

Document des questions et réponses de Santé Canada concernant la mise en oeuvre de la planification de gestion des risques

1. Qu'est-ce qu'un système de gestion des risques et quel est son rôle en ce qui concerne la réglementation des produits au Canada?

Un système de gestion des risques est un « ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier, de décrire, de prévenir ou de réduire au minimum les risques liés aux produits de santé, y compris l'évaluation de l'efficacité des dites interventions¹ ». Pour la gestion des risques, Santé Canada envisage l'utilisation d'une approche semblable au modèle européen, soit : 1) la description du profil d'innocuité du produit de santé, qui est un résumé des informations importantes sur l'innocuité du produit de santé et un moyen de déterminer les lacunes dans ces connaissances; 2) un plan de pharmacovigilance, qui repose sur la description du profil d'innocuité du produit médical, et qui identifie et caractérise les problèmes d'innocuité connus et potentiels; et 3) un plan de minimisation des risques (PminR), qui détaille les approches visant à minimiser les risques déjà identifiés ainsi que ceux possibles. À titre provisoire l'expression proposée par Santé Canada sera la planification de la gestion des risques (PGR), de façon conséquente avec la proposition d'utiliser le modèle de plan de gestion des risques de l'Union européenne.

La planification de la gestion des risques ne réduira pas les normes scientifiques relatives à l'autorisation pour commercialisation des produits thérapeutiques et ne remplacera pas non plus l'approche basée sur le principe de précaution adoptée à l'égard de la gestion des risques associés à ces produits². Au contraire, la mise en oeuvre de la planification de la gestion des risques renforcera davantage la rigueur de la surveillance après la mise sur le marché, ce qui permettra d'identifier plus rapidement les risques associés aux produits thérapeutiques et d'intervenir plus rapidement pour réduire ces risques.

Même si les fabricants de médicaments ont la responsabilité ultime de la surveillance de leurs produits après l'autorisation afin de s'assurer que les avantages d'un médicament continuent de l'emporter sur ses risques, Santé Canada a un mandat de réglementation qui lui permet d'intervenir et de protéger le public d'un risque lorsque des éléments de preuve scientifique le suggèrent. La mise en oeuvre de la planification de la gestion des risques ne diminuera d'aucune façon la responsabilité de Santé Canada. Les planification de gestion des risques (PGR) fournissent un outil proactif de mieux gérer les risques associés aux produits, reflétant le fait que la responsabilité du fabricant se poursuit après la commercialisation d'un produit.

¹ L'Agence européenne des médicaments (EMA) :
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/raguidelines/pharmacovigilance.htm>

² Santé Canada document sur la détermination des enjeux :
http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contaminants/person/impact/consultation/draft-ebauche/iip-dde_app-annc-fra.php

2. Est-ce que la mise en œuvre de la planification de la gestion des risques aura pour effet de diminuer les exigences à remplir cas de la commercialisation d'un médicament?

Le renforcement des exigences s'appliquant après la commercialisation des médicaments au moyen de la mise en œuvre de la planification de la gestion des risques ne diminuera d'aucune façon les exigences à remplir lors de la commercialisation d'un médicament. La planification de la gestion des risques a été élaborée en réponse aux limites de approche « ponctuelles » a mené au retrait du marché de certains médicaments importants pour des raisons d'innocuité.

Le but de la planification de la gestion des risques est d'identifier les problèmes liés l'innocuité tôt dans le cycle de vie d'un produit, d'élaborer des méthodes permettant de quantifier et d'évaluer ces risques et, ensuite, de prendre des mesures de gestion des risques qui seront suivies et évaluées afin de déterminer leur capacité à réduire au minimum les risques et de permettre l'identification nouveaux risques en phase post-commercialisation. Par exemple, dans la description du profil d'innocuité, une entreprise pourrait indiquer qu'elle n'a pas étudié son produit au moyen d'essais cliniques effectués chez des patients gériatriques. Le plan de pharmacovigilance pourrait alors proposer une étude prospective cas-témoin permettant de suivre les patients en gériatrie au fil du temps afin de déterminer si des événements indésirables particuliers sont observés chez ce groupe de patients lorsque exposés. Si l'étude permet de cerner un événement indésirable grave chez les patients gériatriques, des activités de minimisation des risques pourraient porter sur la façon de réduire ce risque, par exemple au moyen d'une contre-indication de l'utilisation de ce produit chez les patients âgés. On s'attendra ensuite à ce que l'entreprise fasse un suivi dans une base de données de prescriptions de médicaments afin de déterminer si ce produit est prescrit à des patients âgés malgré la contre-indication et, le cas échéant, à ce qu'elle trouve une autre approche pour réduire le risque. Par conséquent, la mise en œuvre de la PGR augmente la rigueur avec laquelle les entreprises et le gouvernement réglementent les produits.

3. Quelles sont les activités actuelles de Santé Canada en matière de Vigilance de Produit (VP) et de gestion des risques?

Santé Canada assure actuellement la gestion des risques en examinant :

- les demandes pour la réalisation d'essais cliniques au Canada pour veiller à ce que les droits des participants soient respectés et à ce que les risques possibles soient atténués;
- les effets indésirables d'un médicament qui se produisent pendant les essais cliniques au Canada;
- les données qui figurent dans le dossier de présentation d'un nouveau médicament, y compris les renseignements sur le produit (étiquetage, monographie de produit, notice d'accompagnement) afin de déterminer si les renseignements nécessitent des mesures de gestion des risques particulières;
- les rapports sur les réactions indésirables et les documents scientifiques et médicaux publiés afin de cerner les nouveaux risques;
- les rapports périodiques de pharmacovigilance, qui sont un outil permettant aux entreprises d'effectuer des analyses systématiques des données d'innocuité et de documenter régulièrement et systématiquement leurs activités de vigilance et leurs interactions avec les organismes de réglementation fédéraux.

De plus, Santé Canada :

- travaille avec les fabricants de médicaments et les professionnels de la santé afin d'élaborer des outils de gestion des risques et de choisir des stratégies d'atténuation des risques;
- supervise la communication des risques aux professionnels de la santé, aux soignants et aux patients;
- consulte un Comité consultatif d'experts sur la vigilance reliée aux produits de santé.

Santé Canada examine les activités de gestion des risques suivantes des fabricants :

- les propositions relatives aux études après la mise sur le marché d'un médicament qui visent à caractériser davantage les risques qu'il comporte;
- la conception d'étiquettes, de monographies et de notices d'accompagnement dont le contenu est exact;
- la surveillance de la qualité des produits biologiques au moyen d'un programme d'autorisation de mise en circulation des lots;
- les propositions relatives au contrôle de la distribution ou à la création de registres;
- la communication des nouveaux renseignements sur les risques aux professionnels de la santé et aux patients.

4. Comment la PGR s'inscrit-elle dans les autres activités de Vigilance de Produit (VP) et de planification de gestion des risques (PGR) qui existent déjà?

La mise en œuvre de la planification de la gestion des risques doit s'inscrire dans un cadre plus vaste de vigilance à l'égard des produits que met actuellement en place Santé Canada. Le but de cette initiative est de proposer une approche intégrée de gestion des risques, normalisée et systématique, y compris l'utilisation d'outils réglementaires pour appuyer et améliorer les activités d'examen de la vigilance à l'égard des produits de santé, avant et après l'autorisation de leur mise sur le marché. L'un des objectifs de la mise en œuvre provisoire est d'examiner comment la planification de la gestion des risques s'intégrera dans les activités actuelles et futures de pharmacovigilance.

5. Quel est le lien entre la planification de gestion des risques (PGR) et les initiatives visant à moderniser la *Loi sur les aliments et drogues* et son *Règlement*?

La modernisation du cadre de réglementation des produits de santé vise à concevoir une approche moderne et intégrée à l'égard de la réglementation des produits pharmaceutiques et des produits biologiques, qui peut être mise en œuvre dans tout le cycle de vie de ces produits. Le projet s'inscrit dans le *Plan de renouveau* de la Direction générale des produits de santé et des aliments, un cadre de politique à long terme qui vise à améliorer le régime de réglementation des produits de santé et des aliments. La planification de la gestion des risques fera partie du cadre qui sera établi par Santé Canada. Le cadre en question tient compte du fait que les informations relatives à l'innocuité des produits sont établies au moment où l'autorisation de mise sur le marché est accordée; alors que cette autorisation est basée sur les résultats des essais cliniques

pouvant ne pas inclure tous les types de patients qui utiliseront le produit une fois qu'il sera commercialisé. La planification de la gestion des risques est considérée comme un élément clé de l'approche axée sur le cycle de vie relative à la réglementation des produits de santé.

6. Est-ce qu'il y a un lien entre la planification de gestion des risques (PGR) et le Plan d'action pour assurer la sécurité des produits alimentaires et de consommation (PASPAC) de Santé Canada?

Le sécurité des produits alimentaires et de consommation (PASPAC) est un plan d'action intégré, axé sur la gestion des risques, qui repose sur trois piliers principaux : la prévention active, la surveillance ciblée et la rapidité d'intervention. La PGR est considérée comme un élément clé du PASPAC pour les produits de santé et elle se rattache à chacun des trois piliers. La PGR est une méthode active qui permet d'identifier plus rapidement les risques associés aux produits de santé commercialisés et de développer des méthodes afin de maximiser les bienfaits d'un produit tout en minimisant les risques. La mise en oeuvre de la PGR permet aux organismes réglementaires surveiller les activités liées à la gestion des risques et de responsabiliser les compagnies quant à la nécessité de signaler de façon régulière les besoins liés à la gestion des risques. De plus, les activités de pharmacovigilance et de gestion des risques de l'industrie ainsi que leur signalement régulier à l'organisme réglementaire permettront une intervention rapide auprès de risques connus.

7. Est-ce que Santé Canada a le pouvoir réglementaire d'exiger la soumission de ces plans de gestion des risques?

Pour l'instant, Santé Canada demandera la soumission de plans de gestion des risques sur base volontaire. La tendance au niveau international a été d'incorporer officiellement les plans de gestion de risques dans la législation et la réglementation. Il est prévu qu'avec la modernisation de la législation et de la réglementation canadiennes, afin d'adopter une approche axée sur le cycle de vie pour les produits pharmaceutiques, il deviendra possible d'exiger la soumission de plans de gestion des risques pour certains produits.

8. Pour quels produits la planification de gestion des risques (PGR) sera-t-elle exigée pendant la mise en œuvre provisoire?

La mise en œuvre provisoire vise les produits de l'International Conference on Harmonisation (l'ICH), en l'occurrence les médicaments, les produits biologiques et les produits issus de la biotechnologie. Les produits de santé naturels (PSN), les matériels médicaux et les produits vétérinaires ne sont actuellement pas visés par les mesures provisoires. La mise en œuvre provisoire a notamment pour but de déterminer si Santé Canada doit exiger des plans de gestion des risques pour toute la gamme des produits de santé.

9. Quelle approche les autres organismes réglementaires ont-ils adoptée en ce qui concerne la planification de la gestion des risques?

Tant en Europe qu'aux États-Unis, les organismes réglementaires ont décidé de mettre en œuvre la PGR ainsi que le document E2E sur la planification de la pharmacovigilance. En Europe, l'UE a mis en application la *Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use*, y compris l'EU-RMP en novembre 2005. Aux États-Unis, la *Food and Drug*

Administration (FDA) a également publié en 2005 trois documents de lignes directrices: *Premarketing Risk Assessment, Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment* et *Development and Use of Risk Minimization Action Plans* (RiskMAPs). Suite aux récentes modifications de la *Food and Drugs Act* (la *Food and Drugs Amendments Act - FDAAA*), la FDA américaine exige maintenant la soumission de *Risk Evaluation and Mitigation Strategies* (REMs) pour certains produits ayant des « circonstances exceptionnelles », même si ces circonstances exceptionnelles ne sont pas encore définies.

10. Qu'est-ce que la Conférence internationale sur l'harmonisation?

L'*International Conference on Harmonisation* (ICH)³ est un projet qui rassemble des organismes réglementaires et l'industrie de la recherche dans les trois régions (les États-Unis, l'Europe et le Japon) où la plupart des nouveaux médicaments sont présentement développés. Le but de l'ICH est d'élaborer et de mettre en œuvre des lignes directrices et des normes techniques harmonisées pour le développement, l'homologation et la surveillance des produits pharmaceutiques afin de réduire ou d'éliminer la nécessité de reproduire les tests effectués lors de la phase de recherche et de développement des nouveaux médicaments. Les six entités constituant la ICH sont les suivantes :

- la Commission européenne, représentant l'UE;
- la Fédération européenne des associations et des industries pharmaceutiques (FEAIP);
- le ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être social du Japon (MSTBES);
- l'Association japonaise des fabricants de produits pharmaceutiques (AJPP);
- la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis;
- la *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA)

Participent également à la ICH à titre d'observateurs :

- l'Organisation mondiale de la santé (OMS);
- la Zone européenne de libre-échange (ZELA), représentée par l'autorité suisse Swissmedic;
- le Canada, représenté par l'autorité canadienne Santé Canada.

En 2004, l'ICH a appuyé la ligne directrice sur la planification de la pharmacovigilance (connue sous le nom de E2E), qui a pour but de favoriser la planification des activités de pharmacovigilance, particulièrement au début de la période post-commercialisation d'un nouveau médicament. Le champ d'application de la E2E vise les nouveaux médicaments et lorsqu'il y a des modifications importantes à des médicaments existants (par exemple une nouvelle posologie ou une nouvelle voie d'administration). En tant qu'observateur de l'ICH, Santé Canada s'est engagé à mettre en œuvre ces lignes directrices.

³

Nom complet : *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*