

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

Réunion n° 402 DU 1<sup>er</sup> Juin 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° 401 du 11/05/06

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 401 du 11 mai 2006 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

Néanmoins, concernant les dossiers examinés par le groupe de travail sur les médicaments de diagnostic, il est précisé :

- **Dossier SONOVUE, renouvellement quinquennal**

Ce produit de contraste pour échographie a obtenu une AMM par procédure centralisée il y a 5 ans. Des effets secondaires rares mais graves sont survenus à la suite de son emploi en particulier en échocardiographie.

De ce fait le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) a été revu afin de contre-indiquer l'échocardiographie avec ce produit chez les patients ayant en particulier un angor instable ou un infarctus récent. La France a posé de nombreuses questions lors du renouvellement quinquennal (procédure européenne centralisée) quant à la sécurité d'emploi de SONOVUE en particulier lors de l'association à la dobutamine et au cours de l'échocardiographie « de stress pharmacologique ».

Les réponses de la firme ont été considérées comme satisfaisantes au niveau européen et l'AMM reconduite. Cependant l'analyse des PSURs (rapport périodique de pharmacovigilance) par la France a montré des discordances dans les données soumises et a souligné l'absence de données pendant plusieurs mois.

De plus l'analyse des cas d'effets secondaires graves a montré :

1. que le mécanisme d'action est probablement anaphylactique, avec des chocs survenant rapidement après injection ;
2. que les recommandations du RCP ne semblent pas être suivies, au moins dans ces cas. Il en est ainsi en particulier l'indication qui stipule que ce produit de contraste ne doit être utilisé que si l'examen sans contraste n'est pas de qualité satisfaisante pour obtenir l'information désirée.

Des informations complémentaires sur ces points ont été réclamées à la firme.

### II. Présentation et discussion des dossiers<sup>2</sup> préalablement examinés par les groupes de travail

#### II-1 ) PNEUMOLOGIE, ORL et OPHTALMOLOGIE

Une demande de modification d'AMM enregistrée en procédure nationale, en cours d'instruction, a été présentée par l'évaluateur interne en charge de la gamme thérapeutique et a donné lieu à une délibération favorable des membres de la commission.

<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-2 ) DERMATOLOGIE

Les dossiers suivants, étudiés par le groupe de travail DERMATOLOGIE ont été présentés par le président du groupe et approuvés à l'unanimité :

RUBOZINC 15mg, gélule	LABCATAL	Modification d'AMM	Nationale
NEORAL / SANDINIUM	NOVARTIS PHARMA	Modification d'AMM	Nationale
TERBINAFINE DCI PHARMA	DCI PHARMA	Demande d'AMM	Reconnaissance mutuelle

## II-3 ) CARDIOLOGIE

Les dossiers suivants, étudiés par le groupe de travail CARDIOLOGIE ont été présentés par le président du groupe et approuvés à l'unanimité :

DIGOXINE NATIVELLE 0.25mg, comprimé sécable ; 5 microgrammes /0.1ml, solution buvables en gouttes ; 0.5mg/2ml, solution injectable ; HEMIGOXINE NATIVELLE 0.125mg, comprimé	PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS FRANCE	MODIFICATION D'AMM	Nationale
ZESTORETIC 20mg/12.5mg, comprimé sécable	ASTRAZENE CA	MODIFICATION D'AMM	Nationale

## II-4 ) THROMBOSE et MEDICAMENTS DERIVES DU SANG

Un dossier en procédure de reconnaissance mutuelle en cours d'instruction a été présenté par l'évaluateur en charge de la gamme thérapeutique du produit et a donné lieu à une délibération favorable des membres de la commission.

## II-5 ) GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUES OU TRANSVERSAUX

Les dossiers examinés par les groupes de travail médicaments à bases de plantes ont été présentés par sa présidente et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification.

Les dossiers examinés par les groupes de travail médicaments homéopathiques ont été présentés par sa présidente et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification.

Les dossiers examinés par le groupe de travail pharmaceutique des produits biologiques et des produits issus des biotechnologies 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 pharmaceutique ont été présentés par son président et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification. En ce qui concerne la spécialité GLUCONATE DE CALCIUM LAVOISIER 10%, solution injectable, compte tenu du contexte actuel de pénurie en solution injectable de gluconate de calcium et de la nature des données complémentaires demandées par le groupe de travail pharmaceutique, après confirmation donnée en séance par le président du groupe de travail pharmaceutique, la Commission d'AMM s'est prononcée favorablement à l'octroi de l'AMM sous réserve que les données pharmaceutiques complémentaires demandées soient présentées par la firme selon un calendrier défini.

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 GAZ MEDICAUX et le groupe de travail SECURITE VIRALE ont été présentés par le président de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité, sans modification.

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

GLUCONATE DE CALCIUM LAVOISIER 10% SOLUTION INJECTABLE	CHAIX DU MARAIS	MODIFICATION D'AMM	Nationale
NUROFENPRO ENFANT 60MG, SUPPOSITOIRE	BOOTS HEATHCARE	DEMANDE D'AMM	Reconnaissance mutuelle

### **III. Approbation, pour publication, des fiches de synthèse des débats récents de la commission d'AMM et Rapport Public d'Evaluation**

#### **TRIAECKIT, comprimé sécable et RAMIKIT, comprimé sécable**

##### **Présentation de la demande**

Une demande d'AMM en Procédure Nationale pour TRIATEC PRO, comprimé sécable et RAMIPRIL RPG PRO, comprimé sécable a été initialement déposée par le laboratoire AVENTIS le 20 juin 2003, un complément à ces dossiers étant ensuite déposé le 1<sup>er</sup> mars 2004. Une modification de la dénomination initialement proposée pour ces spécialités a été demandée, les dénominations retenues étant TRIATECKIT, comprimé sécable et RAMIKIT, comprimé sécable.

TRIAECKIT, comprimé sécable et RAMIKIT, comprimé sécable sont des présentations multi-dosages de ramipril, contenant les dosages de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

Ces spécialités ont obtenu une AMM dans une indication limitée à l'initiation du traitement dans l'indication obtenue sur la base de l'étude HOPE, prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques), ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée, indication basée sur l'étude HOPE.

TRIAECKIT, comprimé sécable et RAMIKIT, comprimé sécable se présentent sous forme de 2 conditionnements multi-dosages qui correspondent à 30 ou 35 jours de traitement. Les 3 blisters contenus dans un étui cartonné et pliant en 4 volets (le premier volet contenant la notice et l'étiquetage) permettent :

- 1 palier de 2 semaines de traitement avec 2.5 mg/jour (14 comprimés sécables jaunes dosés à 2.5 mg),
- 1 palier de 2 semaines de traitement avec 5 mg/jour (14 comprimés sécables roses dosés à 5 mg),
- 2 à 7 jours avec la posologie cible de 10 mg (2 ou 7 comprimés sécables blancs dosés à 10 mg)

Le traitement doit ensuite être poursuivi avec par une spécialité contenant du ramipril, dosé à 10 mg, ayant cette indication.

##### **Evaluation du dossier**

Le conditionnement initialement proposé, basé sur celui déposé en Grande-Bretagne (3 boîtes séparées correspondant à chaque dosage, réunies dans un même emballage), n'avait pas été jugé acceptable et à l'issue d'une réunion avec l'AFSSAPS en février 2004, la firme a modifié sa demande de conditionnement pour reprendre le conditionnement commercialisé en Suède, jugé plus conforme.

Le Groupe Cardiologie N°39 du 8 avril 2004 a analysé au plan clinique cette demande. Après discussion des réserves émises initialement portant sur quelques modifications du RCP initialement proposé, les membres du groupe Cardiologie ont accepté de façon consensuelle la demande d'AMM pour ces 2 spécialités. Les points discutés sont détaillés dans le RAPPE.

La Commission d'AMM N°362 du 13 mai 2004 a émis un AVIS FAVORABLE à l'unanimité à l'octroi d'une AMM par Procédure Nationale pour ces 2 spécialités.

##### **Conclusion**

Un avis favorable à une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyé de façon consensuelle pour ces 2 spécialités. Les AMM ont été notifiées au laboratoire AVENTIS le 28 juillet 2004 pour TRIATECKIT, comprimé sécable et le 02 février 2005 pour RAMIKIT, comprimé sécable.

#### **IV. POINTS D'INFORMATION**

Les points suivants ont été présentés pour information de la Commission, et ont suscité les éléments de discussion suivants :

##### **1 – Décision de police sanitaire du 27 mai 2006 relative aux préparations magistrales, officinales et hospitalières y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures à 2CH contenant de la poudre de thyroïde, des extraits de thyroïde, des hormones thyroïdiennes ou des dérivés d'hormones thyroïdiennes**

Les membres de la Commission d'AMM ont réitéré leur accord sur cette mesure de police sanitaire. Ils ont cependant souhaité connaître les critères qui ont été retenus pour limiter à 2CH la dilution des préparations homéopathiques précisée dans la décision de police sanitaire.

Ils souhaitent par ailleurs qu'une réflexion plus globale sur l'ensemble des préparations magistrales soit menée. L'accident récent montre les risques potentiels associés à ces préparations qui sont faiblement encadrées au plan réglementaire. Il est toutefois reconnu que la principale difficulté est liée à l'absence de la mention de l'indication sur la prescription et le recours à la préparation magistrale.

Certains membres ont proposé par exemple d'étendre la réglementation des préparations hospitalières aux préparations magistrales en les soumettant à déclaration auprès de l'Afssaps.

##### **2 - AMM génériques et protection des indications thérapeutiques (voir annexe)**

Les membres ont été informés de la protection industrielle et commerciale qui peut s'appliquer à certaines indications thérapeutiques obtenues après octroi de l'AMM initiale. Cette protection complémentaire s'impose aux fabricants de médicaments génériques qui ne peuvent donc pas faire mention, dans le RCP, de ces indications, selon les dispositions de la directive 2001/83 modifiée en cours de transposition.

Dans l'attente de l'expiration du brevet pour ces indications protégées, ces indications doivent être supprimées des RCP des médicaments génériques à la demande des titulaires d'AMM concernées et après avis de la Commission d'AMM.

Les membres de la commission s'inquiètent de cette procédure juridique qui à leurs yeux soulève les questions suivantes :

- malades et prescripteurs peuvent s'interroger sur les différentes indications mentionnées entre les AMM de princeps et celles des génériques.
- le pharmacien devrait au sens strict connaître l'indication pour décider de substituer ou non et s'assurer que l'indication de prescription est mentionnée dans l'AMM du générique délivré, ce qui peut soulever des difficultés en pratique.
- quel est le degré de responsabilité du prescripteur ou du pharmacien qui substitue le générique au princeps, en cas d'effet secondaire grave lié à l'administration d'un médicament générique qui ne mentionnerait pas dans le RCP l'indication pour laquelle le médicament princeps a été prescrit .

##### **3 – Mise au point THM.**

La nouvelle version du document a été présentée :

###### *1- Mise au point actualisée sur le traitement hormonal de la ménopause (THM\*) – point d'étape Juin 2006*

De nouveaux résultats d'études internationales (WHI) mais aussi françaises (E3N, ESTHER) ont conduit à réactualiser les recommandations de l'Afssaps sur le THM, dans le cadre du groupe multidisciplinaire d'experts présidé par le Pr Charles Caulin. Ce groupe s'était déjà réuni à deux reprises en 2002 et 2003.

Au cours de la séance du 11 mai dernier, les membres de la Commission d'AMM ont confirmé que les données ne permettaient pas de modifier les AMM et ont souhaité que le document soit révisé. Ils ont, en particulier, insisté sur la nécessité d'un préambule méthodologique afin de préciser la place des études randomisées dont le niveau de preuve est supérieur à celui des études observationnelles.

Le 1<sup>er</sup> juin, les membres ont pris connaissance du nouveau document, modifié en conséquence, et l'ont approuvé à l'unanimité.

###### *2- Ce qu'il faut savoir*

Les membres de la commission ont approuvé la nouvelle version proposée, dans laquelle les résultats des études E3N et ESTHER sont désormais énoncés avec plus de précaution, en raison des réserves explicitées ci-dessus.

**Composition de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments :**

**Réunion n° 402 du 1<sup>er</sup> juin 2006**

PRESENTS :

***PRESIDENT***

Daniel VITTECOQ

***VICE-PRESIDENTS***

Jean-François BERGMANN  
Philippe MAINCENT

***MEMBRES***

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

Didier ARMENGAUD  
Jean DOUCET  
Michel LIEVRE  
Bernard ROUVEIX  
Anne Marie TABURET  
Jeu-Noël TALBOT  
Jean-Michel WARNET

***REPRESENTANTS DES ACADEMIES***

**ACADEMIE DE MEDECINE**

Jean-Paul GIROUD

**ACADEMIE DE PHARMACIE**

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

Jean-Hugues TROUVIN

***DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE OU SON REPRESENTANT***

Nadine DAVID

***INVITEES : LEEM***

Chrystel JOUAN-FLAHAULT  
Anne CARPENTIER