

# Commission d'AMM du 5 Janvier 2012

## Point sur les Arbitrages Européens

Pr Philippe Lechat

Directeur de l' Evaluation des médicaments et des produits biologiques  
AFSSAPS



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## Arbitrages Européens en cours d'analyse au CHMP

.....

### Arbitrages lancés par la France

- Buflomédil
- Pholcodine
- Orlistat / Alli
- Trimétazidine
- Kétoconazole
- Hormone de croissance
- Suppositoires à base de terpènes
- Pioglitazone
- Fer injectable
- Méprobamate
- Protélos
- Métoclopramide

## Arbitrages Européens en cours d'analyse au CHMP

---

Autres arbitrages récents ou en cours :

- Dronédarone
- Nimésulide
- Orphacol
- Anti-fibrinolytiques
- Octagam
- Aliskiren

# Buflomédil (1)

- Ré-évaluation au niveau national du B/R devant la persistance d'EIG neurologiques et cardiaques face à une efficacité modeste
- Persistance de surdosages intentionnels et accidentels
- Décision de suspension d'AMM en France à la suite du vote de la commission d'AMM du 27 Janvier 2011 en défaveur du maintien sur le marché du buflomédil
- Lancement d'un arbitrage européen (article 107)
- Vote au CHMP de Mai 2011 en faveur de la suspension d'AMM (23 voix / 29).
- Avis contraire de la CE qui demande des données justifiant un rapport B/R défavorable dans les conditions normales d'utilisation (et pas uniquement en cas de surdosage intentionnel)

## Buflomédil (2)

---

- Retour du dossier au CHMP de juillet (présentation orale de la firme AMDIPHARM) : Questions posées à la firme AMDIPHARM sur les mesures de minimisation et sur une étude PASS
- Analyse des réponses de l'AFSSAPS au CHMP d'Octobre 2011
- Finalisation du rapport d'évaluation au CHMP de Novembre 2011 (vote en faveur du retrait d'AMM à une forte majorité (23 vs 3))

*NB : Avec la nouvelle directive sur la PV, le retrait d'un médicament sera possible à partir de données de B/R défavorable en cas de mésusage*

# Pholcodine

---

- Fin 2010 : Débat au PVWP sur les liens entre accidents allergiques aux curares et prise antérieure de médicaments à base de pholcodine
- Argumentaire basé sur la réduction des accidents aux curares en Norvège et Suède suite au retrait des médicaments à base de pholcodine
- Lancement d'un arbitrage européen (article 31) par la France fin janvier 2011
- Décision de relistage (passage de PMF en PMO) par la commission d'AMM du 25 mars 2011 (pour réduire l'exposition et permettre une meilleure traçabilité) ; mise en œuvre effective de la mesure fin avril 2011
- Analyse des réponses des firmes au CHMP de juillet : nouvelle série de LOI aux firmes + Suède et Norvège
- Réunion d'un SAG début octobre 2011
- Opinion finale lors du CHMP de Novembre 2011 : 23 états membres (+ la Norvège) votent contre la proposition de la France de retrait d'AMM ; une étude cas-témoin est néanmoins requise (protocole à soumettre par les titulaires dans les 3 mois suivants la décision de la CE)

## Orlistat / Alli

---

- Sujet soulevé par la France au PVWP (risque d'hépatotoxicité)
- Lancement par le CHMP de juillet 2011 d'une ré-évaluation du rapport B/R (article 20 + 31)(France rapporteur pour Xénical, et UK rapporteur pour Alli).
- Présentation de la réponse aux questions posées à GSK : Adoption d'une opinion sur les modifications du RCP + propositions d'étude cas-témoin au CHMP de Décembre 2011(pas de décision de suspension)

## Trimétazidine

---

- Ré-évaluation du rapport B/R par l'AFSSAPS et avis défavorable de la commission d'AMM en avril 2011 sur le rapport bénéfice / risque (efficacité mise en doute et rares syndromes parkinsoniens)
- Déclenchement par la France d'un arbitrage européen (article 31) en avril 2011
- Première liste de questions adoptée au CHMP de Mai 2011
- Analyse des réponses à la première liste de questions posées à la firme au CHMP d'octobre (pose d'une deuxième série de questions complémentaires à la firme à la demande de l'Italie)
- Opinion du CHMP prévue en mars 2012 (France rapporteur et Italie co-rapporteur).

## Kétoconazole (Nizoral)

---

- Suspension d'AMM effective en France en Juillet 2011 suite au vote de la commission d'AMM (B/R défavorable par rapport aux autres azolés en ce qui concerne le risque d'hépatotoxicité, avec ATU dans le syndrome de Cushing)
- Déclenchement d'un arbitrage européen au CHMP de juillet (article 31)
- Discussion au CHMP de Décembre 2012 : Pas de suspension d'AMM mais adoption d'une liste de questions à poser à la firme Janssen sur le rapport bénéfice / risque du kétoconazole dans les indications anti-fongiques. Opinion du CHMP prévue en Avril 2012

# Suppositoires à base de terpènes

---

- Juin 2010 : Vote de la commission d'AMM sur la contre-indication des suppositoires à base de terpènes chez les enfants de moins de 30 mois et enfants avec ATCD convulsions fébriles / épilepsie (toxicité neurologique, absence de démonstration d'efficacité)
- Désaccord de deux firmes sur la question
- Lancement par la France de l'arbitrage européen (article 31) en octobre 2010
- Opinion au CHMP de septembre 2011 après les analyses des réponses aux questions posées aux firmes
- Contestation de la CE sur la rédaction du rapport d'évaluation
- Rédaction modifiée approuvée à nouveau par le CHMP de Novembre 2011 (décision finale de la CE attendue début 2012)
- Communication à l'égard des prof. de santé en novembre 2011
- Rappel des lots prévu le 13 février 2012

# Pioglitazone (1)

- AMM centralisée en octobre 2000
- Alerte FDA début 2011 sur le risque de cancers de la vessie devant les résultats des études intermédiaires KPNC
- Augmentation des notifications de cas de cancer de vessie sous pioglitazone en France début 2011 : Demande de réalisation d'une étude à partir des données du SNIIRAM
- Révision du B/R décidée au CHMP de mars 2011 (Irlande rapporteur)
- Juin 2011 : Présentation de l'étude CNAMTS au CHMP
- Questions-réponses + SAG et avis du CHMP de juillet : Modifications du RCP et non pas suspension (France, Allemagne et Roumanie ont voté contre)
- Modifications du RCP = Précautions si facteurs de risque de cancer de la vessie, surveillance de l'efficacité et du risque de cancer de la vessie
- Proposition de décision par la CE fin Aout 2011
- Demande par la France le 8/9/2011 de la tenue du Standing Committee

## Pioglitazone (2)

---

- Standing committee à Bruxelles le : Pas de vote, demande de la CE de modifications par le CHMP du RCP
- Adoptions de ces modifications par le CHMP d'Octobre 2011 (deuxième et troisième ligne de traitement)
- Vote par procédure écrite du standing committee sur ces propositions en Décembre 2011
- Attente de la publication de la décision de la CE

## Multaq (Dronédarone)

- AMM centralisée le 26/11/2009 dans la prévention de la récurrence de FA
- Demande de ré-évaluation du B/R par le CHMP suite au débat lancé par la France au PVWP fin 2010 (hépatotoxicité)
- Lancement de l'article 20 en janvier 2011 (hollande rapporteur)
- Juillet 2011:
  - Arrêt de l'étude PALLAS dans la FA chronique par le DSMB devant l'augmentation de la mortalité CV, des AVC et hospitalisations pour raisons CV
  - Signal PV concernant la toxicité pulmonaire
- SAG puis CHMP dédié le 2 septembre 2011 : Propositions de restrictions d'indication de la dronédarone (pas de suspension envisagée)
- Décision au CHMP de septembre 2011 : Restrictions d'indication, pas de suspension d'AMM.

## Hormones de croissance

---

- Rapid Alert de l'Afssaps le 9 Décembre 2010 sur les résultats de l'étude SAGHE et le risque de surmortalité chez l'adulte traité par GH pendant l'enfance.
- Lancement des articles 107/20 (9 spécialités) Janvier 2011
- Analyse des réponses des firmes à la 1<sup>ère</sup> LoQ par 5 pays co-rapporteurs (Danemark, Italie, Pays-Bas, Allemagne et France comme leader co-rapporteur), discussion au CHMP de Mai 2011 et établissement d'une 2<sup>ième</sup> LoQ.
- Analyse des réponses à la 2<sup>ième</sup> LoQ (firmes et investigateurs de SAGHE) et discussion au CHMP de Novembre 2011: pas de conclusion formelle quant au risque de surmortalité par événements cardiovasculaires/cancers; le B/R reste positif dans les indications et doses approuvées; sont attendus fin 2012 les résultats de la SAGHE européenne ainsi que des données sur la morbidité.
- CHMP Décembre 2011, harmonisation du libellé sur le risque de cancer.

## Norditropine

---

- Arbitrage lancé à la demande du CMDh pour une extension d'indication de la Norditropine au syndrome de Prader-Willy
- Vote négatif du CHMP de décembre 2011 pour cette extension d'indication (pas d'étude contrôlée) + pb réglementaire vis-à-vis de la réglementation des biosimilaires.

# Fer injectable

---

- Le 5 juillet 2011, la CNPV s'est prononcée en faveur d'une **réévaluation européenne du B/R** de Ferrisat en raison du **risque supérieur de réactions allergiques graves avec Ferrisat** (Fer dextran) comparé aux fers saccharose (Venofer et similaires) **en France** (+ CI chez la femme enceinte compte tenu du risque d'hypertonie utérine).
- PhVWP (nov 2011): plusieurs Etats ont soutenus la position de la France et le PhVWP a soutenu le déclenchement d'une procédure communautaire pour un réexamen.
- Lancement par la France de l'arbitrage européen (Art 31) le 07 décembre 2011 (FR rapp/SE corapp)
- Calendrier de l'arbitrage :
  - Réponse des laboratoires : 30 avril 2012
  - Rapport d'évaluation : 6 juin 2012
  - Commentaires des EM : 11 juin 2012
  - LOI ou CHMP opinion : Juin 2012
- Sur le plan national : Information des professionnels de santé (Communication)

## Métoclopramide

---

- Evaluation européenne des données pédiatriques en 2010 (art. 45 du Rég.1901-2006)
- Réévaluation B/R métoclopramide en pédiatrie par l'Afssaps en 2011
- Commission AMM octobre 2011 : contre-indication chez l'enfant de moins de 18 ans et réévaluation du rapport B/R chez l'adulte
- Lancement par la France de l'arbitrage européen (enfant et adulte) le 7 décembre 2011
- Adoption liste de questions au CHMP de décembre 2011
- Réponses labos attendues pour mi-février 2012

## Méprobamate

---

- En France, suspension des AMM des spécialités contenant comme seule substance active le méprobamate (décision du 25/07/11 prenant effet le 10/01/12)
- Déclenchement par la France d'un arbitrage européen (article 107) le 25/07/11
- Avis du CHMP de décembre 2011 : Retrait des AMM
- En attente de la décision de la Commission européenne

# Protélos

---

- 21/09/2004 : AMM européenne
- Octobre 2011 : Suite aux données françaises du suivi national publiées<sup>1</sup>  
(événements veineux thromboemboliques représentant la moitié des effets indésirables graves analysés + risque de DRESS syndrome),  
lancement d'un arbitrage européen par la Commission Européenne  
→ réévaluation du B/R : article 20, Suède rapporteur.
- 21 décembre 2011 : 1<sup>er</sup> rapport sur les réponses du laboratoire aux questions du rapporteur.
- 9 janvier 2012 : commentaires des états concernés.
- Janvier 2012 : 1<sup>er</sup> passage au CHMP pour examen et avis.

## Aliskiren

---

- AMM centralisée en 2007 (Italie Rapporteur, Hongrie Co-rap) dans le traitement de l'HTA essentielle
- Alerte ayant conduit à l'arrêt de l'étude « Altitude » en décembre 2011: patients diabétiques avec facteurs de risque rénaux +/- cardiovasculaires ayant présenté des EIG CV et IR sévères lors de l'association avec IEC ou ARAII
- Point info mis en ligne par l'Afssaps pour alerter les prescripteurs
- Réévaluation B/R (article 20), évaluation de la réponse à la liste de questions émise par le rapporteur en cours
- Passage au CHMP prévu pour le 18 janvier 2012 pour statuer
- DHPC européenne et nationale en cours de diffusion

## Anti-fibrinolytiques

---

- Arbitrage Article 31 pour évaluer B/R de 3 anti-fibrinolytiques: aprotinine (SE Co-Rapp), **acide tranexamique (FR Co-Rapp)** et acide aminocaproïque (UK Co-Rapp)
- DE Rapporteur pour 3 produits; DE a déclenché l'arbitrage suite à la suspension d'AMM d'aprotinine en février 2008 (étude BART: risque augmenté de mortalité après 30 jours)
- Acide tranexamique: modifications du RCP (discussions sur les indications, mises en garde, événements indésirables); 4 rapports d'évaluations
- Début procédure: mars 2010
- Discussions CHMP: nov 2010, juin 2011, oct 2011 puis jan 2012 (levée suspension d'AMM d'aprotinine?)

## Octagam

---

- Septembre 2010 : Suite à la survenue d'événements thromboemboliques après administration d'Octagam 50 et 100, retrait des lots présents sur le marché, mise en quarantaine des lots en stocks et déclenchement d'un article 107 par l'Allemagne en septembre 2010. La France est co-rapporteur.
- Clôture de l'article 107 par la suspension d'AMM décidée par le CHMP d'octobre 2010 et Lancement dans la foulée d'un article.
- En avril 2011, le CHMP recommande la levée de la suspension des AMM
- Levée de la suspension en mai 2011
- Octobre 2011 : Dépôt d'une variation par Octapharma concernant le « re-working » des lots de produits finis par le nouveau procédé. Analyse des réponses aux questions au CHMP de Février 2012.

## Autres arbitrages en cours au standing committee de la Commission Européenne

---

- Orphacol
- Nimésulide
  
- Vote à la majorité qualifiée du comité d'appel atteint pour Orphacol contre la proposition de la CE (mais pas de décision prise par la CE) suite aux demandes UK et France de réunion du St Committee sur le sujet
- Vote à la majorité qualifiée du comité d'appel non atteint pour Nimésulide contre la proposition de la CE (Pas de décision de suspension pris par la CE suite au vote favorable de maintien de l'AMM par le CHMP) suite à la demande de France et Allemagne de réunion du St Committee sur le sujet