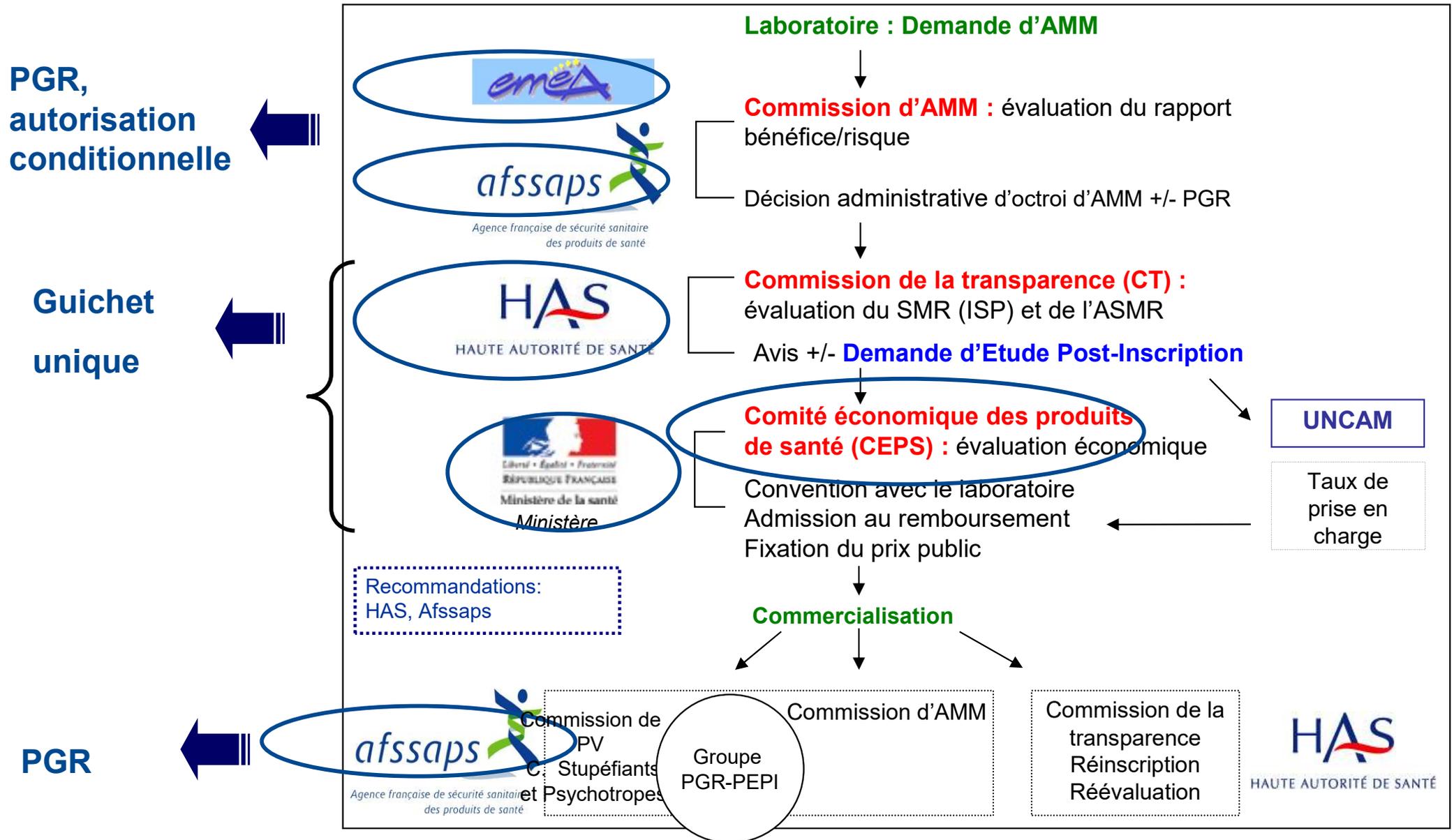
Article 21a directive 2001/83/EC

- In addition to the provisions laid down in Article 19, a marketing authorisation may be granted subject to one or more of the following conditions :
 - To conduct PASS
 - To conduct post-authorisation efficacy studies (PAES), where questions relating to some aspects of the efficacy of the product are identified and can only be answered after the product is marketed. The requirement to perform the studies shall follow the provisions adopted pursuant to Article 108aa while taking into account the scientific guidance referred to in Article 108a.
 -

The marketing authorisation shall lay down deadlines for the fulfilment of the conditions where necessary.”

Article 9(4) et 10 regulation 726/2004/EC *same requirement*

Les études post-autorisation de mise sur le marché : **qui les demande?**



Place des études post-AMM dans le suivi des risques du médicament

Qui fait ces études?

- Promotion institutionnelle
- Promotion académique
- Promotion industrielle

- En plus : études « labellisées » ENCePP

Présentation de l'ENCePP

- L'ENCePP (*European Network Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*)
 - projet mené par l'EMA
 - objectif de **renforcer la surveillance post-AMM** des produits de santé en facilitant la conduite d'études
 - s'appuie sur un **réseau d'excellence** (80 institutions) comprenant
 - des centres de recherche,
 - des centres de soins,
 - des bases de données de santé,
 - des registres électroniques
 - les réseaux européens portant sur certaines maladies rares, certains champs thérapeutiques ou certains effets indésirables.

Objectifs

- établir une liste de **standard méthodologiques**
- adopter un **code de conduite** pour promouvoir la transparence et l'indépendance de la recherche conduite au sein du réseau
- établir un catalogue des **ressources disponibles**
- établir un **registre électronique** libre d'accès où toutes les études ENCePP seront enregistrées avant leur début. Le registre sera également ouvert à l'enregistrement d'études non-ENCePP.

2 types d'études

En cours de discussion

- **Labellisées ENCePP**

- examen du protocole et des procédures par le comité scientifique de l'ENCePP
- suivent la totalité de la démarche

- **De « qualité » reconnue par l'ENCePP**

- ENCePP compatibles
- suivi du CoC

Analyse des PGR's

- Données **publiées**
- Données « **industrielles** »
- Données « **Afssaps** »

Evaluation of Post-Authorization Safety Studies in the First Cohort of EU Risk Management Plans at Time of Regulatory Approval

Thijs J. Giezen,^{1,2} Aukje K. Mantel-Teeuwisse,^{1,2} Sabine M.J.M. Straus,¹ Toine C.G. Egberts,^{2,3} Stella Blackburn,⁴ Ingemar Persson^{4,5,6} and Hubert G.M. Leufkens^{1,2,4}

1 Medicines Evaluation Board, The Hague, the Netherlands

2 Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacotherapy, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

3 University Medical Center Utrecht, Department of Clinical Pharmacy, Utrecht, the Netherlands

4 European Medicines Agency, London, UK

5 Medical Products Agency, Uppsala, Sweden

6 Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Résultats : types et méthodologies d'études pour les PASS

47 PASS	Valeurs	Biothérapie (31 PASS)	Convent. (16 PASS)	Tout médicament
Objectif d'étude	« <i>Safety Studies</i> »*	31 (100%)	14 (87%)	
	Utilisation	1 (3%)	4 (25%)	
Schéma d'étude	Etudes de cohorte Cas-témoin niché Essais cliniques			35 (24 Prosp, 10 Rétro) 5 11 (dt 8 extn), en ouvert
Source de données	Registre BDD population BDD essai	58% 13% 29%	25% 50% 13%	50% ad hoc; 41% acad
Lieu de l'étude	Europe Hors Europe International			26% 32% 36%
Exhaustivité du protocole (au moment accord CHMP)	Protocole complet Protocole limité Synopsis (Très) succinct Aucune info	} 63% } } 37%	} 50% } } 50%	- 26% 33% 37% 4%

* Étude de sécurité = étude comparative ou non comparative évaluant la sécurité d'emploi

Commentaires des auteurs

- PASS : **outil intéressant** (en général dans la vraie vie)
- Dépendent du **type de médicament et du risque**
- **Protocoles** disponibles au moment CHPM souvent insuffisants
- **Etudes hors Europe** : risque quant à la représentativité

Analyse des PASS « industrielles »

- **179 études**
 - **76 essais cliniques** (dt 10 extensions),
 - **22 analyses complémentaires** de « safety » réalisées sur bases de données d'essais en cours (11) ou finalisés (11)
 - **31 études obs. comparatives**
 - **18 études obs. non comparatives**
 - **25 surveillance proactive** dt 15 registres
 - **7 autres** dt 1 méta-analyse

→ **29 % incluent la France**

Analyse des PASS « industrielles »

• Discussion

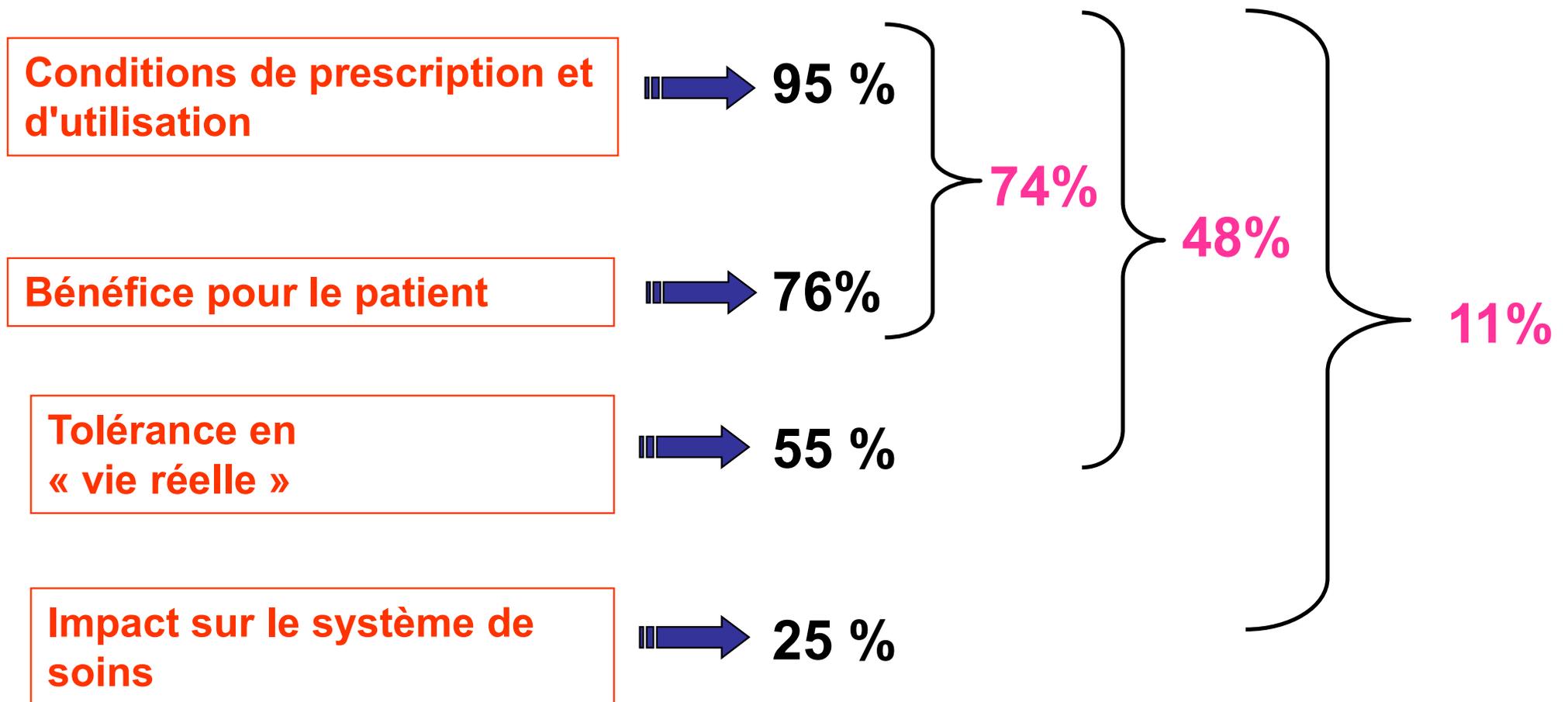
- Données descriptives sur un échantillon particulier, avec incertitude sur certaines terminologies (registre...)
- Variabilité des actions proposées
- Sous réserve des problèmes de terminologie
 - **Essais cliniques** restent largement majoritaires
 - **Nombreuses études comparatives** (76%)
 - **Très peu d'études cas témoin** ou cas propre témoin
 - **Très peu d'études d'utilisation**
- 29 % des études se déroulent **en France**, 1 étude observationnelle comparative
- Etudes faites en général pour répondre à des **objectifs ciblés** (très peu de «*fishing expedition*»)

Bilan des PASS/ Afssaps

- Etudes post-AMM des PGR européens : demandes de l'Afssaps
 - Intégrer des **centres français**
- Evaluer la pertinence de conduire des **études uniquement nationales**, en fonction des situations spécifiques françaises
 - **Etudes d'utilisation** : caractériser le profil des prescripteurs/patients, conditions réelles d'utilisation (respect du RCP/mésusage), risque de pharmacodépendance, abus, utilisation hors-AMM suspectée ou connue (pratiques), études d'impact avant/après : modification du RCP, nouvelle mesure de minimisation du risque, besoin de données d'utilisation en France...
 - **Etudes de sécurité** :
 - Quantification et caractérisation d'un risque identifié
 - Confirmation d'un risque potentiel (risques connus avec la classe thérapeutique, perception locale du risque: classe de produit pour laquelle il y a déjà eu des problèmes en France)
 - Comparaison du profil de sécurité entre 2 formes galéniques
 - Identifier de nouveaux problèmes de sécurité (contexte d'urgence)
 - **Etudes mixtes (sécurité + utilisation)**

Etat des lieux des études post-inscription

Objectifs des études demandées



Pourcentages pour les 175 demandes depuis 1997

PASS Méthodologies

Forces et faiblesses

Quelques rappels

- **Risques identifiés importants** : pb de sécurité pouvant avoir un impact sur B/R pour lequel il existe une relation causale avec le médicament
- **Risques potentiels importants** : l'association avec le médicament est évoquée, mais doit être confirmée
- **Informations manquantes importantes** : info non disponibles avant la demande d'AMM, nécessaires pour appréhender le profil de sécurité d'emploi du produit, une fois commercialisé

Nature des études	Utile / type de risque	Avantages	Limites
Notification spontanée	<ul style="list-style-type: none"> •Risque non identifié et faible bruit de fond •Génération de signal 	Système en place Produits remboursés ou non Réglementaire	Sous déclaration Dénominateur incertain Inefficace si bruit de fond élevé
Notification organisée Ex : Prescription Event Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> •Risque suspecté dans le développement (risque identifié ou potentiel) •Evaluation de l'incidence d'un EI •Fréquence EI modérée ou élevée, •Produit bien implanté sur le marché 	<ul style="list-style-type: none"> •Minimisation de la sous notification. •Permet de calculer des taux d'incidence •Rapide •Peu coûteux 	<ul style="list-style-type: none"> •Nécessite pénétration suffisante du produit sur le marché •Recueil d'information sur un échantillon •Biais de sélection des médecins et des pts •Biais de mesure
Étude transversale	<ul style="list-style-type: none"> •Caractérisation de la population rejointe, •Identification de l'usage hors AMM 	<ul style="list-style-type: none"> •Facile à mettre en œuvre, rapide, •Relativement peu coûteuse 	Ne permet pas la quantification du risque

Etude	Utile / type de risque	Avantages	Limites
Cohorte non comparative prospective	Risque suspecté dans le développement (risque identifié ou potentiel) <ul style="list-style-type: none">• Estimation l'incidence de l'EI en situation réelle• Identification de sous-populations à risque	<ul style="list-style-type: none">• Relativement rapide à mettre en place dès la mise sur le marché• Représentatif de la population traitée en vie réelle• Recueil exhaustif de l'information possible	<ul style="list-style-type: none">• Biais de sélection médecins et patients• Comparaisons: par approches indirectes très biaisées• Coût notable.• Peu adapté pour des risques rares ou à latence longue.• Perdus de vue

Etude	Utile / type de risque	Avantages	Limites
<p>Cas / témoins spécifique</p> <p>(Cas propre témoin)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Risque suspecté ds le développemnt (identifié ou potentiel) •Toutes fréquences y compris risque rare •Exposition suffisamment fréquente 	<ul style="list-style-type: none"> •Ne nécessite pas un grand nombre de sujets •Permet d'étudier plusieurs facteurs de risque. •Rapide et moins coûteux que cohorte 	<ul style="list-style-type: none"> •Choix des témoins: doivent avoir l'opportunité d'être exposés au médicament. •Mesure d'exposition difficile (biais de mémorisation, difficile si latence longue de l'événement). •Ne permet l'étude que d'un EI
<p>Cohorte (exposé / non exposé) prospective spécifique</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Risque principal suspecté dans le développement (risque identifié ou potentiel) •Fréquence modérée à élevée, quel que soit le bruit de fond •Exposition rare possible 	<ul style="list-style-type: none"> •Recueil exhaustif des événements. •Représentatif de la population dans la vie réelle, •Mesure non biaisée de l'exposition, •Permet la quantification comparative du risque, •Etude de plusieurs risques 	<ul style="list-style-type: none"> •Choix du/des comparateurs difficile. •Biais de déplétion des susceptibles (patients prévalents), confusion (ajustement) dont biais d'indication; •Peu efficace pour des risques rares; •Long et coûteux. •Perdus de vue. •Ne permet l'étude que d'une exposition.

Etude	Utile / type de risque	Avantages	Limites
<p>Base de données médicales ou de remboursement</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Quantification et caractérisation d'un risque identifié ou potentiel même rare (pour un produit prescrit pour les BD médicales et remboursé pour les BD de remboursement) •Produit bien établi sur le marché 	<ul style="list-style-type: none"> •Rapide à réaliser, •Peu coûteux, •Moins de biais de sélection et pas de biais de mesure •Comparaison avec d'autres classes thérapeutiques possibles, •Puissance importante 	<ul style="list-style-type: none"> •Données limitées à ce qui est disponible dans la base, •Biais difficiles à estimer, •Pb d'accessibilité, •Pb de qualité / données manquantes •Défauts d'ajustement, •Multiplicité des tests d'hypothèse

Etude	Utile / type de risque	Avantages	Limites
Essai randomisé de sécurité	<ul style="list-style-type: none"> •Risque suspecté (identifié ou potentiel) •Fréquence élevée ou modérée. •Quantification d'un excès de risque par rapport à un traitement de référence 	<ul style="list-style-type: none"> •Comparabilité des groupes (randomisation); limite au maximum les biais (surtout si double insu). •Efficace si bruit de fond élevé 	<ul style="list-style-type: none"> •Représentativité de la population traitée (compatibilité avec les deux RCP). •Long, coûteux (effectif plus grand qu'en pré-AMM). •Pb acceptabilité par les CE, investigateurs si risque déjà identifié
Méta-analyse de sécurité	<ul style="list-style-type: none"> •Risque identifié ou potentiel •Fréquence modérée à élevée, quel que soit le bruit de fond 	<ul style="list-style-type: none"> •Puissant (nb de patients élevé), •Limite les biais, •Peu coûteux (plus si données individuelles). •Identification de sous-groupe à risque si données individuelles. •Efficace si bruit de fond élevé 	<ul style="list-style-type: none"> •Agrégation de données d'essais randomisés, (variabilité : critères d'éligibilité, doses, durées, recueil). •Résultats quelquefois discordants selon études incluses •Représentatif de la population des essais randomisés

Conclusion

- Pour le suivi des risques du médicament
 - Place importante des essais cliniques
 - En deuxième études observationnelles
 - En dehors des PGR
 - les études post inscription (HAS),
 - les études de marché...
- Dans certaines situations les protocoles d'étude ne peuvent pas être finalisés avant la commercialisation : place incertaine du médicament dans l'arsenal thérapeutique, utilisation des études cas témoins...

Conclusion

- Pour guider le choix de la méthodologie, tenir compte des paramètres suivants :
 - Population cible
 - Exposition : fréquence, condition d'accès au produit, indications et contre indications, positionnement dans la stratégie thérapeutique
 - Risque : fréquence et nature du risque, risque de base dans la population concernée, délai de latence
 - Au moment de la commercialisation ou plus tard
 - Tenir compte du niveau de preuve des études possibles
 - Et des paramètres de faisabilité
- Canevas très général
- Chaque situation est particulière
 - expertise pharmacoépidémiologique