

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS¹

Réunion n° 414 du 18 janvier 2007

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

Il présente ses vœux aux membres de la Commission et les remercie de leur engagement auprès de l'Agence pour le travail accompli. Il dit qu'il souhaite que pour l'année à venir l'interface entre les procédures européennes et le fonctionnement des groupes de travail soit amélioré dans l'intérêt de tous et que la recherche du maximum de consensus puisse se faire entre l'expertise française et les décisions de l'EMA. Mme FORNAIRON informe les membres de la commission que le Directeur général a formulé les mêmes souhaits.

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° 413 DU 21 DÉCEMBRE 2006

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 413 du 21 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) PRESCRIPTION MÉDICALE FACULTATIVE

Cinq demandes de modification d'AMM en procédure nationales en cours d'instruction ont été présentées aux membres de la commission d'AMM

II-2) ONCOLOGIE-HEMATOLOGIE

Le dossier suivant a été présenté par le responsable en charge de la classe thérapeutique du produit et un membre de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

PARAPLATINE 10 mg/ml , solution injectable pour perfusion	BRISTOL-MYERS SQUIBB	Modification AMM	Procédure Nationale
--	----------------------	------------------	---------------------

A la suite de l'examen de ce dossier, un membre de la commission pose la question de l'usage qui est fait en pédiatrie des taxanes en dépit de l'absence d'études. Un membre de la commission d'AMM rappelle qu'il existe des données dans la littérature que le laboratoire n'a pas souhaité exploiter pour actualiser l'AMM. La place de ce type de cytotatique est très limitée mais ils peuvent être prescrits dans certaines indications en rechute.

Par ailleurs, la demande d'ATU de cohorte à la spécialité TYKERB 250 mg comprimé pelliculé (GlaxoSmithKline) a été présentée aux membres de la commission d'AMM et approuvée à l'unanimité.

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.

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 sur les médicaments à base de plantes ont été présentés par un membre de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité.

Les dossiers suivants ont été présentés par le président de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité :

CLINOLEIC 20%, émulsion pour perfusion	BAXTER	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES VIAFLO, Solvant pour préparation parentérale	BAXTER	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
CHLORURE DE POTASSIUM 0,3% ET CHLORURE DE SODIUM 0,9% VIAFLO, solution pour perfusion	BAXTER	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
CHLORURE DE POTASSIUM 0,15% ET GLUCOSE 5% VIAFLO, solution pour perfusion	BAXTER	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
CHLORURE DE SODIUM 0,9% VIAFLO, solution pour perfusion	BAXTER	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
GLUCOSE 5% VIAFLO, solution pour perfusion	BAXTER	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
RINGER LACTATE VIAFLO, solution pour perfusion	BAXTER	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
BENTIFEN 0.25 %, collyre en solution en récipient unidose (0,4 ml) ; collyre en solution (5 ml) ZADITEN 0.25 %, collyre en solution (5 ml) ; collyre en solution en récipient unidose (0,4 ml)	NOVARTIS	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
RINGER LACTATE ET GLUCOSE 5% VIAFLO, solution pour perfusion	BAXTER	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
CHLORURE DE POTASSIUM 0,3% ET GLUCOSE 5% VIAFLO, solution pour perfusion	BAXTER	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
VALPROATE DE SODIUM-ACIDE VALPROIQUE DELALANDE LP 50 mg / 100 mg, LP 250 mg/ 500 mg LP 750 mg / 1000 mg granules à libération prolongée en sachet dose	SANOFI SYNTHELABO /	Modification AMM	Nationale
VALPROATE DE SODIUM-ACIDE VALPROIQUE SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 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	SANOFI-AVENTIS	Modification AMM	Nationale
LAMICTAL 25 mg / 50 mg / 100 mg, 200 mg, comprimé LAMICTAL 2 mg / 5 mg / 25 mg / 100 mg / 200 mg, comprimé dispersible LAMICTAL 25 mg / 50 mg, instauration de traitement, comprimé	GLAXOSMITHK LINE	Modification AMM	Nationale
TANGANIL 500 mg, comprimé ; 500 mg, granulés pour solution buvable en sachet TANGANIL LYOC 500 mg, lyophilisat oral TANGANIL 500 mg/5ml, solution injectable IV en ampoule	PIERRE FABRE (MEDICAMENT)	Modification AMM	Nationale
EFFEXOR, toutes formes TREVILOR, toutes formes	WYETH LEDERLE	Modification AMM	Nationale

SKELID 200 mg, comprimé	SANOFI AVENTIS	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
ALBUMINE HUMAINE BAXTER BIOSCIENCE 50 g/l/200 g/l, solution pour perfusion	BAXTER SAS	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable ; 20 mg/10 ml, suspension buvable ; 10 mg, comprimé pelliculé sécable PAROXETINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé sécable PAROXETINE GSK 10 mg, comprimé pelliculé sécable ; 20 mg/10 ml suspension buvable	GLAXOSMITH KLINE	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
PAROXETINE RPG 20 mg, comprimé pelliculé sécable ; 20 mg/ml, suspension buvable ; 10 mg, comprimé pelliculé sécable	PAUCOURT		
PAROXETINE SAINT-GERMAIN 20 mg, comprimé pelliculé sécable ; 20 mg/10 ml, suspension buvable ; 10 mg, comprimé pelliculé sécable	SAINT- GERMAIN		
MEZAVANT 1200 mg, comprimé gastro- résistant à libération prolongée	SHIRE	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
MOVIPREP, poudre pour solution buvable en sachets	NORGINE	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
PRETERIAN 2,5 mg/0,625 mg, 5 mg/1,25 mg comprimé pelliculé PRETERVAL 2,5 mg/0,625 mg, 5 mg/1,25 mg comprimé pelliculé	SERVIER	Demande d'AMM	Procédure Décentralisée

Par ailleurs 5 demandes de renouvellement quinquennal en procédure de reconnaissance mutuelle sont encours d'instruction.

III) MISE AU POINT : "PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA MALADIE DE FABRY"

Le document sur la prise en charge médicamenteuse de la maladie de FABRY a été diffusé auprès des membres de la Commission.

Rappel :

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire métabolique rare, de transmission liée au chromosome X, due au **déficit en alpha-galactosidase A**, une enzyme lysosomale qui catalyse l'hydrolyse de glycosphingolipides. Le déficit enzymatique est responsable de l'accumulation principalement de globotriaosylcéramide (Gb3, GL-3 ou CTH) dans les lysosomes de nombreux types cellulaires.

La maladie de Fabry fait partie des maladies de surcharge lysosomale. La surcharge tissulaire varie selon le sexe et augmente avec l'âge.

Le dossier a été présenté par l'agent de l'Afssaps en charge du sujet. Monsieur GERMAIN, président du groupe de travail qui a élaboré cette mise au point est ensuite intervenu pour identifier les principaux messages du texte. Il a précisé que la problématique se situe au niveau des essais cliniques qui sont rares, notamment chez l'enfant et la femme. L'AMM des deux médicaments utilisés dans le cadre de l'enzymothérapie substitutive (Replagal et Fabrazyme) est large. Cette mise au point a pour objectif de préciser les modalités de prise en charge selon le terrain : homme, femme, enfant, patient dialysé ou greffé rénal.

La thérapie substitutive doit débuter après avis d'un centre de référence labellisé créé à cet effet.

La commission prend note que le consensus semble établi sur le fait que les indications doivent porter majoritairement sur l'homme au-delà de 18 ans, et se félicite du caractère plus limitatif des recommandations au regard d'une AMM européenne qui était large. Un débat a eu lieu ensuite, initié par le vice-président de la commission d'AMM sur le fait qu'il n'est pas démontré que le rapport bénéfice risque soit favorable à long terme chez l'homme jeune asymptomatique lors de l'initiation du traitement et particulièrement sans biopsie rénale préalable. Le Dr GERMAIN répond que cet examen est invasif et que par ailleurs, l'aggravation de la

maladie est parfois brutale. Aussi, la réponse à la question posée ne sera obtenue que dans une trentaine d'années, l'espérance de vie sans traitement se situant aux alentours de 50 ans. Le Président conclut en disant que le malade doit pouvoir bénéficier de la présomption d'efficacité, c'est l'objectif de cette AMM orpheline dont il est bon d'avoir recadré dans ses indications. Il demande au Dr GERMAIN si l'ensemble des patients traités font l'objet d'un dossier de suivi commun afin d'avoir l'assurance que chaque cas traité permettra de colliger des informations susceptibles de répondre aux questions posées par les membres de la commission. Si la thérapie doit démarrer après accord du centre de référence, celui-ci est-il dans l'obligation de colliger les informations.

Le Dr GERMAIN répond que les registres de suivi nationaux sont plutôt sous la responsabilité de l'industriel. Les membres de la commission prennent note mais s'interrogent sur les conflits d'intérêt potentiels qui pourraient biaiser l'analyse à long terme du rapport bénéfice risque.

IV) PRESENTATION DOSSIER : ATRYN

L'évaluateur en charge du dossier a présenté l'évaluation en procédure centralisée de la spécialité ATRYN.

ATryn - antithrombine alpha, forme recombinante de l'antithrombine humaine est indiqué pour le traitement préventif des thromboembolies veineuses en chirurgie chez les patients présentant un déficit congénital en antithrombine. ATRYn est habituellement administré en association avec de l'héparine ou de l'héparine de bas poids moléculaire.

Une étude a été menée chez 14 patients âgés de 21 à 74 ans, souffrant d'un déficit congénital en antithrombine et présentant un risque d'événement thromboembolique (intervention chirurgicale [5 patients] ou accouchement [9 patients]). Parmi les 13 patients chez lesquels l'efficacité du traitement a pu être évaluée, 2 ont présenté un épisode de thrombose veineuse profonde, pour lequel seul un patient a dû être traité. De plus, lorsque ATRYn a été utilisé chez 5 patients devant subir une intervention chirurgicale dans le cadre d'un programme d'utilisation compassionnelle, aucune thromboembolie n'a été signalée. L'ensemble des résultats confirme l'efficacité de ATRYn dans la prévention des thromboembolies chez ces patients. Au cours des études, les effets indésirables les plus courants étaient : vertiges, céphalées, hémorragie, nausées et suppuration de la plaie.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a conclu que les données fournies par le laboratoire ont démontré que, lorsqu'il est utilisé aux doses calculées selon les recommandations, ATRYn peut ramener l'activité en antithrombine à un niveau acceptable chez les patients (hors femmes enceintes) souffrant d'un déficit congénital en antithrombine et devant subir une intervention chirurgicale.

Une autorisation de mise sur le marché a été octroyée pour ATRYn par la Commission européenne à Genzyme Europe B.V. le 28 juillet 2006, sous circonstances exceptionnelles, compte-tenu de la rareté de la maladie (l'obtention d'informations plus détaillées sur ATRYn n'ayant pas été possible). Chaque année, l'EMEA examinera les nouvelles informations disponibles.

Lorsque le médicament sera commercialisé, la tolérance de ATRYn sera étroitement surveillée, notamment le développement d'anticorps et le risque de réaction allergique au moment de l'injection (aucune réaction de ce type n'ayant été signalée jusqu'à présent chez les patients traités par ATRYn).

Par ailleurs, les membres de la commission d'AMM ont été informés de l'évaluation en cours d'une autre demande d'AMM en procédure centralisée.

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS
Réunion n° 414 du 18 janvier 2007

PRESENT

PRESIDENT :

Daniel VITTECOQ

VICE-PRESIDENTS :

Jean-François BERGMANN
Anne GAYOT

MEMBRES

Titulaires

Didier ARMENGAUD
Jérôme BARRE
Jacques BELEGAUD
Jean-François BERGMANN
Marie-Claude BONGRAND
Robert COHEN
Jean DOUCET
Isabelle FOURASTE
Anne GAYOT
Christian JACQUOT
Philippe MAINCENT
Daniel MARZIN
Jean OUSTRIN
Jean-Louis PRUGNAUD
Olivier REVEILLAUD
Daniel VITTECOQ

Suppléants

Jean BERNADOU
Paul Henri COTTU
Elisabeth ELEFANT
Philippe LECHAT
Bernard ROUVEIX
Michel MARTY
Jean-Noël TALBOT
Pierre VEYSSIER
Jean-Michel WARNET

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

Titulaires

Jean-Roger CLAUDE

Suppléants

Jean-Paul TILLEMENT
Joël GUILLEMAIN

DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

Jean-Hugues TROUVIN

DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE OU SON REPRESENTANT

Nadine DAVID

RAPPORTEUR

D. GERMAIN

INVITEES : LEEM

Chrystel JOUAN-FLAHAULT
Anne CARPENTIER