

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS¹

Réunion n° 409 du 19 octobre 2006

La réunion du 19 octobre 2006 est la première réunion de la commission d'AMM nouvellement nommée. Le président de la commission d'AMM accueille les nouveaux membres et les remercie de leur engagement. Afin de faciliter la mise en place de la commission, il propose d'effectuer un tour de table afin que chaque membre puisse se présenter.

Dans un deuxième temps Le président de la commission explique le déroulement d'une Commission d'AMM, la place des groupes de travail, le nécessaire travail coopératif pour aboutir à la meilleure évaluation d'un rapport bénéfice/risque. Il explique la place de chacun, titulaires et suppléants et explique les modalités de votes et de débats... Il rappelle le règlement intérieur et l'engagement concernant la confidentialité des débats. Le Directeur de l'Evaluation des Médicaments et produits biologiques intervient sur ce sujet et souhaite sensibiliser les membres de la commission sur le fait que chaque membre doit veiller lorsqu'il exprime publiquement à ce que l'opinion qu'il émet ou la position qu'il défend, soit exprimée comme une opinion personnelle, qui n'engage nullement de sa qualité de membre de la commission d'AMM. Enfin, le Président rappelle la nécessaire déclaration publique d'intérêt et le devoir d'actualisation qui en découle. Il demande que les membres fassent état au président en début de séance de leurs éventuels conflits qui les amèneraient à quitter la séance transitoirement au moment du débat et du vote.

Après vérification du quorum, le président de la commission d'AMM ouvre la séance. Aucun conflit d'intérêt important de nature à faire obstacle à la participation aux débats n'a été relevé.

Le résumé de l'INTERVENTION DU DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS est disponible en annexe du document.

I) RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 408 DU 5 OCTOBRE 2006

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 408 du 5 octobre 2006 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

II) PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS² PREALABLEMENT EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL

II-1) PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE

Examen de la demande d'ATU de cohorte de la spécialité : LUCENTIS 10mg/ml, solution injectable.

La commission est informée de la nécessité de disposer de ce médicament pour les patients atteints de dégénérescence maculaire. La commission a pris en effet note du fait que le MACUGEN récemment commercialisé n'était pas à ce jour disponible. En conséquence, la commission d'AMM émet un avis favorable à l'ATU de cohorte de la spécialité LUCENTIS 10mg/ml, solution injectable ; considérant les premiers résultats des études cliniques qui montrent un effet thérapeutiques indiscutable même si aucune étude n'a comparé LUCENTIS à MACUGEN.

¹ Ce document ainsi que l'ensemble des avis rendus en Commission d'AMM et par les groupes de travail de la Commission d'AMM sont rédigés par le personnel de l'Afssaps et soumis à la Commission. Les avis rendus par la Commission d'AMM constituent un préalable à la décision du Directeur général de l'Afssaps, et ne préjugent pas de la suite qui est réservée aux demandes qui lui sont soumises.

² Seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

II-2) CARDIOLOGIE

Le dossier suivants, a été présenté par le président du groupe de travail sur les médicaments de cardiologie et approuvé à l'unanimité :

SIMVASTATINE GeNeRes 10 mg, 20 mg, 40 mg comprimé pelliculé sécable SIMVASTATINE GNR 10 mg ; 20 mg , 40 mg;comprimé pelliculé sécable	SANDOZ	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
--	--------	---------------	-------------------------

II-3) DERMATOLOGIE

Le dossier suivant, étudié par le groupe de travail sur les médicaments de DERMATOLOGIE a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité :

PROCUTA 40 mg, capsule molle	EXPANSCIENCE LABORATOIRES	Modification AMM	Nationale
------------------------------	---------------------------	------------------	-----------

II-4) DIABETO-ENDOCRINO-URO-GYNECOLOGIE

Le dossier suivant, étudié par le groupe de travail sur les médicaments de DIABETO-ENDOCRINO-URO-GYNECOLOGIE a été présenté par le président du groupe de travail et approuvé à l'unanimité :

TOSTRAN 2 %, gel	STRAKAN	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
------------------	---------	---------------	-------------------------

II-5) RHUMATOLOGIE-ANTALGIE

Le dossier suivant, étudié par le groupe de travail sur les médicaments de RHUMATOLOGIE-ANTALGIEa été présenté par l'évaluateur en charge de la classe thérapeutique du produit et approuvé à l'unanimité :

NOVATREX 2.5 mg, comprimé pelliculé	WYETH PHARMACEUTICA LS France	Modification d'AMM	NATIONALE
-------------------------------------	-------------------------------	--------------------	-----------

II-6) GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUES OU TRANSVERSAUX

Les dossiers examinés par le groupe de travail des produits biologiques et issus des biotechnologies ont été présentés par le président du groupe et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification. Par ailleurs plusieurs demandes de modification pharmaceutiques d'AMM concernant des produits biologiques enregistrés en procédure de reconnaissance mutuelle et dont la France est Etat membre concerné, ayant reçu un avis favorable ont été approuvés par la commission d'AMM.

Les dossiers examinés par :

- le groupe de travail pharmaceutique
- le groupe de travail générique
- le groupe conditions de prescription et délivrance

ont été présentés par le responsable en charge de cette activité et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification

Les dossiers suivants ont été présentés par le président de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité.

PLASMION, solution pour perfusion	FRESENIUS KABI	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
ATIMOS 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé	CHIESI	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
AXIAGO 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion	ASTRA ZENECA	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle

COPEGUS 400 mg, comprimé pelliculé(Lab.)	ROCHE	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
ONDANSETRON MERCK 8 mg, comprimé pelliculé(Lab.)	MERCK GENERICS	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle

Par ailleurs, suite à la modification de l'AMM des spécialités XATRAL LP 5mg et 10 mg, comprimé à libération prolongée (SANOFI AVENTIS), et dans un souci d'harmonisation de l'information des spécialités à base d'Alfuzosine, la commission d'AMM émet un avis favorable aux mêmes modifications de l'AMM des spécialités suivantes :

ALFUZOSINE WINTHROP 2,5 mg, comprimé pelliculé	WINTHROP	Modification d'AMM	Nationale
ALFUZOSINE WINTHROP LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			
ALFUZOSINE WINTHROP LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			
ALFUZOSINE BIOGARAN LP 10mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	BIOGARAN		
ALFUZOSINE EG LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	EG		
ALFUZOSINE EG LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			
ALFUZOSINE G GAM LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			
ALFUZOSINE G GAM LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			
ALFUZOSINE MERCK LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	MERCK		
ALFUZOSINE MERCK LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			
ALFUZOSINE QUALIMED LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	QUALIMED		
ALFUZOSINE QUALIMED LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			
ALFUZOSINE RANBAXY LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	RANBAXY		
ALFUZOSINE RANBAXY LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			
ALFUZOSINE RATIOPHARM LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	RATIOPHARM		
ALFUZOSINE RATIOPHARM LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			
ALFUZOSINE SANDOZ LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	SANDOZ		
ALFUZOSINE SANDOZ LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			
ALFUZOSINE SANOFI SYNTHELABO FRANCE 2,5 mg, comprimé pelliculé	SANOFI SYNTHELABO France (TEVA)		
ALFUZOSINE TEVA LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			
ALFUZOSINE TEVA LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée			

Le président de la commission d'AMM a également présenté deux dossiers de procédures centralisées préalablement examinés par le groupe de travail sur les médicaments du sida et des hépatites virales.

Enfin à l'occasion de l'examen des demandes de modifications d'AMM en procédure nationale des spécialités RAMIPRIL BIOGARAN 2.5 mg, 5 mg 10 mg comprimé(Lab. BIOGARAN) et visant à supprimer l'indication protégée par brevet et des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, les membres de la Commission renouvellent leur étonnement face à l'apparition de médicaments génériques dont les indications sont différentes du médicaments princeps. Cette situation, justifiée d'un point de vue réglementaire et de respect du droit des brevets, demeure d'un point de vue strictement médicale difficilement compréhensible.

III) REFERENTIELS DE BON USAGE HORS-GHS EN CANCEROLOGIE. CANCERS DIGESTIFS - CANCERS DU REIN

Afin d'engager et d'accompagner les établissements de santé dans un processus d'amélioration de la qualité des soins, le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale) précise que pour qu'un établissement de santé bénéficie du remboursement intégral des spécialités pharmaceutiques, des produits et des prestations financés hors-GHS, leur utilisation doit être conforme :

- soit à l'AMM pour les spécialités pharmaceutiques ;
- soit aux indications retenues sur la LPP (liste des Produits et Prestations), pour les dispositifs médicaux ;
- soit aux « protocoles thérapeutiques » définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de - santé (Afsaps), la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut national du cancer (INCa).

Les situations temporairement acceptables hors-AMM sont définies en prenant en compte :

les différents comparateurs possibles, c'est-à-dire soit un produit de référence de l'AMM, soit l'option thérapeutique utilisée en pratique dans la situation évaluée (y compris lorsqu'il s'agit d'un acte médical) ;

le rapport bénéfice/risque et le type de critères pris en compte (critères directs vs. critères intermédiaires) ;

l'intérêt clinique des différences d'efficacité ou de tolérance mises en évidence entre les situations comparées ;

la transposabilité des résultats expérimentaux à la pratique réelle (les conditions de l'évaluation ne correspondent pas toujours à la pratique réelle, et il peut y avoir des problèmes de « repérage » des patients, d'adhésion au traitement, etc.) ;

l'applicabilité de l'intervention dans la pratique française (par ex. en raison de problèmes de coûts ou d'environnement, ou de procédure de diagnostic non utilisée en France).

Classification des situations hors-AMM proposée en octobre 2006 : critères devant amener à retenir ou non une situation en fonction de sa légitimité scientifique

I. Situations réglementaires	II. Situations temporairement acceptables	III. Situations non acceptables
<p>- AMM</p> <p>- Avis de la commission de la transparence</p>	<p>- Preuve scientifique d'efficacité étayée par une ou plusieurs études cliniques de méthodologie rigoureuse, non contradictoires et présentées dans des conditions permettant la critique méthodologique*.</p> <p>NB : la référence est l'essai contrôlé randomisé mené en double aveugle (niveau de preuve I) ; l'exigence peut néanmoins être adaptée en fonction de situations particulières envisagées (pédiatrie, situations rares ou ne permettant pas la réalisation d'une étude clinique, absence d'alternative thérapeutique, cas particulier de certains DM).</p> <p>- Présomption scientifique avec accord professionnel</p>	<p>- IIIa : Données insuffisantes</p> <p>- IIIb : Rapport bénéfice/risque défavorable</p>

Après la présentation de la procédure un débat s'est ouvert entre les membres de la commission. Il est rappelé que la mise en place d'une régulation hors AMM par des PTT trouve son origine dans des dispositions réglementaires relatives aux conditions de prise en charge du financement de certains médicaments dans le cadre du contexte de bon usage. Le Président a rappelé que la commission avait déjà statué sur un PTT en cancérologie à travers l'Herceptin, la commission souhaitant rendre accessible l'accès à ce médicament sans attendre l'extension d'indication européenne sur la base de résultats en apparence robustes. Toutefois, si le bénéfice avait été perçu, le risque avait été souligné et la surveillance cardiologique renforcée pour la mise en place de ce PTT.

Plusieurs éléments sont ressortis de la discussion. Il s'agit en premier lieu de la nécessité d'avoir un langage commun entre les trois instances AFSSAPS, HAS et Inca et une attitude cohérente découlant de la classification en trois catégories : I, II et III correspondant respectivement à : Situation réglementaire, temporairement acceptable et non acceptable. Il est à noter que la sécurité d'utilisation des produits dans les situations IIIa pour lesquelles il existe une insuffisance de données, n'a pas été examinée et que le rapport

bénéfice/risque n'est donc pas établi. La commission souhaite que la classification reste, comme instituée initialement : réglementaire / temporairement acceptable / non acceptable.

La possible impact négatif des PTT sur le développement de la recherche biomédicale nécessaire pour apprécier au mieux le rapport bénéfice risque a également été évoqué. La commission insiste pour que la communication sur les PTT rappelle, chaque fois que faire ce peut, ce point sensible qui risquerait à terme de voir la France marginalisée du domaine des essais thérapeutiques. De même que les ATU ne doivent pas entraver le cours de la recherche, il est important de clarifier ce point pour les PTT. Les industriels devraient lors de l'envoi du projet de PTT clarifier les essais en cours et les projets de recherche dans le domaine.

La nécessaire équité entre industriels est aussi abordée. On ne peut exclure que dans une indication précise un PTT puisse recommander l'usage d'un médicament qui n'a pas l'AMM alors que le concurrent se verrait privé d'une part de marché qui correspond à une indication dans le cadre de l'AMM. Le Président souhaite recueillir l'avis du LEEM sur ces différents points. La représentante du LEEM, invitée à la réunion, rappelle que les industriels ne sont qu'informés de cette procédure qui n'engage pas leur responsabilité, particulièrement sur un plan juridique.

Un autre point a fait l'objet d'une discussion: la nécessaire équité entre patients. Des disparités de stratégie de soins peuvent voir le jour, labellisées de fait par les PTT. Ce point impose que la robustesse de la démonstration soit suffisamment forte. Des conflits d'intérêt peuvent surgir, certains centres pouvant jouer sur l'attractivité. Dans tous les cas, il est impératif que les patients soient clairement informés du fait que la prescription rentre dans le cadre d'un PTT. L'hypothèse d'un accord de soin a fait l'objet d'une discussion.

Enfin, le dernier élément du débat a porté sur le nécessaire suivi des patients, le but étant de tout faire pour que les PTT ne soient que temporaires. La situation idéale est l'évolution du PTT vers l'AMM, mais il est probable que nombre de PTT resteront dans une situation complexe par non démonstration selon les standards usuels de l'AMM d'un rapport bénéfice risque acceptable, voire par la seule évolution du marché des génériques.... M. RICHE a expliqué à la commission la mission confiée aux Observatoires des Médicaments des dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) et le retour d'information sur le bon usage des produits de la liste hors-GHS qui pourrait être fait

Au terme de cette discussion **les référentiels de l'Inca ont été analysés dans les situations : cancers du rein et cancers digestifs. La commission a suivi les avis du comité de qualification et considère qu'il est souhaitable de ne retenir que les situations classées en I** (situation réglementaire), **II** (situation temporairement acceptable) **et IIIb** (non-indication démontrée et rapport bénéfice défavorable).

Un débat sur l'Erbix a eu lieu concernant le fait d'accepter sa prescription chez des patients dont la tumeur n'exprime pas le récepteur EGFR, ce d'autant que c'est la présence de ce récepteur qui a guidé le développement et l'octroi de l'AMM. Il est rapporté que la vraie vie est différente des essais thérapeutiques et que la présence du récepteur ne s'avère pas avoir la fiabilité escomptée. S'il devait être dérogé à cette règle, il est impératif que le laboratoire aille plus loin dans la recherche sur ce récepteur et qu'une communication soigneuse soit faite auprès des prescripteurs. Il est important de savoir si la France se retrouve isolée dans cette perception de la place du récepteur qui est un sujet de discussion différent de la seule place du médicament. La pertinence du test évaluant la présence d'un récepteur est un sujet important, le rapport bénéfice/ risque prenant en compte la présence ou non du récepteur.

La commission souhaite que le terme « indiqué dans » ne soit pas utilisé dans les situations temporairement acceptables (exemple : Erbitux dans les cancers digestifs).

La prescription d'Avastin + FOLFOX en 1ère ligne métastatique dans le cancer métastatique colorectal est en l'état actuel des connaissances, une situation non acceptable.

Lipocis : il est noté qu'un autre mode de radio-embolisation avec un produit similaire a obtenu la qualification de dispositif médical, ce qui ne cadre pas son utilisation.

Nexavar : la commission propose de qualifier en non acceptable : « cancer du rein métastatique en 1ère ligne lorsque les traitements de référence sont considérés comme étant inadaptés » et non « adaptés » comme il était écrit.

D'une façon générale, les argumentaires sont trop succincts et ne devraient être développés davantage pour éclairer la prise de décision.

Dans les situations temporairement acceptables, les patients doivent être informés qu'ils vont recevoir un traitement hors-AMM.

IV) QUESTIONS DIVERSES

Un membre de la Commission d'AMM a soulevé le problème du vaccin BCG, en faisant état de sa mauvaise tolérance chez les jeunes enfants. Le président a indiqué que ce sujet retient l'attention de l'Agence et a même fait l'objet d'un débat au Conseil scientifique. Toutefois, le problème n'est pas simple car le profil de tolérance actuellement observé ne fait pas référence seulement au produit mais reflète aussi la technique de vaccination par voie intradermique stricte, qui est délicate à mettre en œuvre, surtout chez des très jeunes enfants. Et dans un contexte de disparition de la forme multipuncture qui oblige les praticiens à recourir à l'injection intradermique qu'ils n'ont plus pratiquée depuis de nombreuses années, se pose aussi la question de la taille de aiguille à utiliser pour l'injection ; il est en effet prévu dans l'AMM que le matériel fourni avec le vaccin (seringue avec aiguille) soit utilisé. Aussi est il délicat de faire une recommandation sur un autre type d'aiguille, et ce d'autant que toute recommandation pour une aiguille de gauge différente mériterait d'être validée. Ce point sera rediscuté après l'évaluation en cours par la DGS de ce vaccin.

V) APPROBATION, POUR PUBLICATION, DES FICHES DE SYNTHÈSE DES DÉBATS RÉCENTS DE LA COMMISSION D'AMM

FORTIGEL 2 % gel

PRESENTATION DE LA DEMANDE

Le laboratoire Strakan Ltd a déposé une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par procédure de Reconnaissance Mutuelle à partir de la Suède, pays de référence pour la spécialité FORTIGEL 2 % gel dans le « *traitement substitutif par testostérone de l'hypogonadisme masculin lorsque le déficit en testostérone a été confirmé par les symptômes cliniques et les analyses biologiques.* ». Le principe actif est la testostérone, hormone masculine responsable du développement des organes sexuels masculins externes et internes ainsi que du maintien des caractères sexuels secondaires.

Les autres états concernés étaient : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la Grèce, la Hollande, la Hongrie, l'Irlande, l'Italie, le Luxembourg, la Norvège, le Portugal, la République Tchèque, le Royaume-Uni et la Slovaquie.

Il s'agit d'un dossier bibliographique en application de l'article 10.1 (a)(ii) de la directive 200/83/EC.

EVALUATION DU DOSSIER

La demande a été déposée le 12 décembre 2005. Le rapport d'évaluation du pays de référence a circulé le 7 janvier 2006.

Cette demande a été analysée par le groupe de travail en endocrinologie, gynécologie, rhumatologie, pneumologie, ORL et ophtalmologie n°67 du 2 février 2006 :

Concernant l'efficacité de FORTIGEL :

Le groupe de travail a noté les larges fourchettes d'âge des patients inclus (entre 18 et 65 voire 75 ans), alors que la prise en charge de l'hypogonadisme diffère selon que le sujet est jeune ou plus âgé. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'un traitement de confort. En effet, le diagnostic de l'hypogonadisme chez le sujet âgé est difficile : (i) d'une part, les valeurs physiologiques de testostéronémie diminuent avec l'âge, or, il n'existe pas actuellement de consensus quant aux valeurs normales de testostéronémie en fonction de l'âge ; (ii) d'autre part, les symptômes cliniques de l'hypogonadisme ne sont pas spécifiques et sont proches des signes liés au vieillissement.

FORTIGEL ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes non spécifiques suggérant un hypogonadisme, mais uniquement lorsque le déficit en testostérone a été établi et en l'absence de toute autre étiologie potentiellement responsable de ces symptômes. Avant de débiter un traitement substitutif par testostérone, le déficit en testostérone devra avoir été formellement établi par des signes cliniques et confirmé par deux dosages distincts de testostéronémie.

Concernant la tolérance de FORTIGEL :

Le pourcentage d'effets indésirables au site d'application est assez important (jusqu'à 54,2 % de signalement dans la première étude clinique). Ils sont le plus souvent peu intenses. Dans une deuxième étude, le fait d'alterner l'application 1 jour sur 2 sur les cuisses et sur l'abdomen donne une fréquence d'effets secondaires locaux moindre (26,5 %).

Le Résumé des Caractéristiques du Produit, en particulier les précautions d'emploi et les mises en garde devront être alignées sur celui des gels de testostérone déjà autorisés, notamment concernant les risques au niveau de la prostate, les risques cardiovasculaires, hépatiques et de polyglobulie, ainsi que le risque de transfert de testostérone à l'entourage du patient.

En conclusion :

Le groupe a émis un avis favorable à l'autorisation de mise sur le marché de FORTIGEL 2 %, gel dans l'indication « *Traitement substitutif d'un hypogonadisme masculin par déficit en testostérone affirmé par les signes cliniques et biologiques (voir 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi)* », sous réserve que l'information scientifique, en particulier les mises en garde et précautions d'emploi, soient alignées sur celles des gels de testostérone déjà autorisés.

Il a également été rappelé que la Commission d'AMM n°385 du 21 juillet 2005 a décidé de réserver la prescription initiale des androgènes aux spécialistes en endocrinologie, urologie, gynécologie ou médecine interne.

CONCLUSION

La procédure de reconnaissance mutuelle a été finalisée le 7 avril 2006. Le Résumé des Caractéristiques du Produit a été aligné sur celui de la spécialité ANDROGEL, pour laquelle la France est pays de référence, et des dernières spécialités autorisées contenant de la testostérone.

En date du 23 novembre 2006, une AMM a été octroyée au laboratoire Strakan Ltd, pour la spécialité FORTIGEL 2 % gel dans le « *traitement substitutif par testostérone de l'hypogonadisme masculin lorsque le déficit en testostérone a été confirmé par les symptômes cliniques et les analyses biologiques* ».

VI) RAPPORT PUBLIQUE D'EVALUATION

Les rapports publics d'évaluations suivants ont été présentés à la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité :

- FORTIGEL 2%, gel
- PABAL 100 microgrammes/ml, solution injectable

Résumé de l'INTERVENTION DU DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS

La nouvelle Commission d'AMM

- 1ère commission qui est issue d'un processus d'appel public à candidature avec jury de sélection, avant la nomination par le Ministre ;
- Un coefficient de renouvellement important : environ 40% de nouveaux membres, près de 50% chez les titulaires ;
- Des éléments de continuité propres à faciliter l'opérationnalité immédiate de la Commission, sa « mémoire » et la cohérence de ses délibérations : 60% des membres de l'ancienne commission, dont son Président et le vice-Président ;
- Une diversité d'origine (Paris/province), d'expériences (large palette de spécialités cliniques ou pharmacologiques), de modes d'exercice (beaucoup d'hospitaliers mais aussi des libéraux, des médecins généralistes).
- La commission a un rythme de travail intensif :
 - une séance d'une –grande- demi journée tous les 15 jours,
 - plus de 1000 dossiers de produits par an auxquels s'ajoutent des points plus transversaux d'ordre du jour
- La participation des membres s'ajoutent pour eux, en général, à des activités très prenantes : activité de soins, enseignement, recherche,...
- Leur assiduité pour les séances de la Commission est un gage de large collégialité, donc de qualité des délibérations de la Commission.

Les attentes vis-à-vis de la Commission

1 - Des missions qui se renouvellent et qui se diversifient

Pérennité et renouvellement du travail d'évaluation des médicaments

- Certes le champ de la procédure européenne centralisée (à côté des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, et la procédure purement nationale) vient d'être élargi, tout en ne représentant qu'une cinquantaine de dossiers par an, à vocation paneuropéenne et à revendication innovante ;
- Mais il y a des enjeux cliniques importants au sein de quelques 300 dossiers de produits princeps examinés chaque année par la Commission en procédure nationale (1er demande ou extension d'indications) ;
- Et il y a un cap à tenir pour les quelques 600 à 700 dossiers de génériques : permettre un accès fluide des génériques aux patients tout en assurant un contrôle fiable de la bioéquivalence et en traitant, dans le cadre de la Commission, certaines problématiques techniquement « pointues » ou sensibles, notamment pour les produits à marge thérapeutique étroite, afin de garantir la sécurité de la substitution ;
- Le renouvellement quinquennal de l'AMM, désormais unique, produira un certain flux de réévaluations du bénéfice/risque, notamment pour des produits qui ont donné lieu à des « signaux » en pharmacovigilance ;
- Le souci de cohérence engendra des démarches de réévaluation plus globales par classes, à l'image des opérations récentes sur l'antibiothérapie par voie orale ou les immunostimulants ;
- nécessaires dans une optique de suivi permanent du bénéfice/risque, de telles opérations de réévaluation sont toujours délicates car il faut, à la fois :
 - couvrir globalement la classe tout en étant capable de justifier l'évaluation pour chaque produit ;
 - remettre en cause des habitudes de prescriptions parfois anciennes, sans déstabiliser les prescripteurs, ce qui suppose un travail d'explication et d'accompagnement vers des thérapeutiques de substitution,
- La mise en place des « plans de gestion des risques » implique d'identifier en amont de l'AMM des enjeux particuliers de maîtrise du bénéfice/risque, sur la base des travaux d'évaluation de la Commission,
- L'accès précoce à des médicaments sans AMM, acquis important du système français, aura sans doute à être encore plus souvent protocolisé (hors ATU – exemple d'Herceptin – comme en ATU).

Perspectives de développement des travaux de cadrage et d'accompagnement de l'usage des médicaments dans le contexte de soin français

- Déterminer les conditions de prescription et de délivrance des médicaments en prenant nécessairement en compte l'état concret du «tissu» de l'offre de soins (ex :problématiques des « réseaux de soins » et de coordination ville-hôpital pour les anticancéreux),
- Déterminer si nécessaire des restrictions à la publicité de certains médicaments, dans le cadre d'un développement maîtrisé de l'automédication,
- Valider des messages de promotion du bon usage dans le cadre de l'AMM : mises au point, recommandations de bonne pratique,
- Approuver des protocoles temporaires de traitement définissant les contours d'un usage « scientifiquement acceptable » hors AMM dans un contexte donné de connaissance et pour des indications précises,
- Participer à la réflexion sur la notion de rapport bénéfice/risque et l'évolution de celui-ci en fonction des acquis scientifiques et épidémiologiques.

2 - Poursuivre l'effort constant pour assurer la meilleure qualité possible du processus d'évaluation

Qualité scientifique de l'évaluation

- Elle doit s'appuyer sur la compétence et l'expérience pratique de chacun ;
- Mais elle doit aussi reposer sur la vitalité du débat collégial, tant au sein des groupes de travail que de la commission ;
- Et elle doit se nourrir d'une interaction de fond entre évaluation interne par les équipes de l'Afssaps et expertise externe ;

Effectivité du dispositif de délibération et de gestion des liens d'intérêt rénové en 2005/2006

- Un niveau d'engagement renforcé pour le président et les vice-présidents, exclusif de tout lien durable ;
- Pour les membres, une application pleine et entière des règles qui ont été redéfinies à l'automne 2005 (notamment actualisation des DPI, chaque fois qu'un changement de situation le rend nécessaire).

Poursuite du développement de la transparence du processus d'évaluation

- Passage «en routine» de la publication des comptes-rendus de la Commission, engagée au printemps 2006 ;
- Montée en charge de la publication de rapports publics d'évaluation (RAPPE) et fiches de synthèse pour chaque AMM nouvelle ou groupe d'AMM posant des questions spécifiques d'évaluation : le RAPPE n'est pas une formalité juridique, c'est la traduction visible du travail collectif d'évaluation; il a son pendant européen, l'EPAR, pour les produits en procédure centralisée
- Publication d'ici le 1er semestre 2007 d'ordres du jour des séances de la commission;
- Dans l'avenir, il faut réfléchir à la possibilité de séances publiques (*réunions ad hoc hors du calendrier régulier de la Commission d'AMM – Par exemple, les réunions publiques sur la question des inhibiteurs et facteur VIII*), pour certains thèmes transversaux :
 - Réflexions sur le bénéfice/risque
 - Débat sur des classes de médicaments et les stratégies thérapeutiques
 - Conditions du bon usage,...

3 - Que peut faire l'Afssaps pour faciliter le travail de la Commission et des experts ?

Poursuivre l'effort pour améliorer les conditions matérielles de travail dans les années à venir

- A locaux constants, effort pour l'équipement et la préparation des salles ;
- Dématérialisation des dossiers avec la mise en place progressive de la soumission électronique (CD-Rom puis e-CTD) ;
- Mise à disposition en ligne de documents soumis à l'examen de la commission d'AMM ;
- Facilitation de l'accès aux ressources documentaires aux bases de données en cours d'élaboration dans le cadre de la mise en œuvre du plan de développement des systèmes d'information (PDSI).

Clarifier l'articulation entre l'évaluation interne et l'expertise externe

- Un chantier de réflexion engagé durant l'été 2006 en vue de déboucher d'ici le printemps 2007;
- Il s'agit de resituer les « pré-requis » d'un processus d'évaluation de qualité, de définir et de formaliser le rôle des évaluateurs internes, de préciser les bases de la complémentarité entre le travail interne et la contribution des experts ;
- Des mesures d'accompagnement : plan de formation, outils de « workflow » du processus d'AMM prévus par le PDSI à partir de 2007 (Cesar, Athena), actualisation ou rédaction de procédures internes, guide de l'expert externe ;
- Les résultats seront présentés à la Commission en début de l'année 2007.

Poursuivre l'effort engagé pour valoriser l'apport de l'expertise externe

- Des propositions de l'Afssaps pour mieux reconnaître, par une indemnisation convenable, les sujétions associées à certaines fonctions dans le dispositif d'évaluation ;
- Des démarches à poursuivre pour faire prendre en compte l'expérience accumulée par la pratique de l'expertise dans le cadre de la gestion des carrières académiques, au moins pour la promotion à l'intérieur d'un grade ;
- Des modalités à rechercher pour mieux faire connaître et comprendre l'expertise en sécurité sanitaire des produits, en s'appuyant sur les progrès de la transparence.

Donner davantage de visibilité sur les travaux européens

- Un paysage des procédures européennes de plus en plus diversifié : nouvelles procédures de la directive de 2004, bientôt celles du projet de règlement sur les thérapies innovantes ;
- La nécessité de faire circuler l'information sur l'état d'avancement des procédures européennes, en tenant compte des contraintes, notamment de délai, dans lesquelles elles s'inscrivent ;
- L'utilité de provoquer des débats collégiaux sur certains points clés où la voix de l'évaluation française mérite d'être entendue.

C o n c l u s i o n

- Dans le sillage de la précédente formation, cette commission d'AMM a plus que jamais un rôle clé à jouer pour aider l'Afssaps à faire face aux attentes renforcées de son environnement et aux nouveaux défis qui découlent de l'évolution des connaissances scientifiques et de la législation ;
- Cela suppose de faire de « l'evidence based medicine » tout en gardant constamment à l'esprit la réalité des conditions d'usage des médicaments.

**Composition de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments :
Réunion n° 409 du 19 Octobre 2006**

PRESENT

PRESIDENT

Daniel VITTECOQ

VICE-PRESIDENTS :

Jean-François BERGMANN
Anne GAYOT

MEMBRES

Titulaires

Didier ARMENGAUD
Jérôme BARRE
Jacques BELEGAUD
Jean-François BERGMANN.
Marc-André BIGARD
Marie-Claude BONGRAND
Pierre CHARBONNEAU
Michel DETILLEUX
Bertrand DIQUET
Isabelle FOURASTE
Anne GAYOT
André KAHAN
Jean-Yves LE HEUZEY
Claude THERY
Philippe MAINCENT
Jean OUSTRIN
Jean-Louis PRUGNAUD
Olivier REVEILLAUD
Christian RICHE
Michel ROSENHEIM

Suppléants

Thomas BARDIN
Jean BERNADOU
Enrique CASALINO
Frédérique CVITKOVIC
Céleste LEBBE
Philippe LECHAT
Sylvie LEGRAIN
Jean-Jacques MONSUEZ
Patricia RIBAUD
Bernard ROUVEIX
Jean-Noël TALBOT
Jean-Louis TEBOUL
Dominique TREMBLAY

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

Titulaires

Jean Paul GIROUD
Jean-Roger CLAUDE

Suppléants

Jean-Paul TILLEMENT
Joël GUILLEMAIN

DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

Jean-Hugues TROUVIN

DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE OU SON REPRESENTANT

Nadine DAVID

INVITEES : LEEM

Chrystel JOUAN-FLAHAULT
Anne CARPENTIER