

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue le 12/03/2014
Par Mme BOUTAGHAMEIS Epouse BENAMIRA Hanane**

**Le plan de gestion de risques selon la Directive 2010/84/UE et le
Règlement 1235/2010 : Lecture et interprétation à travers l'exemple d'un
médicament à base d'immunoglobuline humaine**

Membres du jury :

Président : Mme Anne-Catherine Perroy,
Professeur, Droit et Economie de la Santé,
Université de Lille 2

Assesseur : Mr Eric Sergheraert,
Maitre de conférences, Droit et Economie de la Santé,
Université de Lille 2

Membre extérieur : Mr Jean Noel Colin
Docteur en Pharmacie,
Directeur Qualité et Affaires Pharmaceutiques du Groupe LFB
European Qualified Responsible for Pharmacovigilance



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE

Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique

Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie

Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À la présidente de jury, Mme Anne Catherine-Perroy,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À mon directeur de thèse, Monsieur Sergheraert,

Pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

À Monsieur Jean Noel Colin, Directeur Qualité et Affaires Pharmaceutiques du Groupe LFB

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury et de m'avoir fait bénéficier de la structure et de l'expertise interne du LFB pour la réalisation de cette thèse. Veux-tu trouver dans ce travail, l'expression de mon respect.

À Mme Stéphanie MASQUELIER, Chef du Département de la Libération Pharmaceutique de LFB BIOMEDICAMENT,

À qui je souhaite exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir permis de concrétiser mon projet d'homologation de diplôme de Docteur en Pharmacie.

Merci pour la confiance que tu m'as accordé et pour ton soutien auquel je reste très sensible.

Je dédie cette thèse :

À mon mari, Fouad sans qui ce travail n'aurait jamais pu aboutir,

Merci pour l'incroyable aventure que nous avons entamé à la veille de nos 30 ans.
Merci de ton aide et tes conseils, tout particulièrement au cours de ces deux dernières années qui furent pour nous très éprouvantes mais néanmoins grandissantes.
Puisses-tu recevoir toute ma gratitude pour ton soutien indéfectible.

À ma mère,

Merci pour ton soutien et ta présence durant toutes ces années. Pour m'avoir inculqué l'amour des études dès mon enfance et m'avoir transmis ta force et ton courage pour leur aboutissement.
Pour avoir toujours cru en moi.
Un immense merci pour ton amour inlassable.

À ma sœur,

Pour ton soutien moral et tes encouragements. Par ta réussite, tu as su me montrer où menait le chemin de l'effort et du travail bien fait.
Merci pour ton amour.

À ma Grand-mère et ma tante,

Qui ont suivi avec intérêt toutes mes années d'études.

À ma meilleure amie Amina,

Merci d'être là.

Pour tous ces moments de grandes discussions que nous avons eues et que nous aurons.

Que notre amitié dure toujours.

Merci à tous ceux que je n'ai pas cités mais que je n'oublie pas et qui ont fait ce que je suis aujourd'hui.

TABLE DES MATIERES

ACRONYMES & ABRÉVIATIONS.....	10
INTRODUCTION	11
1. LA PHARMACOVIGILANCE.....	15
1.1. Evolution récente du concept de pharmacovigilance	15
1.1.1. <i>Le renforcement du rôle l'agence du médicament et la création du PRAC.....</i>	<i>16</i>
1.1.2. <i>L'élargissement de la définition de l'effet indésirable.....</i>	<i>17</i>
1.1.3. <i>La notification par les patients.....</i>	<i>19</i>
1.1.4. <i>La liste des « médicaments sous surveillance supplémentaire»</i>	<i>20</i>
1.1.5. <i>L'élargissement de la procédure d'urgence de l'Union</i>	<i>21</i>
1.2. Les acteurs en pharmacovigilance	22
1.2.1. <i>L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....</i>	<i>22</i>
1.2.2. <i>Les pouvoirs publics</i>	<i>22</i>
1.2.3. <i>Les laboratoires pharmaceutiques</i>	<i>23</i>
1.2.4. <i>Les professionnels de santé.....</i>	<i>23</i>
1.2.5. <i>Les patients</i>	<i>23</i>
2. PLAN DE GESTION DES RISQUES.....	24
2.1. Généralités	24
2.1.1. <i>Cadre réglementaire européen et national</i>	<i>26</i>
2.1.2. <i>Format et contenu d'un PGR.....</i>	<i>28</i>
2.1.3. <i>Modalités de gestion.....</i>	<i>32</i>
2.2. ANALYSE DU PGR D'UNE IMMUNOGLOBULINE HUMAINE	34
2.2.1. <i>Le LFB.....</i>	<i>34</i>
2.2.2. <i>Les immunoglobulines thérapeutiques</i>	<i>35</i>
2.2.2.1. <i>Physiologie et mode d'action</i>	<i>35</i>
2.2.2.2. <i>Indications</i>	<i>36</i>
2.2.2.3. <i>Effets indésirables.....</i>	<i>38</i>
2.2.2.3.1. <i>Les effets indésirables immédiats</i>	<i>38</i>
2.2.2.3.2. <i>Les effets indésirables sévères</i>	<i>39</i>
2.2.3. <i>Le produit CLAIRYG®</i>	<i>41</i>
2.2.4. <i>Analyse du PGR de CLAIRYG®</i>	<i>44</i>
2.2.4.1. <i>Notions sur la caractérisation des risques</i>	<i>46</i>
2.2.4.2. <i>Gestion des risques liés à l'utilisation de Clairyg®</i>	<i>47</i>
2.2.4.3. <i>Minimisation du risque thrombo-embolique lié à l'utilisation de Clairyg®</i>	<i>56</i>
CONCLUSION	59
ANNEXES	60
LISTE DES TABLEAUX & FIGURES.....	76
BIBLIOGRAPHIE	77

ACRONYMES & ABRÉVIATIONS

ANSM	: Agence National de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
CAP /TV	: Centres Antipoison et de Toxicovigilance
CEIP	: Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance/ Addictovigilance
CH	: Constant Heavy
CL	: Constant Light
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	: Code de la santé publique
CTD	: Common Technical Document
EMA	: European Medicines Agency
FXIa	: Facteur de coagulation XI activé
HPST	: Hôpital, patients, santé et territoires
ICH	: International Conference on Harmonisation
PGR	: Plan de Gestion de Risque
PV	: Pharmacovigilance
PSUR	: Periodic Safety Update Report
RCP	: Résumé des Caractéristiques du Produit
VH	: Variable Heavy
VL	: Variable Light
WHA	: World Health Assembly
WHO	: World Health Organization
XML	: Extensible Markup Language

INTRODUCTION

Le souci d'éviter la iatrogénie d'un remède et le principe du «*primum non nocere*» cher à Hippocrate ont toujours été présents dans la philosophie médicale.

Des scandales sanitaires ont instauré une prise de conscience des risques liés aux produits de santé et ont permis de mettre en place puis de renforcer la réglementation de leur mise sur le marché et de leur surveillance.

Il y a 150 ans, les prémices d'un système de déclaration d'effets indésirables de médicaments ont été mis en place lorsque la revue scientifique médicale britannique *The Lancet* a organisé une commission de médecins pour enquêter et signaler les cas de décès liés à l'utilisation de produit anesthésiant. Cette enquête a fait suite au décès d'une patiente de 15 ans en 1848 ayant reçu du chloroforme en anesthésie générale¹.

En 1961, le gynécologue obstétricien australien, William G. McBride a établi le lien de causalité entre la thalidomide, médicament hypnotique non barbiturique, utilisé chez la femme enceinte et le syndrome de phocomélie (agénésie des membres supérieurs ou inférieurs) chez les enfants². Il s'agit de la pire catastrophe que la pharmacie ait subi puisque environ 12 000 à 20 000 cas de difformités ont été établis et qui a eu pour conséquences de renforcer les études de tératogénicité préclinique, renforcer la sécurité des médicaments chez la femme enceinte et d'une façon plus profonde, l'instauration d'un véritable outil de surveillance permanente de la potentialité de survenue d'un effet indésirable non prévu.

En effet, lors de la 20^{ème} Assemblée Mondiale de Santé en 1967, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a lancé, à travers la résolution WHA20.51, le Programme de Surveillance International des médicaments « International Drug Monitoring » et a mis en place un système de collecte d'informations sur les effets secondaires des médicaments, d'abord sous forme d'un projet pilote « WHO Pilot Research Project for International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs WHA » en Virginie aux Etats-Unis qui a été transféré, vers la fin des années 70, à Uppsala en Suède où un centre collaborateur de pharmacovigilance, UMC (Uppsala Monitoring

¹ Philip Routledge 150 years of pharmacovigilance. Lancet • Vol 351 • April 18, 1998

² McBride WG, Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961;ii:1358

Centre), a été créé pour garantir le maintien de bases de données de notifications spontanées constituées par les états participants.

En France sont apparues, dès le début des années 50, des alertes de sécurités sanitaires concernant les médicaments tels que la survenue d'érythèmes fessiers graves du nourrisson avec 73 décès en 1952 dus à une erreur dans la fabrication de la poudre Baumol et de la confusion dans la livraison de l'anhydride arsénieux au lieu de l'oxyde de zinc par un grossiste en produits chimique ; ou bien de 100 décès en 1975 par accumulation d'étain dans le système nerveux central à la suite de l'utilisation du Stalinon® liés à des défauts dans le suivi de la réglementation.

Ces alertes ont conduit en France à identifier le médicament comme un produit à haut risque et à la mise en place de la première organisation nationale de pharmacovigilance, par l'installation en 1972 des premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance (futurs Centres Régionaux) et du Centre national de pharmacovigilance en 1973.

Dès les années 1970-1980, la pharmacovigilance française a mis en place les moyens nécessaires pour détecter les effets indésirables par le concept de la *notification spontanée* et pour informer sur les effets indésirables par le biais d'une méthode d'*imputabilité* des effets indésirables qui est toujours applicable ; ces moyens constituent les deux principaux piliers de la pharmacovigilance.

La fin des années 1990 a été marquée par l'application des méthodes de pharmaco-épidémiologie (études cas-témoin, cohorte) à la pharmacovigilance afin de quantifier les risques liés aux médicaments ; Il s'agit du troisième principe de la pharmacovigilance.

L'application de ces méthodes a permis de mettre en évidence les liens de causalité de la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable.

L'étude IPPHS³ (International Pulmonary Primary Hypertension Study), conduite pour rechercher l'association entre la prise de médicaments anorexigènes et la survenue d'une hypertension artérielle primitive, illustre parfaitement cela.

Un autre exemple d'application des méthodes de pharmaco-épidémiologie, est l'étude cas-témoin⁴ conduite par le Dr. Irène Frachon au CHU de Brest et qui a permis d'établir le lien entre les valvulopathies et le Benfluorex (Mediator[®]).

Lors des années 2000, le dispositif de PV a été renforcé au niveau national mais également européen par l'adoption d'une stratégie de *surveillance globale* prospective et proactive dans le but de minimiser les risques médicamenteux, il s'agit du quatrième principe de la PV.

C'est ainsi que la notion de « Plan de gestion des risques » (PGR) a été introduite en Europe via la directive 2004/27/CE suite à l'intensification des problèmes en pharmacovigilance, en cette période, notamment le risque cardiovasculaire du *Rofecoxib* (Vioxx[®]), un anti-inflammatoire de la classe des « coxibs » ayant révélé en 2004, après quelques années de commercialisation des dizaines de milliers de cas d'effets indésirables parfois mortels (infarctus du myocarde).

Ce concept de pharmacovigilance a donc évolué en permanence, dans la première partie de cette thèse nous allons nous intéresser au concept actuel de pharmacovigilance à travers l'analyse de ses évolutions récentes qui se matérialisent à travers la directive 2010/84/UE⁵ et le règlement 1235/2010⁶ puis nous aborderons les principaux acteurs impliqués dans ce processus complexe (**Partie I**).

Le PGR est un élément incontournable du système de surveillance puisqu'il permet de décrire de façon détaillée l'ensemble des activités de pharmacovigilance desti-

³ Abenhaim I, Moride Y, Brenot F et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension study Group. N Engl J Med 1996; 335; 609-16.

⁴ Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease : a case-control study. PLoS One 2010 ; 5(4) :e10128

⁵ Directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

⁶ Règlement (UE) N°1235/2010 du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) N°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) N°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante.

nées à identifier, à caractériser et à prévenir ou minimiser les risques liés à un médicament.

Ce plan de gestion est composé de plusieurs parties, il lui a été souvent reproché d'être imprécis et au droit européen de n'exiger la mise en place de PGR qu'au cas par cas et avec des contenus variables induisant une hétérogénéité et une incertitude dans l'évaluation des médicaments⁷.

Dans la deuxième partie (**Partie II**) de cette thèse nous allons présenter le cadre réglementaire européen et national qui régit le PGR. Son contenu a évolué avec la nouvelle réforme de la réglementation communautaire en pharmacovigilance ; Nous passerons en revue son nouveau canevas⁸ proposé par l'agence européenne.

Nous détaillerons le module SVII (*Identified and potential risks*) et la partie V (*Risk minimisation measures*) en prenant des exemples du PGR d'un médicament dérivé du sang, le Clairyg[®] fabriqué et commercialisé par le Laboratoire Français de Fractionnement et de Biotechnologie (LFB).

⁷ M.Wiktorowicz et al, " Keeping an eye on drugs...keeping patients safe. Active monitoring systems for drug safety and effectiveness in Canada and internationally". Nov 2010
⁸http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/10/WC500006317.pdf

1. LA PHARMACOVIGILANCE

Dans cette première partie nous allons nous intéresser aux évolutions récentes du concept de pharmacovigilance (1.1) puis les acteurs pouvant être impliqués dans cette activité (1.2).

1.1. Evolution récente du concept de pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance de l'Union européenne a connu à partir de 2010 un nouvel encadrement juridique visant à européaniser et à renforcer les interactions entre les Etats membres en ce qui concerne la sécurité des médicaments par la mise en place de la directive 2010/84/UE⁹ et le règlement 1235/2010¹⁰.

Cette nouvelle réglementation a introduit des modifications qui visent une meilleure définition des rôles et des responsabilités des différents acteurs impliqués dans le processus de pharmacovigilance et un renforcement du système d'enregistrement, de notification et d'évaluation des effets indésirables.

Les projets de ces textes avaient été initialement proposés en décembre 2008, par la commission européenne, dans le cadre d'une des thématiques du « paquet pharmaceutique ».*

Face aux nombreuses critiques et oppositions à ce projet de réforme pharmaceutique, son examen a été retardé jusqu'à novembre 2010 et les textes ont été publiés au journal officiel de l'Union européenne, en décembre 2010.

⁹ Directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

¹⁰ Règlement (UE) N°1235/2010 du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) N°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) N°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante

* Paquet pharmaceutique : Ensemble de cinq propositions de directives et de règlements relatives au médicament dans le cadre de la compétence communautaire exercée depuis 1965. Ce rapport analyse, dans la première partie, la mutation de l'activité stratégique du secteur pharmaceutique. Il expose les caractéristiques du cadre juridique, fondé sur la coexistence entre droit communautaire et droit national. La deuxième partie émet des propositions sur l'information des patients, la publicité, le développement de la pharmacovigilance, la lutte contre les médicaments falsifiés.
www.ladocumentationfrancaise.fr

Ces textes retiennent le renforcement du rôle de l'agence du médicament et la création du PRAC (1.1.1), une définition plus large de l'effet indésirable (1.1.2), la possibilité de notification par le patient (1.1.3), la mise en place d'une nouvelle liste de « médicaments sous surveillance supplémentaire » (1.1.4) et l'élargissement de la procédure d'urgence de l'union (1.1.5).

Nous allons à travers ces chapitres aborder les différents thèmes de cette nouvelle réglementation en faisant à chaque fois référence aux articles du règlement (UE) N° 1235/2010 et de la directive 2010/84/UE, selon leur applicabilité.

1.1.1. Le renforcement du rôle de l'agence du médicament et la création du PRAC

L'agence européenne du médicament (Ci-après « EMA ») a vu son rôle de coordination renforcé, comme l'indique le considérant 5 du règlement N° 1235/2010, notamment en ce qui concerne la gestion de la base de données Eudravigilance, les avis de sécurité des États membres et la communication au public d'informations sur les problèmes de sécurité.

Dans ce contexte et afin d'assurer la diffusion auprès du public d'informations relatives aux questions de pharmacovigilance, un portail Web européen sur les médicaments a été créé par l'EMA (Règlement N° 1235/2010-Article 57 modifié-paragraphe 1.f), qui permet à l'agence de rendre public les résumés des plans de gestion des risques (PGR) ainsi que la liste des médicaments sous surveillance supplémentaire (Règlement N° 1235/2010-Article 23) qui doivent être identifiés comme tels par un triangle équilatéral noir inversé et par la mention « fait l'objet d'une surveillance supplémentaire » dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice (Règlement N° 1235/2010-Considérant 17). Ce portail web permet également de rendre accessible au public les résultats des études post-autorisation de mise sur le marché.

L'agence a également imposé un format pour la transmission, par voie électronique, d'informations relatives aux médicaments à usage humain (Règlement N° 1235/2010-Article 57 modifié-paragraphe 2.a) avec une date limite d'adoption de ce dernier par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (Règlement N°

1235/2010-Article 57 modifié-paragraphe 2.b), ceci dans le but de sécuriser et de fluidifier la communication.

La surveillance des mesures de minimisation des risques prévus dans les plans de gestion des risques (PGR) est réalisée de façon conjointe avec les autorités compétentes des états membres et l'agence est désormais responsable de l'évaluation de l'impact des nouveaux risques ou des risques existants sur la balance Bénéfices/Risques des médicaments (Règlement N° 1235/2010-Article 28bis-paragraphe 1.c), ceci grâce à la création du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), en remplacement du Pharmacovigilance Working Party de l'agence.

Le PRAC vient appuyer, à la fois le comité des médicaments (CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use) et le groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées médicaments à usage humain (CMDh = Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures) sur des questions de sécurité des médicaments au sein de l'UE (Considérant 10).

Il est chargé du contrôle de l'efficacité des PGR (Règlement N° 1235/2010-Considérant 8 et article 56 modifié-paragraphe 1) et de l'émission de recommandations dans le cadre des évaluations post-AMM.

Enfin, l'agence assume une nouvelle activité de suivi des publications scientifiques « à la recherche de notifications de cas d'effets indésirables suspectés liés à des médicaments contenant certaines substances actives » (Règlement N° 1235/2010-Article 27-paragraphe 1).

1.1.2. L'élargissement de la définition de l'effet indésirable

Il est rare qu'on dispose d'un médicament agissant là où on veut et avec l'efficacité désirée même s'il a été prescrit et pris par le patient de façon adéquate. Ces effets, plus ou moins fréquents ou plus ou moins gênants, peuvent conduire à un inconfort, une irrégularité de l'observance, à des séquelles voire à des décès. Les effets

indésirables de médicaments sont à l'origine de 5 % des hospitalisations et sont la cinquième cause de décès en milieu hospitalier en France¹¹.

La balance Bénéfice/Risque tient à la triptyque Médecin qui joue un rôle majeur dans le choix et la prescription du produit, la Surveillance pendant le traitement et le diagnostic des effets indésirables et enfin le Patient qui accepte, plus ou moins, le risque lié au produit. Sur le plan collectif, l'acceptabilité du risque lié à un médicament peut s'évaluer par ses conséquences sur la qualité de vie des patients.

Avant, pour éviter les risques inacceptables liés à un médicament les médecins devaient prescrire à bon escient. Avec l'introduction du concept de minimisation des risques, ces actions peuvent commencer dès la conception du produit.

La nouvelle définition de l'effet indésirable apportée par la directive 2010/84/UE en remplacement de l'ancienne définition¹² est plus large, puisqu'elle présente l'effet indésirable comme non seulement les réactions nocives et non voulues résultant de l'utilisation autorisée d'un médicament aux posologies normales, mais aussi celles résultant des *erreurs médicamenteuses* et des utilisations non conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, qui tient compte *du mésusage* et des *surdosages*.

Il est décrit dans cette directive que « la suspicion d'effets indésirables, dans le sens où il y a au moins une possibilité raisonnable qu'il existe un lien de causalité entre un médicament et un événement indésirable, devrait suffire à justifier une notification » et un nouveau terme pourra être utilisé « effet indésirable suspecté » lors des notifications par les professionnels de santé.¹³

Aussi, la notification de ces effets indésirables graves et non graves se fera désormais directement sur la base Eudravigilance au lieu de la soumission électronique au moyen de formulaires.

¹¹ «Le renforcement du système de pharmacovigilance de l'Union européenne » : Analyse du nouveau cadre réglementaire issue des dispositions de la directive 2010/84/UE et du Règlement(UE) n°1235/2010, Médecine et Droit, 2012 (2012) 114-120,

¹² Directive 2001/83/ce du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments a usage humain - JOCE L 311/67- 28.11.2001

¹³ Considérant 5 de la directive 2010/84/UE

L'élargissement de la définition de l'effet indésirable pourrait avoir un impact sur la gestion des effets déclarés et remontés aux agences locales des états membres n'ayant pas une structure de pharmacovigilance qui couvre l'ensemble des sous-catégories d'effets indésirables reprises dans la nouvelle définition.

Cependant, cet impact semble être moindre pour la France puisque le système de pharmacovigilance, à travers les différentes entités le composant (CRPV, CEIP, CAP/TV et guichet erreur médicamenteuses de l'ANSM), permet de couvrir tout champ de cette définition. Cela va, néanmoins, nécessiter un effort plus important de coordination des différentes entités de la part de l'ANSM.

1.1.3. La notification par les patients

La notification spontanée est l'outil de mesure des effets indésirables le plus utilisé quelle que soit la classe pharmacologique du produit¹⁴.

Ce système qui était limité aux cliniciens n'était pas suffisant, il a induit depuis des années, une sous-notification des effets indésirables médicamenteux et une sous-estimation des effets indésirables médicamenteux graves.

En France les effets indésirables médicamenteux ne font l'objet d'une notification que dans 10 à 20 % des cas¹⁵.

La nouvelle directive prévoit la possibilité pour les patients de notifier directement les effets indésirables. Cette mesure existe déjà en droit français depuis la loi HPST¹⁶.

Les médicaments sont désormais assortis d'un texte standard conformément à l'article 59 de la directive 2010/84/UE, qui invitent expressément les patients « à signaler tout effet indésirable suspecté à leur médecin, pharmacien ou professionnel de la santé ou directement au système national de notification spontanée visé à l'article 107 bis, paragraphe 1 ».

¹⁴ B.Gruwez et al. Comparaison de deux outils de mesure des effets indésirables d'un traitement antidépresseur. L'Encéphale, 2004 ; 425-32

¹⁵ Spreux A, Baldin B, Chichmanian RM. The pharmacovigilance system in practice. Transfus Clin Biol 1999; 6: 254-259.

¹⁶ Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires

La directive prévoit également de rendre disponible pour les patients différents modes de notification : Notification par voie électronique, voie postale et/ou autres.

L'implication du patient dans ce processus de notification peut contribuer à l'amélioration de la détectabilité et donc de la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

Un renforcement des moyens pour permettre le recueil et l'interprétation de ces notifications doit aller de pair avec le renforcement de ce processus de notification ; cette notification par le patient peut engendrer une « surcharge » des bases de données de recueil avec des événements moins graves liés à un manque de pertinence sur les critères de jugement des effets indésirables pouvant détourner l'attention des autorités sanitaires des vrais risques.

1.1.4. La liste des « médicaments sous surveillance supplémentaire »

La directive 2010/84/UE a institué un nouveau processus d'identification des médicaments qui font l'objet d'une surveillance renforcée par l'EMA, il s'agit d'« Une liste des médicaments sous surveillance supplémentaire »¹⁷, accessible au public, qui a été publiée pour la première fois en avril 2013 et qui est actualisée tous les mois par le PRAC.

Leur inscription sur cette liste implique « qu'ils sont surveillés de manière plus étroite que les autres. Cette inscription s'explique notamment par un moindre recul d'expérience, du fait de leur mise sur le marché récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme ».¹⁸

Désormais, un médicament sous surveillance supplémentaire est identifiable par la présence d'un triangle noir inversé sur les notices et sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP), ce symbole est suivi de la mention « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire » et commencera à apparaître sur les notices des médicaments concernés à partir de l'automne 2013 dans tous les États membres de l'UE.

¹⁷ Considérant 10 de la directive 2010/84/UE

¹⁸ [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0)

Un médicament peut figurer sur cette liste, dès l'octroi de son AMM ou à tout moment de son cycle de vie. Il doit rester sous surveillance supplémentaire pendant cinq ans ou jusqu'à ce que le PRAC décide de son retrait de la liste.

1.1.5. L'élargissement de la procédure d'urgence de l'Union

Lorsqu'un signal de pharmacovigilance est détecté et qu'il nécessite une évaluation rapide, les états membres ou la commission européenne peuvent initier une procédure d'urgence en informant les autres états membres pour aboutir à des recommandations communes. L'AMM du produit en question peut être suspendue, retirée, ou voir son renouvellement refusé. Dans certains cas le dosage ou l'indication du médicament peuvent être modifiés. Le titulaire de l'AMM peut également prendre des mesures pour interrompre la mise sur le marché de son produit.

La nouvelle directive 2010/84/UE modifie cette procédure d'urgence décrite dans son article 107, elle l'élargit à tous les états membres et l'agence européenne publie un avis de lancement de cette procédure.

Le PRAC examine les cas remontant à l'agence européenne et peut en fonction du temps, de l'ampleur ou de la gravité de ces cas, organiser des auditions publiques (Directive 2010/84/UE, article 107 undecies-2). Un avis motivé est émis par le comité dans les 60 jours suivants la remontée du cas, ce délai est réduit à 30 jours si le produit n'a pas été enregistré via la procédure centralisée (Directive 2010/84/UE, article 107 undecies-3).

1.2. Les acteurs en pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objectif d'évaluer de manière continue le rapport Bénéfices/Risques des médicaments, elle consiste en les étapes suivantes : signalement des effets indésirables et le recensement des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation de ces informations en vue de leur exploitation et enfin la réalisation d'études de sécurité des médicaments.

Elle nécessite, à ce titre, une collaboration étroite et efficace des acteurs suivants :

1.2.1. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'OMS contribue à la pharmacovigilance mondiale grâce à son programme international mis en place en 1967 comme vu dans l'introduction.

Les États Membres disposant de systèmes, locaux, de notification des effets indésirables, travaillent en étroite collaboration avec l'OMS par le biais de son centre collaborateur, Uppsala Monitoring Centre, pour déterminer les liens potentiels entre l'utilisation d'un médicament et des effets secondaires.

1.2.2. Les pouvoirs publics

La pharmacovigilance européenne est organisée en réseau décentralisé de centres nationaux (états membres) de pharmacovigilance. Son activité est coordonnée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) sous l'autorité de l'Agence européenne et assisté du groupe de travail « pharmacovigilance working party » et plus récemment par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). L'Agence européenne interagit également avec la banque de données de l'OMS.

Cette structure reproduit l'organisation française dont la mise en œuvre est du ressort de l'ANSM qui est aidée par la Commission nationale de pharmacovigilance et son conseil technique, et par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) constitués au sein de structures de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique d'un établissement public de santé à travers le territoire.

1.2.3. Les laboratoires pharmaceutiques

La pharmacovigilance est une activité obligatoire pour toute entreprise exploitant un médicament. De ce fait, il pèse sur les laboratoires, une obligation juridique et éthique de collecter, d'évaluer et de transmettre aux pouvoirs publics tout événement indésirable lié à l'utilisation de leurs produits. Ils sont tenus de mettre en place un service de pharmacovigilance sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien afin de veiller aux respects des obligations qui leur incombent et qui sont fixées par les directives 2010/84/UE et le règlement 1235/2010 précitées.

1.2.4. Les professionnels de santé

Selon l'article R 5144-19 du code de la santé publique : « Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu, susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance ».

Les professionnels de santé contribuent donc à la pharmacovigilance à travers, l'obligation de signalement qui repose sur eux du fait qu'ils soient habilités à prescrire les médicaments et à les administrer.

En France et depuis le décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance, les pharmaciens sont soumis, eux aussi, à une obligation de déclaration d'effets indésirables pouvant être lié à un médicament.

1.2.5. Les patients

L'implication active du patient dans le système de pharmacovigilance est au cœur de la nouvelle réglementation européenne en matière de pharmacovigilance (Voir paragraphe 1.1.3). Celle-ci octroie pour chaque patient (citoyen), un droit légal de déclarer, directement, aux autorités de santé, tout effet indésirable suspecté pour un médicament.

2. Plan de Gestion des Risques

En réponse au retrait fort médiatisé de la Cérévasatine[®] en 2001, du Vioxx[®] en 2004 et tant d'autres scandales sanitaires et face au regain d'attention manifesté par l'opinion publique à l'égard de la sécurité médicamenteuse et la pharmacovigilance, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a adopté, une approche proactive basée sur le risque pour la surveillance de la sécurité des médicaments.

Cette approche, Risk Management Plan ou Plan de Gestion de risques (PGR) a conduit à une véritable refonte du modèle économique des industries pharmaceutiques.

La pharmacovigilance seule ne suffisait plus, elle a été intégrée à un « système de gestion de risques » qui vient anticiper et prolonger cette activité de surveillance dans le but d'assurer une évaluation constante et continue du rapport Bénéfice/Risque dans les conditions réelles d'utilisation des médicaments.

Nous verrons à travers ce chapitre quelques généralités sur le système de gestion des risques (2.1), le cadre réglementaire et son évolution (2.1.1), nous examinerons le nouveau format du plan de gestion des risques (PGR) introduit par les nouvelles dispositions relatives à la pharmacovigilance (2.1.2) nous décrirons ensuite, les modalités de gestion du PGR (2.1.3).

2.1. Généralités

L'AMM est octroyé pour un médicament quand le rapport Bénéfice/Risque est favorable mais au moment de la mise sur le marché, les connaissances sur son profil de sécurité restent limitées et des incertitudes demeurent. Cela est dû à plusieurs facteurs liés notamment au faible nombre de sujets en essais cliniques, aux restrictions liés à l'âge ou au sexe pendant ces études et enfin aux durées courtes des essais et les problèmes statistiques qui les sous-tendent.

Le concept de gestion des risques est venu améliorer la caractérisation du profil de sécurité du médicament en identifiant les risques sur bases de données de pré ou

post-autorisation, dans le but de les minimiser pour faire pencher cette balance Bénéfice/Risque.

L'article 1-28^{ter} de la directive 2010/84/UE, définit le système de gestion des risques comme « 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 à un médicament, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et interventions ».

A partir de cette définition nous pouvons dire qu'un système de gestion des risques a pour objectifs de décrire le profil de sécurité d'un médicament, de caractériser ce profil en identifiant les nouveaux risques dans le cadre des activités de pharmacovigilance, de prédire avec un certain niveau de certitude l'efficacité d'un médicament en post AMM sur base de l'efficacité observée lors des essais cliniques et de décrire d'éventuels besoins d'études d'efficacité post-AMM. Il permet enfin de décrire les mesures à mettre en place pour prévenir ou minimiser les risques associés à un médicament et d'évaluer l'efficacité des mesures prises.

Le Plan de Gestion des Risques est quant à lui « une description détaillée du système de gestion des risques »¹⁹.

La mise en place d'un PGR est obligatoire pour toute nouvelle demande de mise sur le marché d'un médicament, quelle que soit la procédure d'enregistrement, et toute mesure essentielle prévue par ce système de gestion des risques est « une condition de l'autorisation de mise sur le marché »²⁰.

Le système de gestion des risques doit être proportionnel « aux risques avérés, aux risques potentiels ainsi qu'au besoin d'informations supplémentaires sur le médicament », et surtout il doit tenir compte de la balance Bénéfice/Risque, on peut donc parler de «Gestion des Bénéfices/Risques ».

¹⁹ Article 1- 28 quater de la directive 2010/84/UE

²⁰ Considérant 8 de la directive 2010/84/UE

2.1.1. Cadre réglementaire européen et national

Initialement, c'était à travers le règlement (CE) N°726/2004 (Article 6) et la directive 2004/27/CE (Article 8) que les autorités européennes ont assorti la mise sur le marché de certains médicaments et leur maintien, d'un plan de gestion de risques.

Le règlement (UE) N° 1235/2010 et la directive 2010/84/UE ont eu pour objectif de rationaliser et de simplifier le cadre réglementaire relatif à la pharmacovigilance et ont apporté des changements en ce qui concerne les responsabilités et le mode de gestion des PGR.

L'EMA en collaboration avec les états membres est chargée de la surveillance des plans de minimisation de risques qui font partie des PGR (Directive 2010/84/UE article 8-3 point i bis bis) et le nouveau comité PRAC est en charge de contrôler l'efficacité des systèmes de gestion des risques mis en places.

Conformément à l'article 26 (c) du règlement (UE) N° 1235/2010, l'agence doit désormais rendre public, les résumés des PGR relatifs aux médicaments autorisés en vertu de ce règlement.

Les titulaires d'AMM doivent désormais fournir « une description détaillée du système de gestion des risques » à travers le PGR (Directive 2010/84/UE-Article 1-28 quater) lors des dépôts d'AMM.

Aux deux textes précédents s'ajoutent le Guideline on Good pharmacovigilance Practices (GVP) avec deux modules consacrés à la gestion des risques inspirés de la directive de l'ICH E2E - Pharmacovigilance Planning (planification de la pharmacovigilance):

- Le Module V - Risk management systems (systèmes de gestion des risques) qui donne les objectifs du PGR, une description détaillée de son contenu ainsi que les modalités de soumission et de mise à jour.

- Le Module XVI - Risk minimisation measures (Mesures de minimisation des risques) qui est en cours de finalisation et qui donne les principes et les outils à utiliser dans l'activité de minimisation des risques en lien avec le Module V.

En France, la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, dite « Loi Bertrand », à travers son article 28 créé un nouveau chapitre dans le code de santé publique français consacré à la pharmacovigilance. Il s'agit des articles L.5121-22 à L.5121-26 qui reprennent les parties réglementaires déjà existantes notamment les articles R.5121-150 à R.5121-180 ainsi que des compléments résultant de la transposition de la directive 2010/84/UE.

Jusqu'à fin 2011, la pharmacovigilance était définie comme la «Surveillance du risque d'effet indésirable». La « Loi Bertrand » a élargit, à travers son article L.5121-22 du CSP, la définition de la pharmacovigilance dans le cadre de la transposition de la directive 2010/84/UE.

Désormais «La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L 5121-1»

La responsabilité de la pharmacovigilance repose sur l'ANSM (Art. L.5121-23) et sur tous les organismes exploitant un médicament ou un produit de santé (Art. L.5121-24) qui doivent communiquer sans délai à l'Agence toute interdiction ou restriction imposées par l'autorité d'un Etat membre dans lequel le médicament est mis sur le marché, ainsi que toute information nouvelle de nature à impacter l'évaluation des bénéfices et des risques (Art. L.5121-9-2 du CSP).

L'article L.5421-6-1 du CSP augmente le montant de l'amende de 30.000 à 45.000 euros et ajoute la possibilité d'un emprisonnement de trois années pour le manquement du titulaire de l'AMM ou de l'exploitant en matière de signalement d'effets indésirables.

L'article L5312-4-2 introduit, quant à lui, des mesures protectrices à l'égard des déclarants afin d'améliorer la détection des signaux. En effet les salariés de

l'industrie pharmaceutiques par exemple ne feront plus l'objet de sanctions de la part de leur employeur s'ils rapportent des faits en lien avec la sécurité des médicaments.

2.1.2. Format et contenu d'un PGR

Selon le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la directive 2010/84/UE, un PGR doit contenir des informations qui permettent :

- d'identifier ou de caractériser le profil de sécurité du médicament concerné.
- d'indiquer les mesures à adopter pour prévenir ou minimiser les risques associés à ce médicament ainsi qu'une description des mesures d'évaluation de l'efficacité de ces mesures.

Le PGR est un document dynamique, il doit être mis à jour tout au long du cycle de vie du médicament.

Il s'agit d'un document scientifique qui ne doit pas avoir de finalité promotionnelle. Il doit également satisfaire à une exigence implicite, celle de décrire ce qui est connu et ce qui n'est pas connu sur le profil de sécurité du médicament.

Il doit aussi indiquer le degré de certitude sur la transposabilité de l'efficacité démontrée en essais cliniques dans la pratique médicale courante.

Le nouveau format du PGR tel que décrit dans le Module V – Risk management systems des GVP, le PGR se compose désormais des sept parties suivantes:

Part I Product(s) overview

Part II Safety specification

Module SI Epidemiology of the indication(s) and target population(s)

Module SII Non-clinical part of the safety specification

Module SIII Clinical trial exposure

Module SIV Populations not studied in clinical trials

Module SV Post-authorisation experience

Module SVI Additional EU requirements for the safety specification

Module SVII Identified and potential risks

Module SVIII Summary of the safety concerns

Part III Pharmacovigilance plan

Part IV Plans for post-authorisation efficacy studies

Part V Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation measures)

Part VI Summary of the risk management plan

Part VII Annexes

La partie II, relative à la sécurité, est subdivisée en modules afin de permettre d'adapter le contenu aux spécificités du médicament.

Cette structure modulaire permet également de faciliter la mise à jour du document. En effet, quand le produit arrive à maturité, certains modules ou sections peuvent cesser d'évoluer comme par exemple celles relatives aux études précliniques et les modules concernés peuvent être efficacement « verrouillés ».

Dans le cas de plusieurs médicaments ayant la même substance active, les différentes indications, les formulations et les populations cibles feront l'objet de sous parties distinctes.

Pour les besoins de cet exposé, nous détaillerons ici le Module SVII - *Identified and potential risks* ainsi que la partie V - *Risk minimisation measures*.

- **Module SVII - Identified and potential risks (Les risques connus et les risques potentiels)**

Il s'agit dans ce module de décrire les risques connus et potentiels importants associés à l'utilisation du produit (Effets indésirables potentiels, interactions potentielles avec d'autres médicaments ou des aliments, effets de classe pharmacologique).

Les risques identifiés lors des phases de développement clinique ou en post-AMM doivent également être décrits.

L'importance d'un risque dépend de plusieurs facteurs, sa gravité, son impact sur le patient et sur la santé publique.

Les risques importants faisant partie du résumé des caractéristiques du produit (contre-indications, avertissements et précautions) doivent être repris. Les risques de gravité moindre, dont l'incidence de survenue est significative dans la population

traitée ou ceux dont l'impact sur la qualité de vie peut se révéler grave sont à décrire également dans ce module.

Les risques environnementaux ou de santé publique liés à l'élimination de certains produits (ex : produits issus d'OGM, les patchs dermiques usagers) doivent également être considérés dans cette partie.

Les risques de sécurité nouvellement identifiés depuis la dernière soumission d'un PGR doivent être aussi énumérés dans cette partie. Les sources de ces risques doivent être indiquées ainsi que les mesures prises pour minimiser ces risques.

Les résultats d'études (quelles que soit leur type, provisoires ou définitives) ayant un impact significatif sur le risque identifié sont discutés dans cette partie.

Les médicaments de thérapie innovante définis par le règlement (CE) n° 1394/20072 peuvent présenter des risques spécifiques qui ne sont pas considérés comme tels pour les autres médicaments. Il s'agit des risques pour les donneurs vivants, les risques de transformation de la lignée germinale et les risques liés à l'utilisation de vecteurs. Dans le PGR appliqué à ces produits, le module VII *Identified and potential risks* est remplacé par un module spécifique : *Identified and potential risks (ATMP²¹)* qui permet une meilleure prise en compte de ces risques supplémentaires.

La description des risques doit comporter au minimum les informations suivantes :

- La fréquence de survenue,
- L'impact sur la santé publique (Gravité, réversibilité),
- L'impact sur le patient,
- Les facteurs de risques (y compris leurs synergies et interactions),
- L'évitabilité d'un risque et sa détectabilité précoce permettant de prendre des mesures de minimisation de risques.

- **Partie V - Risk minimisation measures (Les mesures de minimisation des risques)**

Après avoir identifiés les risques liés à l'utilisation d'un produit, le titulaire de l'AMM doit proposer des mesures pour réduire ces risques. Ces mesures doivent répondre

²¹ Advanced Therapy Medicinal Products

à un objectif précis et doivent être réexaminées à intervalles réguliers afin d'évaluer leur efficacité.

Deux types d'activités de minimisation de risques sont à envisager :

➤ Activités de routine de minimisation de risques:

Il s'agit des activités de minimisation des risques courants, applicables à chaque médicament et qui se font au travers du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de l'étiquetage, de la notice, de la taille du conditionnement, ou du statut juridique (prescription médicale restreinte) du produit.

Le RCP et la notice sont les outils les plus importants de réduction des risques car ils constituent un moyen contrôlé et normalisé d'information des professionnels de santé et des patients.

La taille du conditionnement et la formulation galénique peuvent également contribuer à la réduction des erreurs médicamenteuses. Exemple : Si le risque de surdosage pour un produit est important, une taille de conditionnement petite peut réduire ce dernier.

➤ Activités supplémentaires de minimisation de risques :

Il s'agit d'utiliser des outils visant à compléter les informations fournies dans le RCP et la notice dans l'objectif de réduire les risques, il ne s'agit donc pas d'outils promotionnels visant à améliorer le bon usage du produit.

Le matériel éducatif peut être utilisé dans ce contexte, son contenu doit être préalablement approuvé par le CHMP pour un produit à AMM centralisée.

Un plan de minimisation de risques doit contenir au minimum pour chaque problème de sécurité les informations suivantes :

- Les objectifs des activités de minimisation de risques,

- Les activités de minimisation des risques de routine,
- Les activités de minimisation des risques supplémentaires,
- Propositions d'amélioration de l'efficacité des activités de minimisation des risques,
- Les critères d'évaluation de l'efficacité des activités de minimisation de risques et la fréquence de ces évaluations.

2.1.3. Modalités de gestion

Après avoir vu le format et le contenu du PGR, nous allons maintenant aborder ses modalités de soumission et de mise à jour.

➤ Soumission :

Pour les produits à AMM centralisée, le PGR est soumis conjointement au CTD sous forme d'un fichier .pdf. Suite à la décision de la commission, l'exploitant de l'AMM doit soumettre l'annexe I du PGR en format électronique (Technologie XML) dans un délai spécifié, ce fichier, après validation par l'agence européenne, servira à alimenter une base de données commune consultable par les agences des différents états membres.

Pour les produits à AMM nationale, les modalités de gestion du PGR varient selon les pays membres, l'EMA est néanmoins responsable de mettre en place un référentiel commun pour les PSUR en collaboration avec les agences locales.

➤ Mise à jour :

Chaque nouvelle version d'un PGR préalablement soumis à l'agence, doit faire l'objet d'une nouvelle soumission sous forme de mise à jour. La nouvelle version doit être soumise avec une lettre d'accompagnement qui indique les changements apportés par rapport à la version initiale

La périodicité de soumission des mises à jour dites de « routine » peut coïncider avec celle relative aux PSUR (lorsque cela est applicable), mais cela n'enlève rien à la responsabilité du détenteur d'AMM d'assurer une surveillance continue du profil de sécurité de son produit ou de resoumettre un nouveau PGR si un changement significatif touche au rapport Bénéfice/Risque.

Si l'AMM ne spécifie pas de périodicité de soumission des mises à jour, cela doit se faire annuellement jusqu'au renouvellement de l'AMM puis tous les trois ans.

Lorsqu'un PGR est mis à jour, le plan de minimisation de risques doit inclure une évaluation d'impact des risques ou des mesures de minimisation de risques supplémentaires.

Après avoir présenté la nouvelle structure du PGR, son cadre réglementaire et ses modalités de gestion, nous allons tenter dans la partie suivante d'illustrer un processus de gestion de risques à travers l'exemple d'une préparation médicamenteuse à base d'immunoglobuline humaine (Clairyg[®]) fabriquée et commercialisée par le laboratoire LFB.

2.2. ANALYSE DU PGR D'UNE IMMUNOGLOBULINE HUMAINE

Nous allons tout d'abord présenter le laboratoire LFB (2.2.1), nous nous intéresserons ensuite aux immunoglobulines thérapeutiques (2.2.2) en décrivant leur physiologie et mode d'action (2.2.2.1), leurs indications (2.2.2.2) et leurs effets indésirables (2.2.2.3).

Nous présenterons ensuite le produit Clairyg[®] et nous expliquerons les raisons qui nous ont conduit à choisir cette préparation comme exemple illustratif (2.2.3), nous analyserons son PGR avec un focus sur les activités de minimisation de risques (2.2.4).

2.2.1. Le LFB

Le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) est un groupe biopharmaceutique qui développe, fabrique et commercialise des médicaments essentiellement issus du fractionnement des protéines plasmatiques à partir du plasma sanguin provenant des dons de sang des Etablissements Français du Sang (EFS).

Le LFB est un acteur majeur de santé publique en France dans le domaine des médicaments dérivés du plasma. La législation française prévoit que le LFB doit réserver la priorité aux hôpitaux français dans la commercialisation des médicaments dérivés du plasma français pour donner la possibilité à ceux-ci de sécuriser un approvisionnement régulier en protéines essentielles. En contrepartie, le laboratoire dispose de l'exclusivité du fractionnement du plasma collecté sur le territoire national par l'EFS.

Les médicaments produits par le LFB sont indiqués dans la prise en charge de pathologies graves et souvent rares dans des domaines thérapeutiques majeurs comme l'immunologie, les soins intensifs ou l'hémostase.

Le laboratoire réalise aussi du travail à façon, avec du plasma sanguin issu d'autres pays qui est utilisé exclusivement pour la fabrication des médicaments destinés aux pays commanditaires. Il développe et produit également des protéines et des traitements innovants issus des biotechnologies.

Le groupe LFB réalise plus de 80% de son activité en France, son chiffre d'affaire pour l'année 2012 a atteint 465.7, il consacre 79.7 Millions d'Euros à la recherche et développement et compte 1 887 collaborateurs en 2012.

2.2.2. Les immunoglobulines thérapeutiques²²

2.2.2.1. Physiologie et mode d'action

Les immunoglobulines (Ig) physiologiques sont des protéines exerçant des fonctions d'anticorps, ils sont composées de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux, reliées par des ponts disulfures, chacune étant composée de domaines variables (VL, VH) et de domaines constants (CL, CH).

Ces protéines comportent six régions hyper-variables permettant la reconnaissance des antigènes et la fixation de l'IgG à ceux-ci. Ces zones présentent des variations idiotypiques.

Chaque être humain produit environ un million d'anticorps différents, possédant chacun une spécificité de reconnaissance qui lui est propre.

Il existe cinq classes d'immunoglobulines : IgA, IgM, IgD, IgE et IgG.

Les IgG représentent 70 à 75 % d'entre elles²³ et sont particulièrement intéressantes en thérapeutique. En effet, elles portent des régions constantes permettant l'élimination des antigènes en jouant un rôle important dans la fixation du complément, la fixation sur les récepteurs spécifiques des cellules mononuclées ou polynuclées, le franchissement de la barrière placentaire et le passage dans le lait.

²² Clairyg® une immunoglobuline concentrée à 5 % issue d'un procédé breveté-Publi rédactionnel rédigé par LFB/Immunologie-Moniteur hospitalier Fév.2013.

²³ Roitt M, Brostoff J, Male DK., Immunologie, 3 édition française DeBoeck Université, 2002 : 65-67.

Les Ig agissent selon plusieurs mécanismes dans la défense de l'organisme contre les bactéries et les virus²⁴ par :

- Neutralisation des toxines bactériennes ;
- Rôle d'opsonines facilitatrices de la phagocytose des bactéries et des virus ;
- Induction de la lyse des cellules infectées par les virus.

Elles agissent également de façon complexe dans les maladies auto-immunes²⁵ par :

- Modulation de l'expression des récepteurs du fragment Fc ;
- Modulation de l'activation du système du complément ;
- Modulation de la synthèse et de la libération des cytokines et des chémokines pro-inflammatoires;
- Neutralisation des auto-anticorps pathogènes circulants par les anticorps anti-idiotypiques;
- Sélection des répertoires des lymphocytes B et T.

2.2.2.2. Indications

Les immunoglobulines humaines « normales » ou polyvalentes sont des préparations médicamenteuses constituées d'anticorps physiologiques anti-bactériens, anti-viraux et anti-idiotypiques qui s'administrent par voie Intraveineuse, on parle alors de IgIV.

Elles s'adressent à des patients souffrant de troubles dysimmunitaires innés ou acquis²⁶. Leur action thérapeutique repose sur l'apport d'anticorps déficitaires et sur leur action immunomodulatrice.

²⁴ Mouthon L, Guillevin L., Immunoglobulines intraveineuses : quelles indications thérapeutiques anti-infectieuses ? Ann Med Intern, 2000 ; 151(2): 136-143.

²⁵ Guilpain P. et al., Effets immunomodulateurs des immunoglobulines intraveineuses. Presse Médicale, 2004 ; 33 : 1894-1898.

²⁶ Duff K., You can make a difference in the administration of intravenous immunoglobulin therapy, J. Infusion Nursing, 2006 ; 29(3S) : S5-S14.

Ces implications leur confèrent des indications thérapeutiques diverses notamment dans :

➤ Les déficits immunitaires primitifs :

Ces déficits primitifs vont de l'absence complète ou quasi complète des principales classes d'IgG à des désordres, quantitatifs ou qualitatifs, plus sélectifs.

Ils constituent l'indication d'une substitution par Ig et c'est en fonction de leur sévérité clinique et de l'importance du déficit en Ig qu'une substitution sera indiquée²⁷.

➤ Les déficits immunitaires secondaires :

Ce sont des déficits immunitaires acquis, consécutifs à diverses pathologies comme la leucémie lymphoïde chronique, le myélome multiple ou les infections par le VIH chez l'enfant.

➤ Les maladies dysimmunitaires :

Il s'agit d'affections auto-immunes et inflammatoires comme le purpura thrombopénique idiopathique, le syndrome de Guillain-Barré ou la maladie de Kawasaki.

²⁷ Durandy A., Wahn V., Patteway S., Gelfand E.W., Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases – maximising success. Int. Arch. Allergy Immunol., 2005 ; 136 : 217-229.

2.2.2.3. Effets indésirables

On distingue des effets indésirables immédiats et des effets indésirables sévères.

2.2.2.3.1. Les effets indésirables immédiats

- **Syndrome pseudo-grippal**

Il s'accompagne de céphalée transitoire, flush, fièvre, troubles digestifs (nausées, diarrhées), modifications de la pression sanguine, tachycardie, lombalgies et myalgies.

Ces réactions s'observent dans les 30 minutes suivants l'administration. Leur étiologie est incertaine, elle résulte probablement de l'action de dimères d'IgG ou de l'activation du complément ainsi que de la présence d'activateur de kallikréine²⁸.

De plus, la survenue de ces effets, est souvent liée au débit de perfusion dont il est nécessaire d'ajuster^{29,30}.

- **Hypotension**

Cet effet pourrait être corrélé à la présence d'agrégats³¹, les dimères d'IgG avec un fragment Fc fonctionnel pouvant se fixer aux récepteurs Fcγ des macrophages et induire la libération de médiateurs hypotenseurs, une action mise en avant pouvant expliquer la survenue d'incidents hypotensifs.

- **Réaction anaphylactoïde**

Résulte de la formation d'agrégats d'Ig et une des mesures de prévention est l'ajustement du débit de perfusion.

²⁸ Katz U., Achiron A., Sherer Y., Shoenfeld Y., Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmunity Reviews*, 2007 ; 6 : 257-259.

²⁹ Grenouillet-Delacré M., Longy-Boursier M., Effets indésirables liés aux immunoglobulines humaines normales : intérêt des mesures de prévention. *La Revue de Médecine Interne*, 2008 ; 29 (HS n°2) : 24-28.

³⁰ Murphy E., Martin S., Patterson J.V., Developing practice guidelines for the administration of intravenous immunoglobulin. *J. Infusion Nursing*, 2005 ; 28(4) : 265-272.

³¹ Kroez M., Kanzy E.-J., Gronski P., Dickneite G., Hypotension with intravenous immunoglobulin therapy: importance of pH and dimer formation. *Biologicals*, 2003 ; 31 : 277-286.

- **Choc anaphylactique**

Provoqué par les anticorps anti-IgA et leur recherche est faite avant la perfusion d'Ig. Cette perfusion est réalisée à proximité d'une unité de réanimation et le débit de perfusion doit être ajusté.

2.2.2.3.2. Les effets indésirables sévères

- **Méningite aseptique**

L'incidence de la méningite aseptique liée à l'administration d'Ig, est comprise entre 1 et 11 %³². Les signes évocateurs (maux de tête, raideur de la nuque, photophobie, léthargie, nausées, fièvre) s'observent dans les 24 à 48 heures qui suivent l'injection, persistent entre 3 et 5 jours puis régressent spontanément³³.

La cause de survenue de cette méningite reste peu claire, néanmoins une étude suggère que les Ig franchiraient la barrière hémato-méningée et activeraient une réaction immune locale, une autre étude suggère l'existence d'une interaction entre les Ig et l'endothélium vasculaire des vaisseaux méningés avec libération de cytokines pro-inflammatoires. Les sujets ayant présenté cette méningite ont généralement reçu entre 1 et 2 g/kg d'Ig sur une courte durée (moins de 24 h) et ont des antécédents de migraine.³⁴

- **Hémolyse**

Une hémolyse est associée à l'administration d'une forte quantité d'Ig (100 g ou plus en 2 à 4 jours). Elle résulte d'un transfert d'allo-anticorps (iso-hémagglutinines) type anti-A et les globules rouges sensibilisées par la fixation des hémagglutinines qui seraient phagocytées par les macrophages ce qui provoque une hémolyse³⁵³⁶.

³² Grenouillet-Delacre M., Longy-Boursier M., Effets indésirables liés aux immunoglobulines humaines normales : intérêt des mesures de prévention. La Revue de Médecine Interne, 2008 ; 29 (HS n°2) : 24-28.

³³ Orbach H., Katz U., Sherer Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clinical reviews in Allergy and Immunology, 2005 ; 29 : 173-184.

³⁴ Nydegger U.E., Sturzenegger M., Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. Drug Safety, 1999 ; 21(3) : 171-185.

³⁵ Daw Z., Padmore R., Neurath D., Cober N., Tokessy M., Desjardins D., Olberg B., Tinmouth A., Giulivi A., Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. Transfusion, 2008 ; 48 : 1598-1601

- **Insuffisance rénale aiguë**³⁷

L'insuffisance rénale aiguë (IRA), observée dans les 10 jours suivant l'administration d'Ig, est souvent oligurique et réversible. Les Ig induisent un dysfonctionnement du tube contourné proximal, inhibent la sécrétion de la créatinine et pourraient induire une constriction de l'artériole afférente glomérulaire.

Les stabilisants tels que le saccharose ou le maltose contenus dans les préparations d'Ig sont mis en cause dans la survenue de l'IRA car provoquent des néphroses osmotiques.

Huit facteurs de risque sont liés à cet événement³⁸ : terrain d'insuffisance rénale, diabète, hypovolémie, âge > 65 ans, usage de médicaments néphrotoxiques, la déshydratation, la répétition trop rapprochée des cures d'Ig et l'obésité.

- **Thromboses**

L'incidence des thromboses veineuses profondes ou artérielles lors de l'administration d'IgIV est comprise entre 1,1 % et 4,5 %³⁹. Ces événements peuvent survenir chez des sujets à risques et présenter un degré de gravité élevé.

Les premiers cas rapportés de complications thrombo-emboliques liées à un traitement par IgIV remontent à 1986 bien que ces produits soient utilisés en thérapeutique depuis les années 1960⁴⁰.

Les facteurs de risques peuvent être liés aux produits. En effet, dans son étude rétrospective⁴¹ la FDA a révélé que des complications thrombo-emboliques ont été no-

³⁶ Kahwaji J., Barker E., Pepkowitz S. et al., Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly sensitized patients. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2009 ; 4 : 1993-1997.

³⁷ Fakhouri F., Immunoglobulines intraveineuses et insuffisance rénale : mécanisme et prévention. , La Revue de Médecine Interne, 2007 ; 28 (HS n°1) : 4-6.

³⁸ Orbach H., Katz U., Sherer Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clinical reviews in Allergy and Immunology, 2005 ; 29 : 173-184.

³⁹ Grenouillet-Delacre M., Longy-Boursier M., Effets indésirables liés aux immunoglobulines humaines normales : intérêt des mesures de prévention. La Revue de Médecine Interne, 2008 ; 29 (HS n°2) : 24-28.

⁴⁰ Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet 1986;2:217-8.

tés dans 1% des perfusions d'Ig toutes spécialités et toutes indications confondues ce qui laisse penser que des facteurs intrinsèques à ces préparations contribuent à la survenue de ces complications. Des facteurs pro-thrombotiques tels que le facteur XI activé peuvent échapper aux étapes de filtration au cours de la fabrication pour se retrouver dans les flacons de produits et engendrer des phénomènes thromboemboliques.

L'hyperviscosité corrélée à l'hyperosmolarité, une forte concentration de la préparation injectée et une perfusion trop rapide peuvent aussi entraîner des événements thrombotiques⁴².

Les facteurs de risques peuvent aussi être liés au patient, la qualité du réseau vasculaire conditionne la survenue de ces effets. Ainsi, l'âge avancé, l'hypertension, le diabète sucré, les antécédents de maladies vasculaires, l'obésité et l'alitement⁴³⁴⁴ peuvent augmenter ces risques.

2.2.3. Le produit CLAIRYG®

Après avoir présenté la physiologie, le mode d'action et les effets indésirables des immunoglobulines thérapeutiques, nous allons dans ce paragraphe présenté le produit Clairyg®.

Le produit se présente comme une solution pour perfusion concentrée à 5 % (50 mg/ml) prête à l'emploi, avec cinq conditionnements disponibles (1g, 2,5g, 5g, 10g et 20g) permettant de faciliter l'adaptation de la posologie et la manipulation du produit tout en réduisant les pertes.

⁴¹ Daniel GW, Menis M, Sridhar G, Scott D, Wallace AE, Ovanesov MV, et al. Immune globulins and thrombotic adverse events as recorded in a large administrative database in 2008 through 2010. *Transfusion* 2012;52:2113–21.

⁴² Orbach H., Katz U., Sherer Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clinical reviews in Allergy and Immunology*, 2005 ; 29 : 173-184.

⁴³ Murphy E., Martin S., Patterson J.V., Developing practice guidelines for the administration of intravenous immunoglobulin. *J. Infusion Nursing*, 2005 ; 28(4) : 265-272.

⁴⁴ Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Wolberg A.S., Kon R.H., Monroe D.M., Hoffman M., *Am. J. Hematol.*, 2000 ; 65 : 30-34.

Son procédé de purification comprend : (Voir Figure 1)

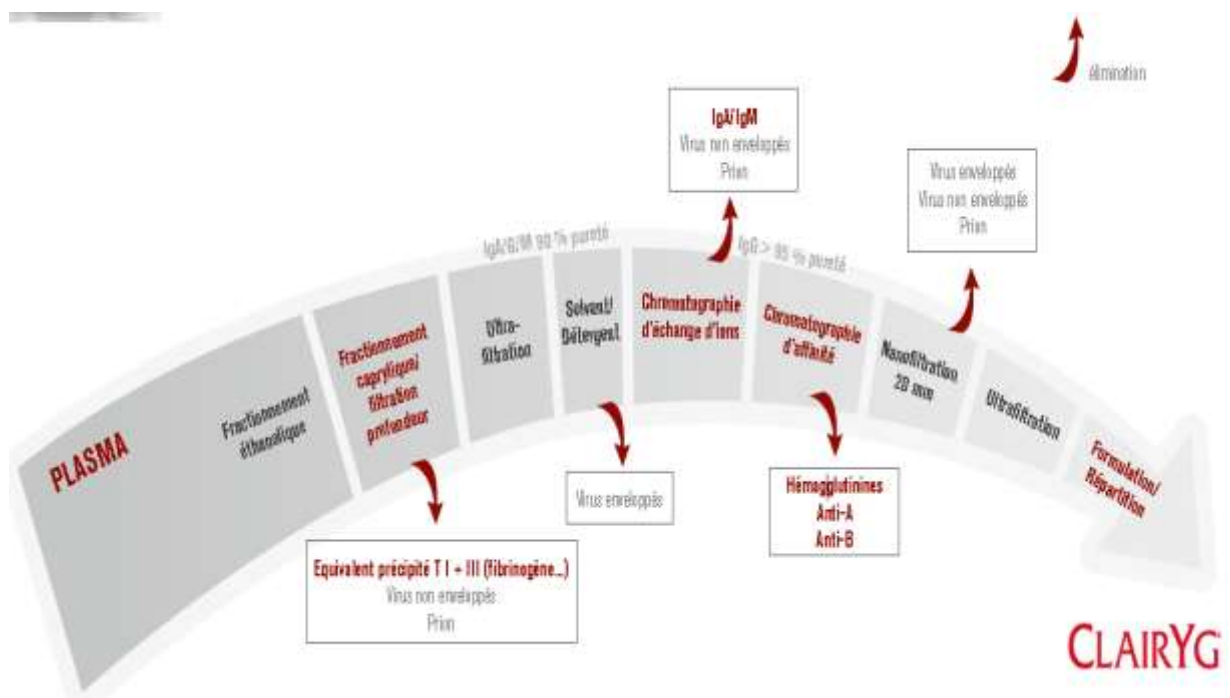
- Une précipitation par l'acide caprylique avec filtration au charbon activé qui permet d'assurer la sécurité biologique vis-à-vis des virus et du prion pathologique.
- Une chromatographie d'échange d'ions qui permet d'isoler les IgG,
- Une étape de chromatographie d'affinité qui permet d'obtenir des taux bas en hémagglutinines anti-A et anti-B.
- Une nanofiltration (20 nm) qui permet d'éliminer les virus enveloppés.

La formulation de Clairyg® contient différents excipients qui jouent chacun un rôle particulier :

- Le mannitol et le polysorbate 80 pour la stabilité des Ig,
- La glycine permet d'obtenir une solution iso-osmolaire au plasma (280-303 mOsm/kg),
- Le pH de la solution, stabilisé par effet tampon entre 4,6 et 5,0, limite la formation de dimères, polymères et agrégats protéiques.

FIGURE 1 : PROCEDE DE FABRICATION DE CLAIRYG®

Source : Clairyg® une immunoglobuline concentrée à 5 % issue d'un procédé breveté-Publi rédactionnel rédigé par LFB/Immunologie-Moniteur hospitalier Fév.2013.



Le procédé de fabrication d'un produit biologique comme Clairyg[®] est «complexe», une anomalie mineure dans le procédé peut donner lieu à un produit non conforme ou ne rencontrant pas les spécifications, ce qui rajoute un risque supplémentaire à considérer dans l'évaluation de ce type de médicament.

Notre choix s'est porté sur ce produit car il se trouve à la croisée des chemins de deux processus de gestion des risques, l'un relevant du fabricant (Le risque Qualité au sens de l'ICHQ9⁴⁵) et l'autre relevant de l'exploitant (Le risque de survenue de complications thrombotiques).

Suite à la survenue de complications thrombotiques sur des produits similaires et à travers l'analyse d'une suspension d'AMM et d'un retrait de lot, nous allons voir comment le LFB a utilisé les outils de pharmacovigilance (Notifications et PGR) relevant de l'exploitant pour anticiper et minimiser les risques en cours de fabrication.

En effet, en septembre 2010, le Comité pour les médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé la suspension temporaire de l'autorisation de mise sur le marché de l'Octagam^{®46} une préparation à base d'immunoglobulines humaines normales utilisée pour diminuer le risque d'infection chez les patients en renforçant leur système immunitaire affaibli. Ceci a fait suite à une augmentation des rapports d'évènements thromboemboliques, chez les patients recevant ce médicament.

Une réévaluation approfondie a été initiée par le CHMP qui a conclu à la présence inattendue d'un pro-coagulant, le facteur XIa, identifié comme la principale cause des événements thromboemboliques survenus, et qu'un certain nombre d'étapes critiques dans le processus de fabrication pourraient expliquer la présence de substances responsables des événements thromboemboliques.

La problématique de l'Octagam[®] s'est étendue à d'autres produits similaires. En effet, le laboratoire Omrix, en date du 07 novembre 2010⁴⁷ a émis un rappel de lot volontaire pour Omrigam[®] et OmriHep[®] (immunoglobuline anti-hépatite B) selon les termes suivants : *"As a precautionary measure, Omrix Biopharmaceuticals, Ltd. is*

⁴⁵ International Conference Harmonization (ICH) Q9 – Quality Risk Management.

⁴⁶ http://www.fagg-afmps.be/fr/news/news_octagam.jsp

⁴⁷ <http://www.haaretz.com/print-edition/news/shortage-of-immunoglobulin-drugs-could-endanger-israelis-lives.1.323690?localLinksEnabled=false>

conducting a voluntary product recall of all lots of Omr-IgG-am™. An increased incidence of thromboembolic post-marketing adverse events has been reported with the product with events also identified in a clinical study. Testing on the product using a research assay is suggestive of elevated levels of coagulation factors."

Ce retrait est intervenu après enquête du Ministère de la Santé israélien qui a reçu en février 2010 un premier rapport du Sheba Medical Center faisant état de plus de 4 patients traités par Omrigam® ayant développé des thromboses.

Suite à ces deux incidents, des mesures correctives et préventives ont été prises par les fabricants des Immunoglobulines thérapeutiques, telles que l'amélioration du procédé de fabrication et la mise au point d'un test de détection du facteur XI activé ou d'autres substances susceptibles de déclencher des événements thromboemboliques, à effectuer avant la mise sur le marché de ces produits.

Le début de commercialisation du produit Clairyg® par le LFB a coïncidé avec les deux événements précédemment cités. Nous allons voir dans le paragraphe 2.2.4 comment le LFB a anticipé ces risques à travers des mesures appliquées directement au procédé de fabrication.

2.2.4. Analyse du PGR de CLAIRYG®

Après avoir présenté le produit Clairyg® nous allons, à présent voir comment le LFB gère les risques liés à son utilisation tout au long de son cycle de vie.

La finalisation du PGR d'un produit intervient généralement lors des phases tardives du développement clinique. À ce stade l'industriel dispose d'un grand nombre de données issues des études précliniques, cliniques ou de la littérature médicale.

L'exercice le plus difficile est sans doute la catégorisation des risques, en d'autres termes, quels sont les problèmes de sécurité devant être qualifiés de « risques » et sur lesquels doit se focaliser l'industriel ?

Avant d'entamer cet exercice nous avons jugé nécessaire de définir trois notions fondamentales nous permettant d'aborder l'analyse du PGR de Clairyg[®] de façon pertinente, ces notions vont nous permettre de mieux appréhender les activités devant être mise en place en fonction de la catégorie du risque et sa criticité **(2.2.4.1)**.

Comme nous l'avons abordé dans le paragraphe 2.1.2, la gestion des risques est un exercice itératif qui commence dès les phases précoces du développement par l'évaluation du profil de sécurité. Il se poursuit en post AMM à travers des actions de pharmacovigilance qui peuvent conduire à une réévaluation de ce profil que les risques identifiés soient du ressort du fabricant, du titulaire d'AMM ou de l'exploitant.

Une étude publiée en 2008 dans le Journal of the American Medical Association⁴⁸ a montré que près de 25 % des médicaments d'origine biologique approuvés aux Etats-Unis et en Europe depuis 1995 ont fait l'objet d'au moins une action réglementaire de suivi de l'innocuité («boite noire» ou communication aux professionnels de santé) dans la décennie qui a suivi leur approbation.

Ce constat suggère la nécessité de collecter les données de sécurité tout au long du cycle de vie du produit afin d'évaluer en permanence la balance bénéfique/ risque.

Nous allons passer en revue les risques liés au produit Clairyg[®], voir comment le LFB les évaluent et quelles sont les mesures qui ont été mises en place pour les minimiser **(2.2.4.2)**.

Nous illustrerons ensuite l'itérativité de ce processus à travers la présentation du processus de minimisation du risque thrombo-embolique lié au produit **(2.2.4.3)**.

⁴⁸ Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Safetyrelated regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. JAMA 2008 Oct; 300 (16): 1887-96

2.2.4.1. Notions sur la caractérisation des risques⁴⁹

- **Le risque identifié**

Il s'agit d'un problème de sécurité connu pour lequel il existe une association causale avec le médicament (relation temporelle, plausibilité biologique...).

Nous pouvons citer par exemple :

- Un effet indésirable connu dès la phase préclinique et confirmé par des données cliniques.
- Un effet indésirable connu par le biais d'une notification spontanée dont le lien de causalité est supporté par une relation temporelle et une plausibilité biologique.

- **Le risque potentiel**

Il s'agit d'un risque suspecté dont l'association avec le médicament est évoquée, mais doit être confirmée.

Nous pouvons citer par exemple :

- Problèmes de sécurité rencontrés à la phase préclinique et non observés ou résolus lors des études cliniques.
- Effet indésirable signalé via une notification spontanée.
- Effet indésirable observé sur d'autres produits de la même classe thérapeutique.

- **L'information manquante**

Il s'agit d'informations non disponibles avant la demande d'AMM (population à risque par ex.) et nécessaires pour évaluer le profil de sécurité du produit, une fois mis sur le marché.

⁴⁹ European Medicines Agency. Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. Doc. ref. EMEA/CHMP/96268/2005.

- **L'importance d'un risque**

Un risque est dit «important» lorsqu'il a un impact sur la balance Bénéfice/Risque et/ou la santé publique;

Un risque «identifié» et «important» implique la mise en œuvre d'actions supplémentaires sous forme d'un plan d'action de sécurité dans le but de caractériser le risque dans différentes populations et d'identifier les facteurs de risques; Un risque «potentiel» et «important» implique un renforcement de la surveillance du risque.

2.2.4.2. Gestion des risques liés à l'utilisation de Clairyg®

Les principaux objectifs de la gestion de risques est de **1°**détecter ces risques, **2°**de les évaluer, **3°**d'évaluer la nécessité de mettre en place des activités de minimisation de ces risques, **4°**de mettre en place les actions de minimisation de risques lorsque cela s'avère nécessaire.

Ces objectifs se traduisent en quatre étapes dans le processus appliqué aux médicaments:

- Etape 1 : La détection des risques,
- Etape 2 : L'évaluation des risques,
- Etape 3 : L'évaluation de la nécessité de mettre en place des activités de minimisation de risques,
- Etape 4 : Le plan de minimisation de risques.

Nous allons parcourir ces étapes une par une en illustrant, à travers le PGR de Clairyg®, les activités associées à chacune des étapes.

➤ **Etape 1 : La détection des risques**

Cette étape est formalisée dans la partie II (Part II Safety specification) du canevas du PGR, il s'agit de décrire les **spécifications de sécurité non cliniques** qui n'ont pas été adéquatement abordés par les données cliniques.

Pour Clairyg[®], il s'agit de décrire l'effet hémolytique en mentionnant deux études réalisées sur le lapin et le rat pour confirmer cet effet de classe.

Les **spécifications de sécurité cliniques** ont également été abordées dans cette partie en fournissant les données d'exposition qui proviennent dans le cas de Clairyg[®] de deux études cliniques et totalisent 41 patients adultes traités par le produit, les effets indésirables obtenus lors de ces études ainsi que les données d'exposition post- commercialisation sont également décrits.

Dans le Module SIV (Populations not studied in clinical trials) un résumé et une évaluation d'impact sur les populations cibles sont fournis et il ne s'agit pas de décrire les critères d'inclusion et d'exclusion par essai clinique.

Le profil d'innocuité de Clairyg[®] n'a pas été évalué sur les femmes enceintes et allaitantes. Les enfants n'ont également pas été enrôlés dans les études cliniques de Clairyg[®] bien qu'une étude⁵⁰ a démontré qu'ils présentaient une sensibilité moindre aux effets indésirables que les adultes.

Les patients avec des co-morbidités (insuffisance rénale chronique avec des taux de créatinine supérieurs à 120 µmol/l an, patients avec un poids supérieur à 90 Kg) ont également été exclus des études cliniques.

Cette première étape permet de détecter les risques identifiés et potentiels importants ainsi que les informations manquantes (Voir tableau 1 qui présente un résumé des spécifications de sécurité de Clairyg[®]).

⁵⁰ Singh Grewal D. et al, 2006.

Les risques⁵¹ qui sont proposés pour figurer dans le RCP (contre-indications, précautions d'emploi) doivent être inclus dans cette partie ainsi que les interactions médicamenteuses cliniquement importantes. Les risques qui ne sont pas suffisamment graves pour figurer dans les précautions d'emploi mais observés chez une proportion importante de la population traitée, qui affectent la qualité de vie des patients et qui peut entraîner des conséquences graves si non prises en charge doivent également être considérés.

Tableau 1 : Résumé des spécifications de sécurité de Clairyg®

Potential risks known to be common to the pharmacological class of Intravenous Immunglobulin (IVIg)

- Anaphylactic/anaphylactoid reactions
- Aseptic meningitis
- Thrombo embolic events: myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism, deep vein thrombosis
- Acute renal failure
- Haemolytic anaemia/haemolysis
- Transmission of infective agents such as viruses, other not identified infective agents or pathogens
- Impairment in the efficacy of the live attenuated virus vaccines
- Interference with serological testing

Other potential risks

- Nephrotoxicity of mannitol when it is used as an osmotic diuretic (high daily doses)
- Hypersensitivity reactions to excipients (mannitol, polysorbate 80)

Missing information

- IVIg are routinely used in children and adolescents and separate trials are not specifically required according to the Note for Guidance. Nevertheless, LFB aims to conduct a PASS to further assess the safety of IGNG in paediatric population in the current practices.

Source : PGR Clairyg®V1.0 Septembre 2008

➤ **Etape 2 : L'évaluation des risques**

Cette étape est formalisée dans la partie III (Part III Pharmacovigilance plan) du canevas du PGR, il s'agit dans cette partie de décrire succinctement dans un premier temps le **système de pharmacovigilance de routine** mis en place par le demandeur.

⁵¹ Nouvelle directive européenne: Systèmes de gestion des risques/ Etudes post-AMM : nouvelles dispositions - ANSM- 5/06/2012

Dans un second temps et pour chaque problème de sécurité provenant des spécifications décrites dans la partie II du PGR (détection des risques), un résumé des **actions de pharmacovigilance additionnelles** (hors routine) est fourni. Il s'agit d'apporter des données supplémentaires sur le profil de sécurité par l'amélioration de la détectabilité des risques grâce au recours à des outils comme les questionnaires spécifiques de suivi d'un événement indésirable, les études observationnelles, ou la surveillance active en clinique. Un résumé des problèmes de sécurité ainsi que les actions de pharmacovigilance prévus est fourni.

Le tableau 2 reprend ce plan de pharmacovigilance pour Clairyg®.

Tableau 2 : Résumé des problèmes de sécurité et des actions de pharmacovigilance planifiés associées de Clairyg®

Safety Concern	Planned Pharmacovigilance action
POTENTIAL RISKS	
Anaphylactic /anaphylactoid reactions	No additional pharmacovigilance measures planned besides routine pharmacovigilance
Aseptic meningitis	No additional pharmacovigilance measures planned besides routine pharmacovigilance. This safety concern is under continuous clinical observation anyway
Thrombo embolic events such as myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism, deep vein thrombosis	No additional pharmacovigilance measures planned besides routine pharmacovigilance. This safety concern is under continuous clinical observation anyway
Acute renal failure (ARF)	No additional pharmacovigilance measures planned besides routine pharmacovigilance. This safety concern is under continuous clinical observation anyway. Considering the previous experience with other IVIg, a questionnaire has been built to collect any case of ARF reported by health professionals.
Haemolytic anemia/haemolysis	No additional pharmacovigilance measures planned besides routine pharmacovigilance. This safety concern is under continuous clinical observation anyway
Impairment in the efficacy of live attenuated viruses vaccines	No additional pharmacovigilance measures planned besides routine pharmacovigilance.
Transmission of infective agents such as viruses, emerging viruses, other not identified infective agents or pathogens	No additional pharmacovigilance measures planned besides routine pharmacovigilance.
Interference with serological testing	No additional pharmacovigilance measures planned besides routine pharmacovigilance.

Safety Concern	Planned Pharmacovigilance action
Potential Nephrotoxicity of excipient mannitol	No additional pharmacovigilance measures planned besides routine pharmacovigilance
Hypersensitivity to excipients (mannitol, polysorbate 80)	No additional pharmacovigilance measures planned besides routine pharmacovigilance.
MISSING INFORMATION	
Paediatric population	Routine Pharmacovigilance and additional measures such as : PASS in paediatric population

Source : PGR Clairyg® V1.0 Septembre 2008

En plus des activités de pharmacovigilance de routine, certains risques ont été assortis d'activités additionnelles de pharmacovigilance :

Le risque de méningite aseptique, le risque thrombo-embolique et le risque hémolytique sont sous surveillance clinique active.

Pour l'atteinte rénale aigue, un questionnaire suivi du risque est mis à disposition des professionnels de santé.

Enfin une étude clinique observationnelle PASS (Post-Authorisation Safety Studies) : a été menée sur la population pédiatrique pour identifier et quantifier les problèmes de sécurité liés à Clairyg®

➤ **Etape 3 : L'évaluation de la nécessité de mettre en place des activités de minimisation de risques.**

Il s'agit d'évaluer pour chaque problème de sécurité provenant des spécifications de sécurité (Partie II du PGR) si les activités de minimisation de risques de routine (Information sur le produit, étiquetage et conditionnement) sont suffisantes ou si des activités additionnelles de minimisation de risques sont requises.

Plusieurs types d'activités additionnelles de minimisation de risques existent :

- **L'éducation et la formation**

A destination des patients comme les cartes d'alerte ou à destination des prescripteurs comme les lettres «Dear Doctor» mais aussi des guides de dispensation à destination des pharmaciens.

- **Le contrôle de la dispensation et de la prescription**

Il intervient au niveau du pharmacien par la formation et la sensibilisation ou au niveau de la prescription en limitant sa validité ou la quantité dispensée.

- **Le statut légal du produit**

Il s'agit de restreindre l'utilisation du produit à un environnement médicalisé (hôpital) ou par un spécialiste.

Le tableau 3 reprend pour chaque problème de sécurité décrit pour le produit Clairyg® l'évaluation de la nécessité d'actions additionnelles de minimisation de risques et une justification dans le cas où les activités de minimisation de risques de routine sont suffisantes.

Tableau 3 : Evaluation de la nécessité de mettre en place des activités de minimisation de risques pour Clairyg®.

Safety Concern	Routine risk minimisation activities sufficient?	If yes, provide description of routine activity and justification
POTENTIAL RISKS		
Anaphylactic /anaphylactoid reactions	Yes	<p>Contraindication in cases of IgA deficiency, when the patient has antibodies against IgA (section 4.3 of the SPC)</p> <p>Warning in section 4.4 of the SPC with recommendation to infuse the product slowly at an initial rate ($\leq 1\text{ml/kg/h}$) and to carefully monitor the patients throughout the infusion period and at least 20 minutes after. For the first infusion in patients naïve to human normal immunoglobulin, patients switched from an alternative IVIg product or when there has been a long interval since the previous infusion, it is recommended to carefully monitored the patient throughout the infusion period and at least one hour after. In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.</p> <p>Listed as ADR under section 4.8 of the SPC</p>
Aseptic meningitis	Yes	Listed as ADR under section 4.8 of the SPC
Thrombo embolic events such as myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism, deep vein thrombosis	Yes	<p>Listed as ADR under section 4.8 of the SPC</p> <p>Warning in section 4.4 of SPC informing that caution should be exercised in prescribing IVIg in obese patients and in patients with pre existing risk factors for thrombotic events.</p> <p>In patients at risk the product should be administered at the minimum rate of infusion and dose practicable.</p>
Acute renal failure (ARF)	Yes	<p>Listed as ADR under section 4.8 of the SPC</p> <p>Warning in section 4.4 of the SPC informing about the risk factors identified and recommending in patients at risk, the minimum rate of infusion and dose practicable, the monitoring of urine output and serum creatinine levels and avoidance of concomitant use of loop diuretics. In case of renal impairment, IVIg discontinuation should be considered.</p>
Haemolytic anemia/haemolysis	Yes	Listed as ADR under section 4.8 of the SPC

Safety Concern	Routine risk minimisation activities sufficient?	If yes, provide description of routine activity and justification
Impairment in the efficacy of live attenuated viruses vaccines	Yes	Information is included in the section 4.5 of the SPC recommending an interval of 3 months before vaccination with live attenuated virus vaccines and that patient receiving measles vaccine should have their antibody status checked.
Transmission of infective agents such as viruses, emerging viruses, other not identified infective agents or pathogens	Yes	Information is included in the section 4.4 with cross reference to section 4.8 of SPC Warning in section 4.4 of the SPC recommending that the name and batch number of the product used are always recorded.
Interference with serological testing	Yes	Information is included in the section 4.5 of the SPC. It is stated that passively transferred antibodies may result in misleading positive results in serological testing including the antiglobulin test (Coombs test).
Potential Nephrotoxicity of excipient mannitol	Yes	Warning in section 4.4 of the SPC reminding the presence of mannitol (32mg/ml) and caution use in patients treated with diuretics or with poor hydration.
Hypersensitivity to excipients (mannitol, polysorbate 80)	Yes	There is a mention under the section 4.3. of SPC contraindications that the product is contraindicated in patients with known hypersensitivity of excipients.
MISSING INFORMATION		
Paediatric population	Yes	

Source : PGR Clairyg®V1.0 Septembre 2008

Nous allons dans la partie suivante, commenter certains des risques du produit Clairyg® figurant dans le tableau 3 ci-dessus.

- **Risque de transmission d'agents infectieux**

Les mesures habituellement appliquées pour prévenir le risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments dérivés de sang humain, comprennent la sélection des donneurs, le dosage de marqueurs spécifiques d'infection ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de production d'étapes d'inactivation et/ou d'élimination virale.

D'autres mesures ont également été mises en œuvre telles que l'identification de ce risque comme «effet indésirable» dans la section correspondante du RCP ainsi que la mise en place d'un système de traçabilité du lot du produit utilisé.

- **Insuffisance rénale aiguë**

En plus des activités de pharmacovigilance de routine incluant la détection des signaux et l'analyse des PSUR, des mesures de minimisation de risques de routine ont également été mises place.

L'insuffisance rénale aiguë est considérée comme un risque potentiel, elle est listée comme effet indésirable dans la section 4.8 du RCP du produit.

Des mises en grades sous la section 4.4 du RCP informent sur les facteurs de risques identifiés.

Des précautions d'emploi sont également prévus pour prévenir ce risque, il s'agit par exemple de :

- L'interruption du traitement en cas d'atteinte rénale,
- Une hydratation précoce et appropriée avant le début de la perfusion du produit et qui peut être poursuivie quelques heures après l'injection,
- Une administration avec un débit de perfusion et une dose minimaux,
- Une surveillance de la diurèse,
- Une surveillance de la créatininémie,
- Eviter tout médicament potentiellement néphrotoxique.

Le livret de suivi du patient comporte également des indications sur ce risque et les moyens de prévention.

➤ **Etape 4 : Le plan de minimisation de risques.**

Bien que les mesures de routine de minimisation de risques de Clairyg® soient suffisantes le LFB a mis en place un plan de minimisation de risques avec des activités additionnelles de minimisation de risques qui consistent en un plan de communication destiné aux professionnels de santé (médecins, pharmacien et infirmières). Ce plan de communication comprend du matériel non promotionnel à destination des professionnels de santé, des publications scientifiques, un guide de suivi du traitement à domicile et des campagnes de communication à destination des professionnels dans les réunions de service ou les symposiums.

2.2.4.3. Minimisation du risque thrombo-embolique lié à l'utilisation de Clairyg®

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe (1.1.5.3.1.), le facteur XIa apparait comme étant la cause majeure de complications thrombo-emboliques liées aux Ig.

Pour prévenir les risques de survenue de ces complications thrombo-emboliques, le RCP du produit Clairyg® reconnaît ce risque et comporte des précautions d'emploi chez les sujets à risques (sujets âgés, sujets obèses).

Le RCP comporte également des mises en gardes spéciales (section 4.4 du RCP-voir annexe 01) quant au débit de perfusion du produit afin d'éviter un apport massive en Ig pouvant entraîner une élévation de la viscosité sanguine.

Les protéines (autres que les Ig) et le saccharose peuvent également augmenter la viscosité sanguine ; ainsi le procédé de fabrication de Clairyg® comporte :

- une étape de précipitation à l'acide caprylique qui agit sur ces protéines (Exemple: Albumine, facteurs de coagulation) permettant ainsi d'augmenter le rendement de purification des IgG.
- la chromatographie à échange d'ions contribue également à la purification finale des IgG en éliminant les IgA et les IgM par leur fixation sur le gel de chromatographie (séparation des protéines en fonction de leur charge).

Le retrait de lot volontaire du produit Octagam[®] suite à une augmentation du nombre de signalements de pharmacovigilance de cas de complications thrombo-emboliques a été basé sur les résultats d'un test prédictif de survenue de ces évènements:

Le TGT (Test de génération de Thrombine) qui consiste à mesurer la cinétique de formation de thrombine dans un échantillon contenant un mélange de plasma, de phospholipides, de facteur tissulaire, de substrat fluorogénique et du produit à tester. La formation de thrombine est initiée par du calcium.

Le retrait d'Octagam[®] et la révision de la monographie *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)* de la Pharmacopée Européenne, dont la section Production comporte désormais la mention suivante : «*Le procédé de préparation comprend également **une ou plusieurs étapes dont la capacité à éliminer les agents thrombogènes a été démontrée.** Une attention particulière est portée à l'identification des facteurs de coagulation activés et de leurs zymogènes, ainsi qu'aux étapes du procédé susceptibles d'entraîner leur activation. La présence d'autres agents procoagulants susceptibles d'être introduits via le procédé de production est également à considérer.*», ont conduit le LFB à s'interroger sur la sensibilité des tests détectant la présence de facteurs responsable d'activité pro-coagulante et la robustesse du procédé de fabrication de Clairyg[®].

Afin de se conformer à la révision de cette monographie, le laboratoire a ainsi adopté à travers la soumission d'une variation d'AMM, la stratégie suivante:

- Soumettre le rapport des études de validation réalisées pour démontrer la robustesse du procédé de fabrication, ainsi l'étape de précipitation à l'acide caprylique a été identifiée comme étant celle responsable de l'élimination des facteurs pro-coagulants potentiellement présents. Les tests suivants ont été réalisés tout au long du procédé de fabrication :
 - o Tests spécifiques: dosage antigénique des facteurs coagulants zymogènes (Facteurs II, FX, FIX, FVII, FXI, FXII),
 - o Dosage des facteurs activés VII et XI (F VIIa & F XI a).
 - o Dosage du Facteur II:C, FXI:C et FXII:C activity. (dans le cas de la détection d'impuretés antigéniques)
- Décrire les tests d'analyse globales effectuées sur chaque lot pour évaluer la sécurité du produit vis- à vis du risque thrombogénique et qui offrent une sensibilité de détection à des concentrations de l'ordre du ng/ml :

- Test AFC : Activated Coagulation Factors
- Test TGT: Thrombin Generation Test

Ces mesures de minimisation de risques liés au procédé de fabrication doivent permettre d'atteindre le résultat souhaité, à savoir la réduction du poids des effets indésirables. De plus, la mise en œuvre de ces mesures implique un investissement conséquent de la part des industriels. Il est par conséquent légitime et impératif d'évaluer en continue l'efficacité de ces mesures afin de pouvoir proposer des alternatives aux mesures inefficaces.

Dans ce contexte, la nouvelle réglementation européenne sur la pharmacovigilance a introduit le concept d'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation de risques. En effet, l'article 1-28^{ter} de la directive 2010/84/UE, définit le système de gestion des risques comme « un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance ayant pour but...y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et interventions ». On constate à travers cet extrait l'introduction de l'obligation de mesurer l'efficacité des activités de minimisation de risques.

Le produit Clairyg[®] a été mis sur le marché en 2010 avant la parution de la nouvelle réglementation, son PGR ne comporte pas d'activités relatives à l'évaluation des mesures de minimisation de risque et cela pourra être fait lors d'une prochaine révision.

Ceci peut s'envisager par l'application de la méthode de la « preuve double » (*Dual evidence*⁵²) qui consiste en la mesure de l'atteinte des objectifs fixés dans le plan de minimisation de risques par des indicateurs de mesure de la sévérité et de la survenue des effets indésirables, une comparaison des effets indésirables avant et après mise en place des actions de minimisation de risques ou par rapport à une valeur de référence. Les études PASS (Etudes de sécurité post-AMM), les enquêtes et études observationnelles, la psychométrie et la notification par les patients sont des exemples d'outils qui permettent de mesurer l'efficacité des mesures de minimisation de risques.

⁵² L. Prieto et al.- Effectiveness of risk minimization- *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012; 21: 896–899.

CONCLUSION

Le plan de gestion de risques est un outil de pharmacovigilance qui anticipe et prolonge l'activité de surveillance dans le but d'assurer une évaluation constante et continue du rapport Bénéfice/Risque dans les conditions réelles d'utilisation des médicaments sur base de méthodes scientifiques. Il permet une approche proactive de la gestion des risques à travers la planification des activités de pharmacovigilance additionnelles et de minimisation des risques.

La connaissance limitée du profil de sécurité des produits lors de la mise sur le marché, due à un nombre de sujets restreint en essais cliniques et à des limites qualitatives (comorbidités, âge, sexe, associations médicamenteuses), justifie la mise en place d'un dispositif de gestion des risques.

Le règlement (UE) N° 1235/2010 et la directive 2010/84/UE ont eu pour objectif de rationaliser et de simplifier le cadre réglementaire communautaire relatif à la pharmacovigilance et ont apporté des changements en ce qui concerne le mode de gestion et d'évaluation des PGR par la création du PRAC.

Le nouveau format modulaire du PGR introduit par ce nouveau cadre réglementaire communautaire permet d'adapter son contenu aux spécificités du médicament, il permet également de faciliter la mise à jour des données pour une meilleure flexibilité pour les industriels et les évaluateurs.

En plus de l'obligation de surveiller et de communiquer en permanence les risques liés à leurs produits, les titulaires d'AMM doivent également prendre toute action pour réduire les risques tout au long du cycle de vie du médicament. Nous avons pu voir comment le laboratoire LFB a mis en place des activités de minimisation proportionnées et adaptées aux différents risques liés au produit Clairyg®.

La nouvelle réglementation européenne sur la pharmacovigilance a introduit le concept d'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation de risques qui vient compléter le cycle de gestion de risques, ceci afin d'assurer un continuum de la pharmacovigilance.

ANNEXES

Annexe 01 : RCP de Clairyg®

Annexe 02 : Cahier de suivi du patient.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 12/06/2013

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLAIRYG 50 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV) 50
mg*

Pour 1 ml.

*Correspondant à une quantité totale en protéines, dont au moins 95% sont des IgG.

Un flacon de 20 ml contient 1 g d'immunoglobuline humaine normale

Un flacon de 50 ml contient 2,5 g d'immunoglobuline humaine normale

Un flacon de 100 ml contient 5 g d'immunoglobuline humaine normale

Un flacon de 200 ml contient 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Un flacon de 400 ml contient 20 g d'immunoglobuline humaine normale

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs usuelles):

- IgG1: 55 - 67 %
- IgG2: 29 - 37 %
- IgG3: 1 - 4 %
- IgG4: 1 - 3 %

IgA max 0.022 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1.](#)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

La solution est limpide ou légèrement opalescente, incolore, brun pâle ou jaune pâle, isotonique au plasma.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CLAIRYG est prescrit pour:

Traitement substitutif.

Déficits immunitaires primitifs tels que:

- agammaglobulinémie congénitales et hypogammaglobulinémie congénitales,
- déficit immunitaire commun variable,
- déficit immunitaire combiné sévère,
- syndrome de Wiskott Aldrich.

Myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.

Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.

Traitement immunomodulateur:

Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez les enfants ou les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.

Syndrome de Guillain et Barré.

Maladie de Kawasaki.

Allogreffe de moëlle osseuse

4.2. Posologie et mode d'administrationPosologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

Dans les traitements de substitution, la posologie peut être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement de substitution en cas de déficit immunitaire primitif

Le traitement doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire mesuré avant l'administration suivante d'IgIV) d'au moins 4 à 6 g/l. La persistance des infections peut amener à maintenir un seuil d'IgG résiduel de 8 voire 10 g/l.

Trois à six mois sont nécessaires après le début d'un traitement pour atteindre l'équilibre. La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel suivie d'une dose d'au moins 0,2 g/kg de poids corporel toutes les trois semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un taux résiduel de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel par mois. Lorsque l'état d'équilibre est atteint, l'intervalle entre les doses varie entre 2 et 4 semaines. La survenue d'infections peut nécessiter l'emploi temporaire de perfusions plus fréquentes.

Les niveaux résiduels doivent être mesurés afin d'ajuster la posologie et l'intervalle d'administration.

Traitement substitutif en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes: traitement substitutif en cas d'infections récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH.

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg de poids corporel toutes les trois à quatre semaines afin d'assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'IgIV) d'au moins 4 à 6 g/l.

Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI)

Pour le traitement d'un épisode aigu, 0,8 à 1 g/kg de poids corporel le premier jour, éventuellement renouvelé dans les trois jours, ou 0,4 g/kg de poids corporel par jour pendant 2 à 5 jours. Ce traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Syndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de poids corporel par jour pendant 3 à 7 jours.

L'expérience clinique chez les enfants est limitée.

Maladie de Kawasaki

1,6 à 2,0 g/kg de poids corporel doivent être administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours ou 2 g/kg de poids corporel en dose unique. Les patients doivent suivre un traitement associé d'acide acétylsalicylique.

Allogreffe de moëlle osseuse

Le traitement par l'immunoglobuline humaine normale peut être utilisé lors de la phase de conditionnement et après la greffe.

Pour le traitement d'infections et la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte, la posologie doit être adaptée individuellement. La dose initiale est généralement de 0,5 g/kg de poids corporel par semaine, administrée 7 jours avant la greffe et jusqu'à 3 mois après la greffe.

En cas de défaut persistant de production d'anticorps, une dose de 0,5 g/kg de poids corporel par mois est recommandée jusqu'à ce que le taux d'anticorps revienne à la normale.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant:

Indication	Dose	Fréquence des injections
Traitement substitutif dans les déficits immunitaires primitifs	<ul style="list-style-type: none"> dose de charge: 0,4 à 0,8 g/kg dose d'entretien: 0,2 à 0,8 g/kg 	<ul style="list-style-type: none"> toutes les 2 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l
Traitement substitutif dans les déficits immunitaires secondaires	<ul style="list-style-type: none"> toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l 	
0,2 à 0,4 g/kg		
Enfants infectés par le VIH	<ul style="list-style-type: none"> toutes les 3 à 4 semaines 	
0,2 à 0,4 g/kg		
Traitement immunomodulateur:		
Purpura thrombopénique idiopathique	0,8 à 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	<ul style="list-style-type: none"> à J1, éventuellement répété dans les 3 jours
Syndrome de Guillain-Barré	<ul style="list-style-type: none"> pendant 2 à 5 jours 	
0,4 g/kg/j	<ul style="list-style-type: none"> pendant 3-7 jours 	
Maladie de Kawasaki	<ul style="list-style-type: none"> en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours en association avec l'acide acétylsalicylique en une dose unique en association avec l'acide acétylsalicylique 	
1,6 à 2 g/kg ou 2 g/kg		
Allogreffe de moelle osseuse:		
<ul style="list-style-type: none"> Traitement des infections et 0,5 g/kg prévention de la maladie du greffon contre l'hôte 	0,5 g/kg	<ul style="list-style-type: none"> chaque semaine à partir du jour J-7 avant la greffe jusqu'à 3 mois après la greffe.
Défaut persistant de production d'anticorps	<ul style="list-style-type: none"> chaque mois jusqu'au retour à la normale du taux d'anticorps 	
0,5 g/kg		

Mode d'administration

CLAIRYG est administré en perfusion intraveineuse à un débit initial inférieur ou égal à 1 ml/kg/h pendant 30 minutes. S'il est bien toléré, le débit peut être accéléré progressivement jusqu'à un maximum de 4 ml/kg/h.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants de la préparation.

Hypersensibilité aux immunoglobulines homologues, en particulier dans les très rares cas où les patients présentent un déficit en IgA et avec des anticorps circulants anti-IgA.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Certains effets indésirables graves peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé décrit à la rubrique «4.2. Posologie et mode d'administration» doit être scrupuleusement respecté. Les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment:

- en cas de débit de perfusion élevé,
- chez les patients présentant une hypo- ou agammaglobulinémie avec ou sans déficit en IgA,
- lors de la première administration d'une immunoglobuline, ou dans de rares cas, lors de changement de produit d'immunoglobuline humaine normale ou si le dernier traitement remonte à longtemps.

Les vraies réponses allergiques sont rares. Elles peuvent survenir dans les très rares cas de déficit en IgA avec des anticorps anti-IgA.

Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute brutale de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui ont montré une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobulines humaines normales.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s'assurant que:

- les patients ne sont pas hypersensibles à l'immunoglobuline humaine normale en perfusant d'abord le produit lentement (≤ 1 ml/kg/h);
- les patients sont surveillés pendant toute la durée de la perfusion. En particulier, lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, dans le cas d'un changement de produit ou lorsque la dernière perfusion remonte à une longue période, ces patients doivent être suivis pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion afin de détecter tout effet indésirable. Tous les patients devront être surveillés pendant au moins 20 minutes après la perfusion.

Cliniquement, l'existence d'un lien entre l'administration d'IgIV et des réactions thromboemboliques comme infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde est reconnue. Ces événements sont probablement liés à une élévation relative de la viscosité sanguine due à un apport important en immunoglobuline chez les patients à risque. Toutes les précautions doivent être prises lors de la prescription de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risque thrombotique préexistants (âge avancé, hypertension, diabète sucré, et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, les patients atteints de troubles thrombotiques héréditaires ou acquis, les patients subissant des périodes prolongées d'immobilisation, les patients sévèrement hypovolémiques et ceux atteints de maladies provoquant une augmentation de la viscosité sanguine).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients suivant une thérapie à base d'IgIV. Dans la plupart des cas, les facteurs de risque ont été identifiés, comme par exemple une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids, une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un sujet âgé de plus de 65 ans.

En cas d'atteinte rénale une interruption d'IgIV doit être envisagée.

Bien que ces cas de dysfonctionnement et insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus grande part. Chez les patients à risque, l'utilisation d'IgIV sans saccharose doit être envisagée.

CLAIRYG ne contient pas de saccharose ni de maltose.

Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë ou de réaction thromboembolique, les IgIV doivent être administrées avec un débit de perfusion et une dose minimaux.

Chez ces patients, l'administration d'IgIV requiert:

- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV,
- une surveillance de la diurèse,
- une surveillance de la créatininémie,
- d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse, ou médicament néphrotoxiques.

En cas d'effets indésirables, le débit d'administration doit être diminué ou la perfusion arrêtée.

Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité des effets indésirables.

En cas de choc, le traitement symptomatique standard de l'état de choc doit être instauré.

En cas d'obésité définie par un indice de masse corporelle ≥ 30 , la dose thérapeutique d'Ig IV administrée en cas d'immunomodulation doit être réduite de 20% ou adaptée au poids maigre calculé afin d'éviter les complications rénales aiguës liées à l'augmentation de la pression oncotique et de la viscosité sanguine.

En raison de la teneur en mannitol correspondant à 32 mg/ml soit une quantité de 640 mg par kg pour une posologie de 1g/kg, ClairYg doit donc être utilisé avec précaution chez les patients ayant un traitement diurétique et les patients en état de déshydratation.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain, comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.

L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à la sécurité du produit.

L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant du mannitol pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins constitués de virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobulines peut altérer, pour une période comprise entre 6 semaines et 3 mois, l'efficacité de vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, une période de 3 mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccins. Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister pendant 1 an. Ainsi, chez les patients recevant un vaccin contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué.

Interférence avec les tests sérologiques

Après administration d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D peut interférer avec certains tests sérologiques comme la recherche des anticorps anti-globules rouges (test de Coombs), la numération des réticulocytes et l'haptoglobine.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec CLAIRYG et il n'y a pas d'expérience chez la femme enceinte. Bien qu'aucune réaction indésirable sur le fœtus n'ait été observée, les IgIV ne doivent être administrées chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité bien établie.

Allaitement

Les immunoglobulines humaines normales passent dans le lait mais aucun effet indésirable n'est attendu chez le nouveau-né.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

4.8. Effets indésirables

La tolérance de CLAIRYG a été plus particulièrement étudiée au cours de 2 essais cliniques incluant 41 patients adultes exposés à CLAIRYG (19 patients dans l'indication purpura thrombopénique idiopathique et 22 patients dans l'indication déficit immunitaire primitif).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fièvre et les céphalées. La fièvre est survenue le plus souvent pendant l'administration de ClairYg alors que les céphalées survenaient principalement dans les 24 heures qui suivaient la perfusion.

Les réactions indésirables considérées comme au moins possiblement liées au traitement sont listées ci-dessous par système organe et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100, <1/10), peu fréquent (>1/1,000, <1/100), rare (>1/10,000, <1/1,000), très rare (<1/10,000), inconnu (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Pour chaque fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension
Affections générales et conditions au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Fréquent	Frissons
Investigations	
Fréquent	Légère augmentation réversible et transitoire de la créatinine sérique sans répercussion clinique

Bien que n'ayant pas été observés au cours des essais cliniques avec ClairYg, d'autres effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été décrits avec l'ensemble des immunoglobulines intraveineuses

Des réactions indésirables de type vomissements, réactions allergiques, arthralgie, baisse de la pression artérielle et lombalgies modérées peuvent parfois survenir.

Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et dans des cas isolés, des chocs anaphylactiques, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Des cas de méningites aseptiques réversibles, des cas isolés d'anémies hémolytiques/hémolyses réversibles et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés.

Très rarement ont été constatées des réactions thromboemboliques telles que, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.

D'autres effets indésirables sont moins fréquemment rencontrés, tels que:

Leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie; hypo- ou hyper-natrémie; tremblements, convulsions, perte de conscience, somnolence, méningisme, paresthésies; vision floue, amaurose; vertiges; tachycardie, bradycardie, cyanose, crise angineuse, angor instable; flush, hypotension, pâleur, choc; toux, dyspnée, bronchospasme, hypoxie, détresse respiratoire, œdème pulmonaire; douleurs abdominales, diarrhées; élévation des transaminases, du taux de gamma-glutamyl, transférase, des phosphatases alcalines, et du taux de bilirubine, ictère, hépatite, parfois à prédominance cholestatique ou cytolytique; eczéma, réactions eczématiformes ou psoriasiformes, dyshydrose, hyperhydrose, prurit, rash, érythème, éruption cutanée parfois maculopapuleuse, urticaire, marbrures, œdème de Quincke; douleurs de la paroi thoracique, myalgies; élévation de l'urémie, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, oligurie, anurie; réactions locales au site d'injection telles que douleurs, irritation, inflammation, œdème, rougeurs, malaise, asthénie, fatigue, douleurs de la paroi thoracique, sensation de chaud ou de froid,

hypothermie, hyperthermie, veinites; hyperprotéinémie, hyperviscosité sanguine, recherche positive d'anticorps anti-HBs et/ou anti-HBc.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, [voir rubrique 4.4.](#)

4.9. Surdosage

Aucun cas n'a été décrit. Un surdosage pourrait entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, particulièrement chez les patients à risque, notamment les patients âgés ou les patients souffrant d'insuffisance rénale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique: **ANTISERUMS ET IMMUNOGLOBULINES: IMMUNOGLOBULINES HUMAINE NORMALE POUR ADMINISTRATION INTRAVASCULAIRE**, Code ATC: J06BA02.

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement des immunoglobulines G (IgG) qui présentent un large spectre d'anticorps dirigés contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps anti-IgG présents chez la population normale. En général, ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1000 dons. La distribution des sous-classes d'immunoglobuline G est proportionnellement très proche de celle du plasma humain natif. Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.

Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement substitutif n'est pas complètement élucidé, mais comprend des effets immunomodulateurs.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation du receveur après administration intraveineuse. Elle se répartit assez rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire et l'équilibre entre les compartiments intra et extravasculaires est atteint en 3 à 5 jours environ.

Les paramètres pharmacocinétiques de CLAIRYG ont été déterminés lors d'une étude clinique portant sur des patients DIP.

La demi-vie médiane de CLAIRYG chez les patients atteints d'un déficit immunitaire primitif était de 34 jours. La demi-vie peut varier d'un patient à l'autre, particulièrement en cas de déficit immunitaire primitif.

Les IgG et les complexes d'IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques obtenues sur la base d'études de toxicité conventionnelles n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité à doses répétées et de toxicité sur la reproduction chez l'animal sont impossibles à réaliser en raison de l'induction, chez l'animal, d'anticorps dirigés contre la protéine humaine (ou contre les protéines hétérologues).

Aucun potentiel mutagène n'a pu être mis en évidence.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol
Glycine
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, cette spécialité ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ou 400 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule. boîte de 1.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore, brun pâle ou jaune pâle. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect trouble ou contenant un dépôt.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LFB-BIOMEDICAMENTS
3 AVENUE DES TROPIQUES
ZA DE COURTABOEUF
91940 LES ULIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 576 186-7 ou 34009 576 186 7 4: 20 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule. Boîte de 1.
- 576 187-3 ou 34009 576 187 3 5: 50 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule. Boîte de 1.
- 576 189-6 ou 34009 576 189 6 4: 100 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule. Boîte de 1.
- 576 190-4 ou 34009 576 190 4 6: 200 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule. Boîte de 1.
- 576 191-0 ou 34009 576 191 0 7: 400 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule. Boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.



Livret du patient

► **Ce livret appartient à :**

- Nom : _____
- Prénom : _____
- Adresse : _____
- Téléphone : _____
- Portable : _____
- Fax : _____
- E-mail : _____

► **Personne à contacter en cas d'urgence :**

- Nom : _____
- Prénom : _____
- Téléphone : _____
- Portable : _____

► Votre médecin vous a prescrit des Immunoglobulines humaines normales intraveineuses ainsi que les médicaments suivants :

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

► Dates de vos prochaines consultations :

- le ____ / 200__ à ____ h
- le ____ / 200__ à ____ h
- le ____ / 200__ à ____ h
- le ____ / 200__ à ____ h

► Si vous trouvez ce livret, veuillez le renvoyer au médecin hospitalier (voir page suivante)

Contacts utiles

► **Médecin hospitalier**
 Nom :
 Prénom :
 Adresse :
 Téléphone : Fax : e-mail :

► **Pharmacien hospitalier**
 Nom :
 Prénom :
 Adresse :
 Téléphone : Fax : e-mail :

► **Infirmières hospitalières / responsable de la formation**
 Nom :
 Prénom :
 Adresse :
 Téléphone : Fax : e-mail :

► **Médecin traitant**
 Nom :
 Prénom :
 Adresse :
 Téléphone : Fax : e-mail :

► **Infirmière(s) à domicile**

Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Adresse :	Adresse :
Téléphone :	Téléphone :
Fax :	Fax :
e-mail :	e-mail :

► **Fournisseur de soins à domicile**
 Société : Nom :
 Adresse :
 Téléphone : Fax : e-mail :

► **Pharmacie de ville**
 Adresse :
 Téléphone : Fax : e-mail :

► **Hôpital de proximité**
 Adresse :
 Téléphone : Fax : e-mail :

► **Association de patients**
 Adresse :
 Téléphone : Fax : e-mail :

SAMU : 15

► Introduction

Ce livret est destiné à faciliter l'initiation et l'administration à domicile de TEGELINE® 50 mg/ml, immunoglobuline humaine normale pondre et soluble pour perfusion intraveineuse, qui vous a été prescrite.

Il permet le recueil des données cliniques (efficacité et tolérance), biologiques (taux résiduels d'IgG) et la traçabilité des lots administrés.

Il permettra d'assurer l'information des différentes personnes impliquées dans votre traitement : vous, vos proches, le médecin hospitalier, le pharmacien hospitalier, le médecin traitant, l'infirmière...

Il est donc essentiel que ce livret reste en votre possession dans toutes vos rencontres avec ces personnes, par exemple lors du renouvellement de la prescription par le médecin ou de la dispensation de l'immunoglobuline par le pharmacien hospitalier.

L'administration de l'immunoglobuline humaine normale par voie intraveineuse doit systématiquement être surveillée par une tierce personne.

► Les critères d'éligibilité d'un patient ayant un déficit immunitaire primitif ou secondaire pour la substitution à domicile par TEGELINE®

- Forte motivation du patient et de sa famille.
- Facilité d'accès venant.
- Taux de plaquettes > 50 000/mm³.
- Bonne tolérance aux perfusions d'immunoglobulines humaines normales intraveineuses pendant au moins 6 mois à l'hôpital.
- Engagement de la présence effective d'une tierce personne, responsable et formée, pendant la durée de la perfusion.
- Information du médecin traitant.
- Accès à une ligne téléphonique.

► Conservation de TEGELINE®

TEGELINE® se conserve à température ambiante (< 25°C) à l'abri de la lumière et doit être administré à température ambiante.

Si les flacons ont été stockés au réfrigérateur, il faut toujours les ramener à température ambiante avant reconstruction.

► Fiche de recueil clinique, biologique et des étiquettes de traçabilité

Ce carnet contient 20 fiches de suivi. Le premier volet doit être envoyé au service hospitalier qui vous suit après chaque perfusion de TEGELINE® à domicile. Le second reste en votre possession.

Le recueil de différentes données permet à l'équipe hospitalière (infirmière et infirmière) de juger de l'efficacité et de la bonne tolérance de votre traitement.

Il est donc important que vous notiez sur les fiches de votre livret de suivi :

- Les événements survenus entre deux cures, en particulier les épisodes infectieux et les différents médicaments que vous pouvez être amené(e) à prendre.
- Les résultats des analyses biologiques, et en particulier les taux résiduels d'IgG.
- La traçabilité du lot administré : chaque lot fabriqué est unique et peut être suivi grâce à deux étiquettes de traçabilité apposées sur chaque flacon : c'est une sécurité. Ces étiquettes comportent le numéro du lot et le nom du médicament. La 1^{ère} doit être collée sur le 1^{er} volet du livret de suivi qui est envoyé au service. La seconde étiquette peut être collée sur l'ordonnance qui reste en votre possession.
- La voie d'accès : il convient de prélever le capital veineux en piquant d'abord sur le dos de la main puis en remontant progressivement le long de bras, perfusion après perfusion.
- Le débit de perfusion : un débit trop élevé peut être responsable de réactions secondaires, évitables quand celui-ci est diminué. Le débit sera adapté en fonction de la tolérance chaque sans dépasser un débit de 1 ml/kg/heure pendant la première demi-heure, puis en augmentant progressivement sans dépasser 4 ml/kg/heure.
- Les événements indésirables (réactions indésirables, problèmes liés à la ligne de perfusion...) : votre médecin hospitalier ou votre infirmière hospitalière prendront les mesures nécessaires à votre sécurité.

► **Formulaire à compléter par le patient** Fiche de suivi n° _____ Date _____

Nom : _____ Prénom : _____ Poids (kg) : _____
 Poids (g) : _____ Température : _____ °C Taux IgG résiduel (g/l) : _____
 Autres examens : _____

► **Voie d'abord :**
 Aérienne Droit Gauche Autre : précisez : _____
 Chaire épicrânée Avec Sans _____
 Perfusion posée par : L'infirmière Autre : précisez : _____
 Administration surveillée par : L'infirmière Autre : précisez : _____

► **Evénements médicaux (épisodes infectieux, ...) survenus depuis la dernière cure***

Date	Signes	Consultation (autres)	Evénements et résultats	Traitement(s)

► **Evénements (effets indésirables, anomalies matérielles, ...) liés à la perfusion de TEGELINE® :**

N° de facteur	DA :	Date de la perfusion ¹	Nombre de perfusion	Observations / remarques durant la perfusion		Étiquettes (s) de traçabilité
				Evénements indésirables*	Anomalies matérielles	
1			Début : _____ Fin : _____			
2			Début : _____ Fin : _____			
3			Début : _____ Fin : _____			
4			Début : _____ Fin : _____			
5			Début : _____ Fin : _____			

1/ Jour-jourade (2) (Prise de température et/ou coupure de nuit)

* **A-t-il été nécessaire de faire appel à un médecin ?** Oui Non

Explications données au médecin prescripteur du traitement	Catégorie d'agresseur de l'épisode
--	------------------------------------

► Complétez / compléter au service hospitalier **Fiche de suivi n°** **Date**

Nom : Prénom : Poids (kg) :
 Physiologie (g/cur) : Température : °C Taux IgG sériel (g/l) :
 Autres examens :

► Voie d'abord :
 Avant-bras Droit Gauche Autre : précisez :
 Charrière implantée Avec Sans
 Perfusion posée par : Librement Autre : précisez :
 Administration surveillée par : Librement Autre : précisez :

► Evénements médicaux (épisodes infectieux ...) survenus depuis la dernière cure* :

Date	Signes	Contamination (indicateur)	Examens et résultats	Traitement(x)

► Evénements (effets indésirables, anomalies matérielles ...) liés à la perfusion de TEGELINE® :

N° de SACS	TA (*)	Début de la perfusion ?	Durées de perfusion	Observations / remarques durant la perfusion		Bilans (s) de toxicité
				Evénements indésirables*	Anomalies matérielles	
1			Début : Fin :			
2			Début : Fin :			
3			Début : Fin :			
4			Début : Fin :			
5			Début : Fin :			

(*) Taux de TA : Ne pas renseigner si normal ou copié et collé

*** A-t-il été nécessaire de faire appel à un médecin ?** Oui Non

Evénement indésirable, problème, prescription de traitement	Cocher et signer de l'infirmière
---	----------------------------------

LISTE DES TABLEAUX & FIGURES

Figure 1 : Procédé de fabrication de Clairyg®	42
Tableau 1 : Résumé des spécifications de sécurité de Clairyg®	49
Tableau 2 : Résumé des problèmes de sécurité et des actions de pharmacovigilance planifiés associées de Clairyg®	50
Tableau 3 : Evaluation de la nécessité de mettre en place des activités de minimisation de risques pour Clairyg®	53

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Philip Routledge 150 years of pharmacovigilance. Lancet • Vol 351 • April 18, 1998
- ² McBride WG, Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961;ii:1358
- ³ Abenheim I, Moride Y, Brenot F et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension study Group. N Engl J Med 1996; 335; 609-16.
- ⁴ Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease : a case-control study. PLoS One 2010 ; 5(4) :e10128
- ⁵ Directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- ⁶ Règlement (UE) N°1235/2010 du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) N°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) N°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante.
- ⁷ M. Wiktorowicz et al, " Keeping an eye on drugs...keeping patients safe. Active monitoring systems for drug safety and effectiveness in Canada and internationally". Nov 2010
- ⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/10/WC500006317.pdf
- ⁹ Directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- ¹⁰ Règlement (UE) N°1235/2010 du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) N°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) N°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante
- ¹¹ «Le renforcement du système de pharmacovigilance de l'Union européenne » : Analyse du nouveau cadre réglementaire issue des dispositions de la directive 2010/84/UE et du Règlement(UE) n°1235/2010, Médecine et Droit, 2012 (2012) 114-120,
- ¹² Directive 2001/83/ce du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments a usage humain - JOCE L 311/67- 28.11.2001
- ¹³ Considérant 5 de la directive 2010/84/UE
- ¹⁴ B.Gruwez et al. Comparaison de deux outils de mesure des effets indésirables d'un traitement antidépresseur. L'Encéphale, 2004 ; 425-32
- ¹⁵ Spreux A, Baldin B, Chichmanian RM. The pharmacovigilance system in practice. Transfus Clin Biol 1999; 6: 254-259.
- ¹⁶ Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires
- ¹⁷ Considérant 10 de la directive 2010/84/UE

- ¹⁸ [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des_medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des_medicaments/(offset)/0)
- ¹⁹ Article 1- 28 quater de la directive 2010/84/UE
- ²⁰ Considérant 8 de la directive 2010/84/UE
- ²¹ Advanced Therapy Medicinal Products
- ²² Clairryg[®] une immunoglobuline concentrée à 5 % issue d'un procédé breveté-Publi rédactionnel rédigé par LFB/Immunologie-Moniteur hospitalier Fév.2013.
- ²³ Roitt M, Brostoff J, Male DK., Immunologie, 3 édition française DeBoeck Université, 2002 : 65-67.
- ²⁴ Mouthon L, Guillevin L., Immunoglobulines intraveineuses : quelles indications thérapeutiques anti-infectieuses ? Ann Med Intern, 2000 ; 151(2): 136-143.
- ²⁵ Guilpain P. et al., Effets immunomodulateurs des immunoglobulines intraveineuses. Presse Médicale, 2004 ; 33 : 1894-1898.
- ²⁶ Duff K., You can make a difference in the administration of intravenous immunoglobulin therapy, J. Infusion Nursing, 2006 ; 29(3S) : S5-S14.
- ²⁷ Durandy A., Wahn V., Patteway S., Gelfand E.W., Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases – maximising success. Int. Arch. Allergy Immunol., 2005 ; 136 : 217-229.
- ²⁸ Katz U., Achiron A., Sherer Y., Shoenfeld Y., Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. Autoimmunity Reviews, 2007 ; 6 : 257-259.
- ²⁹ Grenouillet-Delacre M., Longy-Boursier M., Effets indésirables liés aux immunoglobulines humaines normales : intérêt des mesures de prévention. La Revue de Médecine Interne, 2008 ; 29 (HS n°2) : 24-28.
- ³⁰ Murphy E., Martin S., Patterson J.V., Developing practice guidelines for the administration of intravenous immunoglobulin. J. Infusion Nursing, 2005 ; 28(4) : 265-272.
- ³¹ Kroez M., Kanzy E.-J., Gronski P., Dickneite G., Hypotension with intravenous immunoglobulin therapy: importance of pH and dimmer formation. Biologicals, 2003 ; 31 : 277-286.
- ³² Grenouillet-Delacre M., Longy-Boursier M., Effets indésirables liés aux immunoglobulines humaines normales : intérêt des mesures de prévention. La Revue de Médecine Interne, 2008 ; 29 (HS n°2) : 24-28.
- ³³ Orbach H., Katz U., Sherer Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clinical reviews in Allergy and Immunology, 2005 ; 29 : 173-184.
- ³⁴ Nydegger U.E., Sturzenegger M., Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. Drug Safety, 1999 ; 21(3) : 171-185.
- ³⁵ Daw Z., Padmore R., Neurath D., Cober N., Tokessy M., Desjardins D., Olberg B., Tinmouth A., Giulivi A., Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. Transfusion, 2008 ; 48 : 1598-1601
- ³⁶ Kahwaji J., Barker E., Pepkowitz S. et al., Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly sensitized patients. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2009 ; 4 : 1993-1997.
- ³⁷ Fakhouri F., Immunoglobulines intraveineuses et insuffisance rénale : mécanisme et prévention. , La Revue de Médecine Interne, 2007 ; 28 (HS n°1) : 4-6.
- ³⁸ Orbach H., Katz U., Sherer Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clinical reviews in Allergy and Immunology, 2005 ; 29 : 173-184.

- ³⁹ Grenouillet-Delacre M., Longy-Boursier M., Effets indésirables liés aux immunoglobulines humaines normales : intérêt des mesures de prévention. *La Revue de Médecine Interne*, 2008 ; 29 (HS n°2) : 24-28.
- ⁴⁰ Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986;2:217–8.
- ⁴¹ Daniel GW, Menis M, Sridhar G, Scott D, Wallace AE, Ovanesov MV, et al. Immune globulins and thrombotic adverse events as recorded in a large administrative database in 2008 through 2010. *Transfusion* 2012;52:2113–21.
- ⁴² Orbach H., Katz U., Sherer Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clinical reviews in Allergy and Immunology*, 2005 ; 29 : 173-184.
- ⁴³ Murphy E., Martin S., Patterson J.V., Developing practice guidelines for the administration of intravenous immunoglobulin. *J. Infusion Nursing*, 2005 ; 28(4) : 265-272.
- ⁴⁴ Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Wolberg A.S., Kon R.H., Monroe D.M., Hoffman M., *Am. J. Hematol.*, 2000 ; 65 : 30-34.
- ⁴⁵ International Conference Harmonization (ICH) Q9 – Quality Risk Management
- ⁴⁶ http://www.fagg-afmps.be/fr/news/news_octagam.jsp
- ⁴⁷ <http://www.haaretz.com/print-edition/news/shortage-of-immunoglobulin-drugs-could-endanger-israelis-lives-1.323690?localLinksEnabled=false>
- ⁴⁸ Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008 Oct; 300 (16): 1887-96
- ⁴⁹ European Medicines Agency. Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. Doc. ref. EMEA/CHMP/96268/2005.
- ⁵⁰ Singh Grewal D. et al, 2006.
- ⁵¹ Nouvelle directive européenne: Systèmes de gestion des risques/ Etudes post-AMM : nouvelles dispositions - ANSM- 5/06/2012
- ⁵² L. Prieto et al.- Effectiveness of risk minimization- *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012; 21: 896–899.
- De la pharmacovigilance à la gestion des risques – Agnès Sommet, Haleh Bagheri, Jean-Louis Montastruc ; la Lettre du Pharmacologue – vol.21 – n°1-2 – janvier-juin 2007
 - European Medicines Agency (EMA). Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). EMA, 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/02/WC500123145.pdf

Nom : BOUTAGHAMEIS Epse BENAMIRA
Prénom : HANANE

Titre de la thèse :

**Le plan de gestion de risques selon la Directive 2010/84/UE et le Règlement 1235/2010 :
Lecture et interprétation à travers l'exemple d'un médicament à base d'immunoglobuline
humaine**

Mots-clés : Plan de gestion de risque, Directive 2010/84/UE, Règlement 1235/2010, Pharmacovigilance, GVP (Good Pharmacovigilance Practices), Immunoglobuline humaine, Clairyg®.

Résumé :

Le PGR est un élément incontournable du système de surveillance. Il permet de décrire l'ensemble des activités de pharmacovigilance destinées à identifier, à caractériser et à prévenir ou minimiser les risques liés à un médicament.

Le contenu du PGR a évolué avec la nouvelle réforme de la réglementation communautaire en pharmacovigilance (directive 2010/84/UE et le règlement 1235/2010).

Une lecture interprétative du module SVII (Identified and potential risks) et de la partie V (Risk minimisation measures) est proposée, celle-ci est illustrée à travers l'exemple du PGR d'un médicament à base d'immunoglobuline humaine, le Clairyg®, fabriqué et commercialisé par le Laboratoire Français de Fractionnement et de Biotechnologie (LFB)

Membres du jury :

Président :

Mme Anne-Catherine Perroy,
Professeur, Droit et Economie de la Santé,
Université de Lille 2

Assesseur(s) :

Mr Eric Sergheraert,
Maitre de conférences, Droit et Economie de la Santé,
Université de Lille 2

Membre extérieur :

Mr Jean Noel Colin
Docteur en Pharmacie,
Directeur Qualité et Affaires Pharmaceutiques du Groupe LFB
European Qualified Responsible for Pharmacovigilance