

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS¹

Réunion n° 413 du 21 décembre 2006

Après vérification du quorum, le président de la commission d'AMM ouvre la séance.

Aucun conflit d'intérêt important de nature à faire obstacle à la participation aux débats n'a été relevé.

I) RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 412 DU 7 DÉCEMBRE 2006

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 412 du 7 décembre a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

II) PRÉSENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS² PRÉALABLEMENT EXAMINÉS PAR LES GROUPES DE TRAVAIL

II-1) ANTI-INFECTIEUX

Les dossiers suivants ont été présentés par le responsable en charge la classe thérapeutique du produit et approuvés à l'unanimité :

PRIORIX, poudre et solvant pour suspension injectable Vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux (vivant)	GLAXOSMITHKLINE	Modification AMM	Nationale
TETRAXIM, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé). TETRAXIM, suspension injectable en multidose. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé). PENTAXIM, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélitique (inactivé), (adsorbé) et vaccin <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugué.	SANOFI PASTEUR	Modification AMM	Nationale
TETRAVAC ACELLULAIRE, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé). PENTAVAC, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélitique (inactivé), (adsorbé) et vaccin <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugué	SANOFI PASTEUR MSD	Modification AMM	Nationale

¹ Ce document ainsi que l'ensemble des avis rendus en Commission d'AMM et par les groupes de travail de la Commission d'AMM sont rédigés par le personnel de l'Afssaps et soumis à la Commission. Les avis rendus par la Commission d'AMM constituent un préalable à la décision du Directeur général de l'Afssaps, et ne préjugent pas de la suite qui est réservée aux demandes qui lui sont soumises.

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

MENJUGATE, poudre et solvant en seringue préremplie pour solution injectable vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué (adsorbé) MENJUGATEKIT, poudre et solvant en seringue préremplie pour solution injectable vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué (adsorbé)	CHIRON VACCINES	Modification AMM / Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
MENINVACT, poudre et solvant en seringue préremplie pour solution injectable vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué (adsorbé) MENINVACTKIT, poudre et solvant en seringue préremplie pour solution injectable vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué (adsorbé)	SANOFI PASTEUR MSD	Modification AMM / Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
INFANRIXETRA, suspension injectable en flacon ; en seringue préremplie, Vaccin diphtérique, tétanique, pertussique acellulaire, poliomyélitique, adsorbé	GLAXOSMITHKLINE	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
MENINGITEC, 10 microgrammes/0.5ml, suspension injectable, vaccin méningococcique polysidique C...	WYETH LEDERLÉ	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
VACCIN BCG SSI, poudre et solvant pour suspension injectable	SSI	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
VIVAXIM, suspension et solution pour suspension injectable en seringue préremplie à double compartiment, vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé) et typhoïdique (polyosidique)	SANOFI PASTEUR	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
TYAVAX, suspension et solution pour suspension injectable en seringue préremplie à double compartiment, vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé) et typhoïdique (polyosidique)	SANOFI PASTEUR MSD	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
TAZOCILLINE 2g/250 ; 3g/375 ; 4 g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion	WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE	Modification AMM	Nationale

Sept demandes d'AMM en procédure nationale sont en cours d'instruction.

Par ailleurs, le groupe de travail a confirmé le caractère indispensable de la COLIMYCINE 1 500 000 UI, comprimé dans la prise en charge de certains patients en hématologie ou réanimation

Enfin, le groupe de travail a participé à l'évaluation des préparations hospitalières d'antibiotiques pour décontamination digestive (révision et commentaire sur un document de synthèse en cours de préparation à l'Affsaps) et à continuer la révision des spectres d'activité antimicrobienne.

II-2) ONCOLOGIE-HEMATOLOGIE

Les dossiers suivants ont été présentés par le responsable en charge de la classe thérapeutique du produit et approuvés à l'unanimité.

NOLVADEX 10 mg ; 20 mg, comprimé pelliculé	ASTRAZENECA	Modification AMM	Nationale
UFT, gélule	MERCK SANTE S.A.S	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
Oxaliplatine Winthrop 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Oxaliplatine Winthrop 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion Oxaliplatine Dakotapharm 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Oxaliplatine Dakotapharm 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion	SANOFI AVENTIS	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle

II-3) CARDIOLOGIE

Les dossiers suivants ont été présentés par un membre de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité.

SPECIALITES LASILIX	AVENTIS	Modification AMM	Nationale
BIOCOVERSYL 2,5 mg, 5 mg, 10 mg comprimé pelliculé PERINDOPRIL ARGININE SERVIER 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, comprimé pelliculé	SERVIER	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
NITRONALSPRAY, solution pour pulvérisation buccale en flacon	G POHL BOSKAMP GMBH & CO KG	Modification AMM	Nationale
RAMIPRIL ARROW 10 mg, gélule	GAYRARD PASCALE	Demande d'AMM	Nationale
TRIVASTAL 20 mg, comprimés enrobés TRIVASTAL 50 mg LP, comprimés enrobés à libération prolongée TRIVASTAL injectable 3 mg/1 ml, solution injectable PIRIBEDIL ARDIX 50 mg LP, comprimés enrobés à libération prolongée PIRIBEDIL BIOGARAN injectable 3 mg /1 ml, solution injectable PIRIBEDIL BIOGARAN 50 mg LP, comprimé à libération prolongée PIRIBEDIL BIOGARAN 20 mg , comprimé	SERVIER BIOGARAN	Modification AMM Modification AMM	Nationale Nationale
LERCAN 10 mg, 20 mg comprimé pelliculé sécable ZANIDIP 10 mg, 20 mg comprimé pelliculé sécable	PIERRE FABRE MEDICAMENT BOUCHARA RECORDATI	Modification AMM Modification AMM	Nationale Nationale

II-4) PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE

Le dossier suivant étudié par le groupe de travail sur les médicaments de prescription médicale facultative a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité :

CUTACNE 5%, gel	GALDERMA FRANCE	Modification AMM	Nationale
-----------------	--------------------	------------------	-----------

Une demande de modification d'AMM en procédure nationale est en cours d'instruction.

Par ailleurs, le projet de fiche patient : « L'herpes labial ou bouton de fièvre » a été présenté aux membres de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

II-5) GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUES OU TRANSVERSAUX

Les dossiers examinés par :

- le groupe de travail pharmaceutique
- le groupe de travail générique

ont été présentés par la vice-présidente de la commission d'AMM et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification.

Les dossiers examinés par le groupe de travail sur les médicaments biologiques et issus des biotechnologies ont été présentés par un membre de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité.

Les dossiers examinés par le groupe de travail préclinique ont été présentés par un membre de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité.

Les dossiers examinés par le groupe de travail médicaments de diagnostic ont été présentés par un membre de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité.

Les dossiers examinés par le groupe de travail sur les médicaments homéopathiques et les dossiers examinés par le groupe de travail sur les médicaments à base de plantes ont été présentés par un membre de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité.

Les membres de la commission d'AMM sont informés qu'une demande d'AMM examinée par le groupe de travail d'hépto-gastro-entérologie est en cours d'instruction.

Les dossiers examinés par le groupe de travail sécurité virale et les dossiers suivants ont été présentés par le président de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité :

ANDROGEL 25 mg, 50 mg gel en sachet-dose TESTOGEL 25 mg, 50 mg gel en sachet-dose	BESINS INTERNATIONAL	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
ESTRADIOL TTS SANDOZ 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique	SANDOZ	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
SERETIDE 50/25 µg/dose, 125/25 µg/dose 250/25 µg/dose suspension pour inhalation en flacon pressurisé VIANI 50/25 µg/dose, 125/25 µg/dose 250/25 µg/dose suspension pour inhalation en flacon pressurisé	GLAXOSMITHKLINE	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose, 250/50 µg/dose, 500/50 µg/dose poudre pour inhalation en récipient unidose VIANI DISKUS 100/50 µg/dose, 250/50 µg/dose poudre pour inhalation en récipient unidose	GLAXOSMITHKLINE	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
AMAREL 1 mg, 2 mg ; 3 mg ; 4 mg ; 6 mg comprimé	Aventis	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
GLIMEPIRIDE RATIO 4 mg, 6 mg comprimé	RATIOPHARM	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
NUVARING 15 microgrammes/120 microgrammes/24 heures, système de diffusion vaginal	ORGANON	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
ZOMACTON 4 mg, poudre et solvant pour solution injectable (Lab.	FERRING	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
AVIARSYL 1000 mg, comprimé pelliculé METFORMINE MERCK SANTE 1000 mg, comprimé pelliculé DIABEX 1000 mg, comprimé pelliculé	MERCK SANTE SAS / MERCK LIPHA SANTE SAS	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
XANAX 0.25 mg, 0.50 mg, 1 mg comprimé sécable	Pfizer	Modification AMM	Nationale
BUPRADEX 0.4 mg, 2 mg 8 mg comprimé sublingual	SCHERING-PLOUGH	Modification AMM	Nationale
BUPRENORPHINE ARROW 0.4 mg, 2 mg 8 mg, comprimé sublingual	ARROW GENERIQUES	Modification AMM	Nationale
BUPRENORPHINE ETHYPHARM 0.4 mg, 2 mg 8 mg comprimé sublingual	ETHYPHARM	Modification AMM	Nationale

III) DOSSIER : REFERENTIELS DE BON USAGE HORS GHS (BISPHOSPHONATES, ANTITNF)

Le dossier a été présenté par la responsable de l'unité en charge de l'activité et validé à l'unanimité par les membres de la Commission d'AMM

IV) RECOMMANDATIONS D'ETIQUETAGE DES AMPOULES DE SOLUTIONS INJECTABLES

Le groupe de travail mis en place en mars 2006 était en charge de poursuivre la réflexion et de rédiger, à partir du premier projet de recommandations de mars 2005 une charte de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables.

Les experts se sont donc réunis régulièrement, et, à l'issue des 3 réunions et de l'enquête publique largement diffusée, ont finalisé les recommandations d'étiquetage des solutions injectables.

Le champ d'application concerne l'ensemble des médicaments d'urgence, de faible marge thérapeutique et des médicaments utilisés en anesthésie-réanimation, couvrant près de 1000 spécialités.

Le groupe a souhaité clarifier quelques recommandations émises dans le projet de mars 2005 :

- Le support d'étiquetage des conditionnements de stupéfiants et psychotropes : la proposition du double étiquetage (étiquette papier + sérigraphie) a été rediscutée avec les membres de la Commission Nationale de Stupéfiants et Psychotropes compte-tenu des difficultés de mise en œuvre industrielle. La nouvelle recommandation propose un simple étiquetage, soit par sérigraphie en veillant à la lisibilité des mentions, soit sous forme d'étiquette papier en s'assurant de la qualité de la colle utilisée.
- L'axe d'inscription des mentions : le groupe de travail est revenu sur le projet de mars 2005 et recommande maintenant que les mentions soient inscrites dans l'axe longitudinal/parallèle à celui de l'ampoule (plus grand champ de visibilité d'un seul coup d'œil)
- La disposition des mentions : dans un premier champ de lecture à lisibilité immédiate, devront apparaître :
 - o sur une première ligne la DCI et le nom du médicament, en privilégiant la DCI
 - o sur une deuxième ligne, la quantité totale de substance active rapportée au volume total par un trait d'union
 - o la concentration en unité de masse par mL
 - o et la voie d'administration.

Enfin, le groupe a émis de nouvelles recommandations spécifiques aux solutions d'électrolytes, aux médicaments utilisés pendant l'anesthésie, et à des médicaments identifiés comme à risque (adrénaline, atropine, éphédrine, chlorure de potassium).

Aujourd'hui, les recommandations sont finalisées, et la deuxième étape consiste à mettre en place ces recommandations. Un nouveau groupe intitulé « Mise en œuvre des recommandations d'étiquetage », constitué de la même équipe que le groupe précédent, s'est réuni une première fois fin novembre 2006 et a décidé de procéder en 2 temps :

- une 1ère vague concernant l'adrénaline, l'atropine, l'éphédrine, et le chlorure de potassium
- une 2ème vague concernant les autres substances actives entrant dans le champ d'application des recommandations.

Une nouvelle réunion est prévue fin janvier 2007 afin de finaliser la liste des substances actives concernées et de discuter du plan de communication.

Certains membres de la commission ont considéré que si ces recommandations sont une avancée en matière de sécurité, il persistera un risque minime mais réel d'accident en rapport soit avec une prescription erronée ou manquant de clarté, soit avec un rangement défectueux des ampoules dans les tiroirs des pharmacies hospitalières, soit enfin, une absence de lecture de l'étiquetage de l'ampoule par automatisme.

Il est toutefois précisé que ces points ne sont pas du ressort direct de l'agence mais plutôt de l'organisation des soins. La commission considère que ce risque sera minimisé si les procédures d'accréditation des établissements de soins insistent sur ce point.

V) APPROBATION, POUR PUBLICATION, DES FICHES DE SYNTHÈSE DES DÉBATS RÉCENTS DE LA COMMISSION D'AMM

V-1) LORAMYC 50 MG, COMPRIME BIO-ADHESIF

Les Laboratoires BioAlliance Pharma ont déposé le 5 septembre 2005, une demande d'AMM nationale pour une nouvelle présentation galénique du miconazole. Cette future AMM fera l'objet d'une reconnaissance mutuelle avec la France pour état référent (RMS), les autres pays concernés seraient la Belgique, l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni et la Suède.

1^{ère} phase de l'évaluation

Le miconazole est présenté ici sous forme de comprimé bio-adhésif à la dose de 50 mg pour une action locale revendiquant l'indication de candidose oropharyngée chez les personnes avec facteur de risque notamment les sujets immunodéprimés, les patients atteints de cancer ou de maladies chroniques.

La posologie revendiquée était une application d'un comprimé une fois par jour pour une durée de 7 à 14 jours, pour une utilisation chez le sujet ≥ 7 ans.

Il existe actuellement une AMM française de miconazole pour usage local (Daktarin 2%, gel buccal) dans le traitement des mycoses de la cavité buccale : muguet, perlèche, glossites, gingivites, stomatites. Ce gel peut être utilisé 4 fois par jour pour une durée de 7 à 15 jours :

- chez le nourrisson et l'enfant à la dose d'une cuillère-mesure (soit 250 mg/j de miconazole)
- chez l'adulte à la dose de 2 cuillères-mesure (soit 500 mg/j de miconazole).

Cette demande d'AMM a été évaluée par le Groupe de Travail Anti-infectieux N°194 du 5 décembre 2005, au plan clinique. La demande d'AMM de Loramyc en comprimé bio-adhésif est constituée d'une étude de biodisponibilité et de 2 études cliniques : une étude randomisée comparative versus miconazole gel chez des adultes atteints de cancer de la tête et du cou ayant subi des radiothérapies et une étude en ouvert non comparative chez des adultes infectés par le VIH.

Pharmacocinétique

Une étude de biodisponibilité randomisée a été conduite chez 18 volontaires sains, en comparaison au gel buccal Daktarin 2% pour déterminer les concentrations salivaires et plasmatiques et la tolérabilité (idem RAPPE) locale de ce comprimé bio-adhésif. Le comprimé à 50 mg a présenté un meilleur profil cinétique dans la salive que le gel, à passage systémique équivalent.

Clinique

L'étude de phase III BA2002/01/03 chez les patients VIH positifs ayant été réalisée en ouvert et sans groupe contrôle, elle n'est donc prise en compte qu'en support de l'étude clinique comparative principale.

L'étude de phase III_BA2002/01/02, randomisée, contrôlée, ouverte, de non-infériorité, comparant Loramyc 50 mg au gel buccal de miconazole à 2%, chez 282 adultes atteints de cancer de la tête et du cou, ayant subi des radiothérapies a montré sur le critère d'efficacité principal à J14 en per protocole une différence des taux de réponses complètes ou partielles de 54,72%-57,94% = -3,22% (IC 95% : -16,7% ; 10,3%) en faveur du traitement par comprimé bio-adhésif.

L'étude a été planifiée comme un essai de non-infériorité en supposant une efficacité de 50% dans le bras de référence (miconazole gel). Le choix de la borne de non-infériorité à 20% est discutable. En effet, une borne large à 20% a été fixée alors que dans des études similaires, une borne de non-infériorité à 10 ou 15% est utilisée. Cependant, les résultats observés sont compatibles avec une borne autour de 10%.

Toutefois, une **MESURE D'INSTRUCTION** a été émise par le Groupe de Travail Anti-infectieux, les compléments d'information suivants ayant été jugés nécessaires :

1/ au plan pharmacocinétique

Afin de s'assurer qu'aucun patient n'ait été exposé à des concentrations sub-optimales par rapport à la CMI du *Candida albicans*, le laboratoire devra fournir les concentrations salivaires des patients pour lesquels les durées d'adhésion étaient inférieures à la moyenne.

2/ au plan clinique

Afin de conforter la démonstration d'efficacité fournie par l'étude réalisée chez des adultes atteints de cancer de la tête et du cou ayant subi des radiothérapies, le laboratoire devra apporter une justification clinique à la conclusion de non-infériorité. Pour cela le laboratoire devra notamment étayer ce que la limite supérieure de

l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre la référence et le produit testé (54,72% - 57,94% = -3,2% (IC95% : -16,7% ; **10,3%**) représente dans la part de l'efficacité du miconazole par rapport au placebo.

Le Groupe de Travail Anti-infectieux a considéré de façon consensuelle que cette nouvelle formulation du miconazole constitue une amélioration par rapport au gel buccal actuellement disponible.

En effet, cette formulation permet une simplification des modalités d'administration (une administration quotidienne) et présente un meilleur profil pharmacocinétique (concentrations salivaires nettement supérieures à celles obtenues avec le gel).

De plus, le laboratoire a versé deux études cliniques, l'une randomisée comparative versus miconazole gel chez le patient atteint d'un cancer tête et cou après radiothérapie et l'autre en ouvert non comparative, chez le patient infecté par le VIH.

Le niveau de démonstration apporté par le dossier clinique versé pourrait être jugé acceptable en vue de l'AMM de cette nouvelle formulation galénique, sous réserve des compléments d'information pharmacocinétiques et cliniques qui devront être apportés par le laboratoire.

L'avis du Groupe de Travail Anti-infectieux a été approuvé par la Commission d'AMM N°394 du 05/01/2006 à l'unanimité et la mesure d'instruction a été notifiée le 1^{er} février 2006.

2^{ème} phase de l'évaluation

Les réponses à la mesure d'instruction apportées par le laboratoire ont été évaluées par le Groupe de Travail Anti-infectieux N°200 du 15 mai 2006 et elles ont été considérées comme acceptables. Un avis favorable à l'octroi de l'AMM a donc été émis.

Compte tenu des limites des données disponibles (estimation se basant sur des études anciennes en l'absence d'étude comparant le traitement de référence gel au placebo), il n'est pas possible d'exclure que la fraction potentiellement perdue de l'effet du traitement de référence (miconazole gel) par rapport au placebo puisse être comprise **entre 29,7% et 53,8%**.

Néanmoins, il a été pris en compte que dans l'étude miconazole comprimé bio-adhésif versus miconazole gel versée à l'appui de la demande, l'estimation de la différence d'efficacité entre les 2 formes était toujours en faveur du comprimé bio-adhésif, résultat suggérant que le miconazole comprimé bio-adhésif apporte un gain par rapport à la forme gel.

De plus, les données pharmacocinétiques obtenues avec la nouvelle formulation galénique par rapport à la forme gel, ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'une réduction d'efficacité avec cette nouvelle forme.

Par conséquent, il a été démontré que l'efficacité du comprimé bio-adhésif Loramyc est non-inférieure à celle du gel.

Au total, au vu du dossier original et des compléments versés et compte tenu de l'absence de données d'efficacité dans la population pédiatrique, le Groupe de Travail Anti-infectieux a conclu de façon consensuelle à un avis favorable à l'octroi de l'AMM du miconazole comprimé bio-adhésif, uniquement dans la population adulte (≥ 18 ans), dans l'indication suivante :

"Traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés notamment les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ayant reçu un traitement par radiothérapie et chez les patients infectés par le VIH."

L'avis du Groupe de Travail Anti-infectieux a été approuvé par la Commission d'AMM N°406 du 07/09/2006 à l'unanimité.

Conclusion

Au vu des ces éléments un avis favorable à l'octroi de l'AMM a été proposée le 07/09/2006. La décision a été notifiée au demandeur le 10 octobre 2006.

V-2) RELENZA 5 MG/DOSE, POUDRE POUR INHALATION

Le laboratoire GSK a déposé le 25 novembre 2005 deux demandes d'extension d'indications

1/ en prophylaxie chez l'adulte et l'enfant ≥ 5 ans (SE/H/180/01/II/19)

1/ en traitement curatif chez l'enfant ≥ 5 ans (SE/H/180/01/II/20)

Ces demandes ont été faites par le biais d'une procédure de reconnaissance mutuelle avec la Suède comme état membre de référence. Les Etats concernés sont : Autriche, Belgique, Allemagne, Danemark, Grèce, Espagne, Finlande, France, Irlande, Italie, Pays-Bas, Portugal, et le Royaume-Uni.

Cette procédure a débuté le 15 décembre 2005. Elle a été finalisée le 23 août 2006 au niveau européen.

L'autorisation initiale de mise sur le marché a été octroyée le 26 juillet 1999.

Relenza est actuellement indiqué dans le traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'adolescent (≥ 12 ans) présentant les symptômes grippaux typiques, en période de circulation du virus.

La posologie recommandée de Relenza est de deux inhalations (2×5 mg) deux fois par jour pendant 5 jours, soit une dose quotidienne totale inhalée de 20 mg. Le traitement doit débuter dès que possible, dans les 48 heures après l'apparition des symptômes.

Il est administré par inhalation orale, à l'aide du système Diskhaler.

Les rapports d'évaluation ont circulé le 3 février 2006 aux Etats destinataires.

Les dossiers portant sur les 2 variations ont été présentés pour évaluation au groupe de travail des médicaments anti-infectieux de l'Afssaps le 20 février 2006

Concernant les 2 variations, le GTA a appuyé les conclusions du rapporteur et la liste de questions notamment celles concernant l'efficacité protectrice chez les enfants de 5-11 ans liée à l'utilisation du Diskhaler, la nécessité d'établir un plan de surveillance de résistance potentielle du zanamivir dans la population pédiatrique et la demande de disposer de données de résistance croisée. De plus, l'absence d'impact significatif du zanamivir sur la réduction des complications a été soulignée

De plus le GTA a souhaité que soit mentionné dans le RCP,

1/ que les données d'utilisation du zanamivir en prophylaxie chez les enfants appartenant à des groupes à risque élevé chez étaient limitées ;

2/ que le traitement devait débuter dans les 36 heures après l'apparition des symptômes (et non dans les 48 heures).

Dans sa réponse aux objections portant sur la capacité d'utilisation du dispositif Diskhaler par les enfants 5-6 ans, et sur l'efficacité protectrice dans cette tranche d'âge, le laboratoire a présenté des résultats par tranches d'âges des 2 études de prophylaxie intra-familiale (NAI30010, NAI30031) portant sur 552 enfants âgés de 5-11 ans dont 123 âgés de 5-6 ans.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'impact sur les complications graves, l'hospitalisation et la mortalité.

Aucune nouvelle donnée pharmacocinétique documentant l'administration adéquate du produit via le dispositif dans la tranche d'âge 5-7 ans (concentrations sériques, profil d'inhalation individuel) n'a été fournie. Le bénéfice en termes de réduction des complications n'a pas été établi.

Les réponses à ces objections n'ont pas été considérées comme satisfaisantes par la France qui a maintenu à J75 les objections majeures, communes aux 2 variations : le bénéfice du zanamivir chez les jeunes enfants demeure incertain en raison de l'aptitude pour les enfants de moins de 7 ans à utiliser correctement le Diskhaler, du nombre limité d'enfants âgés de 5-6 ans pour établir une efficacité protectrice solide, des données pharmacocinétiques. Par ailleurs, la France a considéré qu'il n'était pas approprié d'extrapoler la capacité à utiliser le Diskhaler pour des traitements chroniques (ex : stéroïdes) par des enfants asthmatiques, à une utilisation aiguë (a fortiori en situation épidémique/pandémique), les conditions d'apprentissage et de maîtrise du dispositif étant très différentes.

En fin de procédure le laboratoire s'est finalement engagé à réaliser des études observationnelles (efficacité chez les enfants de plus de 5 ans, prophylaxie chez les adultes et les enfants par rapport à la survenue de complications graves, l'hospitalisation et la mortalité).

Des modifications du RCP ont porté sur les rubriques 4.1, 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2, et ont été jugées satisfaisantes par la France.

VI.) RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

Les rapports public d'évaluation des spécialités suivantes ont été présenté aux membres de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité :

- CADUET 5mg/10mg, comprimé pelliculé
- CADUET 10mg/10mg, comprimé pelliculé
- INSPRA 25mg, comprimé pelliculé
- INSPRA 50mg, comprimé pelliculé
- LORAMYC 50 mg, comprimé muco-adhésif
- RELENZA 5 mg/dose, poudre pour inhalation

**Composition de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments :
Réunion n° 413 du 21 décembre 2006**

PRESENTS :

PRESIDENT

Daniel VITTECOQ

VICE-PRESIDENTS

Jean-François BERGMANN
Anne GAYOT

MEMBRES

Titulaires

Didier ARMENGAUD
Jérôme BARRE
Alain BAUMELOU
Jacques BELEGAUD
Marc-André BIGARD
Marie-Claude BONGRAND
Robert COHEN
Michel DETILLEUX
Bertrand DIQUET
Jean DOUCET
Isabelle FOURASTE
Christian JACQUOT
Jean-Yves LE HEUZEY
François LIARD
Michel LIEVRE
Philippe MAINCENT
Daniel MARZIN
Jean-Louis PRUGNAUD
Christian RICHE
Michel ROSENHEIM

Suppléants

Véronique ANDRIEU
Jean BERNADOU
Thomas BARDIN
Enrique CASALINO
Sylvie LEGRAIN
Philippe LECHAT
Jean-Jacques MONSUEZ
Patricia RIBAUD
Bernard ROUVEIX
Jean-Noël TALBOT
Claude THERY
Dominique TREMBLAY
Pierre VEYSSIER
Jean-Michel WARNET

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

Titulaire

Jean-Paul GIROUD

Suppléant

Joël GUILLEMAIN

COMMISSION NATIONALE DE LA PHARMACOVIGILANCE

Jacques CARON

DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

Jean-Hugues TROUVIN

DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE OU SON REPRESENTANT

Nadine DAVID

INVITEES : LEEM

Chrystel JOUAN-FLAHAULT
Anne CARPENTIER