

Les Plans de Gestions des Risques : aspects spécifiques de la pharmacodépendance

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



**THS 8- Les rencontres de Biarritz
24 octobre 2007**

Systeme Francais d'Evaluation de la Pharmacodependance



Renforcement de la surveillance des médicaments ➔ PGR

Nouvel outil réglementaire ➔ Gestion **anticipatrice** et **proactive**

Directive 2004/27/CE (art 5) et Règlement CE n°726/2004 (art 6) ➔ lors de chaque nouvelle demande d'AMM, le titulaire doit soumettre une **description détaillée du système de pharmacovigilance**, et le cas échéant, un plan de gestion du risque

Un PGR est exigé:

- Nouvelle substance active
- Biosimilaire
- Générique lorsque pb de sécurité avec princeps

Un PGR peut être soumis:

- Demande d'extension (dosage, indication, voie d'administration)
- Demande des autorités compétentes
- Initiative du titulaire de l'AMM

Guideline européen on RMS for medicinal products for human use (template C)

Partie I → ICH E2E (CHMP/ICH/571/03)

- Données de sécurité («*Safety Specification*»)
- Plan de PV/ PD

Partie II

- Evaluation du besoin, et le cas échéant, développement d'un plan de minimisation du risque (PMR)
- Mesure d'impact du PMR

Données non-cliniques et cliniques relatives au profil de sécurité du médicament

En pharmacodépendance



- ⇒ **Pharmacologie**
- ⇒ **Tests Pré-cliniques (auto-administration, procédure de discrimination des produits, sevrage, dépendance)**
- ⇒ **Pharmacocinétique (vitesse d'absorption, délai d'action centrale, vitesse d'élimination)**
- ⇒ **Interactions (Alcool)**

PARTIE I : « SAFETY SPECIFICATION »



⇒ Essais cliniques

- Dépendance/Sevrage**
- Effets subjectifs → Questionnaire ARCI**
- Soumission chimique → Sédation, amnésie, désinhibition**
- «Trafic» de formulation → benchtop, tests de solubilité, injectabilité, extractabilité**

Conclusion des données de sécurité:

- ⇒ **Risques importants avérés → lien de causalité avec le produit**
- ⇒ **Risques importants potentiels → association au médicament à confirmer**
- ⇒ **Informations importantes manquantes**

Plan de surveillance de la PD:

- Quantifier un risque avéré
- Mieux caractériser un risque potentiel
- Rechercher les informations manquantes
- Surveiller le bon usage du médicament

Plan PV/ PD comprend:

- Surveillance de « **Routine** »
- Surveillance « **Renforcée** »

Surveillance de « Routine »

Outils des CEIP (Nots, Soumission Chimique, ASOS, OSIAP, DRAMES, OPPIDUM)

Surveillance « renforcée »

- Réseaux sentinelles
- Programmes de surveillance (tramadol/ sibutramine)
- Registres
- Etudes d'utilisation (BHD en France)
- Etudes de cohorte
- Cas-témoins
- Essais cliniques

Evaluation du besoin d'un Plan de Minimisation du Risque:

- Mesures « de routine » insuffisantes
- Prédicibilité des effets
- Risque d'erreurs médicamenteuses
- Indications (traitements de substitution)

Risque d'abus et de pharmacodépendance



PMR

Minimisation du risque



- Communication (information, formation)
- Circuit du ME (modalités de prescription et de délivrance)
- Galénique et Conditionnement

Choix des mesures adapté à la nature du risque

PARTIE II: MINIMISATION DU RISQUE



En pharmacodépendance, deux types de risque:

- 1. Risque lié à la substance, la pharmacodépendance, au surdosage**
- 2. Risque de détournement**

PARTIE II: MINIMISATION DU RISQUE



1. Risque lié à la substance, la pharmacodépendance, au surdosage :

- Escalade des doses → overdoses**
- Induction d'une dépendance**
- Attractivité galénique → accidents chez l'enfant**
- Don à l'entourage**

PARTIE II: MINIMISATION DU RISQUE



➔ **Communication**

- Professionnels de santé et patients
- Information sur les risques, les CAT et une incitation à la notification

Contrôle du message par autorités

➔ **CPD ± restrictives**

- Prescription sur ordonnances sécurisées, durée limitée, délivrance fractionnée
- Prescription Initiale Hospitalière/ Rétrocession?

➔ Galénique et conditionnement

- Dosages unitaires faibles
- Forme non attractive
- Conditionnement sécurisé (*child proof, bague inviolable*)
- Containers de récupération

2. Risque de détournement

- Mésusage des voies d'administration**
- Trafic des formulations → extraction de la substance active**
- Soumission chimique**
- Trafic et revente**
- Vente de médicaments sous l'appellation d'ecstasy**

PARTIE II: MINIMISATION DU RISQUE



➔ **Communication**

- Professionnels de santé

Contrôle par les autorités

➔ **CPD + Restrictives**

- Prescription sur ordonnances sécurisées, durée limitée, délivrance fractionnée
- Prescription initiale hospitalière, réservée aux spécialistes ou RH?
- Inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance
- Protocoles thérapeutiques (L.324-1 et L.162-4-2)
- Carnets de suivis
- Déclaration obligatoire des vols
- Registre médecins ➔ mais absence de cadre réglementaire

PARTIE II: MINIMISATION DU RISQUE



➔ Galénique et Conditionnement

- Ajout d'un aversif ou d'un antagoniste
Risque de mésusage parentéral
- Pro-drogues ou formulation LP ➔ **Résistance physique, matrice polymérique**
Ralentissement de l'action au niveau central
- Enrobage, Turbidité, colorant, amérisant
Risque soumission chimique
- Dosage unitaire faible, non attractive, conditionnement sécurisé, système de récupération

Evaluation de l'impact du PMR:

➔ Mesures directes

- Etudes avant / après (**CEIP, CRPV, CAP, Assurance Maladie, Services Répressifs...**)
- Cohortes comparatives

➔ Mesures indirectes

- Evaluation de *l'acceptabilité, l'observance et la compréhension* ➔ Etudes d'utilisation (PS et Patients)
Réflexion → Intégration dans l'évaluation des pratiques professionnelles

PGR européens pas toujours adaptés à la situation française

- Offre thérapeutique différente (disponibilité importante ↗ détournement)
- Pratiques médicales (CPD nationales)
- Historique avec un produit ou classe thérapeutique (pharmacodépendance et abus différents en France)

Discussion en amont → intégration des demandes françaises (suivi et études d'utilisation en France)

Dans certains cas adaptation au niveau national

- Plan PV/PD national avec des études adaptées à la problématique en France et implication des réseaux nationaux (CEIP/CRPV/CAP...)**
- PMR national (« keys element »)**

PGR: CONCLUSION



Succès PGR → coopération effective entre *l'Afssaps, les laboratoires pharmaceutiques et les professionnels de santé*