

ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE

6 OCTOBRE 2010

Mastère Spécialisé - Vigilances - 20 janvier 2010

AMM et Plan de Minimisation du Risque

Anne CASTOT

Service de l'évaluation, de la surveillance du risque, et de l'information sur le médicament

Académie Nationale de Pharmacie

Paris – le 6 octobre 2010



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Minimiser les risque : une mission fondamentale de l'Afssaps

- Assurer la sécurité sanitaire = Garantir le B/R favorable , et le bon usage des produits de santé , notamment par l'évaluation et la surveillance des risques
- Tout en favorisant l'accès aux produits de santé ,et évitant de compromettre la santé des patients
- Assurer une gestion des risques active et orientée en encadrant l'acte de soin , de la prescription à l'utilisation

La minimisation des risques est l'ensemble des activités permettant de prévenir et réduire la survenue d'effets indésirables et évidemment de s'assurer de l'efficacité des mesures prises

De la pharmacovigilance au Plan de Gestion des Risques

- La pharmacovigilance ne se limite pas à la seule détection des signaux et des alertes

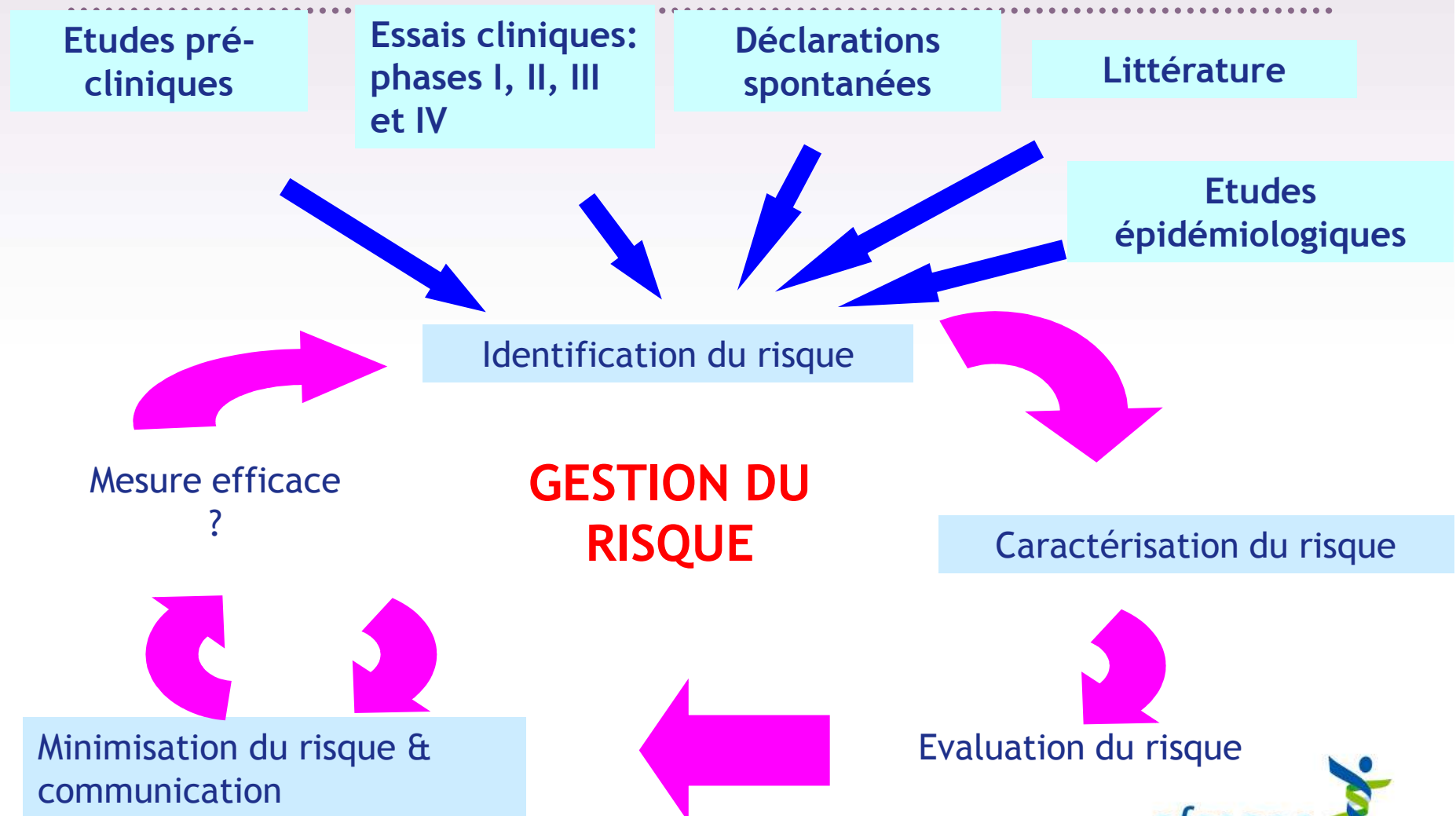
L'approche s'est modifiée progressivement

- S'intégrer dans l'évaluation du risque en pré-AMM
- Garantir la sécurité d'emploi et le bon usage par la surveillance active et orientée des risques dès la mise sur le marché
- Prendre en compte les conditions réelles d'utilisation

⇒ Plan de gestion des risques :

Ensemble d'activités de pharmacovigilance et d'interventions qui permet dans une démarche proactive de mieux identifier, caractériser, prévenir et minimiser les risques d'un médicament et de surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation.

La Gestion des Risques



Minimisation et Communication

- **La communication est l'étape ultime et indispensable, faisant partie intégrante de la Minimisation des Risques**
 - ➔ **Production d'informations sur le bénéfice, le risque (avéré ou suspecté) et le rapport bénéfice/risque des produits de santé**
 - ➔ **Délivrer une information**
 - **Objective, indépendante**
 - **Non promotionnelle**
 - **Actualisée**
 - **Dans un contexte national, européen, voire international**
 - ➔ **Mettre à disposition des documents de référence, RCP, notice, document de minimisation...**

Les enjeux de la révision communautaire

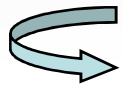
- **Elargir à l'ensemble des événements indésirables; quelque soient les conditions d'utilisation (y compris erreur médicamenteuse)**
- **Rationaliser la gestion des risques : simplifier et uniformiser la déclaration des effets indésirables, se concentrer sur les produits récents et/ou à risque (liste de médicaments sous surveillance renforcée)**
- **Notifications patients**
- **Rationaliser les processus décisionnels au niveau européen (procédure communautaire « rapide », avec audition publique, en cas d'urgence**
- **Tous les résultats des études post AMM conduites , financées par les industriels devront être soumis**
- **Renforcer la transparence en pharmacovigilance « tout avis, recommandation seront publiés sur les sites d'agences nat./EMA »**

Le Plan de Gestion des Risques

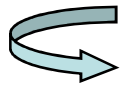
.....
Un I outil d'évaluation et de surveillance, à visée sécuritaire



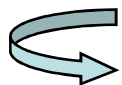
Pourquoi ? **Pour une approche plus proactive
de la gestion des risques**



Quand ? **Tout au long de la vie d'un médicament
en pré et post-AMM**



Quoi ? **Une stratégie de surveillance et de
minimisation des risques, adaptée,
spécifique à chaque problématique de risque**



Comment ?

Le Plan de Gestion des Risques : Quand ?

.....
Le PGR doit être déposé avec toute nouvelle demande d'AMM pour :

- Un biosimilaire
- Un médicament générique lorsqu'un problème de sécurité d'emploi a déjà été identifié avec le médicament princeps
- Un médicament pédiatrique

Un PGR devrait aussi être soumis :

- En cas de demande d'extension impliquant un **changement significatif**
 - A la demande des autorités compétentes : en post AMM → si
 - Risque nécessitant une surveillance renforcée et des mesures de minimisation
-
- **Dans les autres cas, 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 des données 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)

Plan de Gestion des Risques: "Safety Specification"

- Présentation structurée des données non-cliniques et cliniques pour résumer :
 - **Les risques identifiés « importants »**
Problème de sécurité pouvant avoir un impact sur la balance bénéfique/risque pour lequel il existe une association avec le médicament (relation temporelle et plausibilité biologique par ex.)
 - **Les risques potentiels « importants »**
L'association avec le médicament est évoquée, mais doit être confirmée (tendance NS, organe cible chez l'animal...)
 - **Informations manquantes « importantes »**
Informations non disponibles avant la demande d'autorisation (en terme de population à risque par ex.) et nécessaires pour appréhender le profil de sécurité d'emploi du produit, une fois commercialisé.

Le Plan de Minimisation des risques

- Nécessité de minimiser les risques liés à l'utilisation des médicaments (prescription et automédication) identifiés dans le cadre des Plans de Gestion de Risque
- Nécessité de mettre en place des actions réalistes, coordonnées, adaptées aux risques encourus et au système de soins et dont l'impact est mesurable

Les situations particulières à prendre en compte

- Impact sur l'organisation du système de soins
- Risques potentiels liés aux conditions d'utilisation du produit (OTC, prescripteurs, délivrance...),
- Marge de sécurité étroite,
- Risque d'usage abusif ou mésusage,
- Utilisation dans une population à risque (enfants, femmes enceintes, sujets âgés...),
- Classe de produit « sous surveillance » pour laquelle il y a déjà eu des problèmes,
- Produits qui risquent d'être utilisés dans un cadre différent de celui qui est défini dans l'AMM

La Minimisation du Risque : statut particulier et information

- RCP, notice patient : mesures de routine
- Condition de prescription, délivrance, accès restreint
- Mesures additionnelles si nécessaire :
 - Information des professionnels de santé et/ou patients
 - Divers supports : lettres, guides, brochures pour patients, programmes de formation
 - But non promotionnel, ni commercial...

➔ *Fonction du problème de sécurité, dans le but d'une meilleure compréhension du risque, de sa minimisation et sa détection précoce...*

➔ *Peut être une condition à la mise sur le marché : mesures à mettre en place avant la commercialisation*

La notice... ce qu'elle est aujourd'hui

- **Un processus constant d'amélioration depuis 1994**
 - Obligation réglementaire de rédaction de la notice en **conformité avec le RCP**
 - Informations structurées en **6 sections** selon la chronologie d'utilisation par le patient : « ce qu'il faut savoir avant, pendant, après »
 - Rédaction en termes aisément **compréhensibles** pour le patient et présentation suffisamment **lisible** (publication de lignes directrices européennes en 1999, actualisées en 2009)

- **Les tests de lisibilité**
 - Réalisés auprès d'un échantillon de sujets représentatifs de la population-cible du médicament afin d'évaluer leur aptitude à : 1. trouver l'information - 2. la comprendre - 3. la mettre en pratique
 - Mis en place dans le cadre de l'harmonisation de la réglementation européenne au mois d'**octobre 2005**
 - Transposition de la directive en droit français depuis **mai 2008**

La notice... ce qu'elle devrait être

.....

- **En France -> réflexions du groupe de travail Afssaps/Associations de patients**
 - Ce qui peut fait « dans » la notice : améliorations graphiques, élaboration d'un glossaire de termes grand public...
 - Ce qui peut fait « autour » de la notice : campagnes d'information, intégration de la lecture de la notice à l'éducation thérapeutique

- **Au niveau européen -> résolution du parlement du 22 sept 2010** (règlement PV)
 - Identification dans la notice des produits soumis à une surveillance supplémentaire (PGR)
 - Rédaction dans un délai de deux ans d'un rapport « visant à améliorer la lisibilité, la présentation et le contenu de la notice afin de mieux répondre aux besoins des patients »
 - Création de portails Web nationaux permettant au public d'accéder au minimum au RCP, à la notice et à une synthèse des PGR

Le PGR européen/national

→ Outils de minimisation :

- ✓ Une obligation AMM Européenne
- ✓ Une dysharmonie constatée mais une flexibilité nécessaire pour s'adapter :

- Aux contraintes réglementaires

- . Publicité
- . Délivrance particulière (stupéfiant)
- . Programmes d'apprentissage

- A l'organisation des soins au niveau national

- . Réseau ville/hôpital
- . Recommandations nationales Afssaps/HAS
- . Implication des sociétés savantes et/ou associations de patients

Critères de qualité d'un document « patient »

😊	😞
<p>Conformité ET valeur ajoutée par rapport à la notice :</p> <ul style="list-style-type: none"> Présentation Contexte global du traitement (par exemple si associations médicamenteuses) Informations supplémentaires : conseils hygiéno-diététiques... <p>Capacité à favoriser le bon usage</p> <p>Test par association de patients</p>	<p>Redondances</p> <p>Informations trop générales ou hors contexte (ex : critères des diagnostic de la maladie)</p> <p>Substitution au dialogue avec le prescripteur</p> <p>“gadget” marketing susceptible d’écarter de la lecture de la notice</p>

Mesure de l'impact et de l'efficacité des actions

Evaluation de la minimisation du risque

- Évaluation de l'action ou impact des actions sur les pratiques: changement des comportements, des connaissances ou des procédures....

- Evaluation de l'efficacité des mesures : mesurable par la survenue d'effets indésirables, pourcentage ou nombre d'actes, évitabilité

- Sources de données
 - Bases de données de prescription
 - Suivi spécifique (médecins, pharmaciens ou patients, sur le terrain, par courrier, par téléphone...)
 - Intégration dans l'évaluation des pratiques professionnelles
 - Etudes ad-hoc d'utilisation

→ Exemples de PGR/PMR : Alli (orlistat 60 mg PMF)

- 1^{ère} AMM centralisée avec statut prescription médicale facultative

- Plan de Gestion de Risques européen
 - ✓ Plan de Pharmacovigilance
 - Pharmacovigilance de routine pour les différents événements indésirables
 - Enquête transversale prospective et descriptive menée dans 6 pays Européens (France, Allemagne, Pologne, Espagne, Suède et Royaume-Uni): évaluation du profil des consommateurs d'Alli (données démographiques, co-morbidités, contre-indications...) et évaluation du mésusage (BMI < 28 kg/m², < 18 ans, troubles alimentaires...)
 - Auto-questionnaire dans 24 000 boîtes de Alli
 - ✓ Plan de Minimisation
 - Uniquement notice et étiquetage adaptés à usage du patient

→ Exemples de PGR/PMR : Alli (orlistat 60 mg PMF)

- ✓ -Outils complémentaires d'accompagnement demandés par la France, notamment pour replacer l'obésité dans le cadre d'une prise en charge médicale globale.

Fiche d'aide à la dispensation :

alli Fiche d'aide à la dispensation d'alli® 60 mg gélules (orlistat)

Avant toute délivrance de ce médicament il est impératif de s'entretenir avec votre patient :

- mettez vous dans des conditions préservant au maximum la confidentialité
- si le patient est connu, consultez son historique thérapeutique
- si vous lui délivrez et qu'il possède un dossier pharmaceutique, n'oubliez pas d'y inscrire alli®

alli® est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses, dans le traitement du surpoids (Indice de Masse Corporelle (IMC) ≥ 28 kg/m²) chez l'adulte.

Voici quelques questions à poser au patient et informations à lui donner avant de délivrer alli® :

- ➔ Quel âge avez-vous ? → Si < 18 ans, ne délivrez pas alli®
- ➔ Quel est votre poids ? Quelle est votre taille ?

Calculez son IMC avec un disque ou avec la formule : poids (kg) / taille² (m)

IMC < 28
Expliquez qu'alli® n'est pas adapté
et ne doit pas être délivré

IMC ≥ 28
Poursuivez l'entretien

➔ Avez-vous discuté de votre surpoids avec votre médecin traitant ?

Si ce n'est pas le cas, rappelez au patient que le surpoids augmente le risque de problèmes de santé graves, comme le diabète ou des maladies cardio-vasculaires. Orientez-le vers un médecin pour effectuer un bilan de santé et bénéficier si nécessaire d'une prise en charge globale. Soyez particulièrement vigilant en présence de facteurs de risque, dont IMC > 30, âge > 50 ans, tabagisme ou antécédents familiaux de maladies comme le diabète ou l'hypertension.

Cellule PGR-PEPI

Bilan activités Nov 05 – Juillet 10

.....

Activités de gestion des risques au niveau national :

	Procédures centralisées (n=117)	Procédures nationales / RM / DC (n=42)
Suivi national de Pharmacovigilance / Pharmacodépendance	32	12
Études d'utilisation	13	5
Études de sécurité d'emploi	6	8
Adaptation des plans de minimisation du risque européens	66	17



Transparence et information

> [afssaps.fr/Activités/Plans de gestion des risques](http://afssaps.fr/Activités/Plans%20de%20gestion%20des%20risques)

> Bilan d'activité

> Fiches de synthèse : PGR public



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Janvier 2010

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique VOLIBRIS – GSK

Dénomination

VOLIBRIS 5mg, comprimé pelliculé
VOLIBRIS 10mg, comprimé pelliculé

Substance active

Ambrisentan

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-Rapporteur : Espagne/ République Tchèque)
AMM : 21 avril 2008
Date de commercialisation en France : 19 février 2009

Indications, contre-indications et posologie

L'ambrisentan est un antagoniste sélectif des récepteurs de type A de l'endothélial (ETA) non sulfonamide. Il est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III (classification OMS), pour améliorer la capacité à l'effort. Son efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique.

Volibris® est actif par voie orale et disponible en deux dosages : 5 mg qui représente la posologie recommandée et 10 mg, dosage destiné aux patients chez qui une efficacité supplémentaire est recherchée, notamment chez les patients atteints de sclérodémie. Chez ces patients, la dose de 5 mg doit être bien tolérée avant d'envisager une augmentation de la dose à 10 mg. Il est recommandé d'avaler le comprimé en entier, pendant ou en dehors des repas.

Le traitement par Volibris® doit être initié uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi a été établi sur la base des résultats d'un programme clinique (phases II et III) ayant inclus 433 sujets traités par ambrisentan, dont 39 % ont été traités à la dose recommandée de 5 mg et 44,5 % à la dose de 10 mg. La majorité des patients (86,5%) a été exposée plus de 6 mois ; les deux-tiers (71%) des patients ont été exposés plus d'un an. L'exposition maximale a été de plus de 3 ans.

Il n'a pas été mis en évidence de modification des paramètres pharmacocinétiques lors de l'administration concomitante d'inhibiteur de la phosphodiesterase tel que le sildénafil ou le tadalafil, de kétoconazole, de digoxine, ni d'interaction avec les anticoagulants tel que la warfarine. De même aucune interaction n'a été observée avec les contraceptifs oraux associant l'éthinylestradiol et la noréthindrone.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen comprend, en complément de la pharmacovigilance classique:

1/ un programme de surveillance post-commercialisation basé sur l'inclusion et le suivi de 800 patients traités par ambrisentan dans une base de données en ligne (programme VOLT). Cette étude observationnelle permettra de recueillir des données supplémentaires sur la tolérance de l'ambrisentan en conditions réelles d'utilisation et notamment sur la tolérance hépatique et d'évaluer l'efficacité des mesures de communication sur les risques de tératogénéicité et d'hépatotoxicité, et plus généralement le respect des mesures de surveillance préconisées dans le RCP.

2/ la réalisation de plusieurs études cliniques :

- un programme clinique pédiatrique, pour évaluer le profil de sécurité d'emploi de l'ambrisentan chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- des études d'interactions de l'ambrisentan avec les contraceptifs oraux*, le tadalafil*, la cyclosporine et la rifampicine.
- une étude des effets d'une administration chronique d'ambrisentan sur la production de sperme.

3/ des mesures de minimisation du risque avec :

- la prescription de Volibris® restreinte aux hôpitaux et aux spécialistes habilités à traiter l'HTAP (cardiologues, pneumologues et internistes).
- la nécessité pour chaque futur prescripteur de suivre un programme de formation (information sur le profil de sécurité d'emploi du produit et la surveillance du patient).
- la mise à disposition de matériels d'éducation destinés aux professionnels de santé et aux patients. Le matériel éducatif à l'attention des professionnels de santé comprend des informations sur le profil de sécurité d'emploi du produit et sur la surveillance du patient. Le matériel éducatif à l'attention des patients comprend un livret d'information ainsi qu'une carte aide-mémoire permettant de noter les rendez-vous des examens sanguins.
- la mise en place d'un programme de distribution contrôlée permettant de s'assurer que le prescripteur a bien suivi le programme de formation avant d'autoriser la livraison dans la pharmacie hospitalière correspondante

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Volibris® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps www.afssaps.fr ou dans le dictionnaire Vidal).

A continuer, à développer

- **Les Plans de Gestion des Risques publics (PGRp) avec mise à disposition sur le site de l'AFSSAPS des éléments du Plan de Minimisation validés par l'Agence**
- **La participation/interaction des professionnels de santé et des associations de patients, en amont avant la finalisation du PGR**