

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion n° 463 du 11 juin 2009

### SOMMAIRE

<b>I – PROCES VERBAL DE LA SEANCE DE LA COMMISSION 462 DU 28 MAI 2009 .....</b>	<b>2</b>
<b>II PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES .....</b>	<b>2</b>
Antiinfectieux .....	2
Diabetologie, Endocrinologie, Urologie Et Gynecologie .....	3
Pneumologie, Orl Et Ophtalmologie .....	3
Nutrition Hepato Gastroenterologie .....	3
Prescription Medicale Facultative .....	3
<b>III PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX .....</b>	<b>4</b>
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique. ....	4
Dossiers étudiés par le groupe de travail médicaments génériques. ....	4
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique des produits biologiques et des produits issus des biotechnologies. ....	4
Dossiers étudiés par le groupe de travail « médicaments de diagnostic » .....	4
Dossiers étudiés par le groupe de travail homéopathie. ....	4
Dossiers étudiés par les groupes de travail gaz médical .....	4
<b>IV POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI .....</b>	<b>4</b>
LISTE DES EXCIPIENTS A EFFET NOTOIRE .....	4
Résumé du dernier Comité d'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du Médicament (EMA) .....	4
RESTASIS (CICLOSPORINE EN COLLYRE) .....	5
<b>VI PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE: .....</b>	<b>6</b>
<b>VII PROCEDURE DECENTRALISEE .....</b>	<b>7</b>
<b>FEUILLE D'EMARGEMENT .....</b>	<b>8</b>

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.

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

## I – PROCES VERBAL DE LA SEANCE DE LA COMMISSION 462 DU 28 MAI 2009

Le procès verbal de la séance 462 de la commission d'AMM du 28 mai 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 DOSSIERS<sup>1</sup> 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**

Résultats finaux de l'étude comparant l'immunogénicité et la sécurité d'emploi du vaccin dTPolio (Revaxis) et du vaccin DTPolio en administration intramusculaire de rappel chez des enfants de 6 ans.

Rappel sur le calendrier vaccinal 2009

Les rappels contenant les composantes diphtérique à concentration normale (D), tétanique (T), poliomyélitique sont recommandés (rappels obligatoires pour la poliomyélite) à 6 ans (DTPolio), et à 11-13 ans avec un vaccin contenant de plus la valence coqueluche acellulaire (DTCa-Polio).

Les rappels à partir de 16-18 ans et ceux de l'adulte, tous les 10 ans, sont recommandés en utilisant un vaccin diphtérique à concentration réduite (d) combiné au vaccin tétanique, poliomyélitique (dTPolio) (voire coquelucheux acellulaire-dTcaPolio).

En 2004, dans le contexte de rupture d'approvisionnement en vaccin DTPolio, il avait été octroyé une extension d'indication à l'utilisation du vaccin à dose réduite en anatoxine diphtérique dTPolio (Revaxis) aux enfants à l'âge de 6 ans (AMM conditionnelle), en rappel d'une vaccination antérieure, dans l'attente de données complémentaires, notamment des données comparant l'immunogénicité et la tolérance des 2 vaccins DTPolio et dTPolio dans cette population.

Les résultats d'immunogénicité de cette étude ont été discutés. Bien que les objectifs de non infériorité aient été atteints sur le critère de jugement principal pour toutes les valences (notamment sur le taux de séroprotection contre la diphtérie au seuil  $>0,1$  UI/ml), les résultats ont fait apparaître, en ce qui concerne la valence diphtérique, une infériorité statistiquement significative de dTPolio par rapport à DTPolio (notamment sur le taux de séroprotection au seuil  $> 1$  UI/ml), soulevant une incertitude quant à la protection à long terme induite par le vaccin dTpolio. Cependant, un rappel contenant les valences DTPolio à 11-13 ans est prévu et la firme s'est engagée à fournir des données d'immunogénicité sur la cohorte des enfants inclus dans l'étude.

Concernant le vaccin DTPolio, il a été rappelé que sa distribution a été suspendue en juin 2008 en raison d'une augmentation du taux de notifications de réactions allergiques après injection du vaccin DTPolio, non expliquée à ce jour. A également été relevé l'objectif de la firme d'arrêter la production de ce vaccin qui n'est fabriqué que

<sup>1</sup> Sauf exception, seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

pour la vaccination des enfants de 6 ans **et en cas de contre-indication aux vaccins coqueluche en particulier chez les nourrissons** et uniquement en France.

La commission d'AMM, au vu de ces données, a entériné l'avis du GTA N°238 du 30 mars qui propose le maintien de l'utilisation du vaccin dTPolio (Revaxis), à titre exceptionnel, en dose de rappel chez les enfants de 6 ans dans l'attente des données d'immunogénicité à long terme sur la cohorte des enfants inclus dans l'étude. Par ailleurs, elle a pris acte du maintien de la suspension de la distribution du vaccin DTPolio par la firme au vu des données de tolérance.

### **Diabétologie, Endocrinologie, Urologie Et Gynécologie**

**OZIDIA 5 mg**, comprimé à libération prolongée

**OZIDIA 10 mg**, comprimé à libération prolongée

**OZIDIA 20 mg**, comprimé à libération prolongée

Lab. PFIZER Proc. : Nat dde : DMI

### **Pneumologie, Orl Et Ophtalmologie**

**FORADIL 12 microgrammes**, poudre pour inhalation

Lab. NOVARTIS Proc. : Nat dde : DMI

### **Nutrition Hépatogastroentérologie**

**ZYMAD 10.000 UI**, solution buvable en gouttes

**ZYMAD 80.000 UI**, solution buvable en ampoule

**ZYMAD 200.000 UI**, solution buvable en ampoule

Lab. NOVARTIS Proc. : Nat dde : DMI

### **Prescription Médicale Facultative**

**IBUPROFENE RATIOPHARM CONSEIL 200mg**, comprimé enrobé

Lab. Ratiopharm Proc. : Nat dde : DMI

**PANNOGEL 5**, gel pour application locale

Lab. CS DERMATOLOGIE Proc. : Nat dde : DMI

**NIQUITIN 7 mg/24 heures**, dispositifs transdermiques

**NIQUITIN 14 mg/24 heures**, dispositifs transdermiques

**NIQUITIN 21 mg/24 heures**, dispositifs transdermiques

Lab. GSK Proc. : Nat dde : DMI

### **III PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS<sup>2</sup> 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 de la commission :**

**DEPAKOTE 250mg, 500mg** , comprimé gastro-résistant

Lab. SANOFI-AVENTIS Proc. : Nat dde : DMI

**DEPAKINE 200 mg, 500 mg**, comprimé gastro-résistant

**DEPAKINE 200 mg/ml**, solution buvable

**DEPAKINE**, sirop

**DEPAKINE CHRONO 500 mg**, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

**DEPAKINE 400 mg/4 ml**, préparation injectable pour voie IV

**MICROPAKINE LP 0,33G/G**, granules à libération prolongée

**MICROPAKINE LP 50 mg, LP 100 mg, LP 250 mg LP 500 mg, LP 750 mg LP 1000 mg**, granules à libération prolongée en sachet dose

**DEPAKOTE 125mg**, comprimé gastro-résistant

Lab.SANOFI-AVENTIS Proc. : Nat dde : DMI

**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 pharmaceutique des produits biologiques et des produits issus des biotechnologies.**

**Dossiers étudiés par le groupe de travail « médicaments de diagnostic »**

**Dossiers étudiés par le groupe de travail homéopathie.**

**Dossiers étudiés par les groupes de travail gaz médical**

### **IV POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI**

**LISTE DES EXCIPIENTS A EFFET NOTOIRE : Mise à jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen 2003**

**RESUME 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.

Notamment a été porté à la connaissance de la Commission la réévaluation en cours du rapport bénéfice / risque des spécialités à base de dextropropoxyphène (seul ou associé au paracétamol). La commission européenne a en effet demandé au CHMP d'évaluer ces dossiers, suite aux retraits de ces spécialités au Royaume-Uni et en Suède il y a plusieurs années, ces retraits ayant été motivés par un nombre important d'intoxications volontaires à but suicidaire dans ces deux pays. Il est noté que ce phénomène n'a pas cours en France malgré une consommation très importante de ces médicaments. Néanmoins, en cas de décision de retrait de ce médicament au niveau européen, une période transitoire d'application au niveau national pourrait être acceptée.

---

<sup>2</sup> Sauf exception, seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

Dans cette hypothèse, la Commission d'AMM préconise un retrait sur une période de l'ordre d'une année en France, accompagné de recommandations de l'Afssaps à destination des prescripteurs, notamment en matière de report de prescription vers les autres antalgiques comparables disponibles.

Les autres dossiers, en cours d'évaluation au niveau européen, 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.

### **RESTASIS (Ciclosporine en collyre)**

Le dossier RESTASIS a été re-examiné par la commission afin de discuter des modalités d'accès compte tenu de la récente proposition de ne pas octroyer l'AMM (Commission du 9 avril 2009).

Aucun élément nouveau n'ayant été apporté sur ce dossier la commission reste unanime pour considérer que le rapport bénéfice/risque reste défavorable à l'octroi de l'AMM.

Toutefois elle est consciente de la forte situation de besoin exprimée par les ophtalmologistes consultés.

Ces ophtalmologistes considèrent que le rapport bénéfice/risque peut être présumé favorable en termes de qualité de vie pour traiter les syndromes secs de certains de leurs patients non équilibrés par les traitements classiques (substituts lacrymaux).

A ce jour, la ciclosporine en collyre est accessible soit dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative (RESTASIS) soit par le biais de préparations hospitalières :

- les ATU nominatives permettent la mise à disposition d'une spécialité pharmaceutique, après évaluation au cas par cas des demandes individuelles par l'Afssaps, lorsque la tolérance et l'efficacité sont présumées. Dans ce cadre, même si certains patients abandonnent RESTASIS assez rapidement, d'autres le poursuivent de façon prolongée ce qui suggère qu'une partie des patients en tireraient un bénéfice sur le long terme.
- les préparations hospitalières, dont les formulations sont variées, ne nécessitent pas de demandes d'autorisation préalables et sont parfois considérées comme moins contraignantes par les prescripteurs qui, de ce fait, y ont fréquemment recours.

Il convient de noter que des essais sont en cours avec des spécialités à base de ciclosporine ou d'autres composés (et plus particulièrement avec le tacrolimus). Il n'est pas certain que ces essais aboutissent à l'octroi d'une AMM avant plusieurs années.

Deux possibilités ont été évoquées au cours des débats:

1/ La première proposition serait de ne pas poursuivre les ATU compte tenu d'un avis négatif quant à l'AMM. Néanmoins, dans le cas précis, cette décision ferait reporter sur les pharmacies hospitalières le poids des préparations hospitalières avec le risque d'une inhomogénéité sur le territoire quant à la formulation en excipients, ce qui en matière de bénéfice/risque est critiquable. 2/ La deuxième serait de permettre la poursuite des ATU tout en recueillant des données de tolérance et d'efficacité issues des traitements. A cet égard, la réponse apportée par les ophtalmologistes consultés, pendant la commission d'AMM n'est pas encourageante, chacun des deux, auditionnés séparément considérant que tout alourdissement de la procédure serait dissuasif pour le prescripteur qui se retournerait vers les préparations hospitalières. Par ailleurs, les ATU comme cela a été rappelé ne doivent pas devenir des essais thérapeutiques.

Au terme du débat il a été proposé de :

- Faire un état des lieux précis du taux de renouvellement des ATU de RESTASIS afin d'apprécier le pourcentage de traitements prolongés qui donnerait une idée du taux de patients répondeurs.
- S'entourer de l'avis consultatif du nouveau groupe pharmaco-épidémiologique sur les critères qui seraient à retenir pour un essai thérapeutique, qui pourrait être soit un essai industriel (si le laboratoire en accepte le principe), soit un Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).

Dans l'attente des informations concernant les ATU, il est recommandé de les poursuivre. A terme, sur la base de ces informations, la commission réévaluera cet usage dans le cadre des ATU.

## VI 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.

COPEGUS 200 mg, 400 mg, comprimé pelliculé Lab. ROCHE

FAMOTIDINE G GAM 20 mg, comprimé pelliculé

FAMOTIDINE G GAM 40 mg, comprimé pelliculé Lab. HEXAL A.S.

NALTREXONE MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé sécable Lab. MYLAN SAS

PULMOZYME 2500 U/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en ampoule Lab. ROCHE

OMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, poudre pour solution pour perfusion Lab. MYLAN S.A.S.

TRIGONIST / SUPREFACT 9,45 mg, implant pour voie sous-cutanée Lab. SANOFI AVENTIS

GEMCITABINE MYLAN 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion MYLAN

GEMCITABINE RATIOPHARM 200 mg, poudre pour solution pour perfusion

GEMCITABINE RATIOPHARM 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion RATIOPHARM GMBH

ASMANEX TWISTHALER 200 microgrammes/dose, poudre pour inhalation

ASMANEX TWISTHALER 400 microgrammes/dose, poudre pour inhalation Lab. Schering-Plough SAS

CARTEOL LP 1 POUR CENT, collyre à libération prolongée en récipient unidose

CARTEOL LP 2 POUR CENT, collyre à libération prolongée en récipient unidose Lab. CHAUVIN

COMBIGAN, collyre en solution Lab. ALLERGAN

DIERGOSPRAY 4 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale Lab. Novartis Pharma S.A.

ELBFAXIN LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée

ELBFAXIN LP 75 mg, gélule à libération prolongée

ELBFAXIN LP 150 mg, gélule à libération prolongée Lab. ALFRED E. TIEFENBACHER

ENALAPRIL DCI PHARMA 5 mg, 20 mg comprimé sécable Lab. KRKA PHARMA

FORMOAIR, 12 microgrammes par dose

ATIMOS, 12 microgrammes/dose Lab. CHIESI

FOSINOPRIL TEVA, 10 mg, comprimé sécable

FOSINOPRIL TEVA, 20 mg, comprimé Lab. TEVA SANTE

HAFAXIN LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée

HAFAXIN LP 75 mg, gélule à libération prolongée

HAFAXIN LP 150 mg, gélule à libération prolongée Lab. ALFRED E. TIEFENBACHER

LOSARTAN Teva 25 mg, comprimé pelliculé

LOSARTAN Teva 50 mg, comprimé pelliculé sécable

LOSARTAN Teva 100 mg, comprimé pelliculé sécable Lab. Teva

LOSARTAN WINTHROP 12.5 mg, 100 mg comprimé pelliculé

LOSARTAN WINTHROP 50 mg, comprimé pelliculé sécable Lab. Winthrop

SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

SERETIDE DISKUS 250/50 µg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

VIANI DISKUS 100/50 µg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

VIANI DISKUS 250/50 µg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

VIANI DISKUS 500/50 µg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose Lab. GLAXOSMITHKLINE

TAMSULOSINE DCI PHARMA LP 0,4mg, gélule à libération prolongée Lab. DCI Pharma

VENLAFAXINE ACTAVIS LP 37,5 mg, LP 75 mg, gélule à libération prolongée Lab. ACTAVIS

VENLAFAXINE EG LABO LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée

VENLAFAXINE EG LABO LP 75 mg, gélule à libération prolongée Lab. STADA Arzneimittel

VENLAFAXINE GNR LP 37,5 mg, LP 75 mg, gélule à libération prolongée Lab. SANDOZ

VENLAFAXINE TEVA 25 mg, comprimé

VENLAFAXINE TEVA 50 mg, comprimé Lab. TEVA SANTE

VIDEX 2 g, poudre pour solution buvable

VIDEX 4 g, poudre pour solution buvable

VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible

VIDEX 50 mg, comprimé à croquer ou dispersible

VIDEX 100 mg, comprimé à croquer ou dispersible

VIDEX 150 mg, comprimé à croquer ou dispersible  
VIDEX 200 mg, comprimé à croquer ou dispersible  
VIDEX 125 mg, gélule gastro-résistante  
VIDEX 200 mg, gélule gastro-résistante  
VIDEX 250 mg, gélule gastro-résistante  
VIDEX 400 mg, gélule gastro-résistante Lab. Bristol Myers Squibb  
ADENOSCAN 30 mg/mL, solution pour perfusion(I.V) Lab. SANOFI AVENTIS  
ELIGARD 7,5 mg, 22,5mg, poudre et solvant pour solution injectable à libération prolongée  
ELIGARD 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable Lab. Astellas

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

## VII PROCEDURE DECENTRALISEE

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

ARTISS, solutions congelées pour colle  
ARTISS KIT, poudres lyophilisées et solvants pour colle Lab. BAXTER

PERINDOPRIL GLENMARK GENERICS 2 mg, comprimé  
PERINDOPRIL GLENMARK GENERICS 4 mg, comprimé sécable  
PERINDOPRIL GLENMARK GENERICS 8 mg, comprimé Lab. GLENMARK GENERICS  
Mycophénolate Mofétil Actavis250 mg, gélules Lab. Actavis Médipha Santé  
FINASTERIDE MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé  
FINASTERIDE QUALIMED 1 mg, comprimé pelliculé LAB.MYLAN S.A.S /QUALIMED  
PANTOPRAZOLE RANBAXY 20 mg, comprimé gastro-résistant Lab. RANBAXY

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

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion N° 463 Du 11 juin 2009

### FEUILLE D'EMARGEMENT

PRESIDENT : **M. Daniel VITTECOQ**

VICE-PRESIDENTS : **M. Jean-François BERGMANN**  
**Mme Anne GAYOT**

#### MEMBRES

##### Titulaires

ARMENGAUD Didier  
BAKCHINE Serge  
BARRE Jérôme  
BAUMELOU Alain  
BELEGAUD Jacques  
BONGRAND Marie-Claude  
DETILLEUX Michel  
DIQUET Bertrand  
DOUCET Jean  
FOURASTE Isabelle  
JACQUOT Christian  
LIARD François  
LIEVRE Michel  
MAINCENT Philippe  
OUSTRIN Jean  
REVEILLAUD Olivier  
RICHE Christian

##### Suppléants

BERNADOU Jean  
LEGRAIN Sylvie  
TALBOT Jean-Noel  
THERY Claude  
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 :

GERNIGON joëlle

#### HAS

IZARD Valérie  
JOYON Michelle

**INVITES**

**Leem**

JOUAN-FLAHAUT Chrystel

CARPENTIER Anne

**Expert**

CREUZOT-GARCHER Catherine

LABETOULLE Marc