



ASSEMBLÉE NATIONALE

13ème législature

médicaments

Question écrite n° 101295

Texte de la question

M. Christian Vanneste interroge Mme la secrétaire d'État auprès du ministre du travail, de l'emploi et de la santé, chargée de la santé, sur les insuffisances de l'évaluation des nouveaux médicaments avant et après leur mise sur le marché. C'est le cas par exemple de l'Avandia qui a été retiré des centres de soins du fait de ses effets secondaires pouvant être graves. Pour ce dernier la décision a été prise après huit ans d'attente. Les essais cliniques du médicament sont capitaux et pourtant peu encouragés, voire souvent méprisés. Les moyens humains et financiers alloués à cette activité pourtant décisive restent dérisoires. Cependant, dans la prescription, l'appréciation du risque se révèle souvent plus importante (et plus immédiatement perceptible) pour le patient qu'un éventuel bénéfice, souvent peu tangible. Les effets indésirables médicamenteux sont responsables de près de 150 000 hospitalisations chaque année. Il aimerait savoir ce que le Gouvernement en pense.

Texte de la réponse

Tout médicament doit faire l'objet avant sa commercialisation, conformément aux dispositions de l'article L. 5121-8 du code de la santé publique d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée soit par la Commission européenne pour les médicaments soumis à une procédure centralisée d'autorisation, soit par l'Agence française de sécurité des produits de santé (AFSSAPS), au terme d'une procédure nationale, d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou d'une procédure décentralisée, faisant intervenir d'autres États membres de l'Union ainsi que les instances communautaires. S'agissant de la procédure d'autorisation centralisée, celle-ci est prévue par le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement et du Conseil du 31 mars 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. Au niveau national, cette AMM est délivrée après évaluation du produit selon une procédure spécifique définie aux articles L. 5121-8 et suivants et R. 5121-21 et suivants du code de la santé publique. Toutefois, il convient de rappeler que les exigences en termes d'efficacité, de qualité et de sécurité, telles que posées par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, sont strictement identiques, quelle que soit la procédure utilisée. Cette procédure implique notamment l'obligation, pour le laboratoire pharmaceutique concerné, de réaliser des études analytiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques visant à vérifier, entre autres, l'innocuité du produit, ses effets thérapeutiques, ses éventuelles contre-indications, et les effets secondaires liés à la prise du médicament dans ses conditions normales d'utilisation et ainsi à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit pour lequel l'AMM est demandée. Plus précisément, ces essais consistent tout d'abord en des études pharmacologiques et toxicologiques (études précliniques), qui permettent de vérifier l'innocuité, le pouvoir immunogène et la tolérance du produit sur différentes espèces animales, en utilisant la même voie d'administration que celle indiquée chez l'homme. Ensuite, le développement clinique est basé sur des études se déroulant en trois phases. Les études pharmacologiques dites « de phases I et II » respectivement réalisées sur un petit groupe de volontaires sains, puis sur des volontaires un peu plus nombreux sains ou dans certain

cas malades, visent à évaluer la tolérance du médicament, à mesurer les paramètres pharmacologiques et le meilleur mode d'administration. Les essais de phase III dits « thérapeutiques » visent à démontrer l'efficacité dudit produit. Enfin, il convient d'ajouter que l'ensemble de ces essais déposés à l'appui des demandes d'AMM sont réalisés conformément aux bonnes pratiques cliniques définies au niveau communautaire et notamment conformément aux dispositions de la directive 2001/20/CE. Aussi, dans le cadre de l'instruction d'une demande d'AMM, l'efficacité d'un médicament est examinée telle que ressortant des essais cliniques qui démontrent si elle est ou non établie, et dans l'affirmative, si elle l'emporte sur les risques identifiés à partir des différents essais. L'évaluation du dossier ainsi constitué est réalisée en interne par les services de l'AFSSAPS sur les plans réglementaires, scientifiques et techniques, et fait également appel à une expertise externe. Après cette première étape, les rapports internes et externes d'évaluation sont présentés et débattus au sein de la commission d'AMM et de ses groupes de travail spécialisés. Enfin, c'est après avis de cette commission que le directeur général de l'AFSSAPS accorde l'AMM ou rejette ladite demande. Dans ce contexte, il peut être rappelé que l'évaluation d'une spécialité pharmaceutique se base sur l'appréciation d'un rapport bénéfice/ risque établi à un moment donné (moment de l'évaluation) compte tenu des connaissances scientifiques disponibles tant sur le produit concerné que sur sa substance active ou encore sur la pathologie pour laquelle son indication est revendiquée. Aussi, dans la mesure où cette balance entre les bénéfices et les risques est favorable, l'AMM du produit peut être délivrée. Sur ce point, il importe de préciser que ce rapport bénéfice/ risque n'est pas figé dans la mesure et est réévalué lorsque de nouvelles, données tant sur les bénéfices que sur de nouveaux risques sont disponibles. En effet, s'agissant plus particulièrement de l'existence de risques d'effets indésirables liés à l'utilisation du produit, il peut être précisé que l'ensemble des effets indésirables, qui sont identifiés au cours des essais cliniques conduits être précisé que l'ensemble des effets indésirables, qui sont identifiés au cours des essais cliniques conduits dans le cadre de la demande d'AMM, sont en général mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité concernée et figurent dans la notice d'information destinée au patient. Pour autant, les essais cliniques conduits et versés à l'appui du dossier de demande d'AMM ne permettent pas toujours d'identifier et a fortiori de mesurer parfaitement les risques d'une spécialité en conditions réelles d'emploi. C'est pourquoi un processus de suivi des effets indésirables des médicaments est mis en oeuvre au niveau européen ainsi qu'au niveau national dans le cadre du système national de pharmacovigilance, destiné à surveiller et à prévenir les risques d'effets indésirables, potentiels ou avérés, des médicaments dans le cadre de leur commercialisation. À ce titre, la directive 2004/27/CE, portant modification de la directive 2001/83/CE précitée, a introduit une obligation supplémentaire de plan de gestion de risque (PGR), pour certaines catégories de produits, afin d'identifier au mieux, avant la mise sur le marché, les enjeux et les méthodes de maîtrise des risques. Plus particulièrement, le plan de gestion de risque vise, dans une démarche proactive, à mieux caractériser, quantifier, prévenir ou minimiser les risques d'un médicament, à obtenir des informations manquantes lors de la mise sur le marché et à surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation. Enfin, il convient de rappeler que dès lors que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou de la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité n'est plus considérée comme favorable dans les conditions normales d'emploi, l'AMM du produit peut être retirée ou suspendue. Les médicaments contenant de la rosiglitazone, tels que les spécialités Avandia (R) et Avandamet (R), indiquées dans le traitement du diabète de type 2, ont ainsi fait l'objet d'un tel suivi depuis leur mise sur le marché. En effet, les risques de rétention hydrique et d'augmentation d'insuffisance cardiaque ont été pris en compte dès l'évaluation initiale du dossier, et l'AMM de la spécialité Avandia(R) mentionnait que les patients présentant une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque ne devaient pas recevoir de produits contenant de la rosiglitazone. Par ailleurs, ces produits ne devaient être prescrits qu'en deuxième intention chez les patients dont le diabète ne répondait pas de manière satisfaisante à un autre antidiabétique par voie orale. Le rapport bénéfice/risque de ces médicaments a ainsi été évalué comme positif chez ces seuls patients. En 2008, une première évaluation avait conduit l'Agence européenne des médicaments (EMA) à restreindre l'utilisation de la rosiglitazone chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires ischémiques. L'AFSSAPS avait alors informé les prescripteurs de cette restriction, entraînant la réduction de 50 % la consommation des médicaments concernés. En juin 2010 deux nouvelles études ont été publiées, suggérant que la rosiglitazone était associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde ainsi que d'autres complications cardiaques, par rapport aux autres antidiabétiques. L'EMA a donc procédé en septembre 2010 à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette substance au sein du Comité européen d'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP), et

recommandé la suspension des AMM des spécialités concernées lesquelles ont été retirées du marché le 3 novembre 2010.

Données clés

Auteur : [M. Christian Vanneste](#)

Circonscription : Nord (10^e circonscription) - Union pour un Mouvement Populaire

Type de question : Question écrite

Numéro de la question : 101295

Rubrique : Pharmacie et médicaments

Ministère interrogé : Santé

Ministère attributaire : Santé

Date(s) clé(s)

Question publiée le : 1er mars 2011, page 1930

Réponse publiée le : 3 mai 2011, page 4578