

# Rôle du HMEC dans la procédure d'autorisation de nouveaux médicaments en Suisse

Stephan Krähenbühl

Pharmacologie clinique et toxicologie

Hôpital universitaire de Bâle

[kraehenbuehl@uhbs.ch](mailto:kraehenbuehl@uhbs.ch)

# Médicaments autorisés en Suisse

	2000	2013	2014	2015
Humanarzneimittel <sup>1</sup>	7 224	7 726	7 662	7 593
Tierarzneimittel	890	698	714	719
<b>Total zugelassene Arzneimittel</b>	<b>8 114</b>	<b>8 424</b>	<b>8 376</b>	<b>8 312</b>

© Interpharma

Quelle: Jahresberichte, diverse Jahrgänge, Swissmedic.

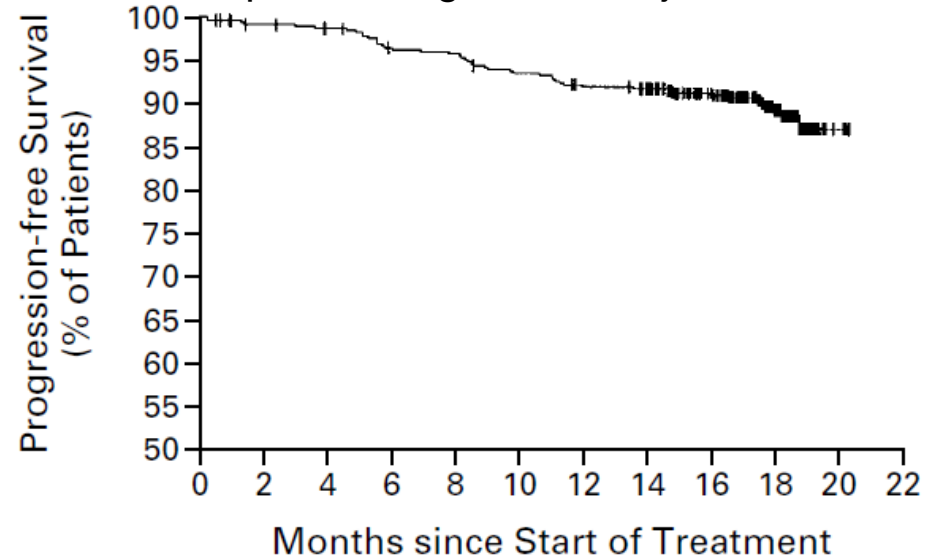
<sup>1</sup> Humanarzneimittel, Allergene, Biotechnologika, Homöopathika, Impfstoffe, Phytotherapeutika, Radiopharmazeutika sowie weitere Präparatekategorien.

- Inclut tous les médicaments : toutes les formes galéniques des médicaments à usage humain, des médicaments phytothérapeutiques, des médicaments homéopathiques, des vaccins et des produits radiopharmaceutiques.

# Pourquoi de nouveaux médicaments ?

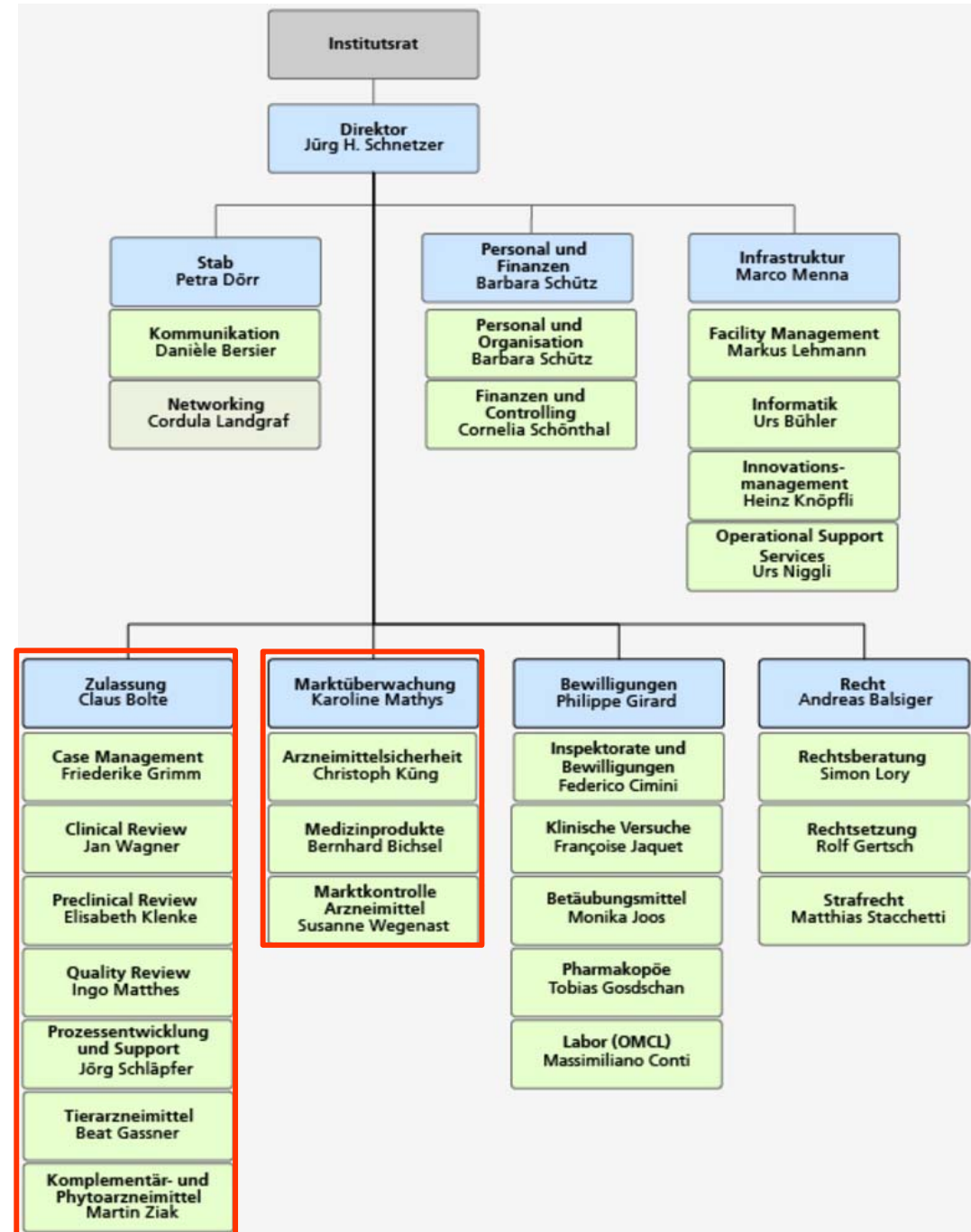
- Une nécessité médicale
  - Beaucoup de traitements actuels sont peu efficaces et/ou posent des problèmes en termes de sécurité d'emploi.
  - Aucun médicament n'est encore disponible pour de nombreuses maladies orphelines.
- Les connaissances acquises grâce à la recherche fondamentale peuvent être appliquées de manière judicieuse.
- Les médicaments peuvent faire gagner de l'argent.
  - Les dépenses de santé sont significatives en Occident.

- Étude de phase 2 chez 532 patients atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) réfractaire au traitement
- Traitement par 400 mg d'imatinib/jour



N Engl J Med 2002;346:645-52

# Organisation de Swissmedic



# Dossier à présenter

## Documents généraux

- Adresse de l'entreprise
- Personnes responsables

## Documents techniques

- Documentation de la fabrication du principe actif et du médicament

## Dossier préclinique

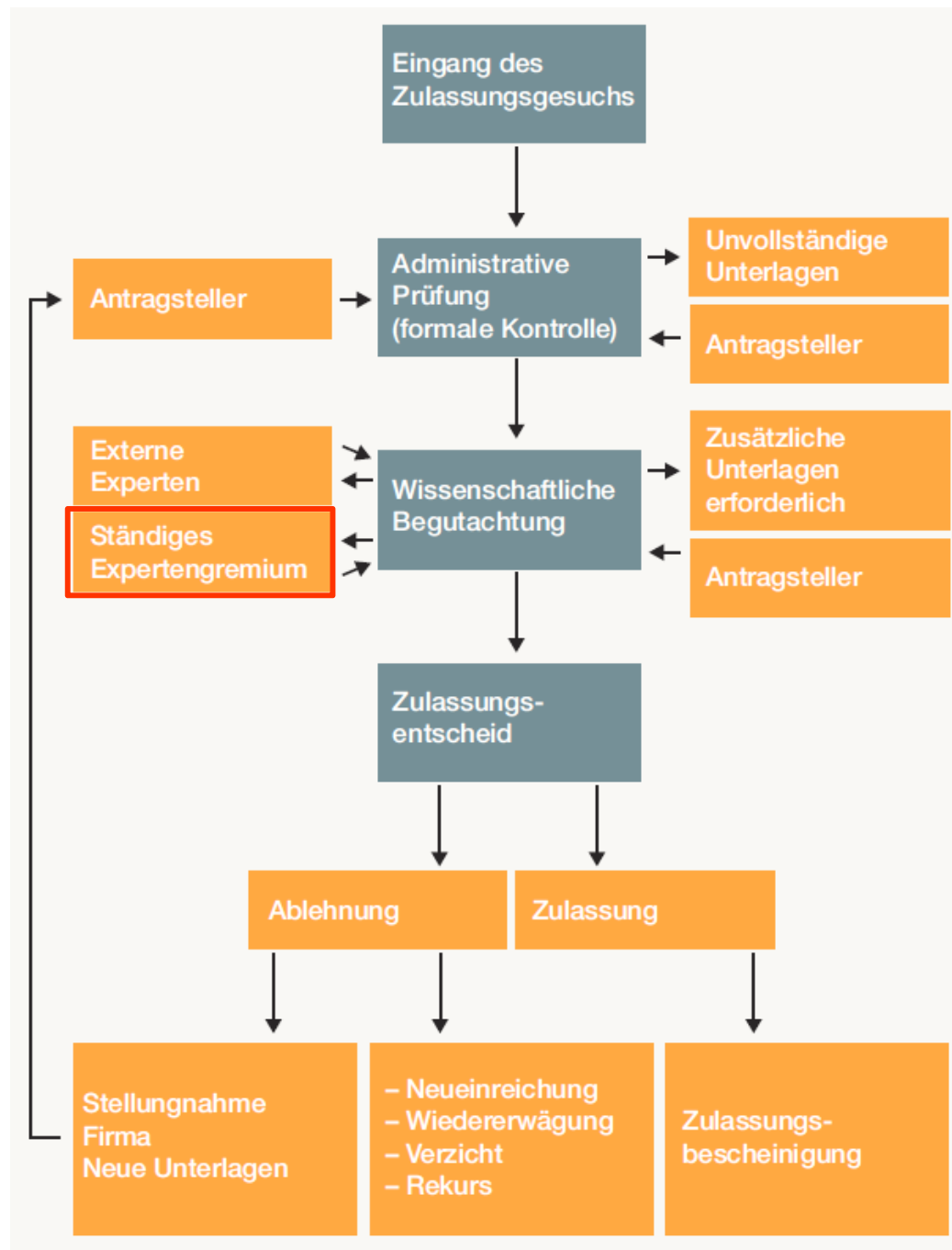
- Mécanisme d'action *in vitro* ou chez l'animal
- Cinétique et interactions chez l'animal
- Toxicologie chez l'animal

## Dossier clinique

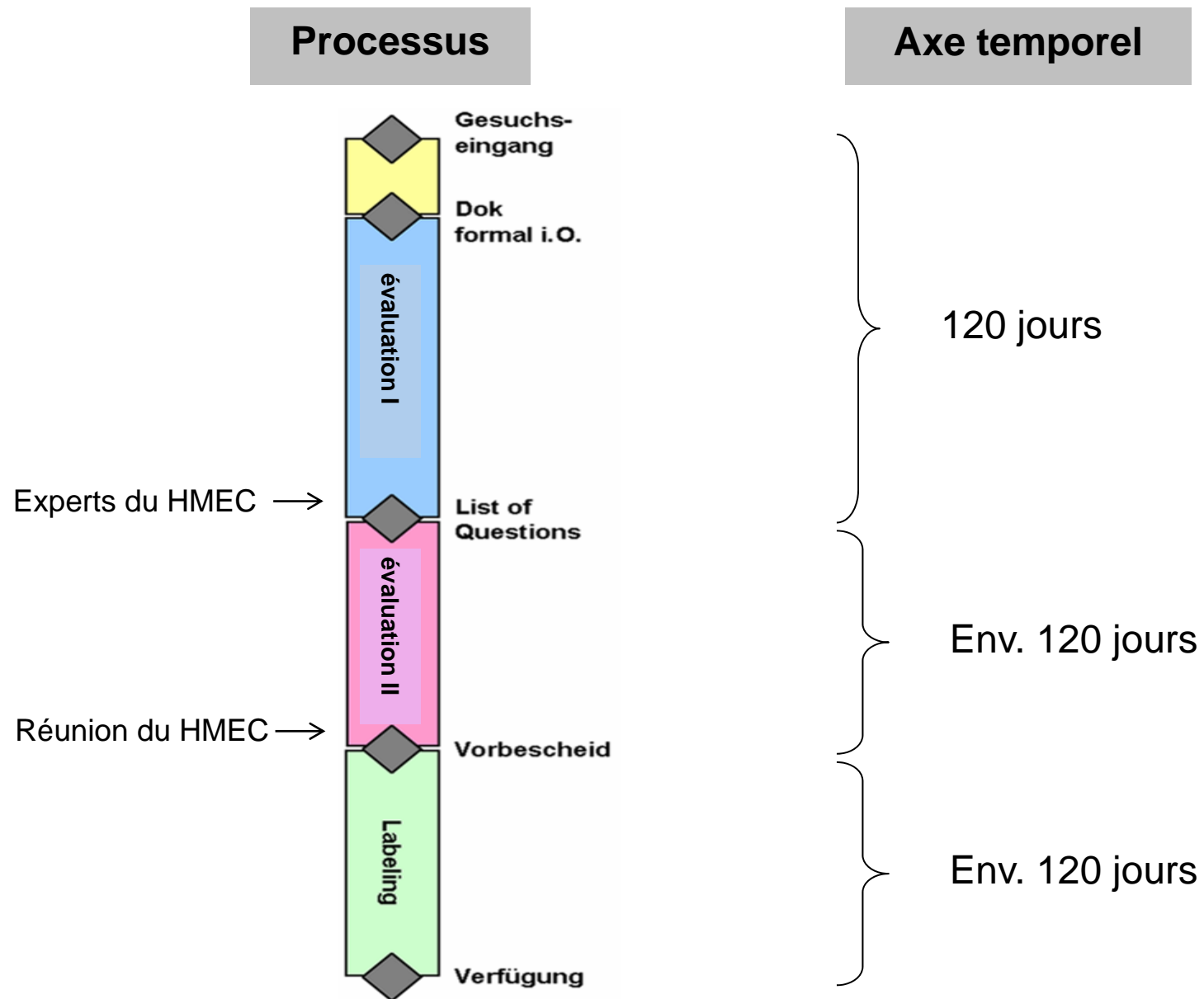
- Directives (ICH, EMA, FDA)
- Données pharmacocinétiques complètes chez l'être humain
- Validation du concept et détermination de la dose
- Efficacité et sécurité au cours des études de phase 3



# Examen du dossier par Swissmedic – processus



# Examen du dossier par Swissmedic – délais et HMEC



# Medicines Expert Committees de Swissmedic

## **MEC**

Medicines Expert Committees de Swissmedic  
Règlement / code

## **HMEC**

Human Medicines Expert Committee  
8 membres ordinaires  
33 membres extraordinaires

## **VMEC**

Veterinary Medicines Expert Committee  
7 membres ordinaires  
8 membres extraordinaires



## HMEC – membres ordinaires

- 2 personnes exerçant une activité préclinique : pharmacologue, toxicologue
  - 2 pharmacologues cliniques avec des spécialités
  - 1 oncologue
  - 1 infectiologue / médecin interne
  - 1 neurologue
  - 1 hépatologue / médecin interne
- } 6 experts cliniques
- Expérience dans le domaine des études cliniques, activité clinique
  - Déclaration des intérêts (code) → contrôle avant chaque réunion
  - À l'avenir, élection avec un appel public à candidatures

# Déroulement de la réunion

## Partie générale

### Points à l'ordre du jour

- Introduction
    - Statut de l'autorisation de mise sur le marché
    - Indication et posologie revendiquées
    - Questions au HMEC (CR)
- } Experts de Swissmedic
- Exposé préclinique au HMEC (rapporteur du HMEC : membre ordinaire ou extraordinaire)
  - Exposé clinique au HMEC (rapporteur du HMEC : membre ordinaire ou extraordinaire)
  - Débat (réunion du HMEC à laquelle participent des experts de Swissmedic)
  - Recommandation du HMEC (dictée par le président du HMEC)

# Prise de décision

## Questions auxquelles il faut répondre

- Le bénéfice offert par ce traitement est-il supérieur aux risques ?
- Pour répondre à cette question, il faut bien connaître les bénéfices et les risques ! Cela nécessite généralement au moins une étude de phase 3 suffisamment vaste.

## Question non traitée

- Le produit est-il pertinent d'un point de vue pharmaco-économique ? → OFSP

## Décision et réponse à l'entreprise

- Le MEC soumet une proposition à Swissmedic.
- Swissmedic décide et communique la réponse à l'entreprise.

# Décisions du HMEC en 2016 et 2017

## Chiffres clés pour 2016 (année complète)

- **12** réunions du HMEC,  
**83** recommandations du HMEC
- **36** expertises réalisées par des experts du HMEC en tant que Reviewers principaux
- **31** expertises individuelles réalisées par des experts du HMEC

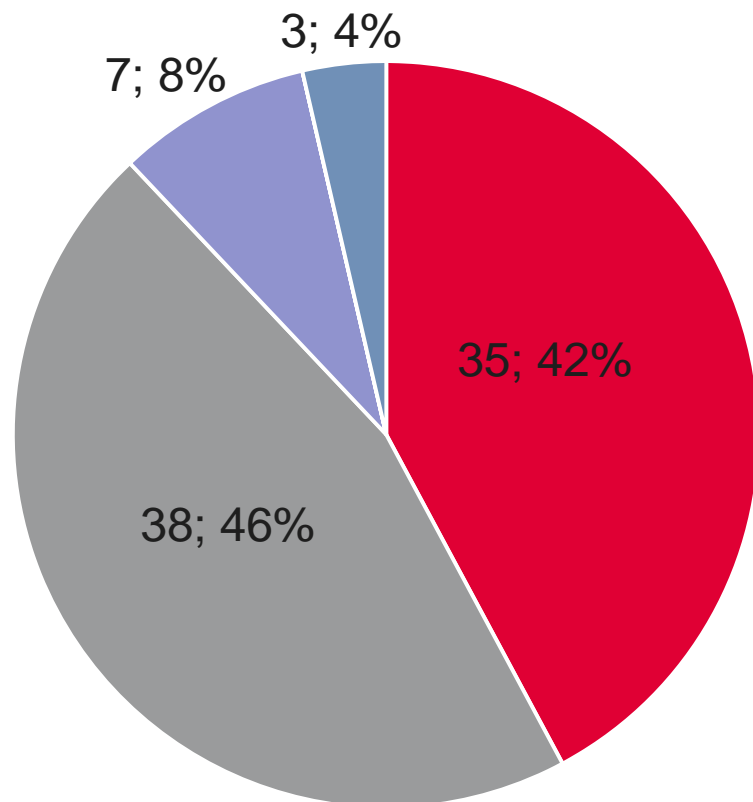
## Chiffres clés pour 2017 (1<sup>er</sup>/2<sup>e</sup> trimestres)

- **8** réunions du HMEC,  
**49** recommandations du HMEC
- **10** expertises réalisées par des experts du HMEC en tant que Reviewers principaux
- **13** expertises individuelles réalisées par des experts du HMEC

# Recommandations du HMEC selon le type de demande

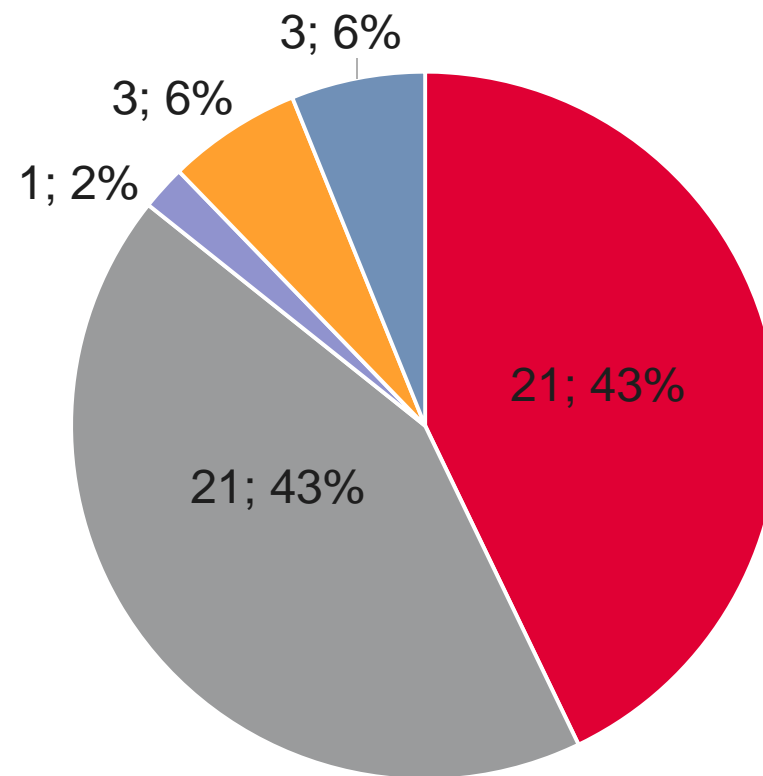
## 2016, année complète

État au 30.12.2016, n=83



## 2017, 1<sup>er</sup>/2<sup>e</sup> trimestres

État au 11.08.2017, n=49

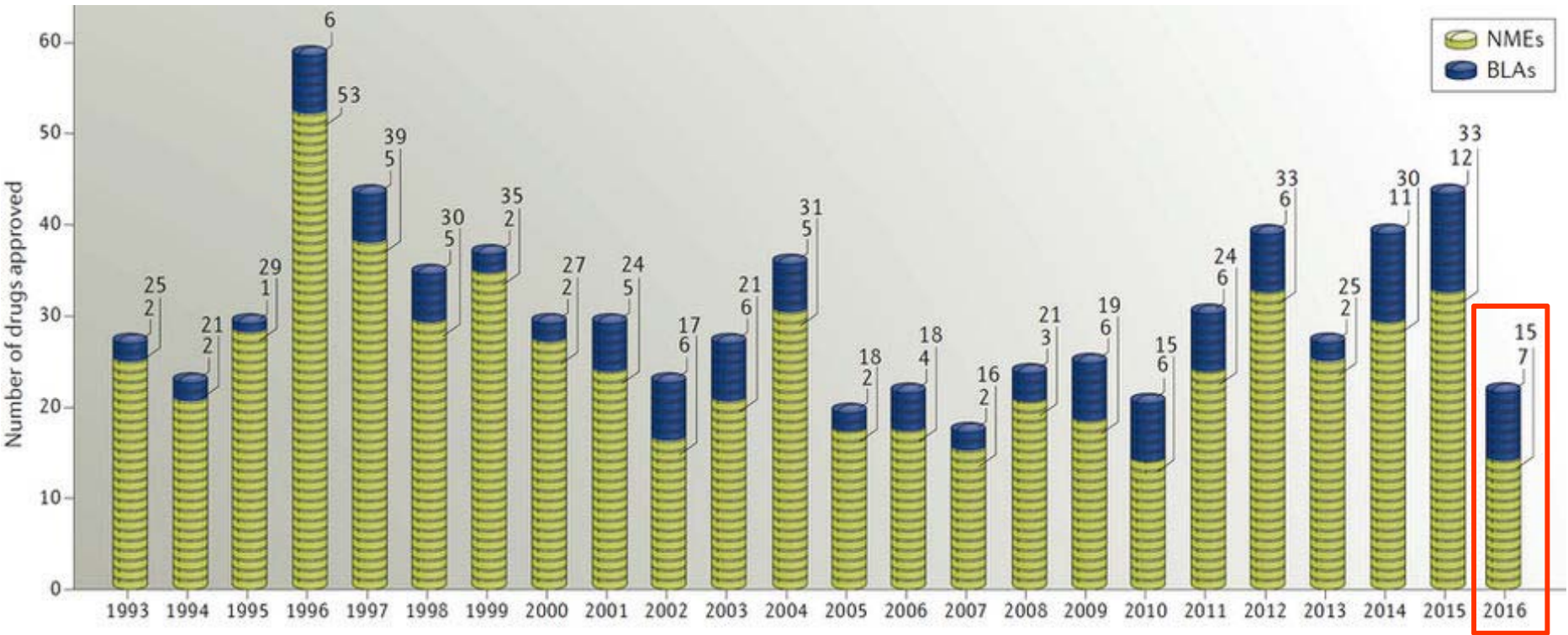


■ NA NAS  
■ NA BWS  
■ andere\*

■ IE und NDE  
■ NA Biosimilar

\* Autres : NA méd., art. 12, transfert dans une autre catégorie de remise

# Nouveaux médicaments approuvés par la FDA entre 1993 et 2016

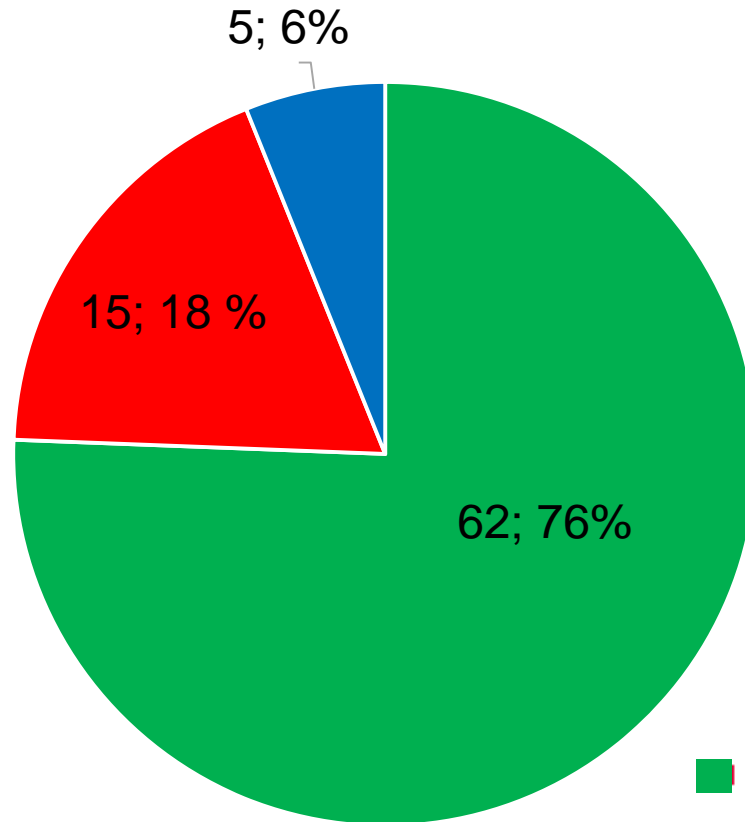


Nat Rev Drug Disc 2017;16:73-76

# Types de recommandation du HMEC

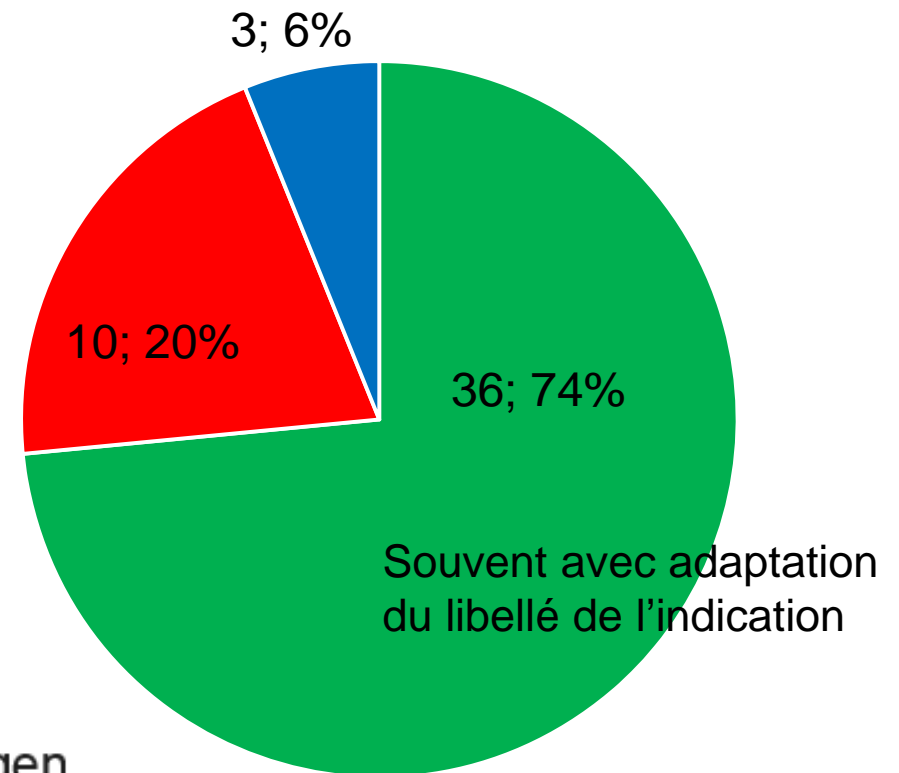
## 2016, année complète

État au 30.12.16, n=82



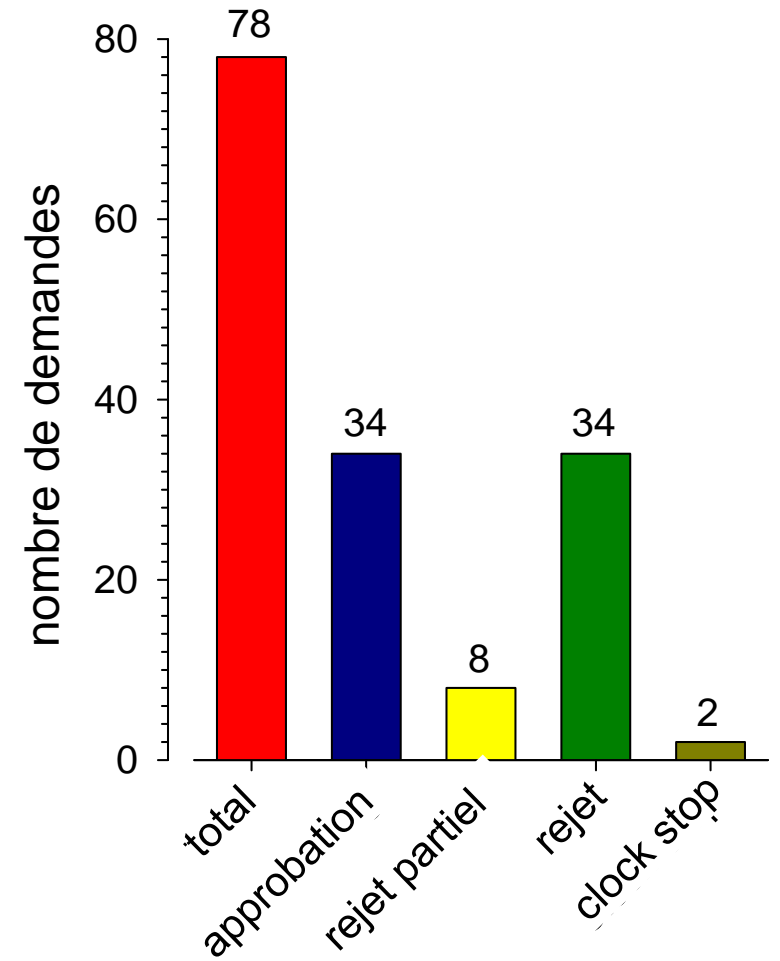
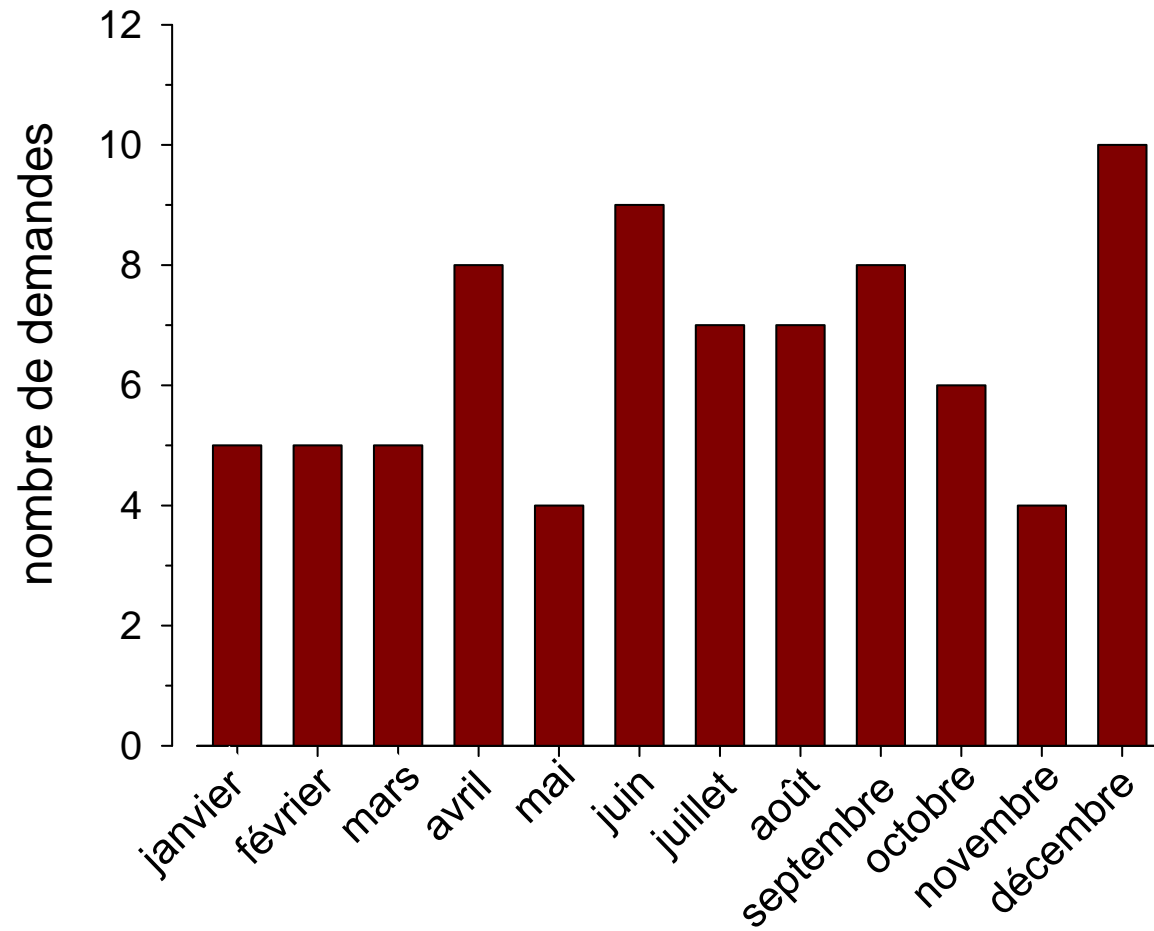
## 2017, 1<sup>er</sup>/2<sup>e</sup> trimestres

État au 11.08.2017, n=49



- Gutheissungen
- Abweise
- Teilgutheissungen/Teilabweise

# Expertise de Swissmedic, 2009





# Évaluation de nouveaux médicaments par l'EMA

## **Demandes incluses dans l'analyse**

- Demandes avec un résultat entre sept. 1997 et mai 2001
- Si refus : décision solidement motivée
- Sur 201 demandes au total, 111 ont été incluses dans l'analyse.

## **Types de demande et nombre de refus**

- 73 « *New chemical entities* », 38 « *Biopharmaceuticals* »
- Sur 111 demandes, 32 ont été rejetées (29 %).

## Motifs de refus de l'EMA

Part of the drug application	Major objection	<i>n</i>	%
Quality	Active substance (quality control)	16	14.4
	Pharmaceutical development of the finished product	14	12.6
	Stability of the finished product	12	10.8
	Finished product (e.g. control methodology)	10	9.0
	Biological development	9	8.1
	Characterisation of active substance (biopharmaceuticals)	9	8.1
	Stability of the active substance	7	6.3
Pre-clinical	Toxic effects	20	18.0
	Carcinogenicity	18	16.2
	Toxicity study design	14	12.6
	Pharmacodynamics	14	12.6
	Pharmacokinetics	13	11.7
	Specific tests missing	11	9.9
	Reproductive performance and developmental toxicity	11	9.9
	Genotoxicity	9	8.1

- Au total, 32 demandes sur 111 incluses dans l'analyse ont été rejetées.
- Chaque refus peut être avoir plusieurs motifs.

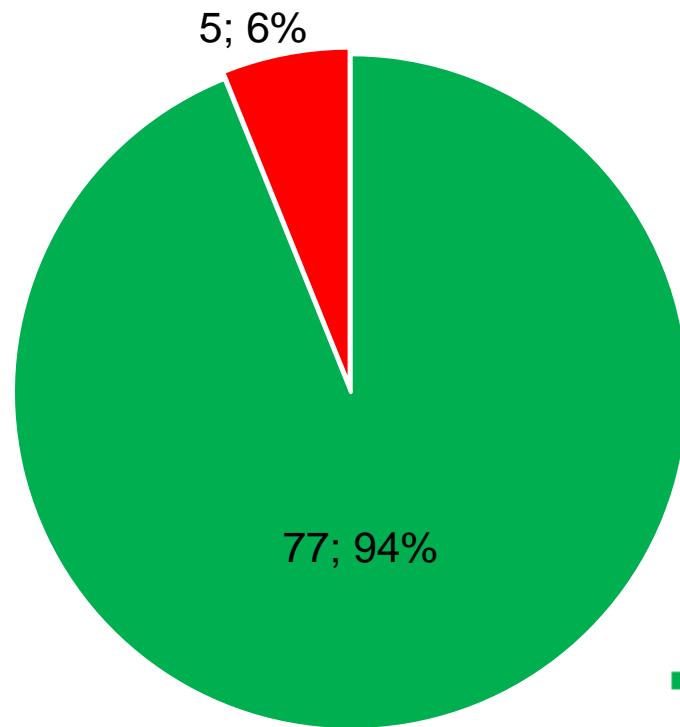
# Motifs de refus de l'EMA

Part of the drug application	Major objection	<i>n</i>	%
Clinical efficacy	Lack of adequate randomised controlled trials	47	42.3
	Dose regimen selection	45	40.5
	Marginal/no clinically relevant efficacy	43	38.7
	Analysis/robustness of methodology	42	37.8
	Selected population	37	33.3
	Choice of endpoint	32	28.8
	Other concerns over size of the effect	23	20.7
	Insufficient long-term follow-up data	20	18.0
	Inadequate duration of treatment	19	17.1
	Lack of specific interaction studies	18	16.2
	Choice of comparator	17	15.3
	Pharmacodynamics, Pharmacokinetics	14	12.6
	Too few patients enrolled	12	10.8
	Inconsistent data on clinical efficacy	10	9.0
	Trial conduct and data validity	8	7.2
Clinical safety	Size/quality/long-term data	54	48.6
	Serious adverse events	54	48.6
	Lack of specific interaction studies	20	18.0
	Dose justification	15	13.5
	Fatal events (increased mortality)	6	5.4

# Concordance des recommandations du HMEC avec les décisions de Swissmedic

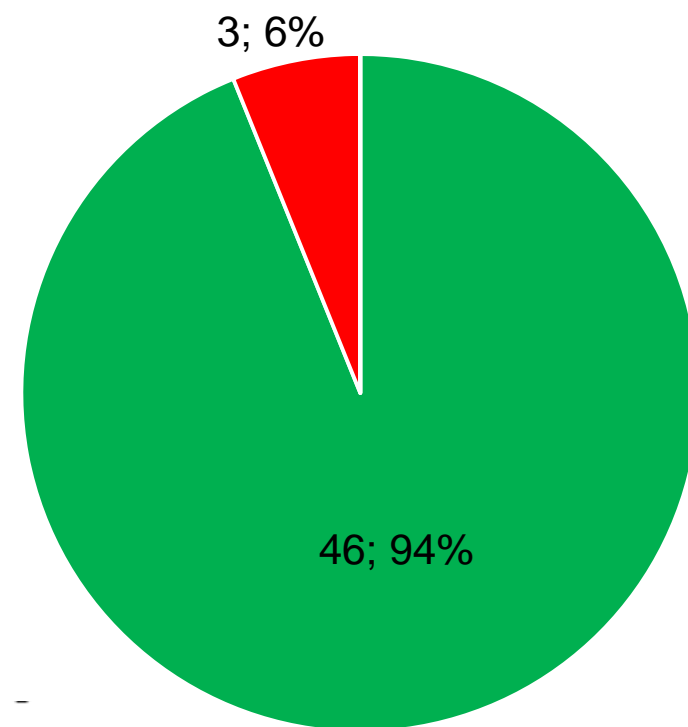
## 2016, année complète

État au 30.12.16, n=82



## 2017, 1<sup>er</sup>/2<sup>e</sup> trimestres

État au 11.08.2017, n=49

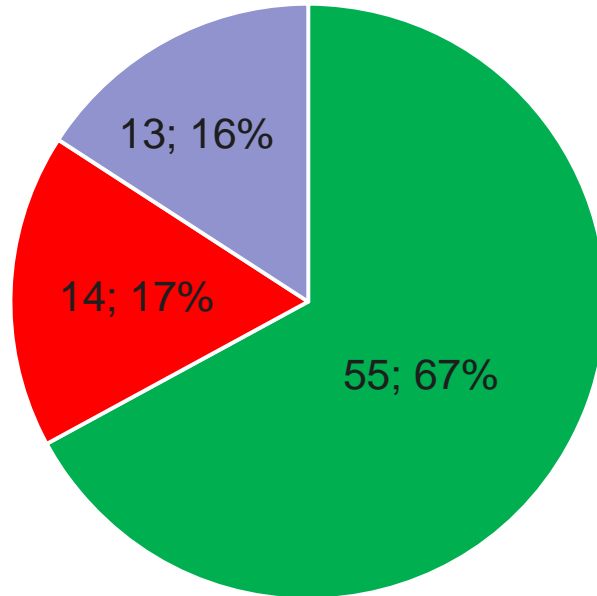


- Concordance
- Divergence
- obscure

# Concordance de la décision de Swissmedic avec celle de l'EMA

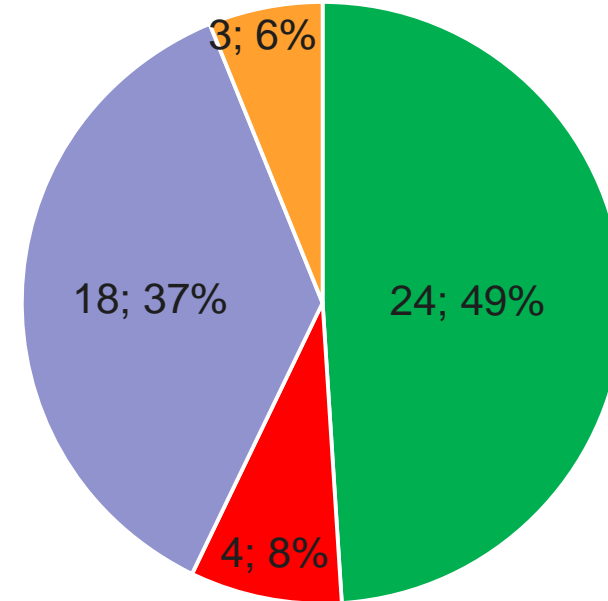
## 2016, année complète

État au 30.12.16, n=82



## 2017, 1<sup>er</sup>/2<sup>e</sup> trimestres

État au 11.08.2017, n=49

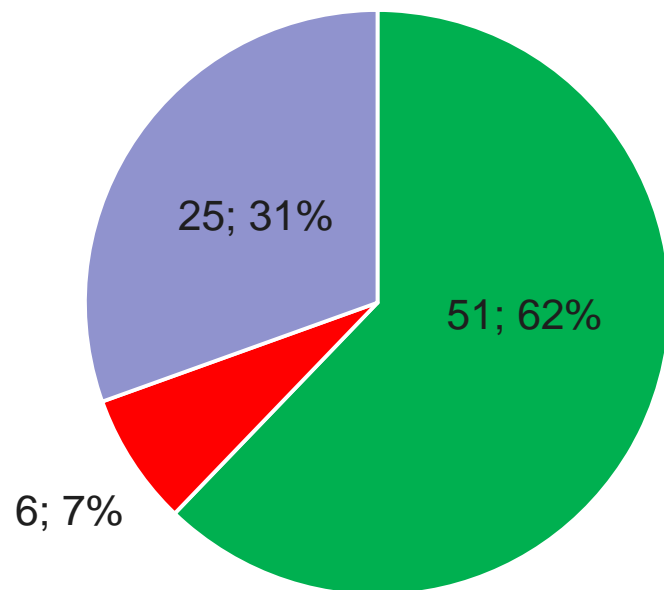


- Concordance
- Divergence
- Aucune information concernant la décision de l'EMA (à la date de la réunion du HMEC)
- Demande non présentée à l'EMA

# Concordance de la décision de Swissmedic avec celle de la FDA

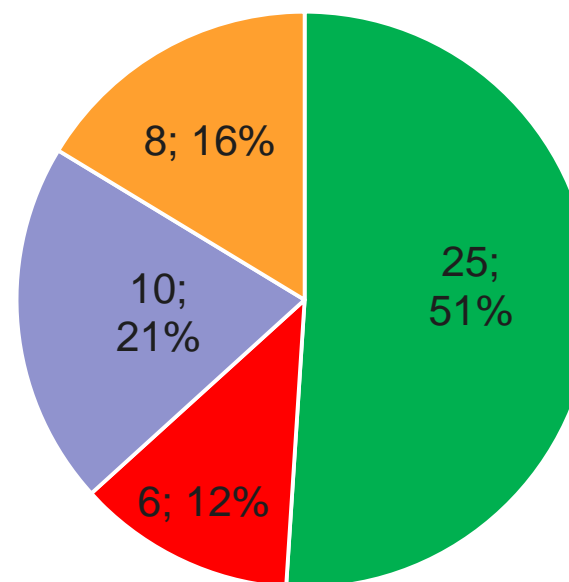
## 2016, année complète

État au 30.12.16, n=82



## 2017, 1<sup>er</sup>/2<sup>e</sup> trimestres

État au 11.08.2017, n=49



- Concordance
- Divergence
- Aucune information concernant la décision de la FDA (à la date de la réunion du HMEC)
- Demande non présentée à la FDA

# Conclusions

- Le HMEC a un rôle consultatif. La décision d'autorisation de mise sur le marché appartient à Swissmedic.
- Dans la majorité des cas, les recommandations du HMEC sont suivies par Swissmedic.
- Les décisions sont prises sur la base des données présentées : le bénéfice doit être mis en balance avec les risques.
- Les décisions de Swissmedic ne doivent pas obligatoirement être conformes à celles de la FDA ou de l'EMA.