

**Permettre l'examen simplifié des modifications
des termes des AMM purement nationales?
Oui, mais d'abord réévaluer les "vieilles AMM" nationales !**

- Réponse à la consultation sur la "révision du Règlement (CE) No 1234/2008 relatif à l'examen des modifications des termes des AMM purement nationales"¹.

Résumé :

Afin d'éviter que des affaires similaires à celle du *benfluorex* (Médiator[®]) en France n'éclatent dans d'autres pays de l'Union européenne, *Prescrire* profite de sa réponse à une consultation technique [concernant la révision d'un Règlement devant permettre de simplifier l'examen des modifications des AMM purement nationales], pour attirer l'attention de l'EMA (Agence européenne des médicaments) et des autorités nationales compétentes sur l'urgence d'organiser la réévaluation systématique de toutes vieilles AMM nationales.

Le Règlement (CE) No 1234/2008, adopté en 2008, permet l'examen simplifié des modifications des termes d'une AMM concernant les médicaments autorisés selon une procédure d'autorisation centralisée, décentralisée ou par reconnaissance mutuelle.

La consultation, technique, porte sur la révision du Règlement (CE) No 1234/2008, afin d'en étendre la portée aux médicaments autorisés selon une procédure purement nationale. Dans le cadre d'une procédure nationale d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), l'évaluation est réalisée par l'autorité compétente d'un État (souvent l'Agence des produits de santé), et n'est valable qu'à l'intérieur de cet État.

Commentaires généraux

Depuis la création de l'Agence européenne du médicament (European Medicines Agency, EMA) en 1995, de plus en plus d'AMM sont octroyées selon une procédure centralisée, ou par reconnaissance mutuelle. Cependant, encore 80 % des AMM au sein de l'Union européenne restent des AMM nationales (1).

Les "vieilles AMM" nationales : bombes à retardement en termes de sécurité ? En France, le *benfluorex* (Médiator[®]), à l'origine d'un désastre sanitaire, était autorisé par une vieille AMM nationale².

Certaines AMM purement nationales encore en vigueur au sein de l'Union européenne ont parfois été obtenues selon d'anciens standards nationaux, disparates, à une époque où les Agences du médicament n'existaient pas. Les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et les notices des médicaments autorisés selon une procédure purement nationale sont souvent peu informatifs et de contenu variable selon les pays³. L'ancienneté de ces AMM nationales conduit à banaliser ces

¹- European Commission Health and Consumers Directorate General "Review of the Commission Regulation (EC) No 1234/2008" Brussels, Public consultation paper ; **21/09/2011**. (Deadline for Public Consultation: 22 October 2011; maria-angeles.FIGUEROLA-SANTOS@ec.europa.eu)

²- Le *benfluorex* (Médiator[®]) a été pendant plus de 30 ans un médicament indiqué en adjuvant des traitements du diabète dont l'efficacité n'était pas bien démontrée. Cette substance amphotaminique a en réalité été longtemps largement utilisée comme amaigrissant. Il aura fallu la détermination d'une pneumologue française ayant mené une étude cas-témoin pour que la décision du retrait du *benfluorex* (Médiator[®]) du marché français soit prise en 2009 et de l'Union européenne en juin 2010, alors que ses effets indésirables gravissimes (à l'origine d'au moins 500 morts en France, en particulier suite à des déformations des valves cardiaques) ont été dissimulés pendant très longtemps !

³- Un exemple parmi de très nombreux autres : le risque d'allongement de l'intervalle QT lié à la substance *citalopram* n'est pas mentionné dans le RCP de la spécialité commercialisée en France Séropram[®], alors qu'il est mentionné dans le RCP de la spécialité Cipramil[®] commercialisée au Royaume-Uni.

substances, malgré les incertitudes quant à leur profil de sécurité⁴. Les processus d'harmonisation des AMM nationales sont bienvenus (article 30 de la Directive 2001/83/CE), mais les moyens mis à disposition par la Commission Européenne ne sont pas à la hauteur des enjeux en terme de santé publique : seuls 10 ou 12 médicaments passent chaque année au crible des harmonisations⁵. Enfin, les veilles AMM nationales n'entreront que progressivement dans les processus d'harmonisations pédiatriques⁶.

Ainsi, en 2011, certaines "vieilles AMM nationales" (accordées avant les années 1990) exposent les citoyens européens à des risques graves en termes de sécurité. L'affaire du Médiateur^o devrait conduire l'Agence européenne et les autorités compétentes de tous les États membres à agir vis-à-vis des médicaments disposant de vieilles AMM nationales (lire ci-dessous).

D'abord réévaluer les vieilles AMM nationales, puis harmoniser la procédure d'examen des modifications des AMM nationales restantes. Afin de réduire le travail administratif des Agences du médicament concernant l'examen des modifications d'AMM nationales (alias variations), **mieux vaudrait, en parallèle des processus d'harmonisation selon l'article 30 de la Directive 2001/83/CE, commencer par programmer la réévaluation systématiques des vieilles AMM au niveau national.** Selon un cercle vertueux, ces évaluations permettraient d'initier le retrait des marchés nationaux de vieilles AMM inutiles, donc de réduire la quantité des modifications des AMM nationales restantes à gérer.

Cette réévaluation pourrait s'inspirer du processus mis en place par l'Agence française (Afssaps) pour ce qui concerne les AMM antérieures à 2005, en hiérarchisant les priorités des médicaments à réévaluer selon des critères solides (médicaments pour lesquels il existe des doutes quant à leur sécurité, médicaments largement utilisés, etc.)⁷. Nous proposons aussi que les réévaluations des AMM détenues par une même firme dans plusieurs États membres selon des procédures nationales permettent **l'harmonisation des noms commerciaux**, en privilégiant les noms commerciaux utilisant la dénomination commune internationale. Ces réévaluations doivent conduire à des **rapports publics d'évaluation rendus publics sur les sites des autorités européennes** (European Medicines Agency (EMA) ou Heads of Medicines Agencies (HMA)).

Déconnecter le processus d'alerte sur les risques du processus d'évaluation des variations. Le regroupement de variations de types différents ou les délais d'acceptation d'une demande de groupe de variations par les États Membres concernés peut retarder l'évaluation de ces variations. Afin de ne pas retarder l'information, **quand une variation est liée à des données de pharmacovigilance, l'alerte de pharmacovigilance** (précisant que tel effet indésirable a été observé lié à tel produit dans tels et tels cas) **doit être rendue publique sans attendre le terme de la procédure d'examen de cette variation.**

Afin d'améliorer l'accès des citoyens aux informations officielles concernant les médicaments, **les RCP, notices des médicaments, et maquette des conditionnements (y compris des dispositifs doseurs) autorisés selon une procédure nationale doivent, eux-aussi, être rapidement (par exemple d'ici fin 2012) mis en ligne sur le portail Eudrapharm**, base de donnée gérée par l'Agence européenne des médicaments et devant répertorier toutes les spécialités commercialisées au sein de l'Union européenne, et ce **dans toutes les langues de l'Union Européenne.**

Les **modifications** ultérieures de ces documents devraient être **mises en ligne sur le modèle des "steps taken"**, historique des modifications qui accompagne les rapports publics d'évaluation européens (EPAR) sur le site de l'EMA (date et nature de la/des modification(s)). Et les changements survenus à chaque variation devraient être mis en valeur (lettres surlignées en gras par exemple).

⁴ - Par exemple, suite au scandale du Mediator^o, l'Agence française a réévalué plusieurs substances anciennes : elle a recommandé le retrait du marché du buflomédil et de la trimétazidine ; la méquitazine a été inscrite sur la liste des médicaments soumis à prescription ; l'utilisation de la quinine a été réévaluée dans les crampes et celle de la méphénésine en automédication (réfs : *rev Prescrire* 2011). Un exemple à l'échelle européenne : en 2011, le Heads of Medicines Agency a réévalué le métoclopramide et recommandé de ne pas l'utiliser chez les enfants (HMA "Primperan (and others) Metoclopramide" Rapporteur's public paediatric assessment report ; Nov 2010 : 64 pages).

⁵ - Heads of Medicines Agency - CMDh "Harmonisation of SPCs in accordance with Article 30(1) and with Article 30(2) of Directive 2001/83/EC, as amended" Table Article 30 au 17/10/2011.

⁶ - HMA – CMDh "Article 45 of the Paediatric Regulation – EU Worksharing" Ref: CMDh/014/2008/Rev16 ; Sept. 2011 : 13 pages.

⁷ - Afssaps "Méthode de « priorisation » de la réévaluation du rapport bénéfices-risques des médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché antérieure à 2005" Point d'information juillet 2011 : 3 pages.

Réponses aux questions spécifiques posées dans le cadre de la consultation (en anglais)

Consultation item no. 1:

Do you agree that where dossiers are not harmonised difficulties could raise for worksharing when accepting the assessment carried out by one member state by other member states?

Yes.

Consultation item no. 2:

Which option a)⁸ or b)⁹ mentioned above do you consider that should be adopted to allow worksharing?

Option a) seems a better way to foster comprehensive harmonisation.

Consultation item no. 3:

Do you agree with the principle that the deadline for adoption of Commission Decisions amending marketing authorisations must be driven by public health considerations?

Yes, if the criteria that define a public health priority are safety, prevention of medical errors, and indication restrictions for safety reasons. A new indication for a “me-too” product that does not constitute a therapeutic advance should not be considered a public health priority.

To avoid delaying access to important safety information, when a proposed variation pertains to pharmacovigilance data, the safety warning (stating that a certain adverse effect has been observed with a certain product under certain circumstances) must be released without waiting for the end of the examination procedure for the proposed variations.

Consultation item no. 4:

Which category of variations do you consider that should be adopted within shorter deadlines?

The following categories of variation should be adopted within shorter deadlines:

- safety information;
- information that would prevent medical errors;
- major variations, especially when they impact public health (type II).

Consultation item no. 5:

Do you agree to extent the current system that allows holders to implement certain variations prior to the adoption of the Commission Decision (to the exclusion of those changes with most impact for public health)?

Yes, we agree for type IA variations (administrative variations).

We do not agree for variations that have a public health impact (clinical data, safety, convenience of use (packaging), useful information updates for health professionals and patients in the Summary of Product Characteristics (SPC) and package leaflet).

Consultation item no. 6:

Do you consider appropriate to introduce a deadline for the implementation of changes to product information significant from a public health standpoint?

Yes, but it should not preclude the European Medicines Agency from continuing to make publicly available online the draft SPC and package leaflet that were submitted to the European Commission for approval as part of the variation application. The publishing of the drafts is in fact very welcome to accelerate access to important information.

⁸ - “a) Not to allow worksharing where the same product has several marketing authorisations in different member states which are not harmonised. A precondition to benefit from worksharing would be the harmonisation of dossiers.”

⁹ - “b) No additional restrictions to include variations to purely national marketing authorisations as long as the worksharing variations refer to a part of the dossiers that is considered not to need harmonisation.”

Consultation item no. 7:

Do you agree with the above analysis [More stable "Summary of Product Characteristics"]¹⁰?

Yes. Pharmaceutical companies should moreover be obliged to consolidate minor variations in a single annual submission, in order to reduce the number of variation procedures.

To improve citizens' access to officially approved information about medicinal products, SPCs, package leaflets and packaging mock-ups (including any dosing devices) authorised through a national procedure must also be published online on the EMA's Eudrapharm database, which should contain all the medicinal products marketed within the European Union, and in every language of the European Union. Any subsequent changes to these documents should be published online, along the lines of the "steps taken", document history that accompanies the European public assessment reports (EPARs) on the EMA website (date and nature of the change(s)). And the changes made at each variation should be highlighted, for example in bold type.

Consultation item no. 8:

Do you consider appropriate to extend the time limits for assessment of complex grouped applications to enable a larger amount of cases where grouping under one single application could be agreed by the competent authority?

No, we do not agree to extend the time limits for assessment of complex grouped applications, because it might delay the release of safety information or of information intended to prevent medical errors. Grouped applications should not be complex (need to amend Article 7 of the Regulation and/or annex III of the Regulation).

Consultation item no. 9:

Do you think that changes to the procedure in Article 21 [human influenza pandemic] of the Variations Regulation are necessary?

No comment.



is a non-profit continuing education organisation, committed to better patient care. Prescrire provides reliable, rigorously independent information on treatments and healthcare strategies, to enable fully informed decision-making. Prescrire is financed by its subscribers. No grants, no advertising. No shareholders, no sponsors. <http://english.prescrire.org>
Contact: Olivier Huyghe (ohuyghe@prescrire.org)

¹⁰. "The current proliferation of variation procedures has led to frequent changes to the summary of products characteristics in some cases. The Commission services aim at ensuring that changes that are required to address a significant public health concern are reflected promptly. However, the proliferation of small changes in a short period of time is considered to be detrimental as it makes more difficult to practitioners to keep up with latest information and, more fundamentally, it makes more difficult to distinguish changes with serious implications for public health from other changes."