

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion n° 448 du 25 septembre 2008

SOMMAIRE

I PROCES VERBAL DE LA COMMISSION DU 4 SEPTEMBRE 2008.....	2
II PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES.....	2
Antiinfectieux	2
Neurologie psychiatrie & anesthésie	3
Cardio-Thrombose.....	3
Diabétologie, Endocrinologie, Urologie Et Gynecologie	3
Nutrition Hepato Gastroenterologie	3
Médicaments Dérivés du Sang, Immunologie et Transplantation	4
Prescription Medicale Facultative.....	4
III PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX.....	5
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique.	5
Dossiers étudiés par le groupe de travail médicaments génériques.	5
Dossiers étudiés par le groupe de travail sécurité virale.	5
IV POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI	5
Résumé du dernier Comité d'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du Médicament (EMA) ...	5
DOSSIER THALIDOMIDE	5
DOSSIER : FENTANYL, dispositif transdermique/ substitution / caractère générique	6
VI PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:	7
VII PROCEDURE DECENTRALISEE	8
FEUILLE D'EMARGEMENT	9

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n° 448 du 25 septembre 2008

Abréviations utilisées dans le document :	
AMM : Autorisation de mise sur le marché*	P.Nat : Procédure Nationale
P.R.M : Procédure de reconnaissance mutuelle	P.C : Procédure Centralisée
P.D.C.: Procédure décentralisée	RQ : Renouvellement Quinquennal
DMI : Demande de modification de l'information scientifique de l'AMM	
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (à l'EMEA)	EMEA : European Medicines Agency

Après vérification du quorum, le Président de la Commission d'AMM ouvre la séance.

Compte tenu du conflit d'intérêt découlant d'un lien important avec la firme commercialisant les spécialités à base de fentanyl, un des membres de la commission, Mr Christian JACQUOT, ne participe pas au débat concernant cette spécialité.

I PROCES VERBAL DE LA COMMISSION DU 4 SEPTEMBRE 2008

Le procès verbal de la séance n° 447 de la commission du 4 septembre 2008, a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité des membres présents sans modification

II PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS¹ EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES

Les dossiers suivants, ont été présentés à commission d'AMM et approuvés à l'unanimité des membres présents :

Antiinfectieux

CEFADROXIL MERCK 500 mg, gélule	MYLAN	DMI	PRM
IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé	BAYER PHARMA SA	BAYER HEALTHCARE AGDMI	PRM
OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé			
IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé	BAYER PHARMA SA	DMI	RM
OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé	BAYER HEALTHCARE AG		

¹ Seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

Neurologie psychiatrie & anesthésie

LAMICTAL 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg comprimé dispersible	GLAXOSMITHKLINE	DMI	P.Nat
--	-----------------	-----	-------

Cardio-Thrombose

RYTHMODAN 100 mg, gélule	SANOFI AVENTIS	DMI	P.Nat.
RYTHMODAN 250 mg, à libération prolongée, comprimé enrobé			
RYTHMODAN 50 mg injectable, solution injectable			

Diabétologie, Endocrinologie, Urologie Et Gynecologie

MIRENA 52 mg (20 µg/24 heures), dispositif intra-uterin	BAYER SCHERING PHARMA	DMI	P.Nat.
---	-----------------------	-----	--------

Nutrition Hepato Gastroenterologie

KLEAN-PREP, poudre pour solution buvable en sachet	NORGINE PHARMA	DMI	P.Nat.
ELEPREP, poudre pour solution buvable en sachet			
COLOPEG, poudre pour solution buvable	BAYER SANTE FAMILIALE		
FORTTRANS, poudre pour solution buvable	BEAUFOR IPSEN PHARMA		
SOLUTION POUR PREPARATION A LA COLOSCOPIE B.BRAUN, solution buvable en flacon polypropylène	B. BRAUN		

DULCOLAX 10 mg, suppositoire	BOEHRINGER INGELHEIM	DMI	P.Nat.
DULCOLAX 5 mg, comprimé enrobé gastro-résistant			

PEPDINE 20 mg, 40 mg, comprimé pelliculé	MSD	DMI	P.Nat
--	-----	-----	-------

PREPACOL, solution buvable et comprimés pelliculés	GUERBET	DMI	P.Nat
--	---------	-----	-------

RECTOGESIC 4 mg/g, pommade rectale	PROSTRAKAN	DMI	RM
------------------------------------	------------	-----	----

SPASFON, comprimé enrobé	CEPHALON	DMI	P.Nat.
SPASFON-Lyoc 80 mg, lyophilisat oral			

Médicaments Dérivés du Sang, Immunologie et Transplantation

KANOKAD 25UI/ml de facteur IX, poudre et solvant pour solution injectable	LFB-Biomédicaments	AMM	P.Nat
---	--------------------	-----	-------

Prescription Medicale Facultative

PERCUTAFEINE 5%, gel	Pierre Fabre Médicament	DMI	P.Nat
----------------------	-------------------------	-----	-------

NICOPASS MENTHE FRAICHEUR SANS SUCRE 2,5 mg, pastille édulcorée à l'aspartam et à l'acésulfamne potassique	Pierre Fabre Médicament	AMM	P.Nat
NICOPASS REGLISSE MENTHE SANS SUCRE 2,5 mg, pastille édulcorée à l'aspartam et à l'acésulfamne potassique			
NICOTINE PIERRE FABRE MEDICAMENT MENTHE FRAICHEUR SANS SUCRE 2,5 mg, pastille édulcorée à l'aspartam et à l'acésulfamne potassique			
NICOTINE PIERRE FABRE MEDICAMENT REGLISSE MENTHE SANS SUCRE 2,5 mg, pastille édulcorée à l'aspartam et à l'acésulfamne potassique			

III PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS² EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX

Les dossiers suivants, ont été présentés à la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité des membres présents.

Dossiers présentés par le président du groupe de travail

Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique.

Dossiers étudiés par le groupe de travail médicaments génériques.

Dossiers étudiés par le groupe de travail sécurité virale.

IV POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI

Résumé du dernier Comité d'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du Médicament (EMA)

Les principaux dossiers du dernier CHMP ont été présentés par les représentants français au CHMP.

Ces dossiers, en cours d'évaluation, ne peuvent être rendus publics.

Les conclusions et les motivations seront disponibles sur le site de l'agence européenne du médicament (<http://www.emea.europa.eu>) lorsque que le processus d'évaluation au niveau communautaire sera finalisé.

DOSSIER THALIDOMIDE

Le Président rappelle que le dossier Thalidomide est revu par la commission d'AMM afin de préciser les conditions de prescription et délivrance.

Le thalidomide est actuellement disponible en France dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives ou de cohorte. Sa prescription et sa délivrance se font en milieu hospitalier. En 2007, il y a eu 400 patients en ATU nominative et il existe une grande variété de prescripteurs.

Ce médicament devrait être prochainement commercialisé en France, dans le cadre d'une procédure centralisée (cf compte rendu des commissions précédentes)

Cette commercialisation mettra fin à l'octroi des ATU.

Or, les indications actuellement validées dans le cadre des ATU sont plus larges que l'indication prévue dans l'AMM communautaire. En effet, cette dernière se limite au traitement de première ligne du myélome multiple des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

Dans ce contexte, l'opportunité de maintenir des conditions de prescription et de délivrance incluant l'ensemble des prescripteurs actuels des ATU doit être débattue.

Le plan de gestion des risques (PGR) prévus pour ce produit est ensuite exposé :

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

- la mise en place d'un programme de prévention des grossesses incluant une information sur le caractère tératogène du thalidomide chez l'Homme ainsi que des mesures visant à éviter toute grossesse exposée au traitement ;
- la mise en place d'une étude de tolérance visant à évaluer l'effet dose-dépendant du thalidomide sur le risque de survenue de neuropathies et d'accidents thrombo-emboliques ;
- la soumission des résultats d'études institutionnelles en cours sur le risque thrombo-embolique afin d'établir des recommandations sur la prévention des accidents thrombo-emboliques chez les patients traités ;
- un système de surveillance de l'utilisation hors AMM à établir avec les autorités nationales comprenant un

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

recueil des caractéristiques des patients traités et des indications hors AMM ;

- un programme d'information et d'éducation des patients et des professionnels de santé comprenant un guide d'information sur le traitement par thalidomide, trois formulaires d'accords de soins et de contraception pour tous les patients traités (hommes, femmes susceptibles et femmes non susceptibles de procréer) devant être signés avant de débiter le traitement, un carnet-patient délivré par le spécialiste au patient lors de l'initiation du traitement ainsi qu'une lettre d'information aux professionnels de santé.

Plusieurs échanges ont lieu afin de s'assurer de la pertinence en matière de sécurité de la délivrance dans le cadre actuel de l'ATU. Il ressort que les prescripteurs au sein des établissements sont bien identifiés même si ils recouvrent plusieurs spécialités.

La question est posée de savoir si la suppression du circuit contraignant de l'ATU entraînerait une moindre qualité de la délivrance.

Les membres de la Commission répondent de manière unanime que quitter la procédure d'ATU pour une AMM elle-même contraignante, qui prévoit les mêmes mesures de suivi, ne doit pas changer la sécurité de la délivrance. En particulier si le dispositif est accompagné par une bonne communication auprès des prescripteurs et des pharmaciens (obligation de compléter le carnet de suivi par les prescripteurs avec systématiquement les dates et les résultats des tests de grossesse pour les femmes susceptibles de procréer, délivrance possible par le pharmacien uniquement au vu du carnet dûment complété,...).

Aussi il semble que le statut de médicament à prescription hospitalière (éventuellement limité à une liste de spécialités médicales) devrait permettre d'assurer la sécurité de la délivrance de ce produit.

La proposition de classer la thalidomide en médicament à prescription hospitalière (éventuellement limité à une liste de spécialités médicales) est adoptée à l'unanimité des membres présents.

La commission sera informée régulièrement du déroulement de cette procédure de prescription et délivrance spécifique.

DOSSIER : FENTANYL, dispositif transdermique/ substitution / caractère générique

Avant d'ouvrir le débat, le président de la Commission, demande aux représentants du LEEM ainsi qu'aux membres présents ayant des conflits d'intérêts de sortir de la salle pendant les débats.

Les deux représentants du LEEM et Mr Christian JACQUOT ont quitté la salle pendant l'évaluation de ce dossier.

Il s'agit des dispositifs transdermiques de fentanyl des laboratoires Ratiopharm et Winthrop qui se positionnent comme génériques des patchs de fentanyl des laboratoires Janssen Cilag grâce à une procédure européenne de reconnaissance mutuelle.

Le représentant du service des Affaires Juridique de l'Afssaps rapporte la position suivante :

En vertu de la directive 2001/83/CE instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain modifiée par la directive 2004/27/CE, la notion de « générique » s'est substituée à la notion de « similarité essentielle ». Les spécialités concernées sont donc dorénavant autorisées en vertu d'une procédure « générique ».

Il ressort de ces dispositions que les médicaments autorisés comme génériques et identifiés comme tels sont inscrits au répertoire, mais qu'il est possible d'assortir l'inscription au répertoire d'une mise en garde.

En effet, et en l'état des dispositions législatives en vigueur en France, l'article R. 5121-5 du Code de la santé publique, dans sa rédaction issue du décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain, prévoit qu'en vue de leur inscription au répertoire des groupes génériques, les spécialités génériques sont identifiées, après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché mentionnant la spécialité de référence correspondante, par une décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cette décision peut, le cas échéant, préciser que la substitution de la spécialité de référence par la spécialité générique peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients dans certaines conditions d'utilisation.

C'est la raison pour laquelle il est aujourd'hui demandé aux membres de la Commission de bien vouloir se prononcer sur la nature des éventuelles mises en garde à apporter à la substitution des spécialités en cause.

D'autre part, l'Afssaps a consulté les différentes Agences européennes pour connaître leur position sur cette question. Sur les 17 réponses obtenues, il ressort que 4 pays interdisent la substitution, 9 pays l'autorisent sans restriction, et 4 pays l'autorisent avec restriction soit en mentionnant une information dans le RCP du médicament de référence (pour 2 pays, il s'agit de recommencer la titration lors de la substitution, pour 1 pays, il s'agit d'assurer au moment de la substitution une surveillance médicale supplémentaire ainsi qu'une information du patient), soit en autorisant la substitution au cas par cas.

Les Agences européennes ont aussi été interrogées sur les notifications de pharmacovigilance dans des contextes de substitution. ; 4 notifications ont été rapportées, 2 en Espagne et 2 aux Pays-Bas. Ces effets non graves ont concernés 4 femmes âgées de 35 à 84 ans, et ne correspondent ni à une baisse d'efficacité, ni à une dépression respiratoire. L'imputabilité de ces événements est plausible ou douteuse, et il y n'y a pas assez de données pour conclure quant à la responsabilité de la substitution dans la survenue de ces effets indésirables.

L'avis du groupe de travail Neurologie, Psychiatrie et Antalgiques est ensuite présenté à la commission :

Le groupe ne recommande pas la substitution de ces dispositifs transdermiques dans les cas suivants : Chez le patient fébrile, chez les patients âgés de moins de 18 ans et chez les patients âgés de plus de 65 ans pour les raisons suivantes :

- Il est établi que les augmentations importantes de la température corporelle peuvent potentiellement accélérer l'absorption du fentanyl. La différence de surface des dispositifs transdermiques de fentanyl entre eux expose dans une telle situation à des fluctuations qui pourraient être encore plus importantes et peu prévisibles à l'échelon individuel, risquant d'exposer à un risque de surdosage, lequel doit être évité compte tenu des caractéristiques de ce produit analgésique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite.
- Les variations inter-individuelles pourraient chez certains patients à titre individuel et en particulier chez les patients âgés et les enfants de 2 à 16 ans, entraîner un risque de surdosage ou de sous-dosage en raison d'une possible différence d'absorption de ce produit analgésique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite
- Le risque de surdosage de fentanyl expose à la dépression respiratoire potentiellement fatale en l'absence de mesure d'assistance respiratoire chez les patients traités en ambulatoire et donc en dehors de structures de soins disposant de moyens de réanimation.
- Le risque de sous-dosage de fentanyl expose à la recrudescence des douleurs et nécessite une nouvelle titration à la recherche de la dose efficace du patch de fentanyl en cas de substitution et que dans cette situation, l'administration de doses additionnelles de morphiniques à action rapide peut être nécessaire, et implique alors une prise en charge médicale adaptée,

Le Groupe propose donc un texte de recommandations et de mises en garde pour l'inscription des dispositifs transdermiques de fentanyl au répertoire des génériques : en particulier pour les patients fébriles, les patients âgés et les enfants

Les argumentaires de ces recommandations sont discutés puis, le Président de la Commission procède à un vote sur le principe de l'inscription de ces mises en garde sur le répertoire des génériques concernant les patches de fentanyl.

Le résultat est le suivant : 16 voix pour et 6 voix contre

V PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:

Demandes d'AMM ou de modifications d'AMM étudiées par la commission et concernant des médicaments en procédure de reconnaissance mutuelle.

ALPHAGAN 0,2 % (2 mg/ml), collyre en solution (Lab. ALLERGAN)
AMAREL 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg, comprimé
GLIMEPIRIDE ANDISSA 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg, comprimé
GLIMEPIRIDE SANWIN 1 mg, 2 mg, 3 mg 4 mg, 6 mg, comprimé

GLIMEPIRIDE WINTHROP 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg, comprimé (Lab. SANOFI-AVENTIS)
AMAREL 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg, comprimé
GLIMEPIRIDE ANDISSA 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg, comprimé
GLIMEPIRIDE SANWIN 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg, comprimé
GLIMEPIRIDE WINTHROP 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg, comprimé (Lab. SANOFI-AVENTIS)
EXTRANEAL 7,5%, solution pour dialyse péritonéale (Lab. BAXTER HEALTHCARE)
FENTANYL RATIOPHARM 25 microgrammes/heure, 50 microgrammes/heure, 75 microgrammes/heure, 100 microgrammes/heure, 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique (Lab. RATIOPHARM)
FENTANYL WINTHROP 25 microgrammes/heure, 50 microgrammes/heure, 75 microgrammes/heure, 100 microgrammes/heure, dispositif transdermique (Lab. SANOFI-AVENTIS)
GLIMEPIRIDE SANDOZ 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, comprimés (Lab. SANDOZ)
NOVOFEMME, comprimé pelliculé (Lab. NOVO NORDISK)
PURIVIST 0,5 mg/ml, collyre en solution (Lab. ALLERGAN)
TRAMADOL CONTRAMID 100 mg, 200 mg, 300 mg, comprimé à libération prolongée (Lab. LABOPHARM Europe Ltd)
VENDEP XR 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, gélule à libération prolongée
VENDEP XR gélule à libération prolongée (Lab. WINTHROP MEDICAMENTS)
ALVESCO 40 µg, 80 µg, 160 µg solution pour inhalation en flacon pressurisé (Lab. NYCOMED)
INDAPAMIDE PL GENERICS LP 1,5mg, comprimé pelliculé à libération prolongée (Lab. : PL Generics Limited)
PRAVASTATINE GNR-développement 10mg, 20mg, 40mg, comprimé sécable (Lab. : SANDOZ)
VENLAFAXINE TEVA 25 mg, 37,5 mg, 50 mg, 75 mg, comprimé (Lab. TEVA CLASSICS)
ZIDOVUDINE AUROBINDO 100 mg, 250 mg gélule (Lab. Aurobindo Pharma Limited)
PERINDOPRIL GLENMARK GENERICS 2 mg, comprimé
PERINDOPRIL GLENMARK GENERICS 4 mg, comprimé sécable
PERINDOPRIL GLENMARK GENERICS 8 mg, comprimé (Lab. GLENMARK GENERICS)
PERINDOPRIL ACTAVIS 2 mg, comprimé
PERINDOPRIL ACTAVIS 4 mg, 8 mg, comprimé sécable (Lab. ACTAVIS)
DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel pour cuir chevelu
XAMIOL GEL 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel pour cuir chevelu (Lab. : LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD)
DATIROS 10 mg, 30 mg capsule molle (Lab. : BASILEA pharmaceutica)
RENNIEDUO, comprimé à croquer (Lab. : BAYER SANTE FAMILIALE)

Ces dossiers ont été approuvés à l'unanimité des membres présents sans modification.

VI PROCEDURE DECENTRALISEE

Demandes d'AMM ou de modifications d'AMM étudiées par la commission et concernant des médicaments en procédure décentralisée.

DOMANION 2 mg, comprimé
DOMANION 4 mg, comprimé sécable (Lab. SERVIER)
PIPERACILLINE-TAZOBACTAM SANDOZ 2 g/250 mg, 4 g/500 mg, poudre pour solution pour injection ou perfusion (Lab. SANDOZ)
OMEPRAZOLE TEVA 40 mg, poudre pour solution pour perfusion (Lab. Teva Pharma Bv)
PROPOFOL LIPURO 0,5%, émulsion injectable ou pour perfusion (Lab. : B. BRAUN)
IRINOTECAN TEVA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (Lab. TEVA CLASSICS)

Ces dossiers ont été approuvés à l'unanimité des membres présents sans modification.



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion N° 448 du 25 septembre 2008

FEUILLE D'EMARGEMENT

PRESIDENT : **M. Daniel VITTECOQ**

VICE-PRESIDENTS : **M. Jean-François BERGMANN**

Mme Anne GAYOT

MEMBRES

Titulaires

ARMENGAUD Didier
BARRE Jérôme
BELEGAUD Jacques
BIGARD Marc-André
BONGRAND Marie-Claude
COHEN Robert
DIQUET Bertrand
DOUCET Jean
JACQUOT Christian
LE HEUZEY Jean-Yves
LIARD François
LIEVRE Michel
MAINCENT Philippe
OUSTRIN Jean
PRUGNAUD Jean-Louis
REVEILLAUD Olivier

Suppléants

ANDRIEU Véronique
BERNADOU Jean
De KORWIN Jean Dominique
LEBBE Céleste
MONSUEZ Jean-Jacques
ROUVEIX Bernard
TREMBLAY Dominique
WARNET Jean-Michel

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

Titulaires

GIROUD Jean-Paul
CLAUDE Jean-Roger

Suppléants

GUILLEMAIN Joël

DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

LECHAT Philippe

LE REPRESENTANT DU DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE :

Mme Nadine DAVID

HAS

Valérie IZARD
Michelle JOYON

INVITES

Leem

JOUAN-FLAHAUT Chrystel
CARPENTIER Anne