

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2016

THESE 2016 /TOU3/ 2028

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Maxime BACROT

Les plans de gestion des risques

03 juin 2016

Directeur de thèse : Pr Taboulet Florence

JURY

Président : Pr Taboulet Florence
1er assesseur : Pr Fontes Cécile
2ème assesseur : Dr Juillard-Condât Blandine
3ème assesseur : Dr Bourgogne Inès

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015**

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires		
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERA EVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. Olichon A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

Remerciements

Cette thèse ne saurait clore convenablement mes années d'études sans remercier tous ceux qui ont contribué à les rendre inoubliables :

Mes parents Cécile et Loïc pour tout ce qu'ils m'ont apporté,

Mes chères sœurs Eugénie et Agathe, mon beau frère Guillaume, sa sœur et future consœur Mathilde,

Mes grands parents Jacqueline et Carlos Bacrot,

Ma grand-mère Jacqueline ainsi que mon grand-père Edmond Cousin, chirurgien dentiste, qui, je l'espère, aurait été fier de moi,

L'ensemble des maîtres de stage et des pharmaciens qui m'ont transmis leur vision de la pharmacie ainsi que tout spécialement que les docteurs Annick et Jean-Claude Aubry,

Alexandre Fischer qui fut mon premier ami à la faculté,

Mes binômes Jean Christophe Tilhac et Jacques Beringuier pour avoir fièrement bravé les travaux pratiques et s'être prêté à nombre de débats,

Mes comparses d'étude et complices Geoffroy Delozzo et Arnaud Mallinger. Le club œnologie aura muri nos amicales inclinaisons. Geff, je savoure nos désaccords et encore plus nos accords, surtout les plus abscons ; c'est grâce à toi que je ne regretterai pas mes années d'études.

Mes compagnons : mon vieil ami Baptiste (ainsi que tous les Gendre), Manu, Sylvain et Thomas pour nos inénarrables exploits. Une pensée à toutes ces personnes que j'ai le plaisir de fréquenter en concert et qui se reconnaîtront.

Sevan Arabaciyany pour son aide toujours bien venue et Claire Bigot,

Romain Haquet pour notre estime mutuelle, sa bonne humeur et sa capacité à faire la part des choses entre ses multiples engagements,

Mon amie Priscilla Adera pour son immense gentillesse et sa bonne humeur ainsi que les rayonnantes Claire, Jasmine et Margie.

Les études de pharmacie, c'était aussi et surtout de joyeux personnages dont Mayé et son Trianon, Inès, Morgane, Marina, Johanna, Marie, tous les étudiants de pharma et issus d'autres formations que j'ai eu la chance de côtoyer.

Mes études n'eurent pas été les mêmes sans la musique, c'est pourquoi je remercie Raji Elmasri de m'avoir tout appris à la guitare.

Merci aussi aux musiciens membres de mes différents groupes. Alexandre Pierre pour son jeu de batterie sur lequel j'ai eu le bonheur de broder tant de notes.

Les membres de Leydig et Sepsis pour les décibels, les membres des différentes incarnations d'In Nomine pour leur engagement. Etienne Lloret pour sa fidèle amitié et Morgane Casimir pour avoir sublimé mes accords de sa voix. Plus récemment, les jeunes de Pharmusic dont Gregory Lancreot, Ludovic Leguillon et Paul Henry Touzac.

Et tout spécialement Vincent Prat, docteur en astrophysique et compositeur de talent. Je salue aussi chaleureusement toute la fine équipe d'aventuriers aux glorieux hauts faits.

L'ensemble de mes sources d'inspiration, tous ceux avec qui j'ai mené projets et collaborations, J.R.R.T.

Pour les mois à Montpellier et je remercie chaleureusement Claire, Jean-Claude et Gaëtan Assemat de leur accueil, ma réussite n'y est pas étrangère. Mes pensées vont à Abdennour, Adrien, Guillaume, Romuald et à Marie pour sa patience mémorable ; l'oenologue Maxime Crouzet, ami de longue date a su colorer de sa présence cette ultime étape. Merci à Laura de m'avoir introduit aux concerts montpelliérains et à Ralf pour son blues qui m'accompagne encor sur la route. Enfin, mais non des moindres, merci à Laurent Cholet, pour son professionnalisme, sa chaleur et l'ensemble de son œuvre.

Je tiens également à remercier celles et ceux qui ont participé à l'élaboration de cette thèse :

Le Docteur Anne de la Burgade, maître de stage et supérieure hiérarchique pour m'avoir fait découvrir la réalité des affaires règlementaires. Ses conseils lors du stage, de la rédaction du rapport et au quotidien dans l'univers professionnel sont particulièrement précieux. Je salue également l'ensemble de l'équipe des AR PFCHC pour leur cordialité et leur sérieux, c'est un plaisir de travailler avec vous tous.

Le Maître de conférences Jean-Paul Mestres de l'université de Montpellier pour ses cours de veille stratégique et pour m'avoir donné l'opportunité d'axer le rapport de veille stratégique sur les plans de gestion des risques.

Le Docteur Abdennour Bouhroum pour son concours à la distinction de termes de l'anglais britannique dans la bonne humeur qui le caractérise.

Le chanteur Mauro Gonzales pour son aide précieuse et déterminante dans la compréhension de l'anglais américain. *The vocalist Mauro Gonzales for his precious and significant help in the understanding of the american english.*

A mes juges,

Madame le Professeur Cécile Fontes, Professeur des Universités à l'université de Montpellier pour la qualité de son master 2 ainsi que sa constante disponibilité pour ses étudiants et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

Madame le Docteur Blandine JULLIARD-CONDAT, Maître de Conférences en Droit pharmaceutique et Economie de la Santé, Praticien hospitalier au CHU de Toulouse - UMR 1027 Inserm-Université de Toulouse III Epidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps - Faculté des Sciences pharmaceutiques, Docteur en Pharmacie, Docteur ès Sciences pharmaceutiques pour avoir accepté de prendre part au jury de ma thèse ainsi que pour l'ensemble de ses enseignements que j'ai eu la chance de suivre au cours de mon cursus.

Madame le Docteur Inès Bourgogne, Docteur en Pharmacie, chef de projet Affaires Règlementaires chez les laboratoires Pierre Fabre pour son professionnalisme au quotidien ainsi que pour m'avoir fait l'honneur de bien vouloir prendre part au jury de thèse.

A mon président de thèse,

Madame le Professeur Florence TABOULET, Professeur de Droit pharmaceutique et Economie de la Santé - UMR 1027 Inserm-Université de Toulouse III Epidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps - Faculté des Sciences pharmaceutiques, Docteur en Pharmacie, Docteur en Economie de la santé

J'adresse mes plus chaleureux remerciements pour son soutien, ses conseils avisés et son aide déterminante dans mon orientation, pour avoir fait vivre pendant tant d'années le café bioéthique ainsi que pour m'avoir fait l'honneur de diriger et présider cette thèse, aboutissement de mes années d'étude de la pharmacie.

Table des matières

Liste d'abréviations	9
Table des figures	10
Introduction.....	11
Partie 1: L'évaluation des risques, limites de la pharmacovigilance et cadre juridique des plans de gestion des risques	12
1. Chapitre 1. Les vigilances	12
1.1. Section 1. L'élaboration de la vigilance	12
1.1. Section 2. Organisation de la pharmacovigilance	13
1. Chapitre 2. Le plan de gestion des risques	17
1.2. Section 1. Le PGR, un prolongement et un complément de la pharmacovigilance	17
1.2. Section 2. Cadre juridique du PGR en Europe et en France.....	20
Partie 2 : Composition et application du PGR au sein de l'Union européenne, résultats et potentiel en France	23
2. Section 1. Composition du PGR.....	23
2.1 Chapitre 1. : Partie I – Vue d'ensemble du produit.....	25
2.1. Chapitre 2. : Partie II – Spécifications de sécurité.....	26
2.1. Chapitre 3. : Partie III – Plan de pharmacovigilance	32
2.1. Chapitre 4. : Partie IV – Plan des études d'efficacité post-autorisation	33
2.1. Chapitre 5. : Partie V – Mesures de minimisation des risques	34
2.1. Chapitre 6. : Partie VI - Résumé du plan de gestion de risques.....	37
2.1. Chapitre 7. : Origine des données scientifiques du PGR	37
2. Section 2. Application du PGR	40
2.2.2. Exécution du PGR en Europe	40
2.2.3. L'insertion du PGR au sein des différents statuts de prescription, le cas de la France	41

2. Section 3. Résultats et potentiel des PGR	46
2.3. Chapitre 1. Résultats des PGR en France	46
2.3. Chapitre 2. Potentiel des PGR	80
Partie 3 : Evolution du concept de minimisation des risques aux USA.....	88
3. Section 1. Les «Risk Minimization Action Plan» aux USA.....	88
3.1. Chapitre 1. Place du «Risk Minimization Action Plan» dans le système de pharmacovigilance américain.....	88
3.1. Chapitre 2. Conception des «Risk Minimization Action Plan» (design issue)	90
3.1. Chapitre 3. Soumission du «Risk Minimization Action Plan»	91
3.1. Chapitre 4. Développement d'un «Risk Minimization Action Plan» :.....	92
3.1. Chapitre 5. Conclusion sur les «Risk Minimization Action Plan»	101
3. Section 2. Le « Risk Evaluation and Mitigation Strategies »	102
3.2. Chapitre 1. Contexte législatif et réglementaire, principes du « Risk Evaluation and Mitigation Strategies »	102
3.2. Chapitre 2. Evolution du contexte réglementaire des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies».....	104
3.2. Chapitre 3. Composition d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies»	107
3. Section 3. Liens entre les «Risk Minimization Action Plan» et les « Risk Evaluation and Mitigation Strategy »	115
3. Section 4. Réflexion sur les différences entre gestion des risques américaine et européenne	119
Conclusion.....	121
Bibliographie.....	123

Liste d'abréviations

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATMP	Advanced therapeutic medicinal product = médicament de thérapie innovante
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CHMP	Comitee for medicinal product for human Use = Comité des médicaments à usage humain
CMDh	Coordination group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – human = groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelles et décentralisées
CNPV	Centre National de Pharmacovigilance
DL	Dose Létale
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
LEEM	Les Entreprises du médicament
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
PGR	Plan de Gestion des Risques = RMP Risk Minimisation Plan
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assesment Comitee/ comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
PRM	Procédure de reconnaissance mutuelle
PSMF	Pharmacovigilance System Master File : dossier permanent de pharmacovigilance
PV	Pharmacovigilance
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategies
RiskMAP	Risk Minimization Action Plan
UE	Union européenne
USA	Etats-Unis d'Amérique

Table des figures

Figure 1 : Organisation modulaire du PGR.....	24
Figure 2 : Correspondance entre modules du PGR et CTD telle que proposé dans le module V des GVP	38
Figure 3 : « Risk Minimisation Cycle » tel que proposé dans le module V des GVP	39
Figure 4 : Tableau des PGR actuellement approuvés en France et rendus publics .	47
Figure 5 : Tableau récapitulatif du nombre de substance en fonction de la nature de leur PGR.....	77
Figure 6 : Liste des médicaments pour lesquels un « Risk Evaluation and Mitigation Strategies » a été approuvé en remplacement d'un « Risk Minimization Action Plan » au 7 octobre 2011.....	104
Figure 7 : Plan d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies».....	108

Introduction

Le médicament n'est pas un produit de consommation classique. Son but premier est en effet thérapeutique et sa nature le rend intrinsèquement dangereux. Outil de soin, outil de mort. La prise de conscience de la particularité du médicament s'est faite progressivement au fil des siècles. Très tôt l'apothicaire a prêté serment et a été désigné comme le « gardien des poisons ». L'établissement du monopole pharmaceutique impliquant le pharmacien et la réglementation sur les substances vénéneuses témoignent de l'évolution de la conception du médicament. Les scandales sanitaires issus de l'industrialisation de la production des médicaments ont mis au jour la nécessité d'un contrôle du médicament et de ses effets nocifs et ont été à l'origine de la pharmacovigilance.

La pharmacovigilance est en constante évolution et amélioration et sa conception tend vers une attitude active de prévention des risques en parallèle avec une attitude plus passive à l'égard des effets indésirables. A cet effet, les plans de gestion des risques (PGR) ont été mis en place en 2005 au niveau de l'Union européenne (UE). Cette thèse se propose de s'intéresser dans un premier temps à l'origine des PGR et à leur cadre juridique européen et national. Dans un deuxième temps seront abordées les règles d'application des PGR dans l'Union européenne ainsi que la place et le potentiel des PGR en France. Enfin, l'application du concept de gestion des risques aux Etats-Unis d'Amérique fera l'objet d'une dernière partie et amènera à une comparaison des conceptions européennes et américaines.

Partie 1: L'évaluation des risques, limites de la pharmacovigilance et cadre juridique des plans de gestion des risques

1. Chapitre 1. Les vigilances

1.1. Section 1. L'élaboration de la vigilance

Le concept de vigilance s'est construit au fur et à mesure des crises sanitaires qui ont ébranlé le monde de la santé, les autorités sanitaires puis l'opinion publique prenant conscience de la dimension dommageable des médicaments sur la santé. Les autorités ont dû chaque fois rassurer les patients dont la sécurité avait été mise en cause en réagissant au niveau législatif et en instaurant des systèmes permettant d'éviter de nouveaux drames.¹

L'affaire de la thalidomide dans les années 1950 aura initié un processus de durcissement du contrôle des médicaments mis sur le marché. L'ordonnance du 23 septembre 1967, transposant la directive européenne du 26 janvier 1965 dans le droit français, étend ainsi la définition française du médicament. Les substances curatives, préventives et à des fins de diagnostic se voient adjoindre les substances capables de restaurer, corriger ou modifier les fonctions de l'organisme (les nouveaux contraceptifs oraux étant ainsi considérés comme des médicaments) et les médicaments à usage vétérinaires. Cette ordonnance et cette directive marquent aussi l'instauration de l'obligation de soumettre les médicaments à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) basée sur l'évaluation de la qualité et du rapport bénéfices/risques. Ceux-ci ne faisaient jusque là l'objet que d'un simple visa accordé par le ministère chargé de la santé après un rapide examen du dossier.

Cette affaire de la Thalidomide a également entraîné l'émergence du principe de pharmacovigilance (PV) promu par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).² Les objectifs des programmes de PV sont définis ainsi :

« - Améliorer la prise en charge et la sécurité des patients pour tout ce qui touche à l'utilisation des médicaments et aux interventions médicales et paramédicales ;

- améliorer la santé et la sécurité publiques pour tout ce qui touche à l'utilisation des médicaments ;
- contribuer à l'évaluation des bienfaits, de la nocivité, de l'efficacité et des risques présentés par les médicaments et d'encourager une utilisation sûre, rationnelle et plus efficace de ceux-ci (y compris sur un plan économique) ;
- promouvoir une meilleure connaissance de la pharmacovigilance, une éducation et une formation clinique dans ce domaine et améliorer l'efficacité de la communication pertinente avec les professionnels de la santé et le grand public. »³.

Le système de PV est mis en œuvre en France et au niveau international au début des années 1970. Les autorités sanitaires françaises en charge des médicaments de l'époque ont joué un rôle très important dans l'élaboration de la PV aux côtés de leurs homologues de la Suède, du Royaume-Uni, des Pays-Bas et de l'Allemagne. Le terme français « pharmacovigilance » est d'ailleurs transcrit tel quel dans la littérature scientifique anglo-saxonne et donc internationale ; fait d'autant plus révélateur à l'époque de la domination de la langue anglaise. Le siège de la PV internationale est placé à Uppsala en Suède à cette époque^{1 2 4}.

Peu à peu, d'autres vigilances ont vu le jour, le but étant de permettre une surveillance de l'ensemble des produits de santé et de leurs risques d'effets indésirables. L'affaire du sang contaminé par le VIH utilisé dans des transfusions entre 1984 et 1985 et qui a éclaté en 1991 a ainsi conduit à la mise en place du réseau national d'hémovigilance à partir de 1992. Parmi les autres vigilances, on peut noter également la matériovigilance en charge des dispositifs médicaux¹.

1.1. Section 2. Organisation de la pharmacovigilance

La raison d'être de la PV, une surveillance permanente du médicament tout au long de sa commercialisation, se trouve dans les limites de la connaissance des risques au moment de la délivrance de l'AMM. En effet, pour des raisons éthiques et de moyens (financiers et humains), les essais cliniques ne portent que sur une population particulière dans une tranche d'âge restreinte qui diffère de la population-cible du médicament ainsi que de la population réelle qui aura accès au médicament.

La population étudiée ne tient par exemple pas compte des populations à risque, comme les personnes âgées ou les femmes enceintes. Au niveau européen, l'étude de la population pédiatrique est envisagée dans un projet d'investigation pédiatrique (PIP) déposé lors d'une nouvelle demande d'AMM ou d'une variation importante de celle-ci. Cependant, et afin de limiter les essais inutiles sur les enfants, des délais ou des dérogations à ces essais peuvent être accordés. Ensuite, afin de s'assurer de l'efficacité thérapeutique du médicament expérimental sur la pathologie visée et d'imputer les effets observés à lui seul, les comorbidités et les interactions médicamenteuses autres que les plus probables et évidentes d'un point de vue pharmacologique ne sont pas étudiés. Enfin, outre cela se pose le problème du nombre de personnes étudiées -1000 à 1500 en général- dans le cadre des essais cliniques et de leur durée même. Si le nombre de personnes étudiées offre une puissance statistique suffisante pour évaluer l'efficacité, il reste bien inférieur à la population totale. Les effets indésirables rares, dont la fréquence est comprise entre 1/1.000 et 1/10.000, ainsi que les effets indésirables très rares, dont la fréquence est, elle, inférieure à 1/10.000, ont une probabilité très faible de survenir au cours des essais cliniques et d'être caractérisés. Les essais ne durent au plus que quelques années, les effets indésirables à long terme et ceux résultant d'un usage chronique sur plusieurs années passeront également entre les mailles du filet. Enfin, les usages différents tels que les prescriptions hors AMM, le mésusage et le détournement de l'usage idéal étudié ne sont pas envisagés^{5 6 7 8}.

Pour toutes ces raisons, et quand bien même la méthodologie des essais cliniques permet d'établir des études au design solide et aux résultats fiables et riches, les informations permettant d'évaluer le rapport bénéfices/risques du médicament restent incomplètes. La pharmacovigilance est d'ailleurs considérée comme la phase IV des essais cliniques : la phase d'études post-autorisation^{5 6 7 8}.

D'après l'article R. 5121-150 du code de la santé publique, la PV concerne l'ensemble des médicaments dotés d'une AMM, d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ainsi que les médicaments homéopathiques après leur enregistrement. La surveillance est donc effectuée *a posteriori* de l'autorisation et permet de repérer des effets indésirables non repérés dans les phases d'essais

cliniques pré-AMM. La vigilance se porte sur les effets indésirables connus ou nouveaux, leur caractérisation et l'estimation de leur fréquence.

L' « annexe I – Définitions Rev3 » de la « guideline on good pharmacovigilance practices » s'appuie sur la directive européenne 2001/83/CE et l' « International Conference of Harmonization » pour établir une définition de l'effet indésirable : « Une réaction à un médicament qui est nocive et non voulue (*Dir 2001/83/CE Art 1(11)*). Dans ce contexte, le terme « réaction » implique que la relation causale entre le médicament et [l'] effet indésirable soit d'une possibilité raisonnable (« *Annex IV, ICH-E2A guideline* »). Les effets indésirables peuvent survenir d'un usage du médicament dans le cadre ou en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché ou d'une exposition professionnelle (*Directive 2001/83/CE art 101(1)*). Les conditions d'usage en dehors du cadre l'autorisation de mise sur le marché incluent l'utilisation en dehors des indications autorisées, le surdosage, l'usage détourné, l'abus et les erreurs de médication ». Pour compléter citons la définition de l'OMS de 1972 encore largement employée: « Une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. ». En 2000, cette définition a été étoffée en étendant la définition de l'effet indésirable aux effets résultant d'origines plus variées : le mésusage, l'usage abusif, le syndrome de sevrage, la pharmacodépendance, l'erreur médicamenteuse, l'inefficacité thérapeutique et enfin un produit défectueux ou de mauvaise qualité ¹ .

En France, le système de PV est décrit dans le code de la santé publique par les articles R. 5121-153 à R. 5121-177. Il repose sur la notification et la centralisation des effets indésirables. L'analyse de l'imputabilité puis la remontée des effets indésirables est effectuée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). C'est l'échelon local qui applique la méthode d'imputabilité pour estimer l'implication du médicament dans l'effet indésirable constaté. La méthode d'imputabilité est une méthode propre à la France qui s'impose aux CRPV et se base sur la distinction entre imputabilité extrinsèque et imputabilité intrinsèque. L'imputabilité extrinsèque s'appuie sur des critères bibliographiques (Vidal, bases de données de références, publications scientifiques). Quant à l'imputabilité intrinsèque, elle évalue la causalité entre le médicament et l'effet constaté par des critères sémiologiques et

chronologiques. Les CRPV transfèrent les déclarations au Centre National de Pharmacovigilance (CNPV), celui-ci analyse les signaux à l'échelle nationale et prévient l'ANSM d'une alerte autour d'un effet indésirable et son directeur général prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité d'emploi des produits concernés ^{1 9}.

Le système de PV est basé sur les déclarations spontanées d'effets indésirables. Pour les professionnels, les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens ont l'obligation de déclarer les effets indésirables portés à leurs connaissances. Les autres professionnels de santé observant un effet indésirable pouvant être causé par un médicament peuvent également le déclarer. Depuis 2012, a été rajouté dans le code de la santé publique la possibilité pour les patients et associations de patients agréées de déclarer les effets indésirables suspectés les concernant. Enfin, depuis la directive 2004/27/CE, l'accent a été mis sur une meilleure prise en compte de la iatrogénie et une amélioration de la transparence du système ^{1 10}.

La remontée des effets indésirables passe aussi par les laboratoires pharmaceutiques qui sont eux aussi tenus d'avoir en leur sein des unités de PV menant des enquêtes de pharmacovigilance afin de surveiller leurs médicaments. Les notifications d'effets indésirables viennent pour une part des patients eux-mêmes. Les autres effets indésirables traités pas les laboratoires sont déclarés par les professionnels de santé ; pour les médecins, cela se fait bien souvent au cours de la visite médicale et cette activité de pharmacovigilance est d'ailleurs mentionnée dans la charte de la visite médicale. Les laboratoires pharmaceutiques font part des effets indésirables graves à l'ANSM par voie électronique. Les effets indésirables graves déclarés auprès de l'ANSM par les laboratoires pharmaceutiques étaient au nombre de 23.975 en 2012, 28.180 en 2013 et 26.478 en 2014. Au vu de leur activité, l'implication des laboratoires dans la surveillance des médicaments est donc essentielle. Au niveau européen et dans le cas d'AMM européennes, les laboratoires sont tenus de notifier dans les quinze jours à la base de données Eudravigilance toute présomption d'effet indésirable grave survenu dans l'UE ou dans un pays tiers. Pour les effets indésirables non graves suspectés dans l'UE, ils doivent être notifiés à Eudravigilance dans les 90 jours. De plus, l'EMA et la Commission européenne

doivent être informées quand un laboratoire souhaite diffuser une information de pharmacovigilance¹¹Erreur ! Signet non défini. 12 13.

La PV nationale est donc à la fois centralisée et décentralisée et son système de notification d'effets indésirables permet de surveiller l'émergence de risques sanitaires. Elle repose sur la notification des effets indésirables principalement réalisée par les professionnels de santé. 95% des cas d'effets indésirables enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance ont été déclarés par des professionnels de santé. Le système est limité par la part sous-notification des effets indésirables bien que le nombre de déclaration ait tendance à augmenter. Ainsi entre 2012 et 2014, les cas d'effets indésirables en provenance des CRPV sont passés de 38.296 par an à 46.497 par an. La déclaration directe par les patients évolue autour de 2000 déclarations par an¹¹.

La pharmacovigilance venant d'être succinctement présentée, il est temps de définir le PGR par rapport à celle-ci et de présenter son cadre juridique.

1. Chapitre 2. Le plan de gestion des risques

1.2. Section 1. Le PGR, un prolongement et un complément de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance intervient après la commercialisation. Cependant, le médicament expérimental doit passer par un certain nombre d'étapes avant d'obtenir l'AMM afin de déterminer un premier profil de sécurité. A l'issue de la phase de recherche pré-clinique, l'ANSM –pour la partie scientifique- et le Comité de Protection des Personnes sélectionné –pour la partie éthique- donnent leur accord pour débiter les protocoles d'essai cliniques sur l'Homme proposés. Les essais cliniques sont divisés en trois phases distinctes s'attachant à déterminer l'innocuité, l'efficacité et le dosage du médicament expérimental. C'est sur la base des observations faites au cours des ces essais qu'est établi un premier profil de sécurité et qu'un PGR est proposé à l'autorité de santé. La décision d'autoriser le

médicament en estimant la sécurité d'emploi à partir du premier profil de sécurité - à condition que le dossier de demande d'AMM prouve également sa qualité et son efficacité-.

1.2.1. A- Principe de gestion des risques

Jusqu'alors, le principe de la PV reposait sur la détection de signaux et d'alertes de PV *a posteriori* de l'autorisation de mise sur le marché. Ce mode de fonctionnement peut s'apparenter à une veille passive, or un besoin de prévision et de maîtrise des risques se fait de plus en plus sentir et la surveillance des risques des médicaments ne peut plus s'en contenter. Ce besoin s'est fait particulièrement visible suite aux retraits successifs de la Cerivastatine en août 2001 et du Vioxx® en octobre 2004. Ainsi, a été élaborée une démarche pro-active et orientée de surveillance des médicaments avec l'instauration des plans de gestion des risques (PGR). Ces plans sont conçus comme une protection supplémentaire vis-à-vis des risques du médicament et doivent permettre une réactivité supérieure face aux risques, évitant crises sanitaires et drames^{11 14 15}.

Les PGR constituent un prolongement de la PV et un véritable progrès dans la surveillance car le rapport bénéfices/risques initialement estimé dans l'AMM est dès lors évalué constamment dans les conditions réelles d'utilisation. Pour cela, les enjeux et les méthodes d'évaluation des risques doivent être déterminés dès la demande d'AMM. Les risques sont donc déterminés à partir de la période pré-AMM et tout au long de la vie du médicament. Les risques précisément identifiés, la surveillance sera orientée vers ceux-ci. Ce principe de veille active amène à reconsidérer régulièrement le rapport bénéfices/risques du médicament. Les risques peuvent être déterminés à l'aide des études cliniques et précliniques. Ils peuvent également être décelés par les déclarations spontanées, la littérature et les études épidémiologiques^{11 14 16}.

De plus, outre les effets indésirables du médicament et leur risque d'émergence, les PGR prennent en compte l'environnement dans lequel il évolue. Les risques d'usage détourné et les risques sur les populations réelles de patient sont particulièrement étudiés¹¹. Les essais cliniques se déroulant dans un cadre très surveillé ainsi que sur des populations réduites et idéales, ils présentent toujours des biais irréductibles. Un

certain nombre de risques ne sont donc pas décelables au moment du développement du médicament.

1.2.1. B- Objectifs et définition du PGR

Selon le Traité de Santé Publique cité en référence, les objectifs du PGR sont :

« A) renforcer la surveillance des médicaments pour garantir leur sécurité d'emploi et leur bon usage dans le prolongement de la pharmacovigilance,

B) mieux caractériser, prévenir et minimiser les risques des médicaments,

C) évaluer le rapport bénéfices/risques dans les conditions réelles de prescription. »¹

« Le PGR est un ensemble de mesures visant à mieux caractériser et quantifier les risques d'un médicament, à obtenir des informations manquantes lors de la mise sur le marché et à surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation. »¹

Le contenu d'un PGR est détaillé dans la deuxième partie.

1.2.1. C- Conséquences de la réévaluation du rapport bénéfices/risques

Le rapport bénéfices/risques est estimé par l'ANSM ou l'EMA au moment de la délivrance de l'AMM sur la base des informations par définition incomplètes d'efficacité et de sécurité obtenues au cours des essais cliniques. Or ces études étant très contrôlées, les populations et l'usage du médicament différent de la population réelle confrontée au médicament. De plus, la puissance statistique et le design de ces études ne permet d'estimer que les effets indésirables fréquents et à court terme. Le rapport bénéfices/risques régulièrement réévalué par l'ANSM après la mise sur le marché sera donc plus proche de la réalité. Le rapport bénéfices/risques doit rester positif pour que le médicament reste sur le marché et sa pertinence, son acceptabilité est estimée en fonction de la gravité de la maladie. Un rapport bénéfices/risques réévalué à la baisse pourra déclencher la mise en application de mesures de minimisation des risques prévues dans le PGR du médicament. De plus, l'ANSM a le pouvoir de retirer du marché un médicament, de

suspendre temporairement son AMM voir de le retirer définitivement quand le PGR est jugé défavorable ^{1 a}.

Outre les mesures de minimisation des risques envisagées dans l'AMM –et développées dans la partie II-, un PGR peut donc aussi être à l'origine du retrait temporaire ou définitif du médicament. Jusqu'alors, aucune réévaluation du B/R n'était prévue pour les médicaments sans PGR à l'exception du renouvellement quinquennal de l'AMM. Depuis 2008, les AMM ne doivent plus faire l'objet que d'un seul renouvellement quinquennal. Avec l'affaire du Mediator[®], chaque médicament n'ayant pas de PGR -car mis sur le marché avant leur introduction- doit faire l'objet d'une réévaluation de son rapport bénéfices/risques.¹⁷.

1.2. Section 2. Cadre juridique du PGR en Europe et en France

Le PGR est instauré au niveau européen par la directive 2004/27/CE modifié par la directive 2010/84/CE ainsi que le règlement 726/2004/CEE modifié par le règlement 1235/2010. Les directives modifient la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Ces directives ont toutes été transcrites dans le droit français. Le cadre juridique s'appuie également sur le « module V - Risk management systems (Rev1) » des bonnes pratiques de pharmacovigilance ou « Good PharmacoVigilance Practice (GVP) ». Le module V est entré en vigueur en juillet 2012 et une première révision, toujours d'actualité, a pris effet le 28 avril 2014^{1 18}.

Les GVP sont instaurées dans la directive 2001/84/CE qui donne la capacité aux Etats membres de définir des lignes directrices en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance, destinées aux autorités compétentes et aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché. Ce n'est que progressivement qu'elles auront été rédigées sous leur forme actuelle, certains modules initialement prévus furent abandonnés et remaniés au sein d'autres ^{13 19}.

^a Décrit dans les articles L5121-9 et R5121-47 du Code de la Santé Publique.

Le règlement (CE) n°726/2004 et la directive 2001/83/CE furent précisés par le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la Commission introduisant une maturation du PGR par un nouveau format du plan de gestion des risques dans son annexe 1, et entré en application le 10 janvier 2013 ²⁰.

Cette maturation se prolonge avec un mouvement d'uniformisation et de standardisation au niveau européen depuis juillet 2012 via les GVP. Ce mouvement est continué par l'établissement en 2013 du modèle de rédaction : « Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU » ^{18 21}.

Cette nouvelle surveillance s'impose désormais systématiquement au niveau européen. Chaque nouvelle spécialité pharmaceutique depuis 2005 doit donc être accompagnée d'un PGR dans la demande d'AMM que le laboratoire dépose. Le PGR est aussi nécessaire pour un générique dont le princeps fait l'objet d'un PGR ou présente un problème de sécurité. L'ensemble des biosimilaires, compte tenu de la nouveauté du concept, doivent présenter un PGR, que le princeps en soit assorti ou non. Tout changement majeur de l'AMM d'une spécialité pharmaceutique, même antérieure à 2005, nécessite également l'établissement d'un PGR. Ces changements majeurs d'AMM incluent entre autres une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou bien un nouveau dosage ^{1 11}.

Le PGR s'applique au niveau européen et national. Une AMM obtenue par procédure centralisée comportera un PGR européen pour la spécialité pharmaceutique. Ce PGR peut être assorti d'un PGR national. Certaines mesures seront donc spécifiques à certains pays ^{11 15}. La possibilité d'ajouter un PGR national permet de prendre en compte les particularités propres à chaque pays tels que l'organisation du circuit pharmaceutique de leur système de santé, les habitudes de prescription des médecins ou encore les habitudes de consommation, voire certaines particularités culturelles des populations locales.

Pour expliquer l'utilité d'un PGR national, prenons l'exemple suivant : Le médicament A qui fait l'objet d'un PGR est un inhibiteur de la MAO-A ; l'un des risques est l'inhibition du métabolisme de la tyramine par la MAO-A causant notamment des cas d'hypertension artérielle. La population du pays B n'a que peu de cas d'hypertension causé par le médicament A et les mesures européennes de minimisation de ce

risque sont suffisantes. Or la population du pays F a une alimentation beaucoup plus riche en fromages de toutes sortes dont certains sont riches en tyramine. Le PGR européen va donc se voir adjoindre un PGR national propre au pays F qui comprendra des études évaluant la fréquence de survenue des cas d'hypertension liée à la consommation régulière de fromage. Si les résultats de ces études sont significatifs, le PGR national inclura des mesures de minimisation des risques tels que l'ajout d'un paragraphe sur le risque d'hypertension lié à la consommation de certains fromages ; un logo représentant un fromage barré ajouté sur le conditionnement extérieur du médicament A ainsi qu'une affiche distribuée aux pharmaciens rappelant les fromages « sûrs » et les fromages riches en tryptophane à risques lorsqu'un traitement au médicament A est initié.

Enfin, les autorités de santé ont le pouvoir d'appliquer des sanctions à l'égard des titulaires d'AMM n'appliquant pas leurs obligations de PV dans les délais prévus dans les-dites AMM.

Les PGR venant d'être définis et leur cadre juridique ayant été exposé, il est temps de s'intéresser à la manière dont sont agencés les PGR ainsi qu'à leur mise en œuvre et à leur place dans le paysage du médicament. C'est l'objet de la deuxième partie qui présentera la composition du PGR, son application et enfin proposera une revue de PGR approuvés en France ainsi que de leur potentiel.

Partie 2 : Composition et application du PGR au sein de l'Union européenne, résultats et potentiel en France

2. Section 1. Composition du PGR

Un PGR résulte d'une réflexion sur les risques connus et inconnus que le médicament est susceptible de présenter, et se concrétise par un plan d'action destiné à les identifier et les maîtriser. On y distingue sept parties. Bien qu'il y soit intégré, c'est un document indépendant du « Common Technical Document » (CTD). Les informations qu'il contient ne peuvent donc pas être écrites sous forme de renvoi à l'une ou l'autre des parties du dossier d'AMM au format CTD¹⁸.

Dans la demande d'AMM, le PGR est présenté dans le module 1.8.1 de la demande d'AMM en plus de la description du système de pharmacovigilance du laboratoire. Au niveau européen et national, la description se résume désormais à la mention de l'EVCCode du « Pharmacovigilance Master File » (PSMF) de l'entreprise, de son résumé et de la présentation du « Qualified Person for Pharmacovigilance » (QPPV). Le PSMF est un document autonome détenu par le laboratoire qui le déclare à Eudravigilance. La mention du PSMF devient d'ailleurs obligatoire pour toutes les AMM en juillet 2015 ; la partie 1.8.1 est donc désormais composée uniquement de documents autonomes^{18 22}.

La présentation modulaire du PGR a été établie en juillet 2012, remplaçant l'organisation bipartite prévalant alors. Cette ancienne organisation rappelait d'une part les pré-requis de sécurité du médicament et le plan de pharmacovigilance et d'autre part l'évaluation du besoin de minimisation des risques et le plan de minimisation des risques (PMR)¹⁸.

L'organisation modulaire est décrite dans le module « V - Risk management systems (Rev1) » des GVP et est présentée dans le modèle « guide sur le format du plan de gestion des risques dans l'UE – en format intégré ». Cette organisation unifiée au niveau européen a pour objectif de faciliter le dépôt des PGR auprès des différentes autorités de santé des pays membres. Elle enrichit également le contenu du PGR, renforçant sa stature de document autonome en lui donnant plus d'indépendance par

rapport au dossier d'AMM et lui permettant une plus grande adaptabilité au cours du temps et de la vie du médicament ^{18 21}.

D'un point de vue pratique, la modularité du PGR permet, au cours d'une variation, de soumettre uniquement la modification du module concerné. Les autres modules restent eux inchangés et valides. En contrepartie, une seule variation peut être déposée à la fois puis évaluée avant de pouvoir en déposer une nouvelle, à moins d'un nouveau signal de pharmacovigilance nécessitant une adaptation urgente des mesures de minimisation des risques. Il en va de même dans le cas d'une nouvelle indication impliquant la même nécessité urgente ¹⁸. D'un point de vue pratique, cette manière de fonctionner allège considérablement le volume des variations et le travail aussi bien des services de pharmacovigilance et d'affaires réglementaires des laboratoires pharmaceutiques que des autorités de santé qui évaluent.

La figure suivante présente les différents modules du plan de gestion des risques tels que décrits dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance module V.

Figure 1 : Organisation modulaire du PGR

Partie I : Vue d'ensemble du produit
Partie II : Spécifications de sécurité
Partie III : Plan de Pharmacovigilance
Partie IV : Plan d'études d'efficacité post-autorisation
<u>Partie V : Mesure de minimisation des risques</u> (dont les études d'évaluation de l'efficacité des mesures)
Partie VI : Résumé du plan de gestion des risques
Partie VII : Annexes

2.1 Chapitre 1. : Partie I – Vue d'ensemble du produit

Cette partie introduit le produit concerné. On y retrouve des informations administratives et comme son nom l'indique, une vue d'ensemble du médicament ¹⁸.

D'abord l'objet du PGR est présenté, la ou les substances actives du médicament sont notées ; de même que la ou les classe pharmaceutiques, via les codes ATC du médicament. Suit une description du ou des produits concernés : présentation, dosage, formes pharmaceutiques, procédure d'enregistrement, noms commerciaux¹⁸.

Le titulaire d'AMM est aussi présenté ainsi que des informations sur la première mise sur le marché du médicament dans le monde. Enfin, cette partie précise les différentes spécialités couvertes par le présent PGR. En effet, un PGR peut désormais réunir plusieurs médicaments semblables par leurs substances actives. Par exemple, un même médicament enregistré sous différents noms dans l'Union européenne via plusieurs procédures nationales pourra n'avoir qu'un seul PGR réunissant les différents produits commercialisés. Cela à l'exception de la partie VI (décrite plus loin) propre à chaque médicament. La modularité du PGR permet donc pour une entreprise pharmaceutique d'alléger les contraintes liées à la gestion de multiples PGR en en réduisant le nombre. Notons que cette possibilité pour un PGR d'accueillir plusieurs médicaments peut être mise en parallèle avec la possibilité que le PSMF couvre plusieurs médicaments ¹⁸.

La partie I présente aussi des informations plus administratives, telles des numéros de version et les dates de soumission de chacune des parties du PGR ainsi que du PGR dans sa globalité. Ceci afin de conserver l'unité entre les modules du PGR ¹⁸.

2.1. Chapitre 2. : Partie II – Spécifications de sécurité

La deuxième partie contient les prérequis de sécurité rappelant l'état des connaissances concernant la sécurité du médicament, c'est-à-dire le profil de sécurité d'emploi du médicament. Les risques sont évalués à l'aune des effets indésirables constatés lors des essais cliniques effectués. La connaissance de la pharmacologie de la substance permet d'envisager des risques possibles ¹

La partie II se subdivise en sept modules. Ces modules sont pour la plupart issus des spécifications de sécurité de l'ICH-E2E à l'exception du module SVI regroupant les requis européens supplémentaires. Il en va de même pour le module SVII « Identified and potential risks (ATMPs) » qui n'était pas envisagé dans l'ICH-E2E ¹⁸.

Ces modules de la partie II restent un guide destiné à organiser la réflexion sur la sécurité du médicament et les risques qui en découlent ; il est conseillé de les adapter si nécessaire, notamment quand des informations ne trouvent leur place dans aucun module prévu ¹⁸.

2.1.2. A- Module SI Epidémiologie de(s) indications et population (s) cible(s)

Les spécifications de sécurité débutent, dans cette partie, par une réflexion sur l'épidémiologie des indications de l'objet du PGR dans la population ciblée. La définition de la population cible et de l'épidémiologie des indications chez cette population permet de définir sur quelle population limiter l'estimation des risques dans le cadre d'une utilisation normale du médicament ¹⁸.

La comorbidité chez la population cible est aussi envisagée dans cette discussion épidémiologique. En effet, chaque population présente des risques différents de comorbidité et le médicament pourrait avoir une action aggravante sur un risque de comorbidité pré-existant dans la population ¹⁸.

2.1.2. B- Module SII Partie non-clinique des spécifications de sécurité

Cette sous-partie présente des données issues des études non cliniques présentant un intérêt du point de vue de la sécurité de la molécule. Cet intérêt est pondéré par la cible du médicament. En effet, dans un premier temps, certaines données de sécurité ne concernant pas la population cible auront une influence plus faible sur les risques. S'y retrouvent donc logiquement des études toxicologiques menées sur l'animal. Parmi elles, la détermination de la dose létale (DL) 50 et de la DL100 sur des espèces animales sont des informations intéressantes à étudier dans le cadre de la gestion des risques sur l'homme. Dans le cadre de l'utilisation du médicament chez la femme enceinte faire figurer des données sur la reproduction et la toxicité foétale animale dans cette sous-partie est intéressant.

L'autre domaine d'étude non clinique pouvant apporter des éléments intéressants sur la sécurité est la pharmacologie. Par exemple l'étude *in vitro* ou *ex vivo* de l'activité d'une molécule sur l'allongement de l'intervalle QT permettra de déceler un risque cardiaque ou d'étayer l'argumentation en faveur ou en défaveur de l'importance de ce risque ¹⁸.

Un troisième point intéressant susceptible d'apporter des informations précieuses sur l'évaluation des risques est l'étude des interactions médicamenteuses. Celle-ci est préliminaire à toute étude clinique et s'intéresse en priorité à deux types de molécules. Les premières molécules sont celles susceptibles d'être administrées conjointement ou pendant la même période que le médicament étudié. La suivante regroupe les molécules avec lesquelles la famille pharmacologique du médicament en question est connue pour interagir ^{5 6 18}.

2.1.2. C- Module SIII Exposition au cours des essais cliniques

De même que les informations pertinentes en termes de sécurité ont été extraites des données précliniques dans la sous-partie précédente, le module SIII regroupe les données de sécurité provenant des essais cliniques. Les GVP attirent l'attention sur le fait qu'il est préférable de les présenter de manière synthétique sous forme de graphes ou de tableaux. Il est également important de préciser le design des études utilisées et les sous-populations concernées pour resituer les données dans leur

contexte et affiner l'évaluation du risque. Encore une fois, les données cliniques doivent être choisies en adéquation avec la population cible.

Enfin, dans le PGR, il est préférable d'éviter une présentation séparée des données cliniques mais au contraire de favoriser une synthèse des différentes informations. Cependant dans le cadre d'une variation du PGR ayant pour objet l'ajout d'une nouvelle indication, d'une nouvelle forme pharmaceutique ou voie d'administration, les données cliniques devront être présentées séparément et proposées en début de module SIII ¹⁸.

2.1.2. D- Module SIV Populations non étudiées dans les essais cliniques

Il doit être fait mention des populations non ou peu étudiées, associés à des informations manquantes. Les raisons de l'absence ou de la faiblesse des études menées sur ces populations doivent être discutées ici. Cela peut venir du fait que les populations concernées ne font pas partie de la population cible. Par exemple, dans le cadre d'un médicament indiqué dans le cancer de l'endomètre, le laboratoire pharmaceutique expliquera aisément qu'un homme n'est pas censé avoir recours à cette thérapeutique et qu'il n'est donc pas essentiel d'étudier la tolérance au sein de la population masculine ^{5 6 18}.

Il est important de citer certaines populations particulières dans la discussion d'un module SIV, parmi lesquelles : les populations pédiatriques, les personnes âgées, les femmes enceintes et allaitantes, les insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Il est aussi intéressant de discuter d'autres populations telles que les patients dont l'affection est celle concernée par le traitement mais dont l'intensité diffère, les patients présentant des co-morbidités, les sous-populations présentant un polymorphisme génétique particulier et plus largement certaines populations ethniques différentes de la ou des ethnies étudiées dans les essais cliniques si les données actuelles laissent entendre que l'efficacité ou la sécurité pourraient être différentes ¹⁸.

Ce module SIV est l'occasion de discuter de l'importance des informations manquantes et de la qualité de la base de données présentée dans les deux

modules précédents. Le cas échéant, cela permet de mettre à jour le besoin d'études complémentaires prenant en compte une population particulière^{5 6 18}.

La notion d'information manquante est approfondie plus loin.

2.1.2. E- Module SV Etudes post-autorisation

Cette sous-partie s'attache à fournir un retour d'expérience après la délivrance de l'AMM. Cette sous-partie à l'origine vide réunira l'ensemble des actions de sécurité prises par les autorités de santé ainsi qu'une estimation de l'exposition dans les études post-autorisation. Sont aussi précisés l'usage hors et dans le cadre de l'AMM.

Le module SV Post-autorisation expérience est réparti en cinq sections qui sont :

- Actions prises par les autorités réglementaires et/ou les titulaires d'AMM pour des raisons de sécurité.
- Exposition post autorisation en dehors du cadre d'une étude.
- Usage post-autorisation dans les populations non étudiés dans les essais cliniques.
- Usage hors indication en post-autorisation.
- Exposition dans les études épidémiologiques¹⁸.

2.1.2. F- Module SVI Requis européens additionnels pour le spécifications de sécurité

Ce module réunissant les sujets non abordés dans l'ICH-E2E mais jugés important par l'Union européenne est réparti en six sections :

- Potentiel de nuisance suite à un surdosage
- Potentiel de transmission d'un agent infectieux
- Potentiel de mésusage à des fins illégales
- Potentiel d'erreur de médication
- Potentiel d'usage hors indication
- Problèmes spécifiques à la pédiatrie.

Ces sections élargissent le champ de l'évaluation des risques à une dimension plus sociétale et moins purement pharmacologique. La section « problèmes spécifiques à la pédiatrie » procède d'une inquiétude particulière de l'UE pour les populations pédiatriques ¹⁸.

2.1.2. G- Module SVII Risques identifiés et potentiels

Les risques sont distingués en deux catégories :

Les risques identifiés ou avérés dont l'existence a été décelée lors d'études antérieures. Ces risques sont associés au produit. Ce sera le cas d'un effet indésirable observé au cours de la phase de développement ou établis par un signal de PV bien documenté. Le risque est connu et il risque de survenir. Ces risques sont à contrôler pour s'assurer qu'ils surviennent dans les mêmes conditions et aux mêmes fréquences que pendant la phase de développement du médicament. Les risques identifiés importants sont distingués car ils sont susceptibles d'avoir un impact sur la balance bénéfice/risque ou sur la santé publique. L'importance du risque est estimée selon l'impact individuel, la gravité du risque et l'impact sur la santé publique ¹⁸.

Les risques potentiels sont les risques dont l'association avec le produit n'est pas confirmée, parfois à cause d'une fréquence de survenue trop faible, mais néanmoins associés à une forte suspicion. Cette suspicion peut être nourrie par des résultats toxicologiques qui n'ont pas été retrouvés en clinique, un événement indésirable observé mais dont l'essai clinique contre comparateur n'a pas pu établir formellement l'association avec le médicament, ou un simple signal de pharmacovigilance. De plus, il est probable qu'une molécule provoque des effets indésirables semblables à ceux que l'on retrouve lors de l'utilisation d'une molécule de même classe thérapeutique ou proche d'un point de vue structural. Ces risques nécessitent d'être recherchés et contrôlés dès le début de la commercialisation ¹⁸.

Enfin, les informations manquantes sont des informations susceptibles d'être intéressantes vis-à-vis de la sécurité du médicament mais qui ne sont pas disponibles au moment de la soumission du dossier d'AMM et de la présentation du PGR. La définition proposée par le module V des GVP est la suivante : « lacunes

dans les connaissances sur un médicament, liées à la sécurité ou à l'utilisation dans des populations de patients particulières, pouvant être cliniquement significatives ». C'est le cas d'informations concernant une population qui n'a pas été étudiée lors des essais cliniques –les femmes enceintes et les enfants sont souvent écartés pour des raisons éthiques, les populations âgées ou insuffisantes rénales ou hépatiques le sont pour faciliter l'interprétation et limiter les biais-. Les informations manquantes concernent aussi le risque d'usage détourné du médicament ; usage détourné qu'il est très difficile d'adopter dans un essai clinique qui est, par nature, très contrôlé ¹⁸.

Ce module est également organisé en différentes sections selon le type de risque impliqué :

- Problème de sécurité nouvellement identifié
- Récents rapports d'étude impliquant des problèmes de sécurité
- Détails des risques importants et potentiels issus du développement clinique et des études post autorisation.
- Interactions potentielles et identifiées incluant les interactions entre médicaments et nourriture-médicaments
- Effets de classe pharmacologique.

Ce module est remplacé par un module spécifique appelé « Module SVII Risques identifiés et potentiels (ATMPs) » dans le cas d'un PGR concerné par un médicament de thérapie innovante (ATMP) ¹⁸.

2.1.2. H- Module SVIII Résumé des problèmes de sécurité

Enfin, cette sous-partie rappelle les problèmes de sécurité les plus importants : les risques importants identifiés ou potentiels et les informations manquantes. Dans le cas de PGR contenant plusieurs médicaments, ces problèmes sont répartis en différentes catégories ¹⁸.

2.1. Chapitre 3. : Partie III – Plan de pharmacovigilance

Cette troisième partie concerne le plan de pharmacovigilance renforcée décrivant les actions de pharmacovigilance à entreprendre pour identifier ou caractériser les risques envisagés à la deuxième partie « Spécifications de sécurité ». Le plan de pharmacovigilance s'attachera à identifier de nouveaux problèmes de sécurité et mieux caractériser les problèmes de sécurité. Des enquêtes peuvent être décidées pour examiner la réalité des risques et les moyens de réunir les informations manquantes. Ce plan de pharmacovigilance n'inclut pas les mesures de prévention ou de minimisation des risques ; c'est une phase d'observation.

Au sein du plan de pharmacovigilance se distinguent les activités de pharmacovigilance de routine et les activités de pharmacovigilance additionnelles. Le plan doit proposer des activités de pharmacovigilance proportionnées au risque et les lister pour chaque problème de sécurité ¹⁸.

2.1.3. A- Activités de pharmacovigilance de routine

Ces activités sont décrites dans le PSMF du laboratoire et il suffit donc de mentionner le PSMF dans cette section. Le « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » (PRAC) ou le « Coordination group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human » (CMDh) peuvent émettre des recommandations de pharmacovigilance à propos des médicaments concernés par le PGR. Dans ce cas, le titulaire d'AMM pourra décrire dans cette section les adaptations des activités de routine pour y répondre ¹⁸.

2.1.3. B- Activités de pharmacovigilance additionnelles

Chaque substance munie d'un PGR fait donc l'objet d'une pharmacovigilance renforcée et adaptée s'appuyant notamment sur des études pharmaco-épidémiologiques. Chaque risque, qu'il soit avéré ou potentiel, est surveillé « selon un calendrier et des modalités définies avec les autorités de santé »¹. En complément de la pharmacovigilance classique qui diligente ces études de cohortes, de cas témoins et des études d'utilisation suite à l'identification d'alertes perçues via les signalements d'effets indésirables, les études pharmaco-épidémiologiques du

PGR sont prévues en amont de la mise sur le marché en fonction des risques considérés. Ces études sont conçues de manière à remplir trois types de mission :

- Quantifier les risques envisagés au moment du dépôt d'AMM.
- Compléter les données manquantes de sécurité du médicament
- S'assurer du bon usage du médicament dans les conditions réelles d'utilisation.

L'exemple le plus frappant sur le bon usage du médicament en condition réelle concerne certaines substances utilisées pour leurs effets psychotropes. Une addictovigilance est alors nécessaire. Cependant, l'utilisation hors AMM, le non respect des posologies ou même la mauvaise administration du médicament entrent en compte dans l'estimation du bon usage. Des études *ad hoc* sont alors reprises.

L'objectif de ces études anticipées est de mettre à jour la réalisation du risque avant qu'il ne mène à une crise sanitaire ¹.

2.1. Chapitre 4. : Partie IV – Plan des études d'efficacité post-autorisation

Le but d'un PGR est de permettre la réévaluation du rapport bénéfices/risques des médicaments visés. Une grande importance est dédiée à l'évaluation des risques et à leur maîtrise, mais cela ne doit pas occulter que l'efficacité est elle aussi estimée à partir de données incomplètes. Afin de réévaluer correctement le rapport bénéfices/risques, il est important d'évaluer également l'efficacité du médicament dans les conditions réelles d'utilisation.

De plus certaines études d'efficacité post-autorisation sont obligatoires comme par exemple les études d'efficacité sur les populations pédiatriques. La réglementation sur les produits pédiatriques (Règlement CE 1901/2006) engage à envisager la possibilité d'un plan d'investigation pédiatrique. Cependant, le titulaire peut bénéficier d'un délai dans la mise en œuvre de ce plan voire d'une dérogation s'il n'y a pas de sens à étudier le médicament sur la population pédiatrique (un médicament indiqué pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge ciblera une population exclusivement âgée) ^{23 18}.

La partie IV présente donc un résumé des données d'efficacité existantes puis un tableau réunissant les études prévues ¹⁸.

2.1. Chapitre 5. : Partie V – Mesures de minimisation des risques

2.1.5. A- Minimisation des risques

Quand des actions sont nécessaires, elles sont conçues et réunies dans un plan de minimisation des risques. La nécessité d'un plan de minimisation des risques ainsi que les actions qu'il contient, proposées par le laboratoire, sont validées par l'autorité de santé compétente. Les actions contenues dans le plan de minimisation des risques sont séparées en deux catégories : les mesures de minimisation des risques de routine et les mesures de minimisation des risques additionnelles ^{24 18}.

2.1.5. A 1- Mesures de minimisation des risques de routine

Les mesures de minimisation de routine comprennent les moyens d'information classiques sur le médicament. C'est ainsi qu'en font partie le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice d'utilisation du médicament destiné au patient ainsi que son statut de prescription et de dispensation ²⁴.

2.1.5. A 2- Mesures de minimisation des risques additionnelles

Les mesures additionnelles de minimisation sont quant à elles beaucoup plus variées ; elles peuvent être complexes et sont dépendantes du contexte. Ce sont les solutions ciblées proposées pour gérer les risques connus importants et les risques potentiels identifiés ²⁴.

a- Information

Ces mesures additionnelles de minimisation des risques peuvent prendre la forme d'actions d'information qui seront menées auprès des patients et/ou des professionnels de santé.

Pour les professionnels de santé, cela peut prendre la forme d'un rappel des indications des médicaments, d'un rappel du bon usage du médicament ainsi qu'un rappel des effets indésirables connus et potentiels afin d'inciter lesdits professionnels

à maintenir leur vigilance sur ces points sensibles - au moment de la prescription par exemple - et à s'assurer du bon usage par les patients. Les professionnels concernés sont les prescripteurs –surtout les médecins qu'ils soient généraliste ou spécialistes-, les pharmaciens ainsi que les personnels infirmiers ^{1 24}.

Pour les patients, il s'agira d'un programme d'éducation ; l'information devra être adaptée à la population cible de manière à ce que l'information soit compréhensible tout en restant juste. Elle concerne d'ailleurs aussi bien les patients que les personnes de leur entourage prenant part aux soins, parents ou aidants familiaux ^{1 24}.

La transmission de l'information peut se faire par différents moyens de communication. L'avantage du matériel éducatif étant qu'il permet de mettre l'accent sur des messages clefs. L'attention du lecteur, professionnel ou non, est attirée sur quelques points essentiels à surveiller pour limiter les risques, un peu à l'image d'une check list. Ces informations se trouvent bien sûr dans la notice et le RCP mais ceux-ci ne sont parfois pas lus attentivement et les informations importantes quant aux risques sont noyées parmi toutes les autres informations ²⁴. Chaque médicament étant accompagné d'une notice, la remise d'un document supplémentaire aura pour effet d'éveiller l'attention sur l'utilisation du médicament.

Le mode d'administration du médicament est souvent rappelé de cette manière ²⁴.

L'information doit cependant être mesurée pour éviter la prolifération d'une trop grande documentation contre-productive, d'autant plus que les documents peuvent rapidement devenir très volumineux, au détriment de l'attention du lecteur. *A contrario*, le fait d'attirer l'attention sur certains points risque aussi de passer sous silence d'autres informations importantes si les documents d'information sont trop réduits. Enfin la frontière entre l'information et la publicité déguisée est parfois mince. L'objet de ces documents doit rester la minimisation des risques liés au médicament. A l'image des notices, les documents d'information sont susceptibles de faire l'objet de tests de lisibilité prenant en compte la longueur et le langage utilisé. Les informations transmises pour le princeps et pour ses génériques doivent enfin être les mêmes afin que tous les patients aient accès à la même information ²⁴.

b- Mesures plus restrictives

Des mesures additionnelles plus restrictives peuvent être prises afin de contrer certains risques.

-Certains plans de minimisation des risques contiennent des mesures de restriction d'accès au produit. La restriction d'accès peut concerner la prescription. Elle sera restreinte à certains professionnels, des spécialistes des pathologies concernées en général. Dans d'autres cas, ce sont certaines populations particulières – comme les femmes enceintes- qui sont exclues du champ de la prescription. Les conditions de prescription peuvent également être touchées, que ce soit une limitation de prescription, de quantités ou la nécessité d'utiliser une ordonnance particulière – comme les ordonnances sécurisées-. La délivrance en pharmacie du médicament faisant l'objet du PGR peut aussi être soumise à un contrôle particulier ²⁴.

-Les mesures peuvent s'appliquer également à la présentation du produit. Le conditionnement et la forme galénique peuvent en effet être modifiés afin de contrer un risque particulier. C'est le cas de la méthadone en gélules produite par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP). Le PGR de cette substance contient l'exigence de l'utilisation d'un gélifiant particulier afin d'empêcher que les gélules soient ouvertes et la poudre utilisée pour une injection intraveineuse. Cela vise donc le risque d'usage détourné par la voie intraveineuse ; le risque d'intoxication par un enfant –avéré par plusieurs cas de décès-, a aussi été envisagé. Pour le maîtriser, c'est un blister sécurisé « child-proof » qui a dû être conçu et utilisé par l'AP-HP. Le dosage maximum d'une gélule a également été limité à 40 mg. ²⁵ Cet exemple montre que chaque risque est associé à des actions de minimisation des risques spécifiques et que plusieurs actions peuvent être menées pour minimiser un seul risque.

2.1.5. B- Evaluation de l'efficacité des mesures

Dans l'optique de la pro-activité voulue pour les PGR, il est nécessaire d'évaluer l'efficacité des mesures. En effet, quelle serait l'utilité d'identifier et de quantifier un risque si les mesures mises en place pour le contrer rapidement ne présentent pas une efficacité significative ? Comme la première partie de « Risk Minimisation Measures » constitue une réflexion sur le profil de sécurité du médicament amenant des corrections préventives et curatives, l'évaluation de l'efficacité des mesures est

une réflexion sur l'efficacité du PGR pouvant mener à une adaptation d'une partie de celui-ci. L'évaluation de l'efficacité des mesures peut prendre la forme d'enquêtes de pharmacovigilance et de toxicovigilance. Ce fut d'ailleurs le cas pour le BUFLOMEDIL qui a fait l'objet de mesure de minimisation des risques après la publication de résultats d'études de pharmacovigilance en 1997 et en 2005. L'efficacité des mesures de minimisation prises au niveau national a été évaluée par un suivi national de pharmacovigilance et de toxicovigilance. Les résultats des études ont amené l'ANSM à considérer que le rapport bénéfices/risques restait défavorable après l'application de mesures de minimisation des risques. L'ANSM a suspendu les AMM des produits contenant du BUFLOMEDIL en février 2011 et a demandé une réévaluation au niveau européen par la procédure selon l'article 107 de la directive 2001/83/CE. En février 2012, le ChMP a émis la recommandation de suspendre toutes les AMM du BUFLOMEDIL ^{18 26 27}.

2.1. Chapitre 6. : Partie VI - Résumé du plan de gestion de risques

Un PGR est nécessaire pour tous les nouveaux médicaments mis sur le marché. Le PGR peut dans ce cas être commun aux différents produits semblables. La partie VI reste cependant spécifique à chaque produit ¹⁸.

2.1. Chapitre 7. : Origine des données scientifiques du PGR

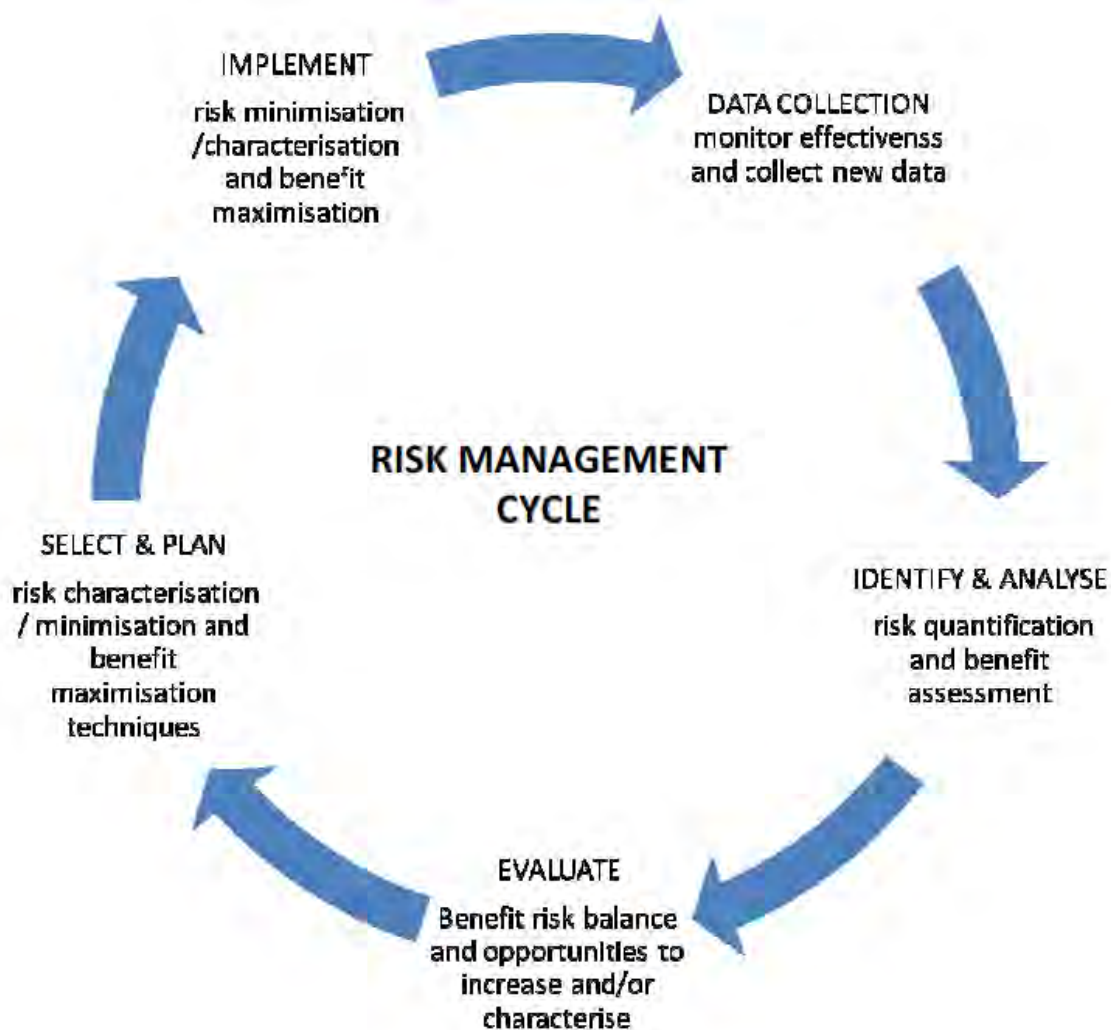
Le PGR est un outil scientifique ; il doit donc contenir uniquement des informations scientifiques et en aucun cas des informations d'ordre promotionnel. De ce fait, le module V des GVP propose quelques correspondances sous forme de tableau pour relier les informations contenues dans le dossier d'AMM et certains modules du PGR dans le but d'aider à la rédaction de celui-ci. Cette correspondance n'a pas pour but de réduire l'expression du PGR à un extrait du dossier d'AMM mais plutôt d'indiquer où trouver des informations pertinentes pour étayer la réflexion pro-active menée dans le PGR. La demande d'AMM au format CTD et le PGR concernant le même médicament, il est logique que certaines informations de l'un soient valables pour l'autre. Ce tableau est reproduit en figure 2¹⁸.

Figure 2 : Correspondance entre modules du PGR et CTD telle que proposé dans le module V des GVP

«Risk Management Plan»	CTD
Part I Active substance information	Module 2.3 Quality overall summary Module 3 Quality
Module SI Epidemiology of the target population	Module 2.5 Clinical overview
Module SII Non-clinical part of safety specification	Module 2.4 Non-clinical overview Module 2.6 Non-clinical written and tabulated summaries Module 4 Non-clinical study Reports
Module SIII Clinical trial exposure	Module 2.7 Clinical summary - briefly Module 5 Clinical Study reports
Module SIV Populations not studied in clinical trials	Module 2.5 Clinical overview
Module SV Post authorisation experience	Module 2.5 Clinical overview - briefly
Module SVII Identified and potential risks	Module 2.5 Clinical overview (including benefit risk conclusion) Module 2.7 Clinical summary (SPC)
Module SVIII Summary of the safety concerns	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary
Part III Pharmacovigilance activities	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary
Part IV Plans for post authorisation efficacy studies (including presentation of efficacy data)	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary
Part V Risk minimisation measures	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary

De plus, en tant que document autonome, un PGR a vocation à évoluer après la délivrance de l'AMM. Son contenu ainsi que son organisation appellent d'ailleurs de nombreux ajouts en raison de l'avancée de la connaissance des risques et l'évolution de leur maîtrise. Par conséquent, pour une nouvelle substance active, le PGR contient principalement des données issues du dossier CTD qui est la seule source d'information mais il s'enrichira par la suite avec les données des études menées post-autorisation ou de la littérature scientifique publiée ultérieurement. Le principe de l'enrichissement du plan par la collecte de nouvelles données est présenté dans le schéma du « Risk Minimisation Cycle » (figure 3) présent dans le module V des GVP. Ainsi, la mise en œuvre du contenu du PGR va entraîner la collecte de nouvelles données qui seront analysées et amèneront la réévaluation du rapport bénéfices/risques. Cela entraîne enfin l'évolution du contenu du PGR ¹⁸.

Figure 3 : « Risk Minimisation Cycle » tel que proposé dans le module V des GVP



2. Section 2. Application du PGR

2.2.2. Exécution du PGR en Europe

Une fois que le PGR présenté dans le module 1.8.1 de la demande d'AMM a été validé par l'autorité compétente – nationale ou européenne selon la procédure utilisée - et que l'AMM est délivrée, le laboratoire doit commencer son exécution.

Le laboratoire est tenu par la directive 2004/27/CE de mettre en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament, de surveiller les résultats des mesures de réduction des risques et de tenir à jour le système de gestion des risques. Le laboratoire se charge donc de mener les études pharmaco-épidémiologiques en parallèle de son activité de PV classique. Le protocole de ces études doit être soumis au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance et à l'autorité compétente de l'Etat membre concerné –l'ANSM pour la France-. Le résultat des études prévues est ensuite transmis au CRPV qui a la charge du PGR. Au niveau européen, le résultat peut être transmis au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. L'attribution des PGR aux CRPV se fait sur le principe de l'appel d'offres. Le titulaire de l'AMM propose le PGR et les CRPV intéressés par leur suivi se proposent. La mission du CRPV par rapport au PGR est d'analyser les informations transmises. L'activité d'analyse des PGR fait partie intégrante des missions des CRPV ¹³.

En France, l'analyse du CRPV est ensuite transmise à l'ANSM qui réévalue alors le rapport bénéfices/risques. L'application de nouvelles mesures du plan de minimisation des risques est décidée par l'ANSM qui les transmet au laboratoire. Le laboratoire surveille ensuite l'application des mesures de minimisation des risques. Au travers de la visite médicale, par exemple, il se chargera de rappeler aux médecins une restriction de prescription dont l'application a été décidée par l'ANSM. Les lettres d'information délivrées aux professionnels de santé sont validées par l'ANSM. Quant au niveau européen, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) reçoit le rapport final de l'étude, il peut formuler des recommandations sur lesquelles les Etats membres s'appuieront pour prendre une décision. L'avis du PRAC est rendu public sur le site de l'EMA ¹³.

2.2.3. L'insertion du PGR au sein des différents statuts de prescription, le cas de la France

Un PGR est désormais inclus systématiquement à toute nouvelle autorisation de mise sur le marché. Mais le lot d'études et de mesures de minimisation des risques, parfois contraignantes, du PGR s'ajoute aux particularités des différents statuts particuliers de prescription dont le médicament peut faire l'objet en parallèle. La conception du PGR doit, dès lors, prendre en compte l'environnement statutaire du produit.

2.2.3. A- Les médicaments à prescription obligatoire (liste I et II)

Les médicaments à prescription obligatoire doivent faire l'objet d'une prescription licite, adaptée au patient et réalisée par un professionnel de santé dûment habilité. Cette prescription est contrôlée par un pharmacien qui procède ensuite à la délivrance. Ces professionnels de santé sont autant d'interface entre le patient, le médicament, le laboratoire et les autorités régulatrices. Dans ce cadre, les professionnels de santé inclus dans le circuit du médicament sont des cibles privilégiées du PGR, tout d'abord pour les programmes d'information. Ces professionnels peuvent aussi être associés à des mesures visant à mieux contrôler l'accès au médicament en addition de la prescription obligatoire. Enfin, ces professionnels de santé sont régulièrement intégrés aux études observationnelles d'utilisation²⁸.

2.2.3. B- Les médicaments classés stupéfiants

Un certain nombre de médicaments classés stupéfiants sont soumis à une surveillance de pharmacovigilance supplémentaire compte tenu des risques de pharmacodépendance et de mésusage. Un plan de gestion des risques peut y être adjoint afin d'ajouter des mesures de minimisation des risques. Or chaque médicament classé stupéfiant fait déjà l'objet de contraintes spécifiques de prescription et de délivrance. La durée de prescription est limitée et les ordonnances ne peuvent être renouvelées. Les prescriptions doivent d'ailleurs être rédigées à la main, en toute lettre et sur une ordonnance sécurisée. A l'officine, un ordonnancier spécifique doit être tenu et les médicaments tenus sous clef dans un coffre. L'ensemble de ces règles ont été édictées afin de limiter les risques de toxicomanie

liés aux médicaments stupéfiants. Cependant ces règles contraignantes ne sont pas suffisantes. De plus, ce sont des mesures générales et non spécifiques. Un PGR peut se révéler être un ajout utile aux contraintes précitées car le plan s'intéresse aux risques du médicament en question, il peut donc ajouter une spécificité qui pourra augmenter l'efficacité des contraintes de prescription et de délivrance des médicaments stupéfiants²⁸.

2.2.3. C- Durée de prescription limitée/ Renouvellement limité

Les médicaments dont la durée de prescription et/ou le nombre de renouvellement sont limités présentent généralement des risques de dépendance ou de mésusage. Cette limitation de durée doit limiter l'émergence de ces risques. Ce type de limitation peut désormais être intégrée dans un PGR et intégré dans un ensemble de mesures et d'études permettant d'améliorer son efficacité.

2.2.3. D- Les médicaments à prescription restreinte

Du fait de leurs caractéristiques, du profil de sécurité ou du risque de mésusage, la prescription de certains médicaments est restreinte. La restriction de la prescription est donc décidée pour des raisons de santé publique. D'après l'article R. 5121-77 du CSP, il existe cinq catégories différentes de restriction. Un médicament peut faire partie de plusieurs de ces catégories. Les catégories sont les suivantes :

2.2.3. D 1- Les médicaments de la réserve hospitalière

D'après l'article R5121-82 du CSP, cette catégorie regroupe des médicaments ayant des contraintes techniques d'utilisation ou bien des raisons de sécurité d'utilisation impliquant la nécessité que le traitement s'effectue au cours d'une hospitalisation. Ces médicaments doivent être prescrits par des professionnels de santé exerçant dans un hôpital puis être délivrés systématiquement au sein d'une pharmacie à usage hospitalier. Le PGR d'un médicament de la réserve hospitalière sera adapté au milieu hospitalier. Les mesures viseront précisément le personnel hospitalier amené à manipuler le médicament et non les professionnels de santé du milieu ambulatoire. L'accent pourra être mis sur la traçabilité et le maintien de l'assurance qualité en milieu hospitalier.

2.2.3. D 2- Les médicaments à prescription hospitalière

D'après l'article R5121-54 du CSP, cette catégorie concerne des médicaments pour lesquels il est nécessaire d'effectuer des diagnostics ou le suivi de la maladie dans un établissement disposant de moyen adaptés, présentant des caractéristiques pharmacologiques particulières, un certain degré d'innovation ou encore un autre motif de santé publique. Les médicaments à prescription hospitalière doivent être prescrits au sein d'un hôpital mais la délivrance peut être effectuée par une officine de ville. Dans certains cas la première délivrance est effectuée à l'hôpital puis les renouvellements éventuels sont délivrés par une officine. Les études et mesures du PGR pourront s'intéresser aux systèmes hospitaliers et ambulatoires et à leurs interactions.

2.2.3. D 2- Les médicaments à prescription initiale hospitalière

D'après l'article R. 5121-87 du CSP, c'est la nécessité d'effectuer un diagnostic dans un établissement disposant de moyens adaptés afin de procéder à la prescription du médicament qui entraîne son entrée dans cette catégorie. Ils peuvent être renouvelés par des professionnels de santé autorisés en dehors de l'hôpital mais, comme le nom de la catégorie l'indique, la première prescription doit être réalisée en milieu hospitalier. Dans le cadre d'un PGR, des études d'utilisation pourront être menées auprès des officines afin de s'assurer que la prescription initiale est respectée.

2.2.3 D 3- Les médicaments à prescription réservée à des spécialistes

L'article R. 5121-90 du CSP prévoit cette catégorie lorsqu'il existe une contrainte de mise en œuvre du traitement liée à la spécificité de la pathologie, aux caractéristiques pharmacologiques du médicament, à son degré d'innovation ou à un autre motif de santé publique. Les médicaments à prescription réservée à des spécialistes ne peuvent être prescrits que par des praticiens bénéficiant d'une grande expérience dans les pathologies indiquées. Les mesures d'un PGR pourront viser particulièrement ces spécialistes, notamment au sein des programmes d'information.

2.2.3. D 4- Les médicaments nécessitant un suivi particulier

Enfin, la catégorie des médicaments nécessitant un suivi particulier regroupe les médicaments dont l'emploi, en raison de la gravité des effets indésirables potentiels est conditionné à un suivi particulier afin d'assurer sa sécurité d'emploi, son efficacité et son utilité. C'est l'article R5121-93 du CSP qui codifie cette catégorie. Lorsqu'un suivi particulier est nécessaire, c'est que le médicament présente un risque non négligeable. Le PGR pourra être centrée, dans ses études et ses mesures, sur l'évaluation et l'amélioration de ce suivi. Cette catégorie regroupe des médicaments pour lesquels un fort risque a été identifié, il y a donc tout lieu d'établir des PGR afin d'entretenir une dynamique pro-active de gestion des risques autour de ces médicaments. Les études du PGR pourront s'intéresser à l'efficacité du classement dans cette catégorie sur la prévention des risques identifiés. Notons que cette catégorie répond à des risques connus, identifiés et grave. Le PGR peut donc compléter cette mesure en étendant la surveillance aux risques potentiels et aux données manquantes. Néanmoins, il est important que le PGR ne se pose pas en doublon du suivi particulier.

2.2.3. E- Les médicaments d'exception

Cette catégorie de médicaments répond à une logique économique. Ces médicaments sont onéreux et répondent à des indications très précises qui figurent sur la fiche d'information thérapeutique annexée à l'autorisation de mise sur le marché. Cette fiche d'information thérapeutique est établie par la commission de transparence et ses indications thérapeutiques, qui peuvent être plus réduites que celles de l'AMM sont les seules remboursables. Pour être remboursable, la prescription de ces médicaments doit aussi être réalisée sur une ordonnance spécifique intitulée « ordonnance pour médicaments et produits d'exception ». A la dispensation, le pharmacien doit s'assurer du respect du formulaire, de l'agrément du médecin, de l'utilité de la prescription et que les indications sont bien respectées. Intégrer ce statut à un PGR pourrait éventuellement permettre de mettre en place, de manière systématique, des études d'utilisation. Des mesures d'information à destination des professionnels de santé pourraient éventuellement permettre d'améliorer la prescription et la délivrance en rappelant les spécificités du médicament en question. Cependant, cela pourrait aussi faire doublon avec la fiche

d'information thérapeutique du médicament d'exception qui est publiée au journal officiel.

2.2.3. E- La prescription médicale facultative

Les médicaments non soumis à prescription sont plus facilement accessibles au patient que les médicaments à prescription. Bien que normalement d'une sécurité d'emploi supérieure nécessaire pour être vendu sans ordonnance, ils entrent dans un cadre d'automédication. Les risques et surtout les moyens d'action diffèrent donc des médicaments à prescription obligatoire. Le pharmacien d'officine constitue l'interface privilégiée entre le patient¹ et son traitement, c'est donc au niveau du conseil et de la délivrance du médicament que devrait se concentrer les actions du PGR.

2.2.3. F- Conclusion sur les PGR et les différents statuts de prescription

Les PGR doivent s'intégrer dans l'ensemble des statuts spécifiques aux médicaments. Ainsi les mesures prises dans le cadre d'un PGR ne sont pas seulement adaptées aux risques du médicament, mais aussi au statut particulier dont celui-ci pourrait faire l'objet. Bien conçu, un PGR peut être un complément intéressant aux statuts particuliers. Cependant il peut aussi finir par faire doublon avec les mesures déjà en place, surtout lorsque les statuts particuliers s'additionnent. Prenons le cas d'un médicament sur liste I, soumis à prescription hospitalière et ayant le statut d'exception. Sa situation statutaire riche fait de lui un médicament au circuit particulièrement complexe. Or quand un certain niveau de complexité est atteint, il est important de veiller à ce que le PGR qui se surajoute prenne en compte les risques spécifiques du médicament liés à son circuit tout en évitant de surcharger les différents acteurs du circuit dont la vigilance est déjà très sollicitée. De plus, l'augmentation des contraintes de prescription et de délivrance peut entraîner une véritable lourdeur administrative néfaste pour la prise en charge du patient. Un autre risque lié à la multiplication des statuts particuliers est la confusion tant chez les professionnels de santé que chez les patients. Alors que le PGR a pour objectif de rendre le médicament plus sûr et qu'il peut être envisagé comme un outil de communication par les laboratoires, la confusion générée pourrait, au contraire, entraîner une perte de confiance du public. Le PGR devrait devenir

majoritaire à long terme, ainsi il ne devrait plus être une source de confusion supplémentaire. Pour conclure, il existe de nombreuses méthodes de contrôle du cycle de vie du médicament et le PGR d'un médicament doit être conçu de manière à agir en synergie avec les autres mesures qui lui sont adjointes.

Le contenu d'un PGR ainsi que les principes de sa mise en œuvre ayant été abordés, il est temps de s'intéresser à des exemples concrets de PGR puis de discuter le potentiel que révèle leur mise en œuvre.

2. Section 3. Résultats et potentiel des PGR

2.3. Chapitre 1. Résultats des PGR en France

2.3.1. A- Analyse des PGR approuvés en France

3.1.1. A 1- Matériel et méthodes

Afin de procéder à l'analyse des PGR actuellement approuvés en France, un tableau a été conçu. Les données de ce tableau se basent sur la liste des « Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) » disponible sur le site internet de l'ANSM et mise à jour le 25 novembre 2014. Cette liste est présentée sous forme de tableau à quatre entrées : Médicaments, Substance active, Classe de médicaments, Motif de surveillance. Chaque ligne renvoie vers une fiche sur le ou les médicaments et le PGR associé.

A cette liste s'ajoutent les produits de la liste des « Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance » faisant l'objet d'un PGR. Cette liste a été mise à jour le 29 janvier 2014 pour la dernière fois.

Des informations complémentaires ont été récupérées à partir de la base de données publique des médicaments^{29 30}.

Notons qu'il n'existe à ce jour pas de liste publique exhaustive des PGR, que ce soit en France ou au sein de l'Union européenne. Cela constitue un facteur limitant et un biais à cette analyse. La publication des PGR en France et en Europe sera abordée dans le « 2.3.2. B- Le PGR comme un outil de communication ».

Les études et les actions regroupées dans le tableau suivant portent la mention « (UE) » quand elles entrent dans le cadre du PGR européen, la mention « (N) » quand elles entrent dans le cadre du PGR national. Les mentions telles que « (USA) » ou « (Canada) » indiquent que les études sont menées dans le pays mentionné extérieur à l'Union Européenne.

Figure 4 : Tableau des PGR actuellement approuvés en France et rendus publics

Médicaments (noms commercial)	Substance active	Domaine ou classe de médicaments	Motif de surveillance	Type d'AMM	Liste	Nature du PGR	Etudes mises en place	Mesures mises en place
ABSTRAL, EFFENTORA, INSTANYL, PECFENT	Fentanyl	Douleurs cancéreuses (accès paroxystique)	<ul style="list-style-type: none"> - Abus et dépendance - Surdosage - Utilisation hors-AMM - Intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant - Usage détournée 	Européenne centralisée	<p>ABSTRAL, EFFENTORA, INSTANYL, PECFENT :</p> <p>Délivrance fractionnée de 7 jours</p> <p>Prescription limitée à 4 semaines</p> <p>Stupéfiants</p>	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes de surveillance post-AMM (UE) - Etudes d'utilisation (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Guide destiné aux professionnels de santé (UE) - Guide destiné aux patients, incitation à ramener les produits à la pharmacie, mise en garde sur les enfants (UE) - Emballage sécurisé (UE) - Prescription sur ordonnance sécurisée (N) - Prescription limitée à 4 semaines (N) - Délivrance fractionnées à 7 jours (N)
Aclasta	Acide zolédronique	Biphosphonates	<ul style="list-style-type: none"> - Altération de la fonction rénale - Hypocalcémie - Ostéonécrose de la mâchoire 	Européenne centralisée	<p>Liste I</p> <p>Surveillance particulière</p>	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Extensions d'étude (UE) - Etudes sur population spécifiques (UE) - Etude 	<ul style="list-style-type: none"> - Guide d'information (prescripteurs) - Livret d'information (patient)

			Potentiel : - Ostéonécrose d'autre localisation - Cérébro-vasculaire - Troubles du rythme (fibrillation auriculaire) - Fractures fémorales atypiques				d'utilisation (UE)	- Bloc de correspondance (UE)
ALLI 60 mg, gélule ALLI 27 mg, comprimé à croquer	Orlistat	Aide à la perte de poids	- Hépatique - Mésusage (IMC<28kg/m ² , < 18 ans...)	Européenne centralisée	Non soumis à prescription	Européen et national	- Etudes d'utilisation (UE & N)	- Modification de l'information produit (UE) - Carte d'aide à la délivrance (UE) - Programme d'information aux pharmacies (N)
ARAVA 10 mg, comprimés pelliculés - Arava 20 mg, comprimés pelliculés - Arava 100 mg, comprimés pelliculés	Léflunomide	Rhumatologie	- Réactions hépatiques - Cytopénies - Réactions cutanées graves - Infections - Atteintes pulmonaires interstitielles - Tératogénicité - Hypertension artérielle - Association avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématotoxique - Toxicité fœtale via le	Européenne centralisée	Liste I Surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée : médecine interne et rhumatologie	Européen	- Etudes d'utilisation (UE)	- Restriction de la prescription - Programme d'information médecin et patients - Service d'information sur certains risques (UE)

			<ul style="list-style-type: none"> père (potentiel) - Syndromes lymphoprolifératifs (potentiel) - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (potentiel) - Insuffisance rénale (potentiel) - Neuropathie périphérique (potentiel) 					
ARCOXIA 30 mg, comprimé pelliculé - ARCOXIA 60mg, comprimé pelliculé	Etoricoxib	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	<ul style="list-style-type: none"> - Complications cardiovasculaires thrombotiques - Complications digestives - Cardio-rénal - réactions cutanées graves et d'hypersensibilité 	<ul style="list-style-type: none"> Nationale Reconnaissance mutuelle Décentralisée 	Liste I	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes épidémiologiques sur bases de données (UE) - Etude épidémiologique de sécurité d'emploi (UE) - Etude d'utilisation (N) 	Programme d'information à destination des patients (N)
AZZALURE 10 unités Speywood/0,05 ml poudre pour solution injectable - BOCOUTURE 4 unités/0,1 ml poudre pour	Toxine botulinique de type A ou B (Neurobloc)	Toxine botulinique	<ul style="list-style-type: none"> - Faiblesse musculaire excessive - Dysphagie - Pneumopathie d'inhalation 	<ul style="list-style-type: none"> Nationale Reconnaissance mutuelle Décentralisée 	Liste I	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes d'utilisation chez les patients et prescripteurs (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Programme d'information des professionnels et des patients (UE) - Brochure patient (N) - Guide d'information du médecin (N)

<p>solution injectable - BOTOX 50, 100, 200 unités Allergan, poudre pour solution injectable - DYSPORT 300, 500 unités Speywood, poudre pour solution injectable - NEUROBLOC 5000 U/ml, solution injectable Vistabel 4 unités Allergan/0,1 ml, poudre pour solution injectable - XEOMIN 50, 100 unités, poudre pour solution injectable</p>					<p>faciale ; chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; dermatologie ; Ophtalmologie</p> <p>Usage professionnel</p> <p>Botox- Dysport- Neurobloc- Xeomin: réservé usage hospitalier</p>			<p>- Programme de formation des médecins pour l'administration (N)</p>
<p>BYETTA 5 microgrammes, solution injectable, stylo pré rempli - BYETTA 10</p>	Exénatide	Antidiabétiques	<p>- Pancréatite - Insuffisance rénale aiguë - Perte de poids rapide - Réaction anaphylactique</p>	Européenne centralisée	Liste I	Européen	<p>- Etudes sur le risque de pancréatite - Etudes sur le risque de réaction anaphylactique</p>	<p>- Programme d'éducation à destination des patients : carnet de suivi (UE°</p>

microgrammes, solution injectable, stylo pré rempli			(potentiel) - Evénements cardiaques (potentiel) - Néoplasies pancréatique et thyroïdienne (potentiel) - Néoplasies suite à l'association à de l'insuline (potentiel)				- Etude pharmaco- épidémiologique sur une base de remboursement américaine - Etude d'utilisation (UE)	
CERVARIX	Vaccin papillomavirus	Vaccin viral	- Maladies auto- immunes (potentiel) - Femme enceinte (données manquantes) - Femme VIH positive (données manquantes)	Européennes centralisée	Liste I	Européen et national	-Etudes observationnelles de cohortes (UE) - Registre des grossesses (USA & UE) - Etudes phase III & IV (UE) - Etude pharmaco- épidémiologique (N)	- Groupe national réfèrent 'Vaccins HPV ' (N)
CIMZIA 200 mg solution injectable	Certolizumab pegol (CZP)	Rhumatologie	- Infections graves (tuberculoses) et infections opportunistes invasives. - Pathologies malignes dont lymphomes (potentiel) - Anémie aplasique, neutropénie, thrombocytopénie, pancytopénie et	Européenne centralisée	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes et services de médecine interne	Européen	- Extension d'études de phase III (UE) - 2 études post- AMM (phase I et phase IV) (UE) -Participation à 5 registres de patients atteints de maladies rhumatismales (UE)	- Documents d'informations mis à disposition des professionnels de santé (UE) - Carte à destination des patients initiant leur traitement et guide sur la technique d'auto-injection (UE)

			<ul style="list-style-type: none"> leucopénie (potentiel) - Insuffisance cardiaque congestive et événements cardiaques ischémiques (potentiel) - Affections démyélinisantes (potentiel) - Affections auto-immunes incluant lupus et syndrome lupique (potentiel) - Immunogénicité, incluant sarcoïdose et réactions d'hypersensibilité graves (potentiel) - Réactivation du virus de l'hépatite B (potentiel) - Evénements hémorragiques graves (potentiel) 		et rhumatologie			
COLOKIT	Phosphate monosodique monohydraté - Phosphate disodique anhydre	Gastro-entérologie	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles hydro-électrolytiques. - Atteintes rénales (insuffisance rénale aiguë et néphrocalcinose). - Lésions superficielles de la muqueuse 	Nationale	Liste I	National	- Etude d'utilisation (N)	<ul style="list-style-type: none"> - Lettre d'information à l'intention des gastro-entérologues (N) - fiche de suivi remise au patient par le gastro-

			<p>gastrique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions d'hypersensibilité. - Troubles cardiaques - Utilisation hors-AMM (potentiel) 					entérologue (N)
<p>CONCERTA, QUASYM, RITALINE</p>	Méthylphénidate	Psychoanaleptiques	<ul style="list-style-type: none"> - Abus et d'usage détourné - Risques neuropsychiatriques, cérébro et cardiovasculaires et effet possible sur la croissance et la maturation sexuelle - Usage hors AMM 	Nationale, Reconnaissance mutuelle	<p>Stupéfiants</p> <p>Prescription initiale hospitalière annuelle</p> <p>Prescription limitée à 4 semaines</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes et services de neurologie, de pédiatrie et de psychiatrie</p> <p>Prescription réservée aux médecins exerçant dans les centres du sommeil (RITALINE 10</p>	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Etude d'utilisation (UE) - Etude de pharmaco-épidémiologie sur les risques cardiovasculaires (USA) - Suivi à long terme des retards de croissance et de la maturation sexuelle (UE) - Meta-analyse sur le comportement suicidaire (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Modification du RCP (UE) - Site internet dédié aux professionnels de santé (UE)

					mg, comprimés sécables seulement)			
CYMBALTA	Duloxétine	Antidépresseurs	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatique - Comportement/idées suicidaire(s) (effet de classe) - Evénements cardiovasculaires (potentiel) - Saignements gastro-intestinaux lors de l'administration concomitante avec les AINS (potentiel) - Insuffisance rénale (potentiel) - Chez la femme enceinte (données insuffisantes) - Chez le sujet âgé (données insuffisantes) - Chez le patient souffrant de douleur chronique (données à long terme insuffisantes) - Utilisation hors-AMM (potentiel) 	Européenne centralisée	Liste I	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> - 3 études de cohortes sur différents risques (hépatiques, cardiovasculaires, suicidaires) (UE) - Analyses semestrielles de bases de données de remboursement de soins américaines (UE) - Etude de prescription 'prescription event monitoring' (UE) - Etude d'utilisation (UE) - Etude observationnelle (synergie avec AINS) (UE) - Registre de suivi de grossesses (USA) - Etude d'utilisation (N) 	

EFIENT 10mg, comprimés	Prasugrel (Hydrochloride)	Antithrombotique	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie - Réaction d'hypersensibilité (angioedème) - Mésusage (potentiel) 	Européenne centralisée	Liste I	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - 2 études de sécurité d'emploi (UE) - 5 études observationnelles (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - documents d'information à l'intention des prescripteurs (UE)
FIRMAGON 120 mg, poudre et solvant pour solution injectable - FIRMAGON 80 mg, poudre et solvant pour solution injectable	Dégarélix	Cancérologie	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions au point d'injection - Allongement de l'intervalle QT - Formation d'anticorps anti-dégarélix - Diminution de la densité minérale osseuse et pathologies cardio-vasculaires (potentiel) - Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT) (potentiel) - Hypersensibilité (potentiel) - Evénements cardiovasculaires (potentiel) 	Européenne centralisée	Liste I	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes de suivi par prolongement d'études d'enregistrement(UE) - Etudes phase 3b (UE) - Etude observationnelle (UE) - Essai de phase I (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Guide destiné aux professionnels de santé (UE) - Fiche de suivi des injections remplie par l'administrant et conservé par le patient (UE)
GARDASIL	Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbé)	Vaccin	<ul style="list-style-type: none"> - Survenue de maladies auto-immunes (données à consolider) - Sécurité d'emploi à long-terme (données à 	Européenne centralisée	Liste I	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> - Programme de suivi de la patientes sur base de données (USA) - Etude de cas témoins (UE) 	

			consolider)				<ul style="list-style-type: none"> - Registre de suivi des grossesses (USA, Canada, UE) - Etudes d'extension d'essais cliniques (UE) - Etudes de sécurité (UE) - Etude d'efficacité (UE) - Etude de surveillance d'incidence de maladies auto-immunes avec la CNAMT (N) 	
INCRELEX 10 mg/ml, solution injectable	Mécasermine	Somatropine et agonistes	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Lipohypertrophie au site d'injection - Hypertrophie des tissus lymphoïdes - Hypertension intracrânienne - Allergie - Pathologies malignes (potentiel) - Réactions d'immunogénicité (potentiel) - Anomalies 	Européenne centralisée	<ul style="list-style-type: none"> Liste I Surveillance particulière Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services d'endocrinologie, de maladies 	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Etude de cohorte observationnelle sur la population réelle de patient (UE) - Etude de sécurité d'emploi sur des patients issu de l'étude de cohorte (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Documents à l'intention du patient et de l'entourage sur le risque d'hypoglycémie (UE) - Brochure d'information et calculateur de dose pour prescripteur (UE) - Fiche d'information sur le

			échocardiographiques dont cardiomégalie (potentiel) - Scoliose (potentiel) - Epiphysiolyse fémorale supérieure (potentiel)		métaboliques, de pédiatrie.			calcul des doses pour pharmacien (UE)
MEOPA : ANTASOL, ENTONOX, KALINOX, OXYNOX	Mélange équimolaire d'oxygène e de protoxyde d'azote	Douleur (sédation consciente)	- Surdosage - Abus et dépendance - Usage détourné	Nationales Reconnaissance mutuelle	Liste I Réservé à l'usage professionnel	Européen et national	- Surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépenda nce renforcée (N)	- Sécurisation et traçabilité de la distribution et de la récupération (N) - Sécurisation des bouteilles et limitation du volume à 5L (N) - Plan de formation des médecins, pharmaciens et infirmiers (N) - Document d'information à destination des patients (N)
METHADONE AP-HP, sirop et gélules	Chlorhydrate de méthadone	Traitement de substitution de la dépendance aux opiacés	- Abus - Mésusage - Surdosage accidentel notamment chez l'enfant	Nationale	Stupéfiants Délivrance fractionnée de 7 jours Surveillance particulière	National	- Suivi de toxicovigilance (N) - Etude de cohorte observationnelle sur le passage à la gélule (N)	- Sécurisation « child-proof » du blister (N) - Modification de la formulation : ajout d'un agent gélifiant dans la forme gélule (N) - Limitation du

					<p>Prescription initiale hospitalière (gélules)</p> <p>Prescription initiale réservée à certains spécialistes (sirop)</p> <p>Prescription limitée à 4 semaines (gélules)/ 2 semaines (sirop)</p> <p>Prescription réservée aux médecins exerçant dans les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, et (gélule uniquement) dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux</p>			<p>dosage maximum (N)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ordonnances sécurisées (N) - Règles de prescription initiale et de délivrance fractionnée (N) - Protocole de soin entre médecin traitant, médecin conseil de la caisse primaire d'assurance maladie et le patient (N) - Documents d'information à destination du patient (N)
--	--	--	--	--	---	--	--	---

					toxicomanes			
NPLATE	Romiplostim	Antihémorragiques	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombocytose - réapparition de la thrombopénie à l'arrêt du traitement - Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse - Progression d'une hémopathie maligne sous-jacente ou d'un syndrome myélodysplasique - Complications thrombotiques, thromboemboliques - Erreur médicamenteuse - Immunogénicité (potentiel) - Fibrose de la moelle osseuse (potentiel) - Hyperleucocytose et d'anémie (potentiel) - Insuffisance rénale (potentiel) - Chez la femme enceinte et allaitante (données insuffisantes) 	Européenne centralisée	<ul style="list-style-type: none"> Liste I Surveillance particulière Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services de médecine interne et d'hématologie 	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> - Etude de suivi de la sécurité d'emploi (UE) - Etude sur les modifications de la moelle osseuse (USA) - Registre sur l'immunogénicité (UE) - Registre des grossesses (UE) - Etude observationnelle rétrospective sur les conditions de prescription (N) 	<ul style="list-style-type: none"> - Guide d'information à l'intention des prescripteurs et des pharmaciens hospitaliers (UE) - Outil d'aide au calcul de la posologie, à la reconstitution et à l'administration (UE)
ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer	Abatacept	Rhumatologie	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions d'hypersensibilité - Infections (dont 	Européenne centralisée	<ul style="list-style-type: none"> Liste I Prescription 	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Extension en ouvert de 6 essais cliniques (UE) 	Carte d'information à destination des patients (UE)

pour perfusion (forme 125 mg, solution en seringue pré remplie approuvée en 2012 non mentionnée dans la fiche de l'ANSM –dosage à 250 mg approuvé en 2007)			tuberculose), en particulier chez les patients présentant une pneumopathie chronique obstructive - Pathologies malignes (potentiel) - Troubles et maladie auto-immune (potentiel) - Immunogénicité (potentiel) - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (potentiel) - Affections du système immunitaire du fœtus en cas de traitement en cours de grossesse (potentiel)		réservée aux spécialistes et services de médecine interne, de pédiatrie et de rhumatologie réservé à l'usage hospitalier		- 7 études épidémiologiques non interventionnelles sur les effets à long terme (UE) - registre des grossesses (UE & USA) - registre international sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarthriculaire (UE)	
OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur	Dexaméthasone	Ophtalmologie	- Augmentation de la pression intraoculaire, glaucome, hypertension intraoculaire - Cataractes - Décollement du vitré ou hémorragie vitréenne - Endophtalmie (infectieuse ou non infectieuse)	Européenne centralisée	Liste I Prescription réservée aux spécialistes et services d'ophtalmologie	Européen	- Etude observationnelle (UE) - 2 études de phase III post-AMM sur une une des deux indications (UE)	- Brochure d'information à destination des ophtalmologistes (UE) - Poster et vidéos à destination des ophtalmologistes (UE) - Guide

			<ul style="list-style-type: none"> - Décollement ou déchirure de la rétine - Issue de vitré ou hypotonie oculaire - Migration de l'implant - Mauvais positionnement de l'implant - Rétinite secondaire à une réactivation virale latente ou autre infection ophtalmique (potentiel) - Effets indésirables systémiques (potentiel) - Défaillance mécanique du dispositif (potentiel) - Effets long terme et en cas d'administration répétée (données de sécurité manquantes) 					<ul style="list-style-type: none"> d'information à destination des patients (UE) - CD Audio à destination des patients (UE) - « Notice » à l'attention des patients (UE)
<p>PERFALGAN 10 mg/mL, solution pour perfusion</p> <p>PARACETAMOL B. BRAUN 10 mg/mL, solution pour perfusion</p> <p>PARACETAMOL HOSPIRA 10mg/mL,</p>	Paracétamol	Antalgiques, antipyrétiques	<ul style="list-style-type: none"> - Erreurs médicamenteuses (surdosage non intentionnel lié à une confusion entre ml et mg chez le nouveau-né et l'adulte de faible poids) 	<p>Européenne centralisée</p> <p>Reconnaissance mutuelle</p> <p>Nationale</p>	Disponible sans ordonnance	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> -Revue mensuelle des cas de surdosage dus à une erreur médicamenteuse chez l'enfant (< 10 kg) et l'adulte (< 50 kg) (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mise à jour du RCP et de la notice (UE) - Modification de l'étiquetage (lisibilité) (N) - Poster éducatif pour les professionnels de santé (UE)

<p>solution pour perfusion PARACETAMOL KABI 10 mg/mL, solution pour perfusion PARACETAMOL MACOPHARMA 10 mg/mL, solution pour perfusion PARACETAMOL PANPHARMA 10 mg/mL, solution pour perfusion PARACETAMOL RENAUDIN 10 mg/mL, solution pour perfusion</p>								<ul style="list-style-type: none"> - Réglette de correspondance entre poids, dose et volume d'administration (UE) - Présentation pédiatrique pour l'enfant de moins de 10 kg (UE)
<p>PRADAXA 75mg, gélule - PRADAXA 110mg, gélule - PRADAXA 150mg, gélule</p>	Dabigatran	Antithrombotiques	Hémorragique	Européenne centralisée	Liste I	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Recueil des cas de saignement et d'hepatotoxicité (UE) - Etudes observationnelles d'efficacité et de sécurité chez différents types de patients (UE) - Etude d'utilisation (UE) - Enquêtes 	<ul style="list-style-type: none"> - Guides de prescription (UE) - Carte de surveillance à remettre aux patients (UE)

							d'évaluations d'efficacité des mesures de minimisation des risques (UE)	
PYLERA	Sous-citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline	Associations pour l'éradication de Helicobacter pylori	<ul style="list-style-type: none"> - Encéphalopathie (potentiel) - Utilisation dans des populations à risque de développer des neuropathies périphériques et encéphalopathies (potentiel) - Manque d'efficacité (UE) - Insuffisance de données sur la pharmacocinétique du bismuth contenu dans Pylera® en vie réelle 	Européenne décentralisée	Liste I	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Programme de surveillance renforcée (formulaire de déclaration spécifique et dosage quand suspicion d'encéphalopathie) (UE) - Etude d'utilisation (UE) - Etude pharmacocinétique (UE) - Etude de surveillance (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Lettre d'information aux généralistes et gastroentérologues (UE)
REVLIMID 5 mg, gélule - REVLIMID 10 mg, gélule - REVLIMID 15 mg, gélule - REVLIMID 25 mg, gélule	Lénalidomide	Cancérologie	<ul style="list-style-type: none"> Risque tératogène Thrombopénie et saignement Neutropénie et risque infectieux Evénements thromboemboliques Réactions cutanées Réactions allergiques Syndrome de lyse 	Européenne centralisée	Liste I Surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes à post-AMM observationnelle (UE) - Suivi à long terme des patients des essais cliniques (UE) - Etude pharmacocinétique 	<ul style="list-style-type: none"> - Système de livraison contrôlé (UE) - Programme de prévention des grossesses (UE) - Guide d'information des prescripteurs et pharmaciens (UE)

			<p>tumorale</p> <p>Risque de leucémie aiguë myéloïde (LAM) et de tumeurs à cellules B</p> <p>Risque de cancers cutanés non mélanome</p> <p>Risque potentiel de neuropathies périphériques</p> <p>Risque potentiel de cancers secondaires hors LAM, tumeurs à cellules B et cancers cutanés non mélanome</p>		<p>Prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, d'hématologie, d'oncologie médicale</p>		<p>e (UE) -> modification de l'information produit (utilisation de préservatif par le patient masculin pendant la durée du traitement)</p> <p>- Enquête de prescription en condition réelle (N)</p>	<p>- Accord de soin à signer avant le patient (UE)</p> <p>- Carnet patient (UE)</p>
REVOLADE	Eltrombopag	Antihémorragiques	<p>- Hépatotoxicité</p> <p>- Complications thromboemboliques</p> <p>- Réapparition de la thrombopénie à l'arrêt du traitement</p> <p>- Myélofibrose (potentiel)</p> <p>- Modifications hématologiques (potentiel)</p> <p>- Hémopathies malignes (potentiel)</p> <p>- Cataractes (potentiel)</p> <p>- Interactions alimentaires avec les aliments et boissons</p>	Européenne centralisée	<p>Liste I</p> <p>Surveillance particulière pendant le traitement</p> <p>Prescription hospitalière</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie, d'hépatogastro-entérologie,</p>	Européen	<p>- Etude clinique prospective longitudinale sur les effets sur la moelle osseuse (UE)</p> <p>- Etude de sécurité d'emploi oculaire (UE)</p> <p>- Etude pharmacogénétique (UE)</p> <p>- Etudes ex vivo et in vivo (UE)</p> <p>- Registre de suivi des grossesses (UE)</p>	- Guide à destination des prescripteurs (UE)

			riches en calcium - Interactions médicamenteuse avec les « antiacides », les produits contenant des minéraux et certaines statines - Chez la femme enceinte ou allaitante (insuffisance de données)		d'infectiologie et de médecine interne			
RIVOTRIL (comprimés quadrisécables et solution buvable – forme injectable non concernée)	Clonazépan	Benzodiazépines	- Abus, dépendance et usage détourné - Usage hors-AMM - Soumission chimique	Nationale	Liste I Prescription sur ordonnance sécurisée Prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes Prescription limitée à 12 semaines Prescription réservée aux spécialistes et services de neurologie et de	National (mis en place en 2008 à la demande de l'agence)	- Etude d'impact de la lettre à l'intention des prescripteurs (N)	- Réduction de la taille du conditionnement des comprimés (N) - Modèle unitaire hospitalier (N) - Lettre à l'intention des prescripteurs (N) - Modification galéniques de la forme solution buvables contre les risques de soumission chimique (N) - Renforcement des conditions de prescription et de délivrance (N)

					pédiatrie			
RoActemra 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion approuvé en 16/01/2009 (ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en seringue préremplie approuvé le 23/04/2014 non mentionné sur la fiche de l'ANSM)	Tocilizumab	Rhumatologie	- Infections graves - Réactions d'hypersensibilité sévères - Complications de diverticulites - Augmentation des transaminases hépatiques et hépatotoxicité (potentiel) - Augmentation des paramètres lipidiques (potentiel) - Anomalies hématologiques (potentiel) - Affections démyélinisantes aiguës centrales (potentiel) - Pathologies malignes (potentiel) - Restauration de l'activité du CYP 450 (potentiel) - Immunogénicité (potentiel) - Développement squelettique chez l'enfant (potentiel)	Européenne centralisée	Liste I Surveillance particulière Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes et services de médecine interne et rhumatologie	Européen	- Questionnaires spécifiques pour les effets indésirables d'intérêt (UE) - Etude mécanistique (UE) - Etudes pédiatriques (UE) - Etudes d'efficacité et de tolérance en cas de vaccination concomitante (UE) - Registres de suivi à long terme et /ou de grosses (UE & USA)	- Documents d'information à disposition des prescripteurs, pharmaciens et infirmières (UE) - Carte de surveillance à destination des patients (UE) - Notices d'information spécifiques à chaque indication à l'intention des patients (UE)
SIKLOS 1000 mg, comprimé	Hydroxycarbamide	« L01XX05 » (?)	- Altération de la fertilité chez l'homme	Européenne centralisée	Liste I	Européen	- Etude sur la fertilité masculine	- Guide du traitement et RCP à

<p>pelliculé sécable - SIKLOS 100 mg, comprimé pelliculé</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Myélosuppression - Ulcérations cutanées et de vascularites (potentiel) - Tératogénicité (potentiel) - Embryogénèse, allaitement et croissance de l'enfant (potentiel) - Cancers secondaires (potentiel) - Aménorrhée (potentiel) - Erreurs médicamenteuses (potentiel) - Mauvaise manipulation des comprimés (potentiel) - Chez les patients avec une altération de la fonction rénale ou hépatique liée à la drépanocytose (potentiel) - Utilisation concomitante d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, d'autres médicaments 		<p>Surveillance particulière</p> <p>Prescription initiale hospitalière annuelle</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie, de médecine interne et de pédiatrie</p>	<p>(UE)</p> <p>- Etude de cohorte sur la sécurité en pratique médicale courante (UE)</p>	<p>destination des professionnels de santé (UE)</p> <p>- Pack d'information des patients (UE)</p>
--	--	--	--	--	--	---

			myélosuppresseurs, des vaccins vivants ou d'une radiothérapie (informations manquantes)					
STELARA 45 mg et 90 mg, solution injectable en seringue pré remplie	Ustekinumab	Dermatologie	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions d'hypersensibilité systémique graves - Paralysie faciale - Psoriasis pustuleux - Infections graves (potentiel) - Tumeurs malignes (potentiel) - Evénements cardiovasculaires (potentiel) - Dépression grave (potentiel) - Leuco-encéphalopathie postérieure réversible (potentiel) - Exposition intra-utérine (potentiel) - Psoriasis érythrodermique (potentiel) 	Européenne centralisée	<ul style="list-style-type: none"> Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale réservée à certains spécialistes Prescription réservée aux spécialistes et services de rhumatologie, de dermatologie et de médecine interne 	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> - Extensions d'études cliniques (UE) - Etudes de sécurité d'emploi (UE) - Intégration à des registres de patients psoriasiques existants (UE & USA) - Participation à l'étude observationnelle sur la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme des biothérapies dans le psoriasis (N) 	<ul style="list-style-type: none"> - Document d'information à destination des professionnels de santé (UE) - Kit d'information patient : carte de surveillance, guide d'apprentissage (UE)
SUBUTEX et génériques	Buprénorphine	Traitement de substitution	<ul style="list-style-type: none"> - Abus, dépendance et mésusage - Usage détourné et trafic 	Nationale	<ul style="list-style-type: none"> Liste I Prescription sur ordonnance 	National	<ul style="list-style-type: none"> - Etude observationnelle d'impact de l'arrivée des 	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurisation du circuit du médicament jusqu'à la

			<ul style="list-style-type: none"> - Atteintes hépatiques, endocardites, - Expositions pendant la grossesse, troubles fœtaux et néonataux 		<p>sécurisée</p> <p>Délivrance fractionnée de 7 jours</p> <p>Prescription limitée à 4 semaines</p>		<p>génériques (N)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes prospective (N) - Etude commune aux laboratoires (N) 	<p>distribution (N)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Documentation spécifique de certains cas de pharmacovigilance (N)
SYMBICORT TURBUHALER	Budésonide / fumarate de formotérol dihydraté	Syndromes obstructifs des voies aériennes	Mésusage relatif à la modalité d'administration incluant l'utilisation en traitement pour soulager les symptômes dans l'asthme (potentiel)	National Reconnaissance mutuelle	Liste I	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes de sécurité d'emploi et d'efficacité en conditions réelles d'utilisation (UE) - Etude de cohorte sur base de données de généralistes évaluation du bon usage (UE) - Etude de cohorte d'utilisation (N) 	<ul style="list-style-type: none"> - Programme d'éducation et d'information (pneumologues, généralistes, pharmaciens) (UE) - Carnet de suivi de l'asthme remis au patient par le prescripteur (UE)
THALIDOMIDE Celgene 50 mg gélule	Thalidomide	Cancérologie	<ul style="list-style-type: none"> - Tératogénicité - Neuropathie périphérique - Evénements thromboemboliques veineux et artériels - Bradycardie/ syncope - Cancers secondaires (potentiel) 	Européenne centralisée	Liste I Surveillance particulière Prescription hospitalière Prescription	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Etude de sécurité (UE) - Etudes institutionnelles pour établir des recommandations sur la prévention du risque thromboembolique 	<ul style="list-style-type: none"> - Système de distribution contrôlé (UE) - Programme de prévention des grossesses (UE) - Guide d'information à destination des

			- Utilisation hors AMM (potentiel)		réservée aux médecins compétents en maladie du sang Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, d'hématologie et d'oncologie médicale		(UE) - Suivi à long terme des patients inclus en essais cliniques (UE) - Surveillance de l'utilisation hors-AMM par les autorités nationales (UE)	prescripteurs et des pharmaciens(UE) - Formulaires d'accord de soins et de contraception (UE) - Carnet patient (UE)
TOCTINO 10mg, capsule molle - TOCTINO® 30mg, capsule molle	Alitrétinoïne	Rétinoïdes	- Tératogénicité	Européenne décentralisée	Liste I Surveillance particulière Prescription limitée à 4 semaines	Européen		- Programme de prévention des grossesses (UE)
TRACLEER 125mg, comprimé pelliculé - TRACLEER 62,5mg, comprimé pelliculé - TRACLEER 32 mg, comprimé dispersible	Bosentan monohydrate	Pneumologie	- Tératogénicité - Toxicité hépatique - Diminution du taux de l'hémoglobine (potentiel)	Européenne centralisée	Liste I Surveillance particulière Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et	Européen	- Registres de patient (UE)	- Restriction de prescription (UE) - Programme de formation des futurs prescripteurs et des pharmaciens (UE) - Documents d'information à destination des professionnels (UE) - Système de

					services de cardiologie, de dermatologie, de médecine interne, de pneumologie et de rhumatologie			distribution contrôlée (UE)
TY SABRI	Natalizumab	Immunosuppresseurs	<ul style="list-style-type: none"> - Survenue d'infections - Atteinte hépatique - Immunogénicité - Hypersensibilité immédiate - Cancer (potentiel) - Chez la femme enceinte (insuffisance de données) 	Européenne centralisée	<p>Liste I</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes et services de neurologie</p> <p>Réservé à l'usage hospitalier</p>	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> - Extension en ouvert d'essais cliniques (UE) - Etudes prospective observationnelle (UE) - Etudes précliniques (UE) - Registre de suivi des grossesses (UE) - Etude épidémiologique (N) 	<ul style="list-style-type: none"> - Encadrement de la distribution (UE) - Carte des patients (UE) - Formulaire d'instauration/ renouvellement de traitement (UE) - Guide de prescription aux neurologues (UE) - Groupe référent Tysabri pour répondre aux questions des prescripteurs (N)
TYVERB 250 mg, comprimé pelliculé	Lapatinib	Cancérologie	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhées - Rash - Hépatotoxicité - Diminutions de la fraction d'éjection ventriculaire gauche - Toxicité pulmonaire - Modifications du QT (potentiel) 	Européen	<p>Liste I</p> <p>Surveillance particulière</p> <p>Prescription hospitalière</p> <p>Prescription</p>	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes pharmacogénétiques (UE) - Essai comparatif multicentrique comparatif (UE) - Etude épidémiologique (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaires spécifiques pour la déclaration d'effets indésirables (UE) - Brochure d'information prescripteurs (UE) - Carnet de suivi destiné aux

					réservée aux spécialistes et services de cancérologie, d'hématologie et d'oncologie médicale		- Etude de cohorte (UE)	patients (UE)
UVESTEROL D - UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C	Ergocalciférol/Concentrat de vitamine A synthétique, forme huileuse - Ergocalciférol - Acétate d'alpha-tocophérol - Acide ascorbique	Supplémentation en vitamines du nouveau-né et du nourrisson	Malaise, cyanose et/ou apnée lors de l'administration	Nationale	Médicament non soumis à prescription	National	- Enquête observationnelle d'utilisation (N)	- Développement de nouvelles formes galéniques (N) - Fiche conseil sur l'administration du médicament (N) - Courrier et bloc de fiches conseil pour les prescripteurs (N) - Courrier à l'intention des pharmaciens et message d'alerte sur les logiciels de dispensation (N)
VALDOXAN	Agomélatine	Antidépresseurs	- Élévation des enzymes hépatiques - Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs puissants du CYP1A2 - Réactions cutanées (potentiel)	Européenne centralisée	Liste I	Européen (non décrit par l'ANSM) et national	- Etude de cohorte de sécurité d'emploi (N) - Etude sur population âgée (N)	- Guide d'information destiné aux professionnels de santé (N)

			<ul style="list-style-type: none"> - Comportement/ idées suicidaire(s) (potentiel) - Chez le sujet âgé (données insuffisantes) - Chez l'insuffisant rénal (données insuffisantes) 					
VOLIBRIS 5mg, comprimé pelliculé - VOLIBRIS 10mg, comprimé pelliculé	Ambrisentan	Pneumologie	<ul style="list-style-type: none"> - Tératogénicité - Diminution du taux d'hémoglobine - Toxicité hépatique 	Européenne centralisée	<p>Liste I</p> <p>Surveillance particulière pendant le traitement</p> <p>Prescription hospitalière</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes et services de cardiologie, de médecine interne et de pneumologie</p>	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Etude observationnelle sur la sécurité d'emploi et l'utilisation réelle (UE) - Etude clinique de la sécurité d'emploi (UE) - Etude clinique d'une combinaison en première ligne (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Restriction de la prescription (UE) - Programme de formation des futurs prescripteurs et des pharmaciens (UE) - Système de distribution contrôlée (UE) - Guide destiné aux professionnels de santé (UE°) - Guide et carte aide-mémoire destinée aux patients (UE)
XARELTO 10 mg comprimé pelliculé - XARELTO 15 mg comprimé pelliculé - XARELTO 20 mg	Rivaroxaban	Antithrombotiques	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies - Toxicité hépatique 	Européenne centralisée	Liste I	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes de cohorte internationales non-interventionnelles sur la sécurité d'emploi (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Guide de prescription (UE) - Carte de surveillance à remettre au patient (UE)

comprimé pelliculé							<ul style="list-style-type: none"> - Etude de surveillance des prescriptions (UE) - Etudes d'utilisation (UE) - Enquêtes d'évaluation des mesures de minimisation des risques auprès des patients et prescripteurs (UE) 	
XYREM	Oxybate de sodium	Narcolepsie	<ul style="list-style-type: none"> - Surdosage - Syndrome de sevrage - Usage détourné 	Européenne centralisée	<p>Stupéfiants</p> <p>Prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes</p> <p>Prescription limitée à 4 semaines</p> <p>Prescription réservée aux médecins exerçant dans les centres du sommeil et aux spécialistes et</p>	Européen et national	<ul style="list-style-type: none"> - Etude observationnelle de sécurité d'emploi (UE) - Etude clinique en ouvert de sécurité d'emploi (UE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Encadrement des conditions de prescription et délivrance (N) - Mise en place d'un coordinateur du circuit de prescription, délivrance et suivi (N) - Brochure sur la pathologie et le traitement à destination des patients (N) - Carnet de suivi patient (N) - Brochure patient sur la pathologie (N)

					services de neurologie			- Document patient de question/ réponse sur le médicament (N) - Carte d'identification du patient (N)
ZYPADHERA	Olanzapine (pamoate monohydraté)	Antipsychotiques	- Syndrome post-injection - Troubles métaboliques - Erreur médicamenteuse (potentiel)	Européenne centralisée	Liste I Réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes et services de psychiatrie	Européen	- Etude observationnelle prospective (survenue et description du syndrome post-injection, identification de facteurs de risques potentiels) (UE)	-Diaporama d'information des professionnels de santé (UE) - Carnet patient pour le suivi des injections (UE)

2.3.1. A 2- Analyse des résultats

Figure 5 : Tableau récapitulatif du nombre de substance en fonction de la nature de leur PGR

PGR purement européen	PGR européen et national	PGR purement national	Total des PGR
22	16	5	43

L'analyse porte sur quarante-trois PGR rendus publics sur le site de l'ANSM entre janvier et novembre 2014. La grande majorité des PGR présentés, trente-huit PGR soit 88%, sont des PGR dits européens. Cependant, seize PGR, soit près de 37% des PGR présentés sont des plans européens auxquels a été ajouté un plan national à la demande de l'ANSM lorsque celle-ci a estimé que certaines particularités françaises nécessitent d'être prises en compte de manière indépendante dans la gestion des risques ou bien que l'exigence de gestion des risques européenne est insuffisante pour le produit en question. L'ANSM a donc adjoint un PGR national à environ 42% des PGR européens approuvés. A noter que les documents d'informations prévus dans le cadre d'un PGR purement européen et destinés à être utilisés en France sont préalablement validés par l'ANSM. Enfin, seuls cinq produits, soit environ 12% des PGR présentés, ne présentent qu'un PGR national, en raison de leur AMM nationale ³⁰.

Sur les quarante-trois PGR présentées, trente-trois plans (77%) concernent des substances sur la Liste I, sept (16%) concernent des substances classées parmi les stupéfiants et trois (7%) portent sur des substances disponibles sans ordonnance. Notons que d'après les données disponibles sur le site de l'ANSM, aucun médicament n'est inscrit sur la liste II.

Il est toutefois important de souligner que ces données chiffrées se basent sur les PGR rendus publics par l'ANSM. Or, un PGR s'appliquant en France (qu'il soit européen ou national) n'est pas systématiquement publié sur la liste des « Médicaments faisant l'objet d'un PGR » de l'ANSM. De plus les données sur les PGR ne semble par pour le moment régulièrement mis à jour : la dernière mise à jour de la liste citée précédemment date du 25 novembre 2014 ; la liste des « Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance » a, quant à elle, été

mise à jour le 29 janvier 2014. Ainsi, les données disponibles sur le site de l'ANSM n'offrent qu'une vision partielle et non mise à jour de l'état des PGR en France. Cela laisse envisager que les données fournies puissent ne pas être représentatives en terme de proportions. Il peut donc exister un biais dans la répartition par type de PGR (européens/ nationaux) et des listes de médicaments (Prescription Médicale Facultative, Liste I, Stupéfiants) des PGR rendus publiques par l'ANSM par rapport au nombre de PGR ayant réellement court en France.

De plus, la classification du produit dans une des catégories de médicaments soumis à prescription restreinte selon l'article R5121-77 du CSP, soit :

- médicament réservé à l'usage hospitalier,
- médicament à prescription hospitalière,
- médicament à prescription initiale hospitalière,
- médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes,
- médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement,

prévue dans l'AMM du médicament est quelquefois présentée comme s'intégrant dans les mesures du PGR. ;

L'étude des PGR rendus publics par l'ANSM montre la diversité des plans de gestion des risques adoptés, tant au niveau des études menées que des mesures mises en place. L'outil PGR s'adapte ainsi aux situations particulières de chaque substance active.

a- Diversité des études du PGR

Sur le plan des études à mener, celles-ci sont non interventionnelles (on en retrouve dans trente-deux PGR soit 74%) ou interventionnelles (dans quinze PGR soit 35%). Les études non interventionnelles peuvent prendre des formes variées : études pharmacologiques, études pharmacocinétiques, études explorant le lien entre le médicament et un effet indésirables. Des extensions d'essais cliniques (dans neuf PGR soit 21%) peuvent être mises en place pour compléter les connaissances d'un médicament sur une population particulière ou pour affiner les résultats déjà obtenus. Des registres de patients sont également fréquemment utilisés (dans vingt PGR soit 47%) afin de surveiller une donnée liée au produit (registre de patients, registre de grossesse...).

Compte tenu de la nature internationale des autorisations de mise sur le marché des médicaments concernés par les PGR listés par l'ANSM, les études menées présentent elles aussi un caractère international. Les PGR européens comprennent ainsi des études sur plusieurs pays de l'UE. Il est possible d'interpréter ces situations comme étant le reflet de la vocation intrinsèquement internationale du médicament. Enfin, dans certains cas, la dimension internationale amène le PGR européen à intégrer en son sein des études menées sur des bases de données de remboursement américaines ou encore sur des registres de patients aux USA, cette internationalisation se retrouve dans sept PGR soit 16% des PGR présentés.

Outre les études évoquées précédemment, le type d'étude représentative des buts du PGR reste l'étude d'utilisation qui est présente dans trente PGR soit 70%. En effet, selon le design qui leur est donné, ces études s'attachent à explorer différentes caractéristiques liées au médicament dans son environnement et de préciser l'importance des risques. Ces études permettent ainsi d'explorer le mésusage, les habitudes de prescription, la population réelle utilisant le médicament ou encore la survenue d'effets indésirables, voire la survenue d'un risque.

b- Diversité des outils

La grande majorité (trente-sept PGR soit 86%) des PGR impliquant des mesures de minimisation des risques comprennent un plan d'information, ou d'éducation, des professionnels de santé et/ou des patients. Ce plan prend couramment la forme de fiche ou de guide à destination de l'un ou l'autre public. Des cartes ou carnets de suivi à l'intention des patients sont également couramment employées (dans dix-sept PGR soit 40%). D'autres supports d'information sont aussi employés tels des posters informatifs présentés lors de congrès ou même des vidéos éducatives.

Quelquefois, les mesures intègrent un système de contrôle du circuit du médicament ; c'est le cas pour huit PGR soit 19%). Ainsi, un système de livraison contrôlé a été mis en œuvre pour le Revlimid® : le traitement ne peut être livré à la pharmacie hospitalière que si cette pharmacie et le médecin prescripteur ont bien reçu un kit d'information au préalable. A noter que le développement d'une nouvelle forme galénique du produit peut être demandé par une l'agence afin de limiter un risque d'absorption par la population pédiatrique ; cela concerne trois des PGR

présentés soit 7%. Enfin, les programmes de prévention des grossesses sont aussi mis en place dans trois PGR soit 7%.

2.3.1. B- Le PGR, un outil encore perfectible

L'efficacité des mesures de minimisation des risques d'un PGR est censée être mesurée afin, le cas échéant, de les corriger ou de les compléter. Cependant aucun système de mesure de l'efficacité des mesures n'est encore officiellement établi. La question des indicateurs de mesure pose d'ailleurs problème. En effet, comment estimer l'efficacité d'une mesure visant à empêcher la survenue d'un risque qui reste potentiel²⁴ ?

La diversité de la mise en œuvre des PGR laisse entrevoir un certain potentiel pour le PGR qui est un outil encore récent. Le chapitre suivant se propose de discuter ce potentiel.

2.3. Chapitre 2. Potentiel des PGR

2.3.2. A- Le PGR, une condition pour un retour sur le marché : le cas de Diane[®] 35

Le médicament Diane[®] 35 (acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg), ainsi que ses génériques furent suspendus du marché français en janvier 2013 puis retirés en mai 2013, car ils étaient majoritairement utilisés pour un usage détourné de l'indication reconnue dans l'AMM. En effet, l'indication de Diane[®] 35, autorisé en 1987, est à l'origine le traitement de l'acné pouvant être associé à de l'hirsutisme ; or, le produit était largement utilisé comme contraceptif. Outre l'usage hors AMM, l'utilisation de Diane[®] 35 s'est avérée dangereuse : 125 cas de thromboses veineuses dont quatre mortelles ont été estimés imputables à Diane[®] 35 sur les 25 années de sa commercialisation.

Sur ordre de la Commission européenne, le médicament a été remis sur le marché en janvier 2014 mais cette fois ci, Diane[®] 35 et ses génériques doivent être munis d'un PGR prenant en compte le risque de thrombo-embolie. En vue de minimiser les risques, une lettre d'information à l'intention des médecins (dont les dermatologues et les gynécologues) et des pharmaciens, rappelant les contre-indications du médicament, a été diffusée. Une restriction de la prescription est également ajoutée, plaçant le médicament en deuxième ligne thérapeutique^{31 32}.

Le PGR qui peut être, de prime abord, considéré par l'industriel comme un risque supplémentaire de perte d'autorisation pour ses produits, s'avère ainsi constituer un argument de remise sur le marché pour des médicaments anciens sur lesquels des problèmes de sécurité ont été décelés.

2.3.2. B- Le PGR comme un outil de communication.

En France, la communication d'un laboratoire pharmaceutique auprès du grand public est essentiellement indirecte étant donné que la publicité sur les médicaments est strictement réglementée et interdite pour les produits soumis à prescription et les produits remboursables (sauf exception –vaccins et substituts nicotiniques). Cette communication indirecte est principalement le fait de grandes campagnes de sensibilisation. Le PGR quant à lui, est un nouvel outil de communication avec le public. Une communication adroitement menée sur les PGR en place peut être l'occasion pour le laboratoire d'améliorer son image sur le thème de la sécurité de ses produits, de sa transparence et de son intégrité.

Cependant, force est de constater que les laboratoires pharmaceutiques exploitent encore peu leurs PGR à des fins de communication. Bien que le LEEM évoque l'ensemble des PGR et leur place dans le système de PV des laboratoires pharmaceutiques, rare est la communication –voire inexistante- venant d'un titulaire d'AMM sur les résultats d'un Plan de Gestion des risques. A tel point que la publication dans les médias nationaux le 19 janvier 2011 d'une liste de 59 médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée à été interprétée comme une liste de médicaments dangereux. Le LEEM a réagi en publiant une page sur son site dans le but d'expliquer le principe des PGR suite à cet emballement médiatique et de corriger la confusion. Il est compréhensible que certaines données contenues dans les PGR soient sensibles pour les laboratoires pharmaceutiques et que la préservation du secret industriel ne permette pas la publication complète d'un PGR. Cependant la mise à disposition des grandes lignes des PGR suffirait à des opérations de communication¹¹.

De la même façon, les PGR sont assez peu mis en avant par les institutions. Ainsi, lors de l'affaire du Médiateur[®] qui a conduit, entre autres, à une forte critique et une refonte du système de PV, les rapports et analyses diverses n'évoquaient pour la plupart que succinctement les PGR, voire les passaient sous silence. Il est vrai que

le Mediator[®], spécialité ancienne, ne possédait pas de PGR. Cependant les différentes analyses réclamant une PV moins passive omettaient de prendre en compte la pro-activité des PGR⁴.

A ce jour, la plupart des PGR ne sont pas rendus publiques, que cela soit en France ou dans l'Union européenne. Ainsi la liste des PGR des « Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) » n'a pas été mise à jour depuis 25 novembre 2014. Les «Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance» faisant l'objet d'un PGR ne sont pas mentionnés dans cette liste. De surcroît, la liste des « 77 médicaments + 12 classes thérapeutiques faisant l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance en France » publié par l'Afssaps (ancienne ANSM) en janvier 2011 fait état de certains médicaments faisant l'objet d'un PGR (européen et/ ou national) encore sur le marché actuellement mais n'apparaissant pas dans la liste des « Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques ». ³³ Compte tenu de la nature des PGR actuellement présentés sur son site (pas de médicaments sur liste II), il est envisageable que la publication des PGR par l'ANSM soit influencée par la sensibilité de l'opinion publique sur certains produits ou classes de médicaments. Le nombre total de PGR actuellement en vigueur en France n'est pas communiqué par l'ANSM.

Dans une démarche de transparence, l'EMA a commencé depuis mars 2014 à publier sur son site internet des résumés de PGR. A l'heure actuelle, cette démarche ne concerne que les médicaments ayant obtenu une AMM par procédure centralisée³⁴.

Enfin, depuis la loi Bertrand du 29 décembre 2011, l'heure est à la transparence. Communiquer sur les PGR, par exemple sur les résultats d'une enquête de pharmaco-épidémiologie et les actions menées à leur suite, pourrait permettre à un laboratoire de se donner auprès du public une image d'une entreprise transparente, active et soucieuse de la sécurité de ses produits.

2.3.2. D- Le PGR et l'accès au statut de prescription médicale facultative

L'évolution du profil de sécurité d'un médicament peut être à l'origine de l'évolution de son statut. Dans le cas du passage du statut de prescription médicale obligatoire à celui de prescription médicale facultative, l'accès au médicament devient beaucoup moins contrôlé puisque le filtre de la prescription ne s'applique plus systématiquement. En l'espèce, les risques liés au médicament sont susceptibles d'être augmentés. La mise en place d'un PGR peut donc permettre de contrôler l'évolution des risques. On pourra alors envisager des mesures telles qu'une information accrue à l'attention des pharmaciens qui délivreront le médicament³⁵.

Ainsi lors de la séance du 9 juillet 2015, le groupe de travail «Groupe de travail médicaments de prescription médicale facultative » de l'ANSM a récemment refusé la demande du laboratoire Merck de passage au statut de prescription médicale facultative du PAMEZOL® 20 mg, gélules gastro-résistantes (Esomeprasole). Le PAMEZOL® est actuellement indiqué dans le traitement des reflux gastro-œsophagien, le traitement des ulcères en cas d'infection par *Helicobacter Piloni* en association avec un traitement antibiotique, pour permettre la poursuite d'un traitement AINS et dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. Afin d'obtenir le statut de prescription médicale facultative, le laboratoire proposait de s'aligner sur les textes approuvés pour NEXIUM control® (à prescription médicale facultative) qui réduirait les indications thérapeutiques au « traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien ». Pour obtenir le changement de statut, le laboratoire Merck devrait fournir un rapport d'expert complet justifiant la demande et de proposer un plan de minimisation des risques³⁵.

Avec l'émergence des PGR, les laboratoires pourraient, non plus prouver que le médicament reste sûr pour les patients lorsqu'il n'est plus soumis à la prescription médicale, mais au contraire proposer une démarche pour conserver ou améliorer le profil de sécurité du médicament. De conditions imposées par l'ANSM pour l'accès à la prescription médicale facultative, le PGR pourrait devenir un argument supplémentaire à disposition des laboratoires.

Nous allons maintenant passer en revue l'exemple des trois médicaments non soumis à prescription faisant l'objet d'un PGR et apparaissant dans la liste des « Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques ».

- 1) Tout d'abord les UVESTEROL D[®] et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.[®] qui proposent une supplémentation vitaminique du nouveau-né et du nourrisson. Les motifs de surveillance sont des risques de malaises, cyanoses et apnée survenant à l'administration. Ces médicaments disposent d'une AMM obtenue par procédure nationale. L'information relative au produit a été modifiée dans le cadre du PGR. Le plan de minimisation du risque comporte une communication à destination, non seulement des professionnels de santé (prescripteurs éventuels et pharmacien), mais aussi des parents amenés à administrer le médicament à leur enfant. Une nouvelle formulation galénique a aussi été développée dans le cadre du PGR, permettant de réduire le volume à administrer. Pour ce qui est des études, une enquête observationnelle a été mise en place pour évaluer l'utilisation réelle des médicaments et l'efficacité des mesures citées précédemment. La deuxième vague de cette étude portant sur la nouvelle formulation a été reconduite en 2015.

- 2) Le PERFALGAN et ses génériques, composé d'une solution de Paracétamol pour perfusion sont eux aussi disponibles sans ordonnance et font l'objet d'un PGR européen et d'une PGR national. Le risque principal est le risque de surdosage non intentionnel chez le nouveau-né et l'adulte de faible poids, suite à une confusion entre les unités « ml » et « mg ». Les mesures européennes consistent en une revue mensuelle des cas de surdosage dans les populations à risque et en un programme d'information à destination des professionnels de santé. Dans ce cadre, l'ANSM a validé un poster décrivant le risque d'erreur médicamenteuse et une table de correspondance ainsi qu'une réglette permettant d'obtenir les correspondances dose prescrite/poids du patient/volume à administrer. Au niveau national, le PGR a entraîné une modification de l'étiquetage pour plus de lisibilité. Enfin, dans le cadre de son PGR, une présentation pédiatrique a été développée pour l'enfant de moins de 10 kg.

- 3) Le médicament ALLI[®] dont la substance active est l'Orlistat dispose d'une AMM obtenue par procédure centralisée européenne. Il est indiqué dans la perte de poids chez l'adulte en surpoids (indice de masse corporelle, IMC ≥ 28 kg/m²) en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses. Les principaux risques étant le mésusage et le risque hépatique, le médicament fait l'objet d'un PGR européen et national. Au niveau européen, deux études d'utilisation sont lancées et une carte d'aide à la délivrance pour les pharmaciens est mise en place. Au niveau national, c'est un programme d'information des pharmaciens (avec une fiche d'aide à la dispensation) qui est mis en œuvre, ainsi qu'une lettre d'information du laboratoire, validé par l'ANSM, aux pharmaciens et généralistes. Le rapport bénéfices/risques a été jugé favorable par l'EMA après réévaluation en 2012, sous réserve de modification de l'information relative au produit (étui et notice). Cependant, le médicament a été retiré du marché en France, en 2012, suite à l'affaire de MEDIATOR[®].

Pour conclure, l'accent est mis sur les mesures qui concernent le pharmacien qui effectue souvent le seul contrôle avant l'accès au médicament par le patient. Dans deux cas, des modifications de galénique ont été effectuées. De plus, l'information destinée au patient a été modifiée et affinée dans les trois cas. La mise en avant du pharmacien d'officine conduit à s'interroger sur sa place au sein des PGR ainsi que sur les opportunités qu'ils peuvent constituer pour lui.

2.3.2. E- Le pharmacien d'officine, un acteur vigilant des PGR

Le pharmacien d'officine est par définition au contact du patient. Son acte de délivrance du médicament n'est pas seulement la vente d'un médicament mais consiste principalement à vérifier que la prescription est conforme (licéité de l'ordonnance) et adaptée au patient par rapport à :

- la ou les substances prescrites,
- la posologie prescrite,
- l'âge, le sexe ou encore le poids du patient,
- les facteurs de risques chez le patient,
- le mode de vie du patient et sa compréhension du traitement,
- les interactions médicamenteuses,
- l'existence de prescriptions concomitantes,
- la comorbidité.

La délivrance doit être accompagnée du conseil pharmaceutique adressé au patient. Ce conseil permet d'assurer le bon usage du médicament par le patient. La discussion établie par le conseil officinal permet aussi de repérer quand le médicament délivré constitue un risque pour le patient ou son entourage. Le pharmacien d'officine est à l'interface entre le patient et son traitement, son rôle est donc essentiel pour assurer la sécurité et l'efficacité du médicament.

De plus, les patients sont sensibilisés aux questions de sécurité et d'efficacité des produits de santé. Dans un contexte où un médicament récent ne possède pas le même historique de pharmacovigilance qu'un médicament plus ancien, la présence du PGR peut permettre au pharmacien d'officine d'améliorer son conseil auprès du patient et l'aider à répondre à ses questions. Cependant la majorité des plans de gestion des risques ne sont actuellement pas rendus publics.

Le pharmacien d'officine est aussi un élément clef dans le circuit du médicament. Il est donc intéressant de l'intégrer dans les mesures du PGR. Il est fréquemment le destinataire des lettres d'information rappelant le profil de sécurité du médicament et les mesures dont il fait l'objet. De manière beaucoup plus active, il peut aussi devenir acteur d'une mesure de minimisation des risques : restreindre la délivrance du

médicament si le patient ne répond pas à un ensemble de critères de sécurité, effectuer un suivi du patient. Lorsque le médicament est disponible sans prescription médicale, le pharmacien devient un élément incontournable du PGR car il est l'unique contrôle de la dispensation avant que le patient n'accède au médicament.

Enfin, le patient, les membres de sa famille ou de son entourage viennent régulièrement à l'officine pour renouveler un traitement, se procurer un médicament à prescription médicale facultative ou encore pour un autre achat, si bien que le patient peut être au contact du pharmacien alors qu'il ne se sent pas malade. Cette proximité fait du pharmacien une source de déclaration d'effets indésirables particulièrement efficace dans le cadre de la pharmacovigilance renforcée. Un risque se réalisant peut être détecté de la même manière. Il est donc essentiel de faire du pharmacien d'officine un acteur vigilant des PGR, en l'informant efficacement, afin d'améliorer l'efficacité des plans.

La conception des PGR et leur place en Europe venant d'être étudiées, il est temps de s'intéresser à la manière dont la gestion des risques liée aux médicaments est abordée aux Etats-Unis d'Amérique pour ensuite procéder à une comparaison des deux systèmes.

Partie 3 : Evolution du concept de minimisation des risques aux USA

Aux Etats-Unis d'Amérique, le concept de gestion des risques a évolué depuis 2002 avec plusieurs lois. Là où en Europe le concept de «Risk Management Plan» était affiné, en passant notamment par la modularisation, l'agence américaine *Food And Drug Administration* (FDA) a proposé deux systèmes de gestion des risques : d'abord les «Risk Minimization Action Plan» puis les «Risk Evaluation and Mitigation Strategy». Cette partie développera l'évolution du concept de gestion des risques à travers ces deux systèmes.

3. Section 1. Les «Risk Minimization Action Plan» aux USA

Aux USA, le concept de gestion des risques s'est développé avec plusieurs systèmes. Le premier système est celui des «Risk Minimization Action Plan», plus récemment remplacé par les «Risk Evaluation and Mitigation Strategy», encore en évolution. L'évolution du concept de minimisation des risques sera analysé en détail, tout d'abord le «Risk Minimization Action Plan», puis en présentant les aspects propres au «Risk Evaluation and Mitigation Strategy», système basé sur l'expérience du «Risk Evaluation and Mitigation Strategy».

3.1. Chapitre 1. Place du «Risk Minimization Action Plan» dans le système de pharmacovigilance américain

D'après la FDA, l'évaluation des risques pré-marketing, la minimisation des risques et la pharmacovigilance forment les trois éléments de la gestion du « Risk Management »^{36 37}.

Le « Risk Management » suit un procédé itératif dont l'objectif est la minimisation des risques et la maximisation des bénéfices. Il contient :

- L'évaluation du rapport bénéfices/risques
- Le développement et l'implantation d'outils pour minimiser les risques tout en conservant les bénéfices
- L'évaluation de l'efficacité des outils et la réévaluation du rapport bénéfices/risques
- Les ajustements aux outils de minimisation des risques^{36 37}.

Dans le cadre de l'adoption du « Prescription Drug User Fee Act » le 12 juin 2002, trois guidelines ont été publiés, reprenant les trois fondements du « Risk Management ». C'est ainsi qu'a été mise au point la « Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans », mise à la disposition des industriels par la FDA en 2005^{36 37}.

La FDA considère que pour la majorité des produits, l'évaluation des risques et leur minimisation sont effectués en routine par l'industrie. La «Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans» rappelle que les «Risk Minimization Action Plan» sont destinés à des risques inhabituels ou particulièrement élevés pour lesquels les actions routinières de minimisation des risques n'est pas suffisante^{36 37}.

Le besoin d'un «Risk Minimization Action Plan» peut être formulé en différentes occasions. Un risque inhabituel peut être identifié au cours des études cliniques et non cliniques précédant l'approbation. Le besoin d'un «Risk Minimization Action Plan» doit être discuté dans le cas où un générique est mis sur le marché alors que le princeps auquel il se réfère fait l'objet d'un «Risk Minimization Action Plan». De même, un risque inhabituel identifié chez un produit de même classe pharmacologique peut révéler la nécessité d'un «Risk Minimization Action Plan» Enfin, les activités de pharmacovigilance qui font suite à la mise sur le marché du médicament peuvent mettre un nouveau risque en évidence^{36 37}.

La FDA laisse entendre que le «Risk Minimization Action Plan» pourrait être considéré comme une version plus ciblée d'un «Safety Action Plan» tel que défini dans l'ICH E2E³⁶.

3.1. Chapitre 2. Conception des «Risk Minimization Action Plan» (design issue)

Alors qu'un «Risk Minimization Action Plan» est envisagé par un laboratoire pharmaceutique pour un médicament, l'expérience de la FDA en la matière peut être sollicitée. Cet échange a pour but d'améliorer le «Risk Minimization Action Plan» en cours de conception, d'évaluer celui-ci et de faciliter par la suite son approbation. La discussion peut donc être entamée avec la FDA sur l'analyse des bénéfices et des risques du produit, sur les buts, objectifs et outils qui constitueront le «Risk Minimization Action Plan» et enfin sur la conception du plan d'évaluation.

La question d'un «Risk Minimization Action Plan» peut être présentée à l'agence lors des rencontres programmées en fin de phase 2. Par ailleurs des réunions spécifiques peuvent être demandées. Le laboratoire peut s'adresser à la division d'examen des produits (« product's review division»). Cette division sert d'interface avec la FDA dans la discussion avec le laboratoire. La division de la revue des produits de la FDA peut solliciter l'expertise d'autres éléments de l'agence quand les questions concernent leurs domaines de prédilection. Peuvent ainsi être sollicités : le CDER's Office of Drug Safety (ODS) (bureau de la sécurité du médicament), le CBER's Office of Biostatistics and Epidemiology (OBE) (bureau de biostatistique et d'épidémiologie) et le CDER's Office of Generic Drugs (OGD) (bureau des génériques). Les relations et responsabilités des différents organes de la FDA dans le cadre de ces discussions sont développées dans des procédures opératoires standardisées appelées Manuels des politiques et procédures (MaPPs) développés par le Center for Drug Evaluation and Research (CDER). La guideline «Development and Use of Risk Minimization Action Plans » prévoit aussi un MaPPs équivalent développé par le Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) ³⁶.

3.1. Chapitre 3. Soumission du «Risk Minimization Action Plan»

Selon l'étape de la vie du médicament où le «Risk Minimization Action Plan» est conçu, celui-ci peut être soumis de différentes manières :

- Au cours des études de phase 1 à 3, le «Risk Minimization Action Plan» peut être soumis dans le cadre la demande de nouveau médicament expérimental, « Investigational New Drug Application » (IND). Ce moyen de soumettre est proposé pour permettre au laboratoire d'entériner sa démarche de gestion des risques dans les premières phases du développement.
- Si le «Risk Minimization Action Plan» est déposé avant l'autorisation de mise sur le marché, celui-ci devra être inclus dans la demande de nouveau médicament, « New Drug Application » (NDA), ou la demande de licence d'un médicament biologique, « Biologics License Application » (BLA)-.
- Enfin quand le «Risk Minimization Action Plan» est attaché à un risque décelé après commercialisation du médicament, le «Risk Minimization Action Plan» peut être déposé comme un supplément à la «New Drug Application» ou « Biologic License Application» du produit³⁶.

Pour être mis en application, le «Risk Minimization Action Plan» doit être approuvé par la FDA. Le «Risk Minimization Action Plan» soumis doit s'articuler autour de quatre sections :

- Le contexte du «Risk Minimization Action Plan» : cette section explique les raisons pour lesquelles le «Risk Minimization Action Plan» est établi. Cette explication passe par la présentation des risques à minimiser et des bénéfices à préserver. Les risques et les bénéfices sont ainsi comparés afin d'établir la nécessité du «Risk Minimization Action Plan» en plus des actions de minimisation des risques de routine. Cette section contient également une éventuelle discussion des actions antérieures menées pour minimiser le risque lié au médicament. Ces actions peuvent aussi bien avoir été menées aux USA qu'à l'étranger, par des laboratoires ou des autorités de santé³⁶.

- Les buts et objectifs : cette section présente les buts du «Risk Minimization Action Plan» ainsi que les objectifs associés. Ils sont présentés de façon à montrer comment le ou les risques seront minimisés par leurs effets individuels ou conjoints³⁶.
- La stratégie et les outils : cette section décrit la stratégie d'ensemble appliquée ainsi que les différents outils de minimisation des risques introduits. Chaque outil est accompagné d'un argumentaire expliquant son choix. Cet argumentaire regroupe ainsi les preuves disponibles de son efficacité et les résultats pré-tests menés le cas échéant. Les éventuelles sollicitations de patients ou de professionnels de santé pour la conception de l'outil ainsi que leurs retours sont aussi réunis dans cette section. La manière dont l'outil s'intègre dans la stratégie de minimisation des risques est ensuite décrite. Enfin la description de la stratégie passe par le rythme d'application des outils ; certains outils étant appliqués en premier, d'autres doivent être exécutés à certaines étapes prédéfinies (premiers effets d'un outil, franchissement d'un seuil de survenue du risque...) ³⁶.
- Le plan d'évaluation qui présente à la fois la fréquence auquel seront évalués le plan et les outils d'évaluation utilisés.

3.1. Chapitre 4. Développement d'un «Risk Minimization Action Plan» :

Les risques inhabituels justifiant la mise en place d'un «Risk Minimization Action Plan» vont être mis en évidence pendant les processus d'évaluation des risques pré et post-marketing. D'après la guideline « Development and Use of Risk Minimization Action Plans », les informations à prendre en compte dans l'identification d'un risque nécessitant un «Risk Minimization Action Plan» doivent provenir des données cliniques, des études post marketing et prendre en compte la population et l'usage prévu pour le médicament. L'analyse des risques est menée par le titulaire d'AMM et c'est à lui que revient de proposer un «Risk Minimization Action Plan» lorsqu'il le juge nécessaire. Cependant, la FDA peut proposer un «Risk Minimization Action Plan» au titulaire d'AMM en se basant sur sa propre analyse des données^{36 37}.

L'analyse des risques peut s'appuyer sur la prise en compte :

- Du type et de la fréquence de survenue des risques et des bénéfices
 - Des populations les plus à risques et *a contrario* de celles qui pourront tirer un plus grand bénéfice du médicament.
 - De l'existence d'alternative et de leur propre rapport bénéfices/risques
 - De la réversibilité des effets indésirables observés
 - De la possibilité d'empêcher la survenue des effets indésirables grâce à certaines actions
- Et enfin de l'existence de facteurs pouvant favoriser l'expression du bénéfice du médicament ³⁶.

La discussion sur la nécessité d'un «Risk Minimization Action Plan» peut être rendue publique via le « FDA comittee advisory process ». Cela est conseillé afin d'enrichir la discussion sur la nécessité d'un «Risk Minimization Action Plan», les buts et objectifs potentiels, les modalités de révision et de fin d'un «Risk Minimization Action Plan». Ainsi, des mesures optimisées par les acteurs du plan pourront être proposée à la suite de leur intervention au cours de la discussion publique³⁶.

3.1.4. A- But et objectifs

Un «Risk Minimization Action Plan» est une stratégie de sécurité organisée de manière à minimiser un ou des risques inhabituels. La stratégie du «Risk Minimization Action Plan» est hiérarchisée en plusieurs niveaux : le but, l'objectif et l'outil. Le ou les buts d'un «Risk Minimization Action Plan» sont des idées directrices vers lesquelles doivent tendre les efforts afin de limiter le ou les quelques risques identifiés sur le médicament et ainsi améliorer le profil de sécurité. Les buts peuvent prendre des formulations telles que « telle population ne doit pas consommer le médicament » ou « tel médicament ne devrait pas être associé à tel autre ». Ces buts n'ont pas vocation à être complètement atteints. Il serait quasiment impossible de contrôler la manière dont un médicament est consommé par les patients. Néanmoins, les buts permettent de définir une direction aux actions entreprises au sein du «Risk Minimization Action Plan»^{36 37}.

Chaque but est un « idéal » qui est transcrit en des objectifs précis et chiffrés atteignables. Plusieurs objectifs peuvent découler d'un même but. Selon les cas, il est possible de concevoir les objectifs comme des étapes dans la réalisation du but.

Par exemple l'objectif « informer les patientes enceintes ou susceptibles de l'être de ne pas prendre le médicament A » est une étape vers le but « les femmes enceintes ne doivent pas être exposées au médicament A ». Ce but étant déterminé à partir du risque « utilisé pendant la grossesse, le médicament A présente un très fort risque de fausses couches »^{36 37}.

Les outils sont des actions concrètes appliquées afin d'atteindre les objectifs puis les buts fixés dans le «Risk Minimization Action Plan» afin d'éviter l'émergence du ou des risques inhabituels. Pour reprendre l'exemple précédent, *une information destinée aux patientes leur rappelant les risques liés à la prise du médicament A au cours de la grossesse* pourrait être un outil adapté pour atteindre l'objectif « informer les patientes enceintes ou susceptibles de l'être de ne pas prendre médicament A » et le but « les femmes enceintes ne doivent pas être exposées au médicament A ». Selon l'importance du risque un outil supplémentaire pourrait être adjoint pour atteindre l'objectif, par exemple : *un test de grossesse proposé systématiquement aux femmes en âge de procréer avant de prendre le médicament A*^{36 37}.

3.1.4. B- Outils et stratégie

La FDA incite à s'inspirer des précédents «Risk Minimization Action Plan» pour établir ses outils afin de conserver une certaine cohérence avec des mesures ayant fait leurs preuves. Une base de données sur internet recensant les outils de minimisation des risques devrait être conçue à l'avenir. Elle propose également de concevoir des outils à partir d'exemples issus des initiatives pour la qualité des soins, l'information publique ou encore le marketing. Lorsque cela est possible (mesures compatibles, risque identifié sans notion d'urgence), un outil peut être sélectionné en estimant son efficacité par des modélisations par ordinateur ou bien en faisant passer une période de test sur une population plus réduite ; cela est particulièrement indiqué lorsque le rapport bénéfices/risques est faible, quand un outil a été utilisé maladroitement ou mal conçu avec des conséquences désastreuses en terme de santé publique. Les échanges précoces avec la FDA à la conception d'un «Risk Minimization Action Plan» sont d'ailleurs encouragés afin de permettre ces périodes

de test. Enfin, les outils de la catégorie « Education and Outreach » (développée plus loin) bénéficient de « bonnes pratiques » aidant à leur conception^{36 37}.

Afin de sélectionner les outils du «Risk Minimization Action Plan», la FDA conseille de conserver à l'esprit certains principes.

- Les outils doivent être le moins contraignants possible pour l'accès du médicament au marché et si un outil moins contraignant est suffisant pour atteindre l'objectif, alors il n'est pas nécessaire d'en établir un plus lourd.

- Il est important d'identifier au préalable les acteurs qui pourront avoir un impact sur le risque. Les outils devront être développés de manière à être le moins contraignant pour les acteurs et à peser le moins possible sur les relations acteurs de santé-patients et entre acteurs de santé, ceci afin que les outils soient aisément acceptés et soient correctement appliqués pour un résultat optimal.

- Le «Risk Minimization Action Plan» doit être conçu pour être compatible avec l'environnement des patients : que ceux-ci soient urbains ou ruraux, hospitalisés ou non, ayant plus ou moins accès à certaines technologies³⁶.

3.1.4. C- Les outils de minimisation des risques des laboratoires pharmaceutiques

Certains outils sont proposés dans la guideline « Development and Use of Risk Minimization Action Plans ». Néanmoins, la FDA encourage dans cette même guideline, les titulaires d'AMM à développer des outils additionnels à ceux proposés³⁶.

Les outils utilisés sont répartis en trois catégories :

3.1.4. C 1- les outils d'éducation et de diffusion ciblées/ « targeted education and outreach »

Ces outils sont utilisés quand la minimisation des risques de routine est insuffisante ou dans des plans en association avec les deux autres catégories d'outils. Les outils d'éducation et de diffusion ciblés sont destinés à augmenter le niveau d'information de populations particulières à même de réduire le risque. Cela peut aussi bien concerner certaines catégories de patients que l'ensemble des patients utilisant le médicament, voire des acteurs de santé impliqués dans le circuit du médicament

(médecins généralistes ou spécialistes prescripteurs, pharmaciens, infirmier administrant le traitement)^{36 37}.

La guideline « Development and Use of Risk Minimization Action Plans » met l'accent sur le rôle clef des professionnels de santé dans le contrôle des risques. La publicité et l'information à l'intention des professionnels de santé peuvent constituer un outil efficace de minimisation des risques³⁶.

Au-delà de la lettre d'information aux professionnels de santé et des fascicules d'information destinés au patient également connus en Europe, la FDA propose notamment d'établir des programmes d'entraînement à l'intention des professionnels et des patients. Le contact direct entre laboratoire et patients est favorisé^{36 37}.

Certaines communications directes à l'intention des patients sont possibles grâce à la réglementation nord-américaine sur la publicité des médicaments. Par exemple, il est envisageable de produire un spot publicitaire pour un médicament soumis à prescription attirant l'attention sur son bon usage^{36 37}. En France, une telle pratique, bien que promouvant le bon usage du médicament, ne serait pas envisageable puisque cela reviendrait à faire la promotion d'un médicament à prescription obligatoire.

Ces outils s'attachent à décrire le ou les risques, la manière dont ils surviennent et, *fortiori*, la manière de les éviter. Les «Risk Minimization Action Plan» s'attachant aussi bien à la prévention des risques qu'à la réalisation des bénéfices liés au médicament, ces outils peuvent faire mention des conditions d'usage propres à favoriser ou à augmenter le bénéfice lié au médicament. Cette possibilité laissée aux titulaires d'AMM résulte de la réflexion selon laquelle un médicament utilisé dans des conditions procurant un bénéfice non optimal peut voir son risque augmenter au point de surpasser le bénéfice obtenu. Favoriser le bon usage permet donc de limiter les pratiques à même d'augmenter les risques. A titre d'exemple, on pourra rappeler qu'ingurgiter simultanément plusieurs boîtes de paracétamol 1000 mg (alors que le bon usage recommande de ne pas dépasser 4000 mg par jour) aura des effets désastreux sur le foie, avec des fortes douleurs abdominales, malgré les propriétés antalgiques du paracétamol^{36 37}.

Notons que ces outils d'information sont aussi utilisés en dehors d'un «Risk Minimization Action Plan». Les titulaires d'AMM sont d'ailleurs incités par la FDA à utiliser ces moyens d'information et de diffusion ciblés en simple complément de la minimisation des risques routinière, sans qu'un plan complet soit conçu pour autant³⁶.

3.1.4. C 2- Les systèmes de rappel/ « reminder systems »

Les outils classés dans les systèmes de rappel sont envisagés pour soutenir les outils d'éducation et de diffusion ciblés quand ceux-ci sont estimés, ou reconnus, insuffisants à minimiser le risque considéré. Ces outils sont donc conçus pour rappeler les informations diffusées, contrôler l'application de l'information diffusée ou encore établir une double validation de la prescription du médicament^{36 37}.

En guise d'illustration, on pourra lister les actions suivantes : limiter la prescription (en terme de doses ou de renouvellement d'ordonnance), proposer au patient un engagement écrit à lire les informations qui lui sont transmises, ajouter une partie dédiée à l'évaluation des professionnels de santé dans les programmes d'entraînement ou des systèmes de certification des capacités des professionnels de santé à manier le médicament, ou encore des éléments de conditionnement du médicament favorisant son bon usage³⁶.

3.1.4. C 3- Les « performance-linked access systems »

Les « performance-linked access systems », systèmes d'accès liés à la performance en français, sont des outils de contrôle de l'accès au médicament par le patient. Ces systèmes étant particulièrement lourds, la FDA conseille de les développer uniquement quand la situation l'exige. C'est le cas des médicaments difficiles à manier : le bénéfice doit être particulièrement important (ex : seul médicament disponible pour une maladie grave) et les risques encourus doivent également être particulièrement forts (risque de décès ou d'effets indésirables mettant en jeu une incapacité). De plus les mesures des catégories précédentes doivent être considérées comme insuffisantes^{36 37}.

Les « performance-linked access systems » peuvent contrôler l'accès au médicament à différents niveaux : en réservant la prescription à des spécialistes, en réservant la dispensation du médicament à certaines pharmacies certifiées ou bien

encore en n'autorisant la dispensation du médicament aux patients pouvant fournir des preuves ou une documentation attestant le bon usage du médicament. Cette liste de systèmes n'est pas exhaustive³⁶.

3.1.4. D- Les outils de minimisation des risques de la FDA

La FDA dispose quant à elle de certaines ressources à même de réduire les risques identifiés :

- Les réglementations issues de la Food and Drug Administration et du Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)

- Le rappel de lot, les alertes sur l'importation et les lettres « sans-titres » (untitled letter) et « d'avertissement » (warning letter). Ces lettres sont utilisées lorsque les dispositions du FDCA ne sont pas respectées par une personne ou une entreprise. Ces lettres laissent l'opportunité au contrevenant de prendre les actions correctives nécessaires à la mise en conformité avec la réglementation. Les « untitled letters » sont utilisées pour des infractions moins graves. Les « warning letters » peuvent, quant à elles, mener à des mesures concrètes si la transgression à la réglementation n'est pas rapidement corrigée.

- Les alertes de sécurité et les documents d'orientation et les recours légaux comme les saisies ou les injonctions^{36 38}.

3.1.4. E- Le plan d'évaluation du «Risk Minimization Action Plan»

L'évaluation des mesures de minimisation des risques fait partie intégrante du processus itératif de gestion des risques (« risk management »). Cette étape d'évaluation permet de contrôler que les ressources utilisées permettent d'atteindre les objectifs et les buts fixés dans la minimisation des risques. Ces périodes d'évaluation programmées de manière régulière sont planifiées dans un plan d'évaluation du «Risk Minimization Action Plan »^{36 37}.

Le «Risk Minimization Action Plan» propose une évaluation sur deux niveaux distincts :

- La logique des «Risk Minimization Action Plan» reposant sur des objectifs et des buts liés à des risques identifiés, l'efficacité des outils de minimisation

des risques peut être mesurée en vérifiant si lesdits objectifs sont remplis et les buts atteints. Cela permet d'identifier le plus rapidement possible les outils efficaces et ceux inefficaces. Une fois l'efficacité des outils déterminée, il est possible de les améliorer afin qu'ils puissent mieux remplir leurs objectifs. Si les outils sont considérés comme inutiles, les ressources dédiées pourront être redéployées en étant utilisées pour un autre outil mieux conçu.

Le «Risk Minimization Action Plan» dans sa totalité est aussi susceptible de faire l'objet d'une évaluation d'ensemble quant à sa capacité à minimiser le ou les risques identifiés pour lesquels il est conçu. Cette évaluation d'ensemble permet aussi de prendre en compte la synergie des outils entre eux. Certains outils qui pourraient sembler inutiles et inefficaces lorsqu'ils sont considérés individuellement peuvent compléter l'action d'autres outils et permettre finalement d'atteindre les objectifs fixés³⁶.

L'évaluation permet également aux industriels de santé et à la FDA de progresser dans le domaine de la minimisation des risques. Les connaissances acquises pourront être réinvesties dans des «Risk Minimization Action Plan» futurs aux risques semblables^{36 37}.

3.1.4. E 1- Analyse des données en vue de l'évaluation

L'évaluation de l'efficacité du « Risk Minimization Action Plan » doit prendre en compte :

- l'efficacité des outils, pris de manière individuelle,
- le degré d'acceptation des outils par les patients et les professionnels de santé
- l'adhésion globale aux procédés essentiels du «Risk Minimization Action Plan».

Cette évaluation repose sur des données collectées et des analyses statistiques selon les besoins³⁶.

Les données collectées doivent être sélectionnées de manière à évaluer objectivement à quel point les objectifs sont atteints. Selon la nature de l'objectif, le type de données collectées variera donc. Par exemple, l'évolution de l'objectif de réduction de survenue d'un effet indésirable pourra être évaluée au moyen de

l'évolution du taux de survenue de l'effet indésirable sur la période d'évaluation. Soulignons que des objectifs concrets seront plus aisément évaluables par des données chiffrées. Pour les outils aux conséquences moins directement mesurables, les données analysées pourront être de nature plus qualitative que quantitative. Par exemple, la compréhension de l'information délivrée aux patients et aux professionnels de santé pourra être mesurée en collectant des attestations de compréhension. Pour conclure, quelle que soit la nature des données collectées, qualitatives ou quantitatives, elles devront être déterminées à l'avance au sein du plan d'évaluation du «Risk Minimization Action Plan». La qualité des outils de mesure sera évaluée à l'aune de la représentativité des objectifs de santé publique recherchés. Les biais des données doivent aussi être pris en compte dans la conception du plan d'évaluation du «Risk Minimization Action Plan» et dans l'évaluation des outils et du «Risk Minimization Action Plan»³⁶.

Enfin, il est conseillé que le plan d'évaluation comporte un volet de réflexion sur les conséquences bénéfiques et néfastes du «Risk Minimization Action Plan» qui n'avaient pas été prévues lors de sa conception. Ces conséquences non prévues sont l'occasion de remettre le produit et son «Risk Minimization Action Plan» dans le contexte de l'offre de soin environnante. Une importante contrainte imprévue chez une certaine population pourra par exemple être un argument pour favoriser une alternative thérapeutique³⁶.

3.1.4. E 2- Envoi des données à la FDA pour analyse

A sa soumission, un «Risk Minimization Action Plan» contient un programme d'envoi des résultats de l'évaluation périodique (periodic evaluation results) à la FDA. Ces résultats sont accompagnés de l'analyse des données et des conclusions du titulaire d'AMM ainsi que des éventuelles modifications du «Risk Minimization Action Plan» proposées. La FDA menant sa propre analyse, les avis de l'agence et du titulaire d'AMM sont ensuite discutés lors d'une réunion. Afin d'enrichir la discussion, des contributions extérieures peuvent y être apportées, par le processus du comité consultatif de la FDA, en cas de désaccord sur l'analyse, ou bien si les données et les risques survenus à l'origine de l'analyse le nécessitent³⁶.

L'envoi des résultats du «Risk Minimization Action Plan» pour l'évaluation périodique se fait au moyen d'un rapport d'étape. Ceux-ci sont organisés comme suit :

- Un résumé du «Risk Minimization Action Plan» et de ses méthodes d'évaluation
- La méthodologie appliquée dans les méthodes d'évaluation, dans la collecte de données et leurs biais
- Les données collectées présentées de manière à être exploitables
- Les résultats issus du traitement des données précédentes
- La discussion des résultats et les conclusions apportées par le titulaire d'AMM. Les conclusions sont l'occasion de proposer des ajustements aux outils afin d'améliorer la performance du «Risk Minimization Action Plan»³⁶.

3.1. Chapitre 5. Conclusion sur les «Risk Minimization Action Plan»

Les «Risk Minimization Action Plan» présentent certaines caractéristiques notables. Tout d'abord, ils peuvent aussi bien être établis en réponse à un risque inhabituel qu'à un bénéfice inhabituel. Les «Risk Minimization Action Plan» intègrent l'élément « inhabituel » pour définir leur périmètre d'utilisation, là où leurs équivalents européens ne l'intègrent pas^{36 37}.

Ensuite, les «Risk Minimization Action Plan» s'attachant à minimiser des risques inhabituels définis, leur construction s'articule en ce sens. Des objectifs clairs sont définis dans le plan et les mesures sont décidées en conséquence, permettant d'assurer une cohérence entre les actions menées au sein d'un «Risk Minimization Action Plan». La mesure de l'efficacité des actions de minimisation des risques en est d'autant plus facilitée. En effet, elle peut se faire en posant la question : « l'objectif est-il atteint ? »^{36 37}.

Enfin, la mise en place d'un «Risk Minimization Action Plan» est basée sur le volontariat du titulaire d'AMM bien que la FDA puisse proposer à celui-ci d'en développer un (il n'est toutefois pas forcément pertinent de passer outre l'avis d'une agence telle que la FDA). Cette particularité découle probablement de la culture de dialogue entre FDA et industriels. Toujours dans le cadre de la culture du dialogue, le développement d'un «Risk Minimization Action Plan» peut se faire de manière

publique afin de permettre à chaque acteur d'apporter des informations et de proposer des solutions adaptées. Cette phase de discussion n'existe pas en Europe alors qu'elle pourrait permettre de s'assurer de l'efficacité réelle des mesures de minimisation des risques. Il est également intéressant de noter que dans la conception américaine, les actions de minimisation des risques sont aussi bien prises par les laboratoires pharmaceutiques que par la FDA, selon leurs moyens d'action propres^{36 37}.

En définitive, entre 2005 et 2009, seulement seize produits ont fait l'objet d'un «Risk Minimization Action Plan» dont l'isotretinoïne et la thalidomide. Le dispositif semble donc n'avoir pas eu le succès escompté et c'est pourquoi un nouvel outil a été mis en place. La FDA s'est alors basée sur l'expérience acquise dans la conception, la mise en place, l'application et l'évaluation des «Risk Minimization Action Plan» pour promouvoir un nouveau système de gestion des risques³⁹. La section suivante se propose de le montrer.

3. Section 2. Le « Risk Evaluation and Mitigation Strategies »

3.2. Chapitre 1. Contexte législatif et réglementaire, principes du « Risk Evaluation and Mitigation Strategies »

Le 27 septembre 2007 fut signé le « Food and Drug Administration Amendment Act » (FDAAA) par le président de la FDA. Cette loi a eu pour effet d'augmenter significativement les pouvoirs de la FDA. Parmi les mesures prises, le « Prescription Drug User Fee Act » de 2002, à l'origine des trois guidelines sur le management du risque, qui devait expirer a été réautorisé et augmenté⁴⁰.

Le FDAAA avait notamment pour but d'améliorer l'information du patient sur la sécurité des médicaments et de fournir de nouveaux outils pour réduire les risques et le mésusage des médicaments. Se basant sur l'expérience des «Risk Minimization Action Plan» et de la « Guidance for Industry : Development and Use on Risk Minimization Action Plans », la FDA a proposé un nouveau système de gestion des risques : les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» (REMS) dont le but est d'assurer que les bénéfices d'un médicament surpassent ses risques. La sémantique évolue de la minimisation des risques à l'atténuation des risques. Bien que le REMS

ait pour vocation de remplacer le «Risk Minimization Action Plan», le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» ne remplace pas le «Risk Minimization Action Plan». Un produit peut donc avoir à la fois un ancien «Risk Minimization Action Plan» et un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» dédié. C'est le cas de l'ensemble des médicaments opioïdes à libération prolongée ; les titulaires d'AMM ayant reçu début 2009 une lettre de la FDA leur enjoignant d'adjoindre un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» à leurs «Risk Minimization Action Plan» déjà en place. Les risques ciblés par le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» sont l'usage d'opioïdes par une personne intolérante, l'usage abusif d'opioïdes et les surdosages volontaires et involontaires. Notons que c'est la première fois qu'un système de gestion des risques, est imposé à l'ensemble d'une classe pharmaceutique. Il semble que cette lettre a d'ailleurs été à l'origine d'une confusion : il a été conclu que les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» étaient réservés aux opioïdes les «Risk Minimization Action Plan» aux autres médicaments. Enfin, les produits possédant un «Risk Minimization Action Plan» datant d'avant le 25 mars 2008, date d'entrée en application de la réforme, et dont le plan prévoyait des « éléments permettant d'assurer le bon usage » du médicament, le «Risk Minimization Action Plan» a dû être remplacé par un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» à soumettre avant le 21 septembre 2008. Une liste des produits concernés par la soumission d'un nouveau «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» en remplacement du «Risk Minimization Action Plan» antérieur fut rendue publique dans le document "Identification of Drugs and Biological Products Deemed to Have Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Purposes of the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007".

Au 7 octobre 2011, 10 de ces «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» avaient été approuvés. Ceux-ci s'appliquent aux produits suivants ^{40 41} :

Figure 6 : Liste des médicaments pour lesquels un « Risk Evaluation and Mitigation Strategies » a été approuvé en remplacement d'un « Risk Minimization Action Plan » au 7 octobre 2011

Nom commercial	D.C.I.
Tracleer	Bosentan
Letairis	Ambrisentan
Thalidomid	Thalidomide
Revlimid	Lenalidomide
Lotronex	Alosetron
Accutane	Isotretinoïne
Mifeprex	Mifepristone
Actiq	Fentanyl
Tikosyn	Dofetilide
Tysabri	Natalizumab

3.2. Chapitre 2. Evolution du contexte réglementaire des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies»

Suite à la signature du FDAAA en 2007, un projet de guideline « Guidance for Industry Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications » a été fourni aux laboratoires pharmaceutiques en septembre 2009. Deux modèles ont été fournis simultanément : « Template for Proposed REMS and REMS Supporting Document for a REMS that includes elements Other Than only a Medication Guide and Timetable for Submission of Assessments » et « Template for Proposed REMS and REMS Supporting Document for a REMS that includes Only a Medication Guide and Timetable for Submission of Assessments ». En 2010, une rencontre publique de deux jours avec la FDA s'est tenue au cours de laquelle plus de 60 retours d'industriels ont été recueillis sur le sujet des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Cela a permis d'identifier les sujets des prochaines guidelines dédiées

aux «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» ainsi que les points d'amélioration du système sur lesquels la FDA travaille encore. La guideline « Medication Guides — Distribution Requirements and Inclusion in Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) » a été publiée en 2011 pour clarifier la réglementation des Medication Guides inclus dans les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Cette année marque aussi la mise en place de la « REMS Integration Initiative » au sein de la FDA, destinée à mettre en place les futures guidelines pour les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Ensuite, le « Food and Drug Administration Safety and Innovation Act »(FDASIA) du 9 juillet 2012 a reconduit le PFDUA pour la cinquième fois. Le FDASIA a augmenté les pouvoirs de la FDA concernant les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». La FDA s'est aussi engagée à évaluer l'efficacité des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies», et à développer des outils pour les standardiser. Les résultats de la consultation des laboratoires pharmaceutiques ont mené à la publication du rapport « Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies » en septembre 2014. En avril 2015 fut publié pour commentaire le document «Risk Evaluation and Mitigation Strategies: Modifications and Revisions Guidance for Industry ». La FDA ayant pour but d'améliorer encore le concept des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies», elle incite par de nombreux moyens les titulaires d'AMM à lui faire part de leurs commentaires^{42 43 44}.

La FDA a désormais le pouvoir d'exiger des laboratoires pharmaceutiques des études post-commercialisation, des changements dans l'information relative aux médicaments pour lesquels de nouveaux risques viendraient à être associés de la sorte. De la même manière, elle peut désormais également exiger la mise en place d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» lorsqu'elle estime que le profil de sécurité du médicament le nécessite. Le spectre d'application s'étend des médicaments venant de recevoir leur autorisation de mise sur le marché et pour lesquels la FDA estime qu'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est nécessaire pour que les bénéfices surpassent les risques, à tous les médicaments déjà autorisés pour lesquels le besoin d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est établi. Il est considéré que les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est nécessaire quand de nouvelles informations de sécurité mettent en évidence un risque suffisamment important pour être mentionné dans l'information produit. Une autre évolution notable par rapport aux «Risk Minimization Action Plan»

est que les médicaments approuvés par « abbreviated new drug application (ANDA) » et dont le médicament de référence bénéficie d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies», doivent systématiquement présenter un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» comparable comportant les mêmes éléments que le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» de référence. Il reste cependant possible pour le génériqueur de soumettre un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» allégé avec seulement les mesures adaptées à son produit. Si le médicament de référence détient encore un «Risk Minimization Action Plan», le générique devra dans ce cas soumettre un «Risk Minimization Action Plan» équivalent et non un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Il était un temps envisagé que les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» soient systématiques pour tout nouveau médicament mais la FDA a finalement décidé d'évaluer l'utilité au cas par cas. La décision de la FDA quant au besoin d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est exécutoire ; un commanditaire ne pourra mettre son produit sur le marché tant que le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» exigé n'aura été soumis et approuvé par la FDA. Ces nouvelles prérogatives de la FDA sont renforcées par des pénalités civiles pour les laboratoires pharmaceutiques n'appliquant pas la demande de modification de l'information patient ou ne respectant pas le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» établi^{40 41 39}.

Toutefois, la décision de la FDA n'est pas l'unique moyen de mettre en place un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». En effet, si le demandeur estime qu'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est nécessaire pour son produit, il lui est possible de soumettre un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» de sa propre initiative. Cette soumission peut se faire avec la soumission initiale de la demande d'AMM, avec une demande complémentaire qui correspond à une demande de variation et enfin en tant qu'amendement à une demande initiale ou une demande de variation. Néanmoins, cette soumission volontaire d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» ne sera pas officiellement approuvée par la FDA tant que celle-ci ne considérera pas que le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est nécessaire pour s'assurer que les bénéfices surpassent les risques et tant que les conditions nécessaires décrites dans le texte ne seront pas remplies³⁶.

La nécessité d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est établie par la FDA en prenant en compte :

- La taille de la population censée utiliser le médicament,
- La gravité de l'affection,
- Le bénéfice attendu du médicament,
- La durée attendue du traitement,
- La gravité des effets indésirables connus ou potentiels,
- La nouveauté : si le médicament est une nouvelle entité moléculaire ³⁹.

3.2. Chapitre 3. Composition d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies»

A côté de la mise en place des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies», l'outil phare du management des risques reste encore l'information relative au produit à l'intention des prescripteurs. Cependant quand un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est mis en oeuvre, celui-ci peut comporter des outils à même d'atténuer les risques pour lesquels l'information relative au produit ne pourrait suffire. Un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» pour une «New Drug Application» ou un «Biologic License Application» peut être composé d'un guide de médication ou d'un «Patients Package Insert» (PPI) (un avis au patient inclus dans le packaging) ; des éléments visant assurer le bon usage du médicament appelés «Elements To Assure Safe Use» (ETASU) ; d'un plan de communication afin de fournir aux prestataires de santé des informations propres à assurer la stratégie d'atténuation de risque et enfin d'un système d'implémentation. Un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» pour un médicament générique, approuvé par la procédure ADNA, peut être composé des mêmes éléments ; dans la pratique les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» de génériques sont réduits au guide de médication et aux «Elements To Assure Safe Use» du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» d'origine qui lui sont applicables. Les éléments d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» sont déterminés au cas par cas en fonction du contexte du médicament, de la nature de ses risques et de ses bénéfices. Pour les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» des médicaments par «New Drug Application» ou «Biologic License Application», il

est obligatoire d'établir un calendrier de soumission de l'évaluation du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» par l'agence^{40 41}.

Le « Template for Proposed REMS and REMS Supporting Document for a REMS that includes elements Other Than only a Medication Guide and Timetable for Submission of Assessments » propose d'organiser les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» de la manière suivante :

Figure 7 : Plan d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies»

I Les buts
II Les éléments du REMS
A. Guide de médication ou PPI
B. Plan de Communication
C. Eléments pour assurer un usage sûr
D. «Implementation System»
E. Calendrier de soumission pour évaluation

Depuis l'entrée en vigueur du FDAAA le 25 mars 2008 au 8 octobre 2011, environ 185 produits ont bénéficié d'un REMS approuvé. Dans cet ensemble, 124 ne contenaient qu'un guide de médication. Sur les 61 autres, 21 présentent des éléments pour assurer un usage sûr et pour 40 d'entre eux, le plan de communication était l'élément principal (associé à un guide de médication pour la plupart)⁴².

3.2.3. A- Les buts

A l'instar d'un «Risk Minimization Action Plan», un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» se déploie autour de buts définis afin d'atténuer le risque sérieux à l'origine de celui-ci. L'ébauche de ligne directrice «Guidance for Industry Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications» propose une articulation Buts – Objectifs – Eléments, semblable à celle utilisée dans les « Risk Minimization Action Plan ». Les éléments du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» sont donc

conçus de manière à pouvoir atteindre ces buts, le S de stratégies du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est ainsi justifié^{42 45}.

3.2.3. B- Les éléments du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies»

3.2.3. B 1- Guide de médication

Les guides de médication et les Patients Package Insert (PPI) qui sont des informations destinées aux patients et remises lors de la délivrance du médicament, existaient déjà indépendamment des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» et font partie de l'information relative au produit. Ces éléments sont intégrés lorsque la FDA détermine que certaines informations doivent être transmises pour prévenir les risques, pour que la décision du patient de prendre le traitement éclairée quant à certains risques ou lorsqu'il est important de renforcer l'adhésion du patient pour maximiser les bénéfices aux dépens des risques. Tous les guides de médication, dans le cadre d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» ou non, doivent répondre aux conditions requises aux articles 208 et 208.1 du « Code of Federal Regulation title 21 »^{39 42}.

D'après la réglementation, le guide de médication est destiné principalement à des médicaments dont l'utilisation n'est pas supervisée par un médecin. De plus le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» n'est pas l'unique moyen pour la FDA de requérir un guide de médication. En effet d'une manière générale, elle peut l'exiger si l'information relative au produit pourrait limiter la survenue d'effets indésirables chez le patient, si le médicament comporte un risque particulier dont le patient devrait être tenu informé et enfin si le médicament présente un intérêt majeur et que l'adhésion du patient au traitement est nécessaire à sa pleine efficacité. Quand un guide de médication est soumis, la FDA a le pouvoir de décider si celui-ci est suffisant ou s'il doit être intégré dans un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» ; entre la signature du FDAAA et la publication de la ligne directrice « Medication Guides — Distribution Requirements and Inclusion in Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) », l'ensemble des Medication Guide ont été inclus dans un REMS⁴².

Ce guide de médication est censé être proposé quand le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» comporte également un ou des éléments pour assurer un

usage sûr. Il doit être délivré au patient avec le médicament en plus des feuilles d'informations générales telles «Consumer Medication Information» (CMI) ; il doit être écrit dans un langage non technique afin d'être aisément compréhensible. Le format des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est standardisé afin de les distinguer d'autres informations proposées aux patients. La « Guidance for Industry: Medication Guides – Distribution Requirements and Inclusion in Risk Evaluation and Mitigation Strategies » publiée le 17 novembre 2011 rappelle que les guides de médication n'ont pas vocation à être un élément courant dans un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Cependant, force est de constater sur cette période l'engouement des industriels pour cette solution permettant de s'acquitter simplement de l'obligation de proposer un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» puisque, d'après cette même guidance, la FDA a approuvé plus de 150 guides de médication associés à des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» entre le 8 mars 2008 et le premier janvier 2011 ; 108 de ces «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» ne contenant qu'un guide de médication et un calendrier d'évaluation. Soulignons que les guides de médication ne sont pas exclusifs aux «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» et qu'il est possible de trouver des guides de médication dans d'autres situations^{39 42}.

3.2.3. B 2- Plan de communication

Un plan de communication peut être estimé nécessaire par la FDA pour promouvoir l'application du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Le plan de communication a donc pour vocation de permettre au titulaire d'AMM de présenter les risques d'un médicament aux interlocuteurs essentiels (professionnels de santé intégrés dans le circuit du médicament) afin d'assurer l'application du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» associé. Ce plan de communication se doit d'éduquer, d'informer et de faire connaître les risques concernés par les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Pour cela, il peut prendre la forme :

- de lettres aux professionnels de santé,
- de la diffusion d'informations sur le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies», sur certains de ses éléments pour assurer un usage sûr et certains protocoles de sécurité à la destination du public, d'informations sur les risques du produit concernés par le «Risk Evaluation and Mitigation

Strategies» et le bon usage du médicament diffusées dans les milieux scientifiques^{39 42}.

3.2.3. B 3- “Elements To Assure Safe Use” (ETASU) :

Les éléments pour assurer un usage sûr ou «Elements To Assure Sage Use» (ETASU) constituent la partie la plus importante du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Elles prennent la forme d’actions ou d’interventions médicales que les professionnels de santé doivent réaliser avant la prescription ou la délivrance du médicament. Chaque action est déterminée dans le but de limiter un des risques sérieux présentés dans l’information produit et pour lesquels le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est conçu. Les ETASU peuvent empêcher l’accès au médicament à un patient chez qui il est contre-indiqué ou, au contraire, assurer que le traitement sera correctement suivi jusqu’à son terme³⁹.

Voici le type d’éléments pour assurer un usage sûr que peut contenir un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Chaque «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» étant particulier, un type d’élément ne sera appliqué que s’il est utile à l’atténuation du risque :

- L’entraînement spécifique ou des certifications dédiées pour les prescripteurs du médicament. Ce type d’action peut avoir pour but de s’assurer que les prescripteurs sont familiarisés avec les risques du médicament, son bon usage et le matériel éducatif proposé par le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». La capacité à diagnostiquer les effets indésirables, le traitement de ces éventuels effets et la capacité à mener la surveillance du patient sont d’autres axes que ces actions peuvent améliorer.

- La certification des pharmacies, des praticiens ou des organismes de santé à même de délivrer le médicament. Ce type de certification permet ici aussi de s’assurer de la familiarité du professionnel de santé avec les risques du médicament, son bon usage et le matériel éducatif proposé par le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». La certification peut aussi imposer que le professionnel ne délivre le médicament qu’après une première autorisation.

La limitation de la dispensation à seulement certains organismes de santé. Le médicament n'est par exemple disponible que dans un hôpital ou un centre d'administration de traitement anticancéreux par voie I.V.

- La délivrance du médicament conditionnée à la présentation de l'assurance ou de la preuve du bon usage par le patient. Des résultats d'analyses biologiques peuvent ainsi être nécessaires pour se voir délivrer le médicament. Une preuve du consentement du patient à utiliser le médicament ou de son information sur les risques du produit peut aussi être exigée. Enfin la délivrance peut se faire après une autorisation conditionnée ; par exemple, la patiente devra présenter un test de grossesse négatif si le médicament a des effets tératogènes ou foetotoxiques.

- L'inscription de chaque patient dans un registre dédié afin de suivre les patients, la survenue des effets indésirables dans la population utilisant le médicament et la mise en évidence des tendances associées à la survenue de ces effets indésirables.

- La nécessité pour chaque patient de faire l'objet d'une surveillance particulière. Cette surveillance peut se traduire par des analyses biologiques régulières tout au long du traitement afin de s'assurer de son efficacité ou de la non-survenue des effets indésirables. Le patient devra par exemple se soumettre à des analyses sanguines à des rythmes déterminés. Il peut aussi être demandé au patient de remplir un questionnaire pendant, voire après, le traitement^{39 42}.

D'après l'avis de la FDA, un ETASU ne devrait pas être un fardeau inutile pour le patient. On retrouve là le souci d'optimisation des outils de minimisation des risques développée dans les «Risk Minimization Action Plan». Afin d'éviter toute charge inutile, les précautions suivantes sont proposées :

- Les exigences de chaque ETASU doivent être proportionnelles à la gravité spécifique des risques présentés dans l'information relative au produit.

L'accès au médicament, particulièrement quand celui-ci est indiqué dans une affection mortelle, ne doit pas être inutilement restreint.

- Les ETASU doivent dans la mesure du possible se rapprocher des éléments appliqués à d'autres médicaments présentant des risques sérieux similaires. L'expérience des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» précédents étant ainsi mise en avant.

- Les ETASU doivent aussi être compatibles avec les systèmes actuels de distribution, d'accès et de dispensation des médicaments.

Ces caractéristiques des éléments pour assurer un usage sûr montrent l'expérience acquise par la FDA avec l'application des «Risk Minimization Action Plan». Des préoccupations similaires dans la conception des outils de minimisation des risques étant déjà présentes dans la « Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans »^{36 39}.

3.2.3. B 4- Implementation System

L'«implementation system», ou système de mise en œuvre, du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» définit les acteurs responsables de la mise en place de chaque ETASU. La mise en œuvre par les professionnels de santé concernés est ensuite surveillée et évaluée par un processus défini à l'avance dans l'« Implementation System ». Cette surveillance et cette évaluation est aussi l'occasion de trouver des moyens pour améliorer l'application des éléments pour assurer un usage sûr par les professionnels. Pour conclure, les «implementation system» sont particulièrement utiles dans le cadre de «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» prévoyant des actions lourdes telles que la délivrance réservée à certains établissements de ou à des pharmacies ayant reçus une certification. Cette certification peut porter sur la capacité à délivrer le médicament en tenant compte des spécificités du médicament afin d'en limiter les risques et/ou bien sur la mise en place d'un système de traçabilité du médicament^{39 42}.

3.2.3. B 5- Calendrier de soumission pour évaluation

Un calendrier d'évaluation de l'efficacité des mesures est nécessaire à tous les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» pour les médicaments autorisés par «New

Drug Application» ou «Biologic License Application». Ce calendrier est soumis par le demandeur avec le reste du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies», d'autres étapes d'évaluation pourront être demandées par la FDA. L'évaluation du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est censée être menée au moins 18 mois après la mise en œuvre du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies», 3 ans après et 7 ans après. Des évaluations plus fréquentes peuvent être proposées pour les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» comprenant des éléments pour assurer un usage sûr. La lettre d'approbation du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» délivrée par la FDA contient le calendrier d'évaluation du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» tel qu'il aura été négocié avec le titulaire d'AMM. Ce calendrier négocié reflète la culture de dialogue avec les acteurs de santé qu'entretient la FDA. Enfin, si l'évaluation du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» à 3 ans est satisfaisante, les échéances suivantes peuvent être annulées^{36 42}.

Le résultat de ces évaluations peut montrer qu'il est nécessaire de procéder à des modifications du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» ; le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» peut même être annulé si les buts pour lesquels il avait été conçu sont atteints et qu'il apparaît qu'il n'y a plus besoin de le maintenir. Ici aussi, l'expérience des «Risk Minimization Action Plan» est manifeste puisque le principe d'évaluation périodique y était développé. Cependant les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» vont plus loin en imposant des dates minimales de réévaluation du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies», là où la proposition du calendrier de réévaluation du «Risk Minimization Action Plan» était à la discrétion du laboratoire^{36 39}.

La conception des outils d'évaluation sont à la discrétion du titulaire d'AMM, ce mode de fonctionnement ayant déjà été testé dans les «Risk Minimization Action Plan». Ainsi, pour mener l'évaluation du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» prévue dans le calendrier, la FDA propose de se baser sur :

- des données issues d'enquêtes auprès des professionnels sur la connaissance du bon usage du médicament,
- la signalisation d'effets indésirables liés au médicament sur la période considérée,

- l'évaluation de la conformité des prescripteurs par rapport aux certifications et autres requis du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» les concernant,
- des données sur l'accès des patients au médicament et sur leur usage
- des données statistiques sur les patients suivis pour un potentiel effet indésirable grave survenu pendant le traitement.

Ici aussi, il est possible de constater que les données proposées pour l'analyse des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» s'appuient sur celles déjà développées dans les «Risk Minimization Action Plans»^{36 39 42}.

3. Section 3. Liens entre les «Risk Minimization Action Plan» et les « Risk Evaluation and Mitigation Strategy »

Les plans de gestion des risques américains ont évolué à chaque fois que le Prescription Drug User Fee Act était prolongé. Il est manifeste que le faible succès des «Risk Minimization Action Plan» auprès des industriels a incité la FDA à changer de système. Cependant, au-delà de l'évolution sémantique, les seize «Risk Minimization Action Plan»s ont servi de base pour concevoir les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies», système de gestion des risques bien plus répandu. Bien que s'inscrivant dans une continuité d'expérience, certaines différences entre les deux systèmes sont notables ; ils conservent également certaines particularités que les plans de gestion des risques européens n'ont pas.

Les deux systèmes ont pour particularité de s'articuler autour de buts et d'objectifs intermédiaires posés afin de gérer les risques. Chaque action, chaque élément s'inscrit donc de manière cohérente dans une stratégie réfléchie dont les buts sont fixés. Notons que pour permettre cette articulation, les deux systèmes sont introduits pour gérer des risques, « inhabituels » pour l'un et « sérieux » pour l'autre, déjà connus. Ces systèmes sont pro-actifs puisqu'ils vont à l'encontre des risques avant qu'ils ne surviennent. Cependant ils manquent de la dimension exploratoire des risques peu connus ou inconnus présents dans les plans de gestion des risques européens. Ils sont entièrement tournés vers des actions de minimisation des risques

et la dimension de pharmacovigilance renforcée et ciblée n'est pas incluse dans ces systèmes.

La conception des actions de gestion des risques constituent l'une des différences les plus marquantes entre les deux systèmes. Tous deux envisagent l'information des professionnels et des patients dans un premier temps, puis dans un deuxième temps des actions plus contraignantes. Le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» développe l'arsenal des actions en ajoutant des plans de communication pour promouvoir le «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» et des systèmes de mise en œuvre pour assurer l'application effective du système prévu.

Le principe d'évaluation régulière du système et de ses constituants est repris de «Risk Minimization Action Plan» dans les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Une plus grande attention est apportée aux périodes de réévaluation, une standardisation en étant même proposée dans le projet de ligne directrice de 2009. L'articulation autour des buts et des objectifs rend le système d'évaluation particulièrement puissant et fiable au regard des plans de gestion des risques européens pour lesquels la qualité des méthodes d'évaluation à mettre en place est encore discutée.

Enfin, il est intéressant de noter que la FDA et les titulaires d'AMM s'accordent à considérer que les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» sont un moyen de maintenir les AMM puisque leur but est de s'assurer que les bénéfices des médicaments surpassent les risques. Mais cet instrument est encore susceptible d'être amélioré comme le démontre les très nombreux retours des industriels de la santé à la FDA sur les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Ainsi, la grande variabilité entre les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» quant au format et la composition constitue un poids pour le système de santé. Les multiples éléments pour assurer un usage sûr ainsi que les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» seulement constitués d'un guide de médication sont particulièrement ciblés dans cette critique. Il y a en conséquence une forte demande d'harmonisation et de standardisation entre les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» qui permettrait de faciliter la mise en œuvre de chaque «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» dans le système de santé déjà en place. C'est en ce sens que travaille la FDA à travers le site internet dédié aux «Risk Evaluation and Mitigation Strategies»

introduits en 2015 et à travers le document « Risk Evaluation and Mitigation Strategies: Modifications and Revisions Guidance for Industry » à propos duquel l'industrie a eu deux mois pour émettre ses commentaires⁴⁶.

Les «Risk Minimization Action Plans», les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» et leurs homologues européens sont semblables sur de nombreux points. Cependant, à l'image de la dimension exploratoire et des questions d'évaluation des systèmes, d'autres différences entre le concept américain et européen doivent être soulignés^{18 36 42}.

Ainsi le caractère obligatoire des systèmes de gestion des risques américains a évolué. De facultatif et sur la base du volontariat pour les «Risk Minimization Action Plan»s, il est devenu obligatoire et imposé par la FDA pour les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». En cela et compte tenu de la proposition initiale de rendre les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» obligatoires pour toute nouvelle spécialité, l'évolution entre les deux systèmes dénote une inspiration du caractère obligatoire adopté pour les PGR européens. Cependant une distinction reste à faire, les PGR européens ont un caractère systématique plus fort que les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» : le besoin d'un REMS reste toujours évalué au cas par cas^{18 36 42}.

Ensuite, «Risk Minimization Action Plan» et «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» ne présentent pas l'aspect modulaire propre aux plans européens. En cela, l'évolutivité et la maniabilité des «Risk Minimization Action Plan» et «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» semble plus faible. Le faible nombre des «Risk Minimization Action Plan» permettait de compenser ce manque de modularité et maniabilité. Mais la capacité de la FDA à exiger un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» pour un produit a fait exploser leur nombre en comparaison avec les 16 «Risk Minimization Action Plan». A tel point que les industriels ont réclamé des évolutions dans la conception des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Les plans de gestion des risques européens paraissent avoir un avantage clair en terme de potentiel évolutif par rapport aux «Risk Minimization Action Plan» compte tenu de la systématisation de principe des premiers. La quasi- systématisation de fait des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» tend à gommer cet avantage mais leur hétérogénéité et leur non modularité représentent un obstacle de taille que devra

résoudre la FDA pour inscrire la démarche des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» dans la durée^{18 36 42}.

Les «Risk Minimization Action Plan» et les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» s'adressent uniquement aux médicaments soumis à prescription pour les USA alors que les plans de gestion de risques européens s'appliquent à tous les médicaments, qu'ils soient à prescription médicale obligatoire ou facultative. En terme de santé publique, compte tenu des informations croisées, le système européen se révèle plus puissant en terme de source d'information. Cela met également en lumière une faiblesse de la FDA par rapport à l'EMA quant à sa capacité à imposer une gestion des risques à un médicament. Néanmoins les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» sont plus conçus pour l'action et moins pour l'étude des données manquantes^{18 36 42}.

Enfin, les plans de gestion des risques européens s'attachent à une molécule ou association fixe de molécules. Princeps et génériques sont réunis dans le même plan. Cela permet une puissance accrue et une pharmacovigilance renforcée ; les mesure de minimisation des risques sont quant à elles harmonisées quel que soit le laboratoire. Pour les «Risk Minimization Action Plan» et les «Risk Evaluation and Mitigation Strategies», le générique doit aussi être doté d'un «Risk Minimization Action Plan» ou d'un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» équivalent à celui du produit de référence. Cependant, aucune unification des «Risk Minimization Action Plan» ou des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» entre laboratoire princeps et génériqueurs n'est évoquée. Une réunion des plans, à l'image de la pratique européenne pourrait être opérée une fois que le besoin s'en fera sentir^{18 36 42}.

3. Section 4. Réflexion sur les différences entre gestion des risques américaine et européenne

La non-modularité des «Risk Minimization Action Plan» et REMS ainsi que leur conception centrée sur des objectifs définis pose tout d'abord la question de la transposabilité entre «Risk Minimization Action Plan», «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» et PGR d'un produit : est-il possible de transposer en l'état l'organisation modulaire vers un «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» ? Un premier élément de réponse repose sur les multiples moyens de dialoguer avec la FDA au sujet du «Risk Evaluation and Mitigation Strategies». Des adaptations des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» peuvent être proposées.

Il pourrait être opportun de s'inspirer de l'aspect concret des «Risk Minimization Action Plan» et des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies», tant pour l'élaboration des mesures de minimisation des risques que pour l'évaluation de ces mesures. Néanmoins, les possibles emprunts ne devraient pas se faire aux dépens de la capacité des PGR européens à explorer les données inconnues ni au détriment de leur puissance intrinsèque à leur systématisation progressive.

En terme de transparence, la FDA a un temps d'avance puisque la liste de l'ensemble des «Risk Evaluation and Mitigation Strategies» est disponible sur le site de la FDA alors que les données européennes accessibles au public restent encore parcellaires.

Enfin, les PGR européens sont plus à même d'évaluer l'ensemble des rapports bénéfiques/risques réels dans les populations réelles puisqu'ils sont plus systématiques que les «Risk Minimization Action Plan» et plus exploratoires. Cependant une telle quantité de données de pharmacovigilance renforcée nécessite d'avoir des outils d'analyse et des mécanismes de prise de décision adaptés.

A terme, ces différences d'organisation pourraient donc constituer un obstacle à la mondialisation d'un produit. La transposition d'un type de plan –et du fonctionnement de la pharmacovigilance au sein de l'entreprise- à l'autre pourrait en effet s'avérer couteux en temps et en ressource. Eventuellement cela pourrait être un facteur rédhibitoire pour l'entrée sur le marché américain de produits d'un laboratoire pharmaceutique en phase d'internationalisation. Quoiqu'il en soit, une hypothétique

homogénéisation pourrait, certes, faciliter l'internationalisation des produits sur deux marchés majeurs mais la prise en compte des particularités des populations demeure essentielle. Une simple copie d'un plan pour l'autre n'est donc pas envisageable.

Conclusion

Il est important de rappeler qu'un médicament n'est pas un produit anodin ; il comporte des risques inhérents à sa nature et, mal employé, il peut être à l'origine d'effets indésirables pouvant surpasser les bénéfices qu'il est censé apporter au patient.

Issue de l'évolution de la maîtrise des risques liés aux effets et à l'usage des médicaments, les plans de gestion des risques sont un prolongement de la pharmacovigilance introduisant une dimension pro-active dans la surveillance du médicament observé dans son environnement réel. La pharmacovigilance adaptée aux risques et les mesures de minimisation des risques mises en œuvre par les laboratoires permettent une réévaluation du rapport bénéfices/risques du médicament par les autorités de santé, tant européenne que nationale.

Le concept de gestion des risques appliqué aux médicaments connaît plusieurs applications selon les pays ou les organisations supranationales. C'est le cas pour l'Union européenne qui s'est dotée de règles d'application harmonisées entre les pays tout en conservant une certaine capacité d'adaptation en permettant aux Etats membres d'adjoindre un PGR national aux PGR européens mis en œuvre. Les plans de gestion des risques ayant cours en France représentent la diversité des études et mesures mises en place et ainsi la capacité du système à s'adapter au contexte de risque propre à chaque médicament.

Quant aux USA, ils ont mis en œuvre et fait murir à leur manière le concept de gestion des risques avec successivement le «Risk Minimization Action Plan» et le « Risk Evaluation and Mitigation Strategies ». Les différences dans l'application du concept constituent d'ailleurs une opportunité de s'inspirer des réussites de chaque modèle. De plus, les rapprochements entre les plans de gestion des risques des régions économiques et réglementaires majeures que sont les USA et l'Union européenne seraient bénéfiques en vue de l'internationalisation du marché pharmaceutique. En effet, ces différences peuvent être considérées comme un obstacle à cette internationalisation. Cependant, quel que soit le degré d'homogénéisation des systèmes, la prise en compte des particularités de chaque

population nécessitera toujours d'adapter l'analyse du risque et les mesures de minimisation. En cela, la gestion des risques telle qu'elle est conçue pourrait même limiter le risque de voir émerger un « médicament standardisé » géré uniformément pour toutes les populations et à l'opposé de la personnalisation des traitements.

Enfin, le principe est encore récent mais il est source d'opportunité et doit être considéré par les industriels comme un moyen de prolonger la présence sur le marché d'un médicament ; atout indéniable dans la vie du médicament et d'un laboratoire pharmaceutique. Un médicament plus finement employé avec quelques contraintes afin de limiter ses risques sera une source de revenus plus pérenne qu'un médicament employé sans restriction et de manière non optimale sur une population élargie. La relative jeunesse des plans de gestion des risques nécessite encore un certain recul. Cependant, leur forme a déjà subi des adaptations pour le rendre plus efficace et maniable. Au fur et à mesure que les autorités de santé et les laboratoires pharmaceutiques s'approprient cet outil, celui-ci a d'ailleurs tendance à s'étoffer ; cela laissant envisager à l'avenir un rôle majeur dans la pratique de la pharmacovigilance.

En ouverture des réflexions développées, le PGR ne trouve pas encore d'équivalent à proprement parler dans les vigilances s'attachant aux autres statuts des produits de santé mais l'outil ainsi que le concept de pro-activité est appelé à faire des émules.

Bibliographie

- ¹ François Bourdillon, Gilles Brücker, Didier Tabuteau, « Traité de santé publique deuxième édition », ed. Médecine Science Flammarion, Paris, 2007
- ² Mathieu Potier, « Influence des scandales sanitaires (1945-2012) sur l'environnement juridique des produits de santé d'origine industrielle », thèse d'exercice en pharmacie, Université Claude Bernard – Lyon 1, 2014
- ³ OMS, « Les objectifs de la pharmacovigilance », <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/2.html>, page consultée le 26 novembre 2014, mise à jour le 5 novembre 2014
- ⁴ Anne-Carole Bensadon, Etienne Marie et Aquilino Morelle, « Synthèse du Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament », 2011
- ⁵ Gilles Bouvenot, Muriel Vray, « Essais Cliniques : théorie, pratique et critique », Médecine-Sciences Flammarion, collection statistiques en biologie et en médecine 4^{ème} édition, France, 2006
- ⁶ Pierre-Marie Roy, Laurent Clavel, Alain-Eric Dubart, Patricia Jabre, Agnès Ricard-Hibon, Frédéric Thys, « Guide pratique de Recherche Clinique », S-Editions, France, 2008
- ⁷ Pharmaceutiques, « Comment sécuriser davantage le médicament ? », http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1556.html, dernière consultation le 25 février 2015.

⁸ ANSM, « Plan d'Investigation Pédiatrique »

<http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/%28offset%29/0>, dernière consultation le 1^{er} février 2015, mise à jour du site en 2015

⁹ CRPV Nord-Pas-de-Calais, « Méthode française d'imputabilité, dite de Bégaud », <http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>, dernière consultation le 26 novembre 2014,

¹⁰ [medicament.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr), « La déclaration des effets indésirables », <http://www.sante.gouv.fr/la-declaration-des-effets-indesirables.html>, dernière consultation le 26 novembre 2014, mise à jour le 7 novembre 2014

¹¹ ANSM, Arnaud Batz, « De vos déclarations de pharmacovigilance à une décision européenne », formation continue, faculté de sciences pharmaceutiques de Toulouse, 07 janvier 2015

¹² LEEM, « Plan de Gestion des risques : une garantie supplémentaire de sécurité pour un suivi « sur mesure » des médicaments », <http://www.leem.org/actualite/11-01/plan-de-gestion-des-risques-une-garantie-supplementaire-de-securite-pour-un-suivi-su>, dernière consultation le 26 novembre 2014

¹³ Journal officiel des Communautés européennes, « Directive 2001/84/CE du parlement européen et du conseil du 27 septembre 2001 relative au droit de suite au profit de l'auteur d'une œuvre d'art originale », 2001

¹⁴ LEEM et CEPS, « Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments », 2015

¹⁵ ANSM, « Plan de Gestion des Risques – Minimiser les risques tout au long de la vie du produit », <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Plan-de-gestion-des-risques-Minimiser-les-risques-tout-au-long-de-la-vie-du-produit> , dernière consultation le 26 novembre 2014, mise à jour le 12/10/2006

¹⁶ Afssaps et Académie nationale de pharmacie, Anne Castot, « AMM et Plan de Minimisation des risques », séance de l'Académie nationale de pharmacie dédiée à la sécurité du médicament, 6 octobre 2010

¹⁷ Jérôme Peigné, « Du médiateur aux prothèses PIP en passant par la loi du 29 décembre relative à la sécurité sanitaire des produits de santé », RDSS n°2, p. 315, 2012

¹⁸ HMA, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V – Risk Management Systems, EMA/838713/2011, 2014

¹⁹ EMA, « Good Pharmacovigilance Practices », http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp dernière consultation le 07/03/2015

²⁰ Journal officiel de l'Union européenne, « règlement d'exécution (UE) No 520/2012 de la commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil »

²¹ EMA, « Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format, EMA/465932/2013 Rev. 1, Patient Health Protection», 2013

²² HMA, «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file (Rev 1) », EMA/816573/2011 Rev 1, 2013.

²³ Journal officiel de l'Union Européenne, « règlement (CE) No 1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 »

²⁴ EMA, Maarten Lagendjik, « Risk Minimisation », http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107882.pdf , dernière consultation le 20 décembre 2015

²⁵ ANSM, « Méthadone AP-HP, sirop et gélule », <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/METHADONE-AP-HP-sirop-et-gelules>, dernière consultation 29 novembre 2014

²⁶ Comité de coordination de toxicovigilance, « BUFLOMEDIL – Plan de gestion des risques Bilan à 1 an des mesures de réduction des risques, comité de coordination de toxicovigilance », rapport à la demande de l'Afssaps, 2008

²⁷ EMA, “Assessment report for buflomedil-containing medicinal products”, EMA/CHMP/83070/2012, 2012

²⁸ Marine Auulois-Griot, Florence Taboulet, « Médecins et pharmaciens face aux médicaments à prescription restreinte entre logiques sanitaires et logiques économiques », Science Direct, Médecine&Droit 83-89, 2007

²⁹ Base de données publique des médicaments, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php> , dernière consultation le 18 janvier 2016

³⁰ ANSM, « Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) », site de l'ANSM, <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/%28offset%29/2> , dernière consultation le 30 novembre 2014

³¹ Euronews, « Le médicament Diane 35 est de retour sur le marché » , <http://fr.euronews.com/2014/01/15/le-medicament-diane-35-de-retour-sur-le-marche-francais/>, dernière consultation le 30 novembre 2014, dernière mise à jour le 15 janvier 2014

³² Afssaps, Lettre aux professionnels de santé, « Diane 35 et ses génériques (acétate de cyprotérone 2 mg et éthinyloestradiol 35 micro g) :Remise sur le marché français avec restriction de l'indication, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde », 2014

³³ Afssaps, « point sur les différents types de suivi du médicament en France au 31 janvier 2011 » , http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Liste_des_medicaments_faisant_l_objet_d_un_suivi_renforce_ou_d_une_enquete_en_pharmacovigilance.pdf , dernière consultation le 04 janvier 2016

³⁴ EMA, « Questions and answers on the risk management plan (RMP) summary », EMA/156738/2014, 2014

³⁵ ANSM, GT 28 Médicaments de Prescription Médicale Facultative, « Compte rendu de séance », GT282015023, 2015

³⁶ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), « Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans », 2005

³⁷ FDA, Risk Minimization Action Plan (RiskMAP) for Approved Products, <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/ProductSafetyInformation/ucm379072.htm> dernière consultation le 14 octobre 2015

³⁸ FDA, « Warning and untitled letters », <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/TransparencyInitiative/ucm284105.htm> , dernière consultation le 12 octobre 2015

³⁹ FDA, « A brief overview of Risk Evaluation & Mitigation Strategies (REMS) », non daté, <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM328784.pdf> , dernière consultation le 8 novembre 2015

⁴⁰ PainEDU, Kevin L. Zacharoff, « from RiskMAPs to REMS », https://www.painedu.org/articles_timely.asp?ArticleNumber=28, dernière consultation le 25 octobre 2015

⁴¹ the (b)(2) blog , « REMS or RiskMAP or WHAT ? », <http://blog.camargopharma.com/index.php/2009/10/29/rem-s-or-riskmap-or-what/comment-page-1/> , dernière consultation le 25 octobre 2015

⁴² FDA, « Postmarket Drug Safety Informations for Patient and Providers » – *Liste des document mis à disposition par la FDA concernant les Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/default.htm> dernière consultation le 16 décembre 2015

⁴³ FDA, « Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) », <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rem-s/index.cfm> , dernière consultation le 22 décembre 2015

⁴⁴ FDA, « Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) », 2014

<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM415751.pdf>

⁴⁵ « Guidance for Industry Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications »,

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>

⁴⁶ FDA, Adam Kroesch et Amy Radamanadham, « Introduction to REMS@FDA », 2015,

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/WorkingatFDA/FellowshipInternshipGraduateFacultyPrograms/PharmacyStudentExperientialProgramCDER/UCM452237.pdf>

Abstract

Title : The risk management plans

Summary : The aim of pharmacovigilance is to monitor, evaluate and prevent adverse drug reactions. The acquired knowledge in pharmacovigilance is essentially gathered from the different reporting actors. In order to overcome the limitations of this passive tool, a pro-active system has been set and implemented: the risk management plan (RMP). A safety profile is set to anticipate the associated risks, re-evaluate efficacy and safety and set up different risk minimisation measures. In France, national and/or european RMP was integrated to different medicinal product status and turned out to be successful. In the United States of America, risk management has taken the form of the Risk Minimization Action Plan and then of the Risk Evaluation and Mitigation Plan. Both of these tools are focused on known risk minimisation goals. However, they do not take into account the non-defined risks aim The comparison between these two systems highlights signs of improvement and shows that a harmonization may simplify market globalization.

Les plans de gestion des risques

RESUME :

La pharmacovigilance vise à surveiller, évaluer et prévenir les effets indésirables des médicaments. Les connaissances acquises proviennent essentiellement des signalements des acteurs. Pour pallier les limites de cet outil passif, un outil pro-actif a été mis en place : le plan de gestion des risques (PGR). Un profil de sécurité du médicament est établi pour anticiper les risques associés, ré-évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi et développer des actions de minimisation des risques. En France, le PGR, européen ou national, s'est ajouté aux différents statuts de médicaments et s'avère performant. Aux Etats-Unis d'Amérique, la gestion des risques a pris la forme du *Risk Minimization Action Plan*, puis du *Risk Evaluation and Mitigation Plan*, axés sur des objectifs de minimisation des risques connus, mais occultant les risques non définis. La comparaison entre les systèmes met en évidence des pistes d'amélioration et montre qu'une harmonisation pourrait simplifier la mondialisation du marché.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : plan de gestion des risques – pharmacovigilance – AMM – mesures de minimisation des risques – Comparaison France/UE/USA

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III
35, chemin des Maraichers
31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Pr TABOULET Florence