

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS<sup>1</sup>

Réunion n° 404 du 28 Juin 2006

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

Le président de la commission d'AMM rappelle que les membres de la commission ayant un conflit d'intérêt avec un des dossiers à l'ordre du jour de la séance ne doivent pas participer aux débats concernant ce dossier. 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° 403 DU 15 JUIN 2006

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 403 du 15 juin 2006 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

### II) PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS<sup>2</sup> PREALABLEMENT EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL

#### II-1 ) DIABETOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE & GYNECOLOGIE

Le dossier suivant, étudié par le groupe de travail sur les médicaments DIABETOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE & GYNECOLOGIE, a été présenté par le président du groupe de travail et approuvé à l'unanimité :

FOSTIMON 75 UI/ml et 150 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie	GENEVRIER	Demande d'AMM	Nationale
---	-----------	---------------	-----------

#### II-2 ) CARDIOLOGIE

Les dossiers de cardiologie suivants ont été présentés par la président du groupe de travail sur les médicaments de cardiologie et approuvé à l'unanimité :

HYZAAR 50 mg/12,5 mg, 100 mg/25 mg comprimé pelliculé FORTZAAR 50 mg/12,5 mg, 100 mg/25 mg comprimé	MSD	Modification d'AMM	Nationale
ACUITEL 10 mg, comprimé enrobé	PFIZER	Modification d'AMM	Nationale

#### II-3 ) NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE

Les dossiers suivants, étudiés par le groupe de travail sur les médicaments de NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE ont été présentés par le président du groupe de travail et approuvés à l'unanimité :

MIGRALGINE, solution buvable	McNEIL	Modification d'AMM	Nationale
ZOMIG 2,5 mg, comprimé pelliculé ; ZOMIG ORO 2,5 mg, comprimé orodispersible	ASTRAZENECA	Modification d'AMM	Nationale
PAVULON 4mg/2ml, solution injectable IV	AKZO NOBEL	Modification d'AMM	Nationale

<sup>1</sup> 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.

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

## II-4 ) HEPATO –GASTRO-ENTEROLOGIE

Le dossier d'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte de la spécialité VEDROP 50 mg/ml, solution buvable (Orphan Europe) a été présenté par le président du groupe de travail sur les médicaments d'HEPATO –GASTRO-ENTEROLOGIE et approuvé à l'unanimité.

## II-5 ) ANTI-INFECTIEUX

Le dossier concernant la rupture d'approvisionnement des spécialités FOSFOCINE 1g IV, poudre et solution pour préparation injectable et FOSFOCINE 4g IV, poudre et solution pour préparation injectable pour perfusion (SANOFI AVENTIS ) a été présenté aux membres de la commission d'AMM par un membre du groupe de travail sur les médicaments anti-infectieux.

La commission considère que la Fosfocine est un antibiotique indispensable pour un nombre très limité de patients. Une nouvelle fois, les membres de la commission d'AMM considèrent que les ruptures d'approvisionnement en certains antibiotiques comme la fosfocine sont très dommageables en terme de santé publique, particulièrement pour des indications orphelines comme des méningites dues au staphylocoques, infection le plus souvent nosocomiale et de pronostic très sévère en dehors d'un traitement parfaitement validé dont la fosfocine fait partie. Cette spécialité doit pouvoir être accessible et ne saurait être retirée du marché. La commission demande à ce que l'Afssaps porte à la connaissance du ministère ce risque de rupture concernant un produit majeur.

Enfin, un dossier enregistré en procédure européenne centralisée a été présenté.

## II-6) GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUES OU TRANSVERSAUX

Les dossiers examinés par le groupe de travail pharmaceutique ont été présentés par son président et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification.

Les dossiers examinés par le groupe de travail générique ont été présentés par son président et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification.

Les dossiers examinés par le groupe de travail homéopathie ont été présentés par son président et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification.

Les dossiers examinés par le groupe de travail préclinique ont été présentés par son président et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification.

Les dossiers examinés par le groupe de travail produits biologiques et issus des biotechnologies ont été présentés par son président et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification.

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

TUSSILENE 5 % ADULTE SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique (	ZYDUS FRANCE	Modification d'AMM	Nationale
FOSAMAX 5 mg,10 mg, comprimé	MSD	Modification d'AMM	Nationale
KAPANOL L.P. 20 mg, L.P. 20mg, LP100mg gélule à libération prolongée	GLAXOSMITHKLINE	Modification d'AMM	Nationale
LARGACTIL 25 mg/5 ml, solution injectable en ampoule : 100 mg, comprimé pelliculé sécable, 25 mg, comprimé pelliculé sécable, 4%, solution buvable en gouttes	SANOFI-AVENTIS	Modification d'AMM	Nationale
NOZINAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable, 2 mg, comprimé pelliculé, 25 mg, comprimé pelliculé sécable, 25 mg/ml, solution injectable en ampoule (I.M), 4 POUR CENT, solution buvable	SANOFI-AVENTIS	Modification d'AMM	Nationale
OROZAMUDOL 50 mg, comprimé orodispersible	MEDA PHARMA	Modification d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé et granulés pour solution buvable en sachet	ZAMBON FRANCE	Modification d'AMM	Nationale
IMPLANON 68 mg, implant pour usage cutané	ORGANON	Modification d'AMM	Reconnaissance Mutuelle

Enfin, deux dossiers enregistrés en procédure européenne centralisée ont été présentés.

### **III ) POINT D'INFORMATION**

Mise au point Afssaps sur le Bon Usage de la spécialité MACUGEN

Il est rappelé que le dossier MACUGEN a été reçu il y a trois mois dans le cadre du plan de gestion des risques européen. Ce produit vient d'être commercialisé mais n'est pas remboursé.

Une Mise au point portant sur le bon usage de la spécialité Macugen, solution injectable intra-vitréenne a été rédigée par l'Afssaps, en collaboration avec un groupe de travail d'Experts ophtalmologistes. La présentation de cette mise au point par le Président du groupe de travail a été suivie d'une discussion et d'un large débat.

Quatre préoccupations ont été évoquées :

- L'efficacité,
- Le profil de sécurité d'emploi,
- Les cas de réaction anaphylactique apparus aux Etats-Unis
- Les conditions de la procédure d'injection intra-vitréenne

Les membres de la commission d'AMM sont informés que le document sera mis sur le site de l'Afssaps.

Cette mise au point sera également adressée à une (des) association(s) de patients concernés par la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

### **IV ) UVESTEROL - AUDITION DE LA FIRME : CRINEX**

A la suite de l'envoi du projet de modifications des RCP proposé par la commission d'AMM (voir procès verbal de la commission d'AMM du 27 avril 2006) suite à l'avis de la commission nationale de pharmacovigilance, le laboratoire CRINEX a souhaité être entendu par la Commission d'AMM.

Le laboratoire CRINEX a présenté son dossier et le débat s'est ensuite ouvert.

L'expert clinicien du laboratoire, s'il n'a pas remis en cause les cas rapportés en pharmacovigilance, a cependant discuté la physiopathologie des phénomènes observés de fausse route qui sont très fréquents dans cette population d'âge, et ce avec quelque boisson ou élément liquide que ce soit. Les membres de la commission ont conclu en présence du laboratoire que quelque soit la nature des complications (malaise vagal, fausse route...) l'important était que ces malaises font suite à l'administration du produit et que tout doit être fait pour minimiser ce risque, qui n'est pas acceptable lorsqu'il s'agit d'un traitement préventif.

### **V ) APPROBATION, POUR PUBLICATION, DES FICHES DE SYNTHESE DES DEBATS RECENTS DE LA COMMISSION D'AMM ET RAPPORT PUBLIQUE D'EVALUATION**

**FOSINOPRIL TEVA, 10 mg, comprimé et FOSINOPRIL TEVA, 20 mg, comprimé**

#### ***Présentation de la demande***

Le groupe *Teva Pharmaceutical Industries Limited* a déposé, par l'intermédiaire de la société *Approved Prescription Services Limited* une demande d'AMM par Procédure de Reconnaissance Mutuelle à partir de la Grande-Bretagne, pays de référence (UK/H/789/01-02), pour le fosinopril sodium aux dosages de 10 mg et 20 mg. Cette première vague de PRM concernait les pays suivants : Autriche, Danemark, Finlande, France, Italie, Lituanie, Norvège, Pologne, Slovaquie.

Cette demande a été déposée sous forme de demande abrégée en référence à l'Article 10.1 (a) (iii), 1<sup>er</sup> paragraphe de la Directive européenne 2001/83/EEC, comme demande initiale pour le dosage à 10 mg et dosage supplémentaire pour le dosage à 20 mg. Elle faisait suite à l'octroi d'une AMM initiale pour fosinopril sodium aux dosages de 10 mg et 20 mg au Royaume Uni, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) initialement proposé étant basé sur la dernière version du RCP approuvée pour le princeps en Grande-Bretagne.

Les indications revendiquées étaient le traitement de l'hypertension artérielle et le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

Le point essentiel justifiant le Rappe et cette fiche de synthèse est la modification de la posologie initiale retenue chez certains patients par rapport à celle retenue par la France lors de l'octroi de l'AMM initiale du produit de référence. La posologie initiale retenue est celle recommandée par les recommandations internationales et les 9 pays européens impliqués dans cette procédure. Par ailleurs, le libellé des indications a été modifié sans changement du fond.

## **Evaluation du dossier**

Dans la mesure où il n'y a pas eu pour l'instant d'arbitrage européen pour homogénéiser les RCP du fosinopril en Europe, la majeure partie des commentaires suscités par ce dossier a porté sur des différences entre le RCP proposé initialement par la firme et le pays rapporteur et le RCP français accepté en procédure nationale pour ces 2 dosages de fosinopril, il y a plusieurs années.

## **Evaluation clinique et pré clinique**

Le rapport d'évaluation du pays rapporteur a été diffusé en date du 3 mars 2005.

Cette demande a été initialement analysée, au premier tour, en Groupe Cardiologie N°51 du 19 mai 2005, qui avait initialement émis des objections majeures à cette demande d'AMM, pour les 2 dosages. Les principales objections initialement soulevées étaient les suivantes :

- Dans le traitement de l'hypertension artérielle, la posologie usuelle du fosinopril en France est de 10 mg par jour ; cette posologie peut être augmentée, 20 mg étant cependant la posologie maximale. Or, dans le RCP proposé, pour les patients traités pour *hypertension artérielle*, la posologie initiale était de 10 mg et les valeurs indiquées comme posologies usuelles étaient des posologies pouvant aller jusqu'à 40 mg.

Chez les patients traités pour *insuffisance cardiaque*, la posologie usuelle du fosinopril en France était de 10 à 20 mg contre 10 à 40 mg dans le RCP proposé.

La première objection majeure concernait donc une demande de justification du bénéfice clinique et de la tolérance pour les posologies de 30 à 40 mg par jour.

- Chez les patients hypertendus traités au préalable par des diurétiques et pour lesquels les diurétiques ne sont pas arrêtés, la posologie initiale proposée était de 10 mg/jour, contre 5 mg/jour pour le fosinopril enregistré en national. Chez les patients traités dans l'indication *insuffisance cardiaque*, la posologie initiale proposée était également de 10 mg/jour au lieu de 5 mg par jour pour le fosinopril enregistré en national.

Par ailleurs, le comprimé de 10 mg n'ayant pas revendiqué de sécabilité, il n'était donc pas possible de débiter le traitement avec 5 mg par jour chez ces patients.

La seconde objection majeure concernait donc une demande de justification du bénéfice clinique et de la tolérance de la posologie de 10 mg (au lieu de 5 mg) par jour chez les patients hypertendus traités par diurétiques et chez les patients traités pour *insuffisance cardiaque*.

D'autres objections et demandes de modifications concernaient d'autres rubriques du RCP (en particulier les rubriques 4.2 Posologie, 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi, 4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions, 4.6 Grossesse et allaitement).

Le Groupe Cardiologie N°52 du 16 juin 2005 a analysé la réponse de la firme aux objections portées par les Etats membres au premier tour.

Les données complémentaires concernaient principalement l'utilisation de posologies supérieures à 20 mg/jour et l'initiation du traitement directement à la dose de 10 mg chez l'insuffisant cardiaque notamment.

Le profil d'hypotension après la première prise de 10 mg de fosinopril semble moins marqué qu'après une dose de 6.25 mg de captopril dans l'une des études présentées et la posologie initiale de 10 mg semblait bien tolérée dans 2 études chez l'insuffisant cardiaque.

Par ailleurs, la posologie initiale de 5 mg, proposée initialement par la France chez certains sujets à risque, en particulier chez l'insuffisant cardiaque, n'a pas été jugée objectivement justifiée pour l'ensemble des autres pays concernés et pour la firme.

Après analyse des quelques données bibliographiques communiquées par la firme, prise en compte du fait que la dose initiale de 10 mg est utilisée actuellement dans d'autres pays où le fosinopril est sur le marché, et après discussion de l'ensemble des données bibliographiques disponibles, les membres du groupe d'experts ont estimé que la posologie initiale de 10 mg par jour pour le fosinopril pouvait être acceptée, sous réserve d'ajouter des mises en gardes supplémentaires dans le RCP (pour plus de détail voir le RCP et/ou le Rappe).

Suite à cette réponse de la firme et aux modifications apportées au RCP initialement proposé, les objections portant sur les rubriques cliniques ont donc été levées.

L'analyse scientifique du dossier en groupe de travail a été consensuelle. Après discussion des réserves émises initialement, les membres du groupe Cardiologie ont globalement accepté la demande d'AMM pour ces 2 spécialités, après prise en compte de la majeure partie des demandes de modifications du RCP de ces spécialités qui avaient été formulées. Dans l'indication *Insuffisance cardiaque*, certains membres du groupe auraient souhaité ajouter dans le RCP des mises en garde lors de l'association du fosinopril (IEC) avec un sartan, ce qui n'a pas été fait, cette association n'ayant pas encore eu d'AMM lors de l'examen de ce dossier.

Le Groupe Evaluation Interne du N°170 du 09 septembre 2005 a permis la validation de la version française de la partie clinique et pré clinique du RCP final.

La Commission d'AMM N°387 du 22 septembre 2005 a émis un AVIS FAVORABLE à la demande d'AMM par Procédure de Reconnaissance Mutuelle pour FOSINOPRIL TEVA 10 mg, comprimé et FOSINOPRIL TEVA 20 mg, comprimé pour les parties clinique et préclinique.

### ***Evaluation pharmaceutique***

En date du 26 juillet 2005, la firme s'était engagée, suite à l'exigence du département pharmaceutique, à induire une sécabilité pour le comprimé dosé à 10 mg.

Une variation pharmaceutique doit donc ensuite être déposée pour faire valider cette sécabilité, afin que le fosinopril TEVA 10 mg puisse être considéré comme générique de la spécialité FOZITEC 10 mg.

### ***En conclusion***

Après discussion et modification de la demande initiale, les groupes de travail et la Commission d'AMM ont donné un avis favorable consensuel.

En date du 02 février 2006, une AMM ont été octroyée au laboratoire TEVA CLASSICS pour les spécialités pharmaceutique FOSINOPRIL TEVA 10 mg comprimé et FOSINOPRIL TEVA 20 mg comprimé, dans le traitement de l'hypertension artérielle et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

**Composition de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments :  
Réunion n° 404 du 28 juin 2006**

PRESENTS :

***PRESIDENT***

Daniel VITTECOQ

***VICE-PRESIDENTS***

Philippe MAINCENT

***MEMBRES***

***Titulaires***

Jérôme BARRE  
Marc-André BIGARD  
Marie-Claude BONGRAND  
Michel DETILLEUX  
Bertrand DIQUET  
Christian JACQUOT  
François LIARD  
Daniel MARZIN  
Jean OUSTRIN  
Jean-Louis PRUGNAUD  
Olivier REVEILLAUD  
Christian RICHE  
Michel ROSENHEIM  
Claude THERY  
Dominique TREMBLAY

***Suppléants***

Didier ARMENGAUD  
Jacques BELEGAUD  
Nathalie BRION  
Isabelle FOURASTE  
Jean-Michel WARNET

***REPRESENTANTS DES ACADEMIES***

***ACADEMIE DE MEDECINE***

***ACADEMIE DE PHARMACIE***

Claude BOHUON  
Bernard PEJOUAN

***DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE  
SANTE OU SON REPRESENTANT***

Jean-Hugues TROUVIN

***PRESIDENT DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE***

Jacques CARON

***MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL MEDICAMENT ANTI-INFECTIEUX***

François TREMOLIERES

***INVITEES : LEEM***

Chrystel JOUAN-FLAHAULT  
Anne CARPENTIER