

Commission d'AMM du 15 Septembre

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

- Pioglitazone
- Buflomédil
- Pholcodine
- Orlistat / Alli
- Trimétazidine
- Kétoconazole
- Hormone de croissance
- Suppositoires à base de terpènes

Autres arbitrages en cours :

- Dronédarone
- Nimésulide
- Orphacol
- Anti-fibrinolytiques

Pioglitazone

- 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 qui se tiendra en septembre ou octobre

Buflomédil

- 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)
- Retour du dossier au CHMP de juillet (présentation orale de la firme ANDIPHARM) : Questions posées à la firme AMDIPHARM sur les mesures de minimisation et sur une étude PASS
- Analyse des réponses de l'AFSSAPS à fournir le 5/10/2011 pour re-débat au CHMP d'Octobre (re-vote)

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
- Demande de réunion d'un SAG pour début octobre
- Opinion lors du CHMP d'octobre

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)
- Démarrage de la procédure au CHMP de septembre (France rapporteur pour Xénical, et UK rapporteur pour Alli).

Trimétazidine

- Ré-évaluation du rapport B/R par l'AFSSAPS et avis négatif de la commission d'AMM en avril 2011 pour le maintien sur le marché (efficacité mise en doute et rares syndromes parkinsonniens)
- Déclenchement par la France d'un arbitrage européen (article 31) en avril 2011
- Analyse des question posées aux firmes en cours
- Rapport à finaliser pour début octobre et opinion du CHMP en Octobre (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)
- Déclenchement d'un arbitrage européen au CHMP de juillet (article 31)
- Opinion du CHMP prévue fin 2011
- Problème du traitement des syndromes de Cushing (ATU en France)

Suppositoires à base de terpènes

- Vote de la commission d'AMM sur la suspension de l'AMM des suppositoires à base de terpènes chez les enfants de moins de 30 mois (toxicité neurologique, absence de démonstration d'efficacité)
- Désaccord de deux firmes sur la question
- Lancement par la France de l'arbitrage européen fin 2010
- Opinion finale au CHMP de septembre (a priori les autres pays européens nous suivent dans leur grande majorité) après les analyses des réponses aux questions posées aux firmes

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

Autres arbitrages en cours

- Nimésulide
- Orphacol
- Anti-fibrinolytiques
- Hormones de croissance

Avis favorables du CHMP de juillet

- Dexdor (Dexmedetomidine)
- Incivo (Telaprévir)
- Mercaptopurine suspension
- Plenadren (hydrocortisone)
- Vyndaqel (Tafamidis)
- Zytiga (Abiratérone)