

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

Réunion n° 431 du 22 novembre 2007

### SOMMAIRE

<b>I.</b>	<b>PROCES VERBAL DE LA COMMISSION DU 8 NOVEMBRE 2007 .....</b>	<b>2</b>
<b>II.</b>	<b>PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES.....</b>	<b>2</b>
1.	Anti infectieux .....	2
2.	Sida, Hépatite Virale.....	2
3.	Médicaments Dérivés du Sang, Immunologie et Transplantation.....	2
4.	Nutrition, Hépatite, Gastro-entérologie.....	3
5.	Cardio thrombose .....	3
6.	Diabétologie, Endocrinologie, Urologie et Gynécologie .....	3
7.	Prescription médicale facultative .....	3
<b>III.</b>	<b>PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX.....</b>	<b>3</b>
<b>IV.</b>	<b>POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI.....</b>	<b>4</b>
1.	Résumé du dernier Comité d'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du Médicament (EMA).....	4
2.	Rapport public d'évaluation .....	4
3.	Acceptabilité des antibiotiques en sirop, suspension ou solution buvable prescrits en pédiatrie .....	4
4.	Substitution des génériques d'antiépileptiques .....	5
5.	Excipient à effet notoire .....	6
6.	Mise au point sur la prise en charge des abcès locaux et des adénopathies consécutifs à la vaccination BCG – Décembre 2007 .....	6
<b>V.</b>	<b>PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:.....</b>	<b>7</b>
	<b>FEUILLE D'EMARGEMENT .....</b>	<b>8</b>

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

Réunion n° 431 du 22 novembre 2007

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 (a 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.

### I. PROCES VERBAL DE LA COMMISSION DU 8 NOVEMBRE 2007

Le procès verbal de la commission n° 430 du 8 Novembre 2007 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité des membres présents

### II. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES<sup>1</sup> PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES

Les dossiers suivants, ont été présentés à commission d'AMM et approuvés à l'unanimité :

#### 1. *Anti infectieux*

CILOXAN 0,3 POUR CENT, collyre	ALCON	DMI	P.Nat
CILOXAN 0,3 POUR CENT, pommade ophtalmique			
CIPROFLOXACINE ALCON 0,3 POUR CENT, collyre			

#### 2. *Sida, Hépatite Virale*

TMC 125 (etravirine) 100 mg, comprimé	JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV	*ATUc	P.Nat
---------------------------------------	--------------------------------	-------	-------

\*ATUc = Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte.

#### 3. *Médicaments Dérivés du Sang, Immunologie et Transplantation*

ENDOBULINE 50mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable	BAXTER SAS	DMI	P.Nat
GAMMAGARD 50mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable			
OCTAGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion	OCTAPHARMA	DMI	P.Nat
SANDOGLOBULINE 1g, 3g, 6g , 12g, poudre pour solution pour perfusion	CSL BEHRING	DMI	P.Nat
TEGELINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion	LFB-BIOMEDICAMENTS	DMI	P.Nat

<sup>1</sup> Seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.  
143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

#### 4. Nutrition, Hépatologie, Gastro-entérologie

BROMURE DE PINAVERIUM SOLVAY PHARMA 100 mg, comprimé pelliculé	SOLVAY PHARMA	DMI	P.Nat
RECTOQUOTANE, crème rectale RECTOQUOTANE, suppositoires	ZAMBON	DMI	P.Nat

#### 5. Cardio thrombose

VEINAMITOL 3500 mg, solution orale en sachet-dose	NEGMA LERADS	AMM	P.Nat
---	--------------	-----	-------

#### 6. Diabétologie, Endocrinologie, Urologie et Gynécologie

MICROVAL, comprimé enrobé	WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE	DMI	P.Nat
MIRENA 52 mg (20 µg/24 heures), dispositif intra-utérin	SCHERING	DMI	P.Nat

#### 7. Prescription médicale facultative

BACTIFURYL 200 mg, gélule	RATIOPHARM	DMI	P.Nat
NICOTINE PIERRE FABRE MEDICAMENT MENTHE SANS SUCRE 2 mg, gomme à mâcher médicamenteuse	PIERRE FABRE MEDICAMENT	DMI	P.Nat
NICOTINE PIERRE FABRE MEDICAMENT SANS SUCRE 2 mg, gomme à mâcher médicamenteuse			
NICOTINE PIERRE FABRE MEDICAMENT REGLISSE MENTHE SANS SUCRE 2 mg, gomme à mâcher médicamenteuse			
NIFUROXAZIDE MERCK 200 mg, gélule	MERCK GENERIQUE	DMI	P.Nat

### 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 :**

##### *Groupe d'évaluation interne*

METFORMINE RANBAXY 100 mg/ml, solution buvable	RPG – RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES	DMI	P.Nat
--	------------------------------------	-----	-------

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

## **Dossiers présentés par le président du groupe de travail**

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

**Dossiers étudiés par le groupe de travail MEDICAMENTS GENERIQUES.**

**Dossiers étudiés par le groupe « REPRODUCTION, GROSSESSE & ALLAITEMENT »**

**Dossiers étudiés par le groupe de travail PHARMACEUTIQUE DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET DES PRODUITS ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES.**

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

### **1. Résumé du dernier Comité d'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du Médicament (EMA)**

Les principaux dossiers du CHMP d'octobre ont été présentés par les représentants français au CHMP.

Ces dossiers, en cours d'évaluation, 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.

### **2. Rapport public d'évaluation**

Le rapport public d'évaluation (RapPE) de BI-TIORFAN 175 mg, comprimé pelliculé a été approuvé à l'unanimité des membres présents.

Ce RapPE sera disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS à l'issue d'une procédure contradictoire avec le titulaire de l'AMM concernée.

### **3. Acceptabilité des antibiotiques en sirop, suspension ou solution buvable prescrits en pédiatrie**

#### *Problématique*

Les difficultés d'observance des traitements antibiotiques dues au mauvais goût de certaines spécialités sous forme « sirop » destinées aux enfants, mettent en cause l'efficacité thérapeutique de l'antibiotique et risquent d'induire des résistances bactériennes.

L'AFSSAPS a été alertée par les professionnels de santé sur la mauvaise acceptabilité d'antibiotiques génériques présentés sous forme « sirop », administrés à l'enfant lors de substitutions d'un princeps par un générique, dont le goût ou la consistance contrastait avec l'aspect organoleptique connu (et bien accepté) du médicament princeps. En outre, certains antibiotiques dits « de référence » rencontrent de par leurs caractéristiques organoleptiques, une mauvaise acceptabilité pédiatrique.

Actuellement, un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour un nouveau médicament (produit princeps) ne contient pas systématiquement une expertise pédiatrique ciblée sur la palatabilité et plus largement sur l'acceptabilité du médicament présenté sous forme orale liquide.

Les dossiers d'AMM des médicaments essentiellement similaires ou génériques répondent pour leur part aux exigences actuelles de la réglementation qui ne prévoit pas d'évaluation clinique au sein de la population d'enfants à laquelle ces médicaments sont destinés et notamment aucune étude pédiatrique d'acceptabilité n'est prévue ou exigible pour garantir que le générique sera, au plan organoleptique, aussi bien accepté que le médicament de référence.

Un consensus s'est dégagé sur la nécessité de revoir ce niveau d'exigence dans un souci de bon usage des antibiotiques. A ce titre une réflexion sera engagée au plan national en concertation avec les industriels et sera portée au niveau européen.

#### **4. Substitution des génériques d'antiépileptiques**

L'Afssaps a été alertée par certains neurologues sur l'apparition ou la fréquence accrue de crises d'épilepsie lors de la substitution de traitement antiépileptique par leur générique

Un certain nombre d'articles ont été publiés sur ce sujet (Lancet, Neurology, Seizure 1996-2000-2006-2007). Une enquête menée auprès de neurologues en France a été publiée en 2007 dans la Revue Neurologique (Dr A Biraben) et reprise dans la presse grand public. Cette enquête a été présentée par le Dr. A. Biraben lors à la séance d'avril 2007 du Comité Technique de Pharmacovigilance.

Une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte en septembre 2007, sous la responsabilité du centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes. Les résultats préliminaires de cette enquête, qui est en cours, ont été présentés aux membres de la commission d'AMM.

L'American Association of Neurology et la Ligue Française contre l'épilepsie ont fait des recommandations sur le sujet les principales étant : la non substitution chez les patients épileptiques sans l'accord du médecin traitant et du patient.

Le groupe de travail sur les médicaments génériques dans sa réunion du 4 Octobre 2007 a conclu qu'à ce jour aucun argument objectif ne permettait d'affirmer que la réduction des bornes de l'intervalle d'équivalence conduirait à une meilleure efficacité des médicaments antiépileptiques. De plus, il n'y a pas de relation clairement établie entre les concentrations plasmatiques des antiépileptiques et leur efficacité. Par ailleurs, les caractéristiques pharmacocinétiques de ces médicaments font l'objet d'une variabilité importante.

L'unité de pharmacovigilance de l'Afssaps a interrogé les autres agences de l'Union européenne sur ce sujet. Parmi les 18 pays ayant répondu, 8 ont pris des mesures concernant les médicaments génériques antiépileptiques. La Belgique et le Danemark ont ainsi décidé de réduire les bornes de l'intervalle d'équivalence. Six pays ont interdit ou encadré la substitution de médicaments antiépileptiques par des génériques. L'argumentaire justifiant ces mesures n'est pas disponible.

La commission a souhaité recueillir l'avis de deux spécialistes de l'épilepsie sur ce sujet.

Le débat a porté sur la robustesse et la pertinence des faits rapportés, sur la discussion de données pharmacodynamiques et sur la pertinence clinique de l'interprétation d'une augmentation des crises chez l'épileptique.

Concernant la robustesse des faits rapportés, il est apparu aux membres de la commission qu'il s'agit d'un signal qui a pris une dimension sociétale, compte tenu du caractère sensible de la pathologie et du fait que la presse s'en est fait l'écho.

Par ailleurs, le nombre de princeps en cause et le nombre de leurs génériques est important. Aussi, il ne sera pas aisé d'obtenir des résultats concluants sur les risques liés à l'utilisation de médicaments antiépileptiques génériques, hors enquêtes de pharmacovigilance.

De façon générale, il est ressorti du débat que l'épilepsie est une maladie qui peut être grave dont le traitement est donné pendant de longues années.

Environ deux tiers des patients sont équilibrés lorsque le traitement est correctement suivi tandis que pour le tiers restant les crises persistent en dépit du traitement (épilepsies pharmacorésistantes).

L'épilepsie est une maladie particulière pour laquelle des raisons psychologiques peuvent avoir chez certains patients un effet déséquilibrant. Le stress, la prise d'alcool, le manque de sommeil, la mauvaise observance du traitement ou l'anxiété anticipatoire sont également des facteurs connus de déstabilisation

La survenue d'une crise, même brève est aléatoire et sa menace permanente, ce qui contribue au caractère chronique et handicapant de la maladie.

La survenue d'une seule crise chez des patients contrôlés peut avoir des conséquences importantes telles que : accident, perte d'emploi, suspension du permis de conduire

De plus, des cas de réapparition et/ou d'augmentation de la fréquence des crises épileptiques lors du passage du princeps au produit générique, ont été rapportés sans que l'imputabilité puisse être confirmée dans tous les cas.

Au terme du débat, le président propose que soit procédé un vote de tendance<sup>3</sup> aux cinq questions suivantes :

---

<sup>3</sup> Le vote de tendance est un avis émis librement par la Commission

	OUI	NON	Ne sait pas
1 ) Pensez vous qu'il existe un réel problème de santé publique lié aux génériques d'antiépileptique ?	12	6	1
2 ) Si un problème existe, pensez vous qu'il est dû à la nature de la maladie ?	15	2	2
3 ) Pensez-vous qu'il est dû à la substitution ?	6	7	6
4 ) Etes vous pour la limitation de la substitution à tous les patients ?	4	15	
5 ) Etes vous pour la limitation aux seuls patients difficiles ?	14	3	2

Compte tenu de ces éléments et dans l'attente des résultats de l'enquête officielle de Pharmacovigilance, il devrait être conseillé de ne pas substituer le traitement antiépileptique chez les patients pour lesquels il a été difficile d'obtenir l'équilibre thérapeutique  
La substitution devrait donc être anticipée par le médecin et n'être envisagée qu'en accord avec le patient.

### 5. Excipient à effet notoire

Contexte

La liste des Excipients à Effet Notoire (EEN) a été remise à jour, avec une traduction officielle en français établie par la commission européenne (guideline juillet 2003)

Ce guideline européen annule et remplace la liste de 1999 élaborée par l'Afssaps.

Ce document comporte l'ensemble des fiches pour chacun des EEN identifié dans le guideline, avec des recommandations pour la mise à jour des annexes des AMM pour les produits ayant ses EENs.

Une fiche a été élaborée pour chacun de ces EEN en fonction de la voie d'administration et des doses seuils de l'EEN avec les libellés concernant l'effet notoire à inclure dans les rubriques des annexes correspondantes.

Le projet de traduction a été approuvé à l'unanimité des membres présents

### 6. Mise au point sur la prise en charge des abcès locaux et des adénopathies consécutifs à la vaccination BCG – Décembre 2007

Les messages clef de la mise au point :

Depuis la disparition effective du Monovax<sup>®</sup> en décembre 2005, le BCG SSI<sup>®</sup> intradermique est l'unique vaccin disponible pour protéger contre la tuberculose.

L'obligation de la vaccination par le BCG pour les enfants et les adolescents est suspendue depuis le 17 juillet 2007.(décret 2007-1111) La vaccination est désormais recommandée chez les enfants appartenant à des groupes à risque élevé de tuberculose dès le premier mois de vie.

L'injection intradermique chez le nouveau-né et le nourrisson est difficile et doit être bien maîtrisée. En effet, une erreur technique (injection trop profonde, surdosage) majore le risque d'effets indésirables locaux.

Une réaction locale avec induration voire une ulcération au site d'injection et/ou une adénopathie satellite de moins de 1 cm sont des réactions vaccinales attendues après une injection intradermique de BCG.

En cas d'apparition d'abcès au site d'injection ou d'adénopathie, il faut rappeler aux parents les principes de leur prise en charge qui reposent avant tout sur des mesures éducatives et hygiéniques. En effet, abcès et adénopathies guérissent sans traitement anti-infectieux ni acte chirurgical dans l'immense majorité des cas.

Cette mise au point est approuvée à l'unanimité des membres présents

L'intégralité de cette mise au point sera disponible sur le site internet de l'Afssaps.

## **V. 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.

- GENOTONORM 5 mg/1ml avec conservateur, poudre et solvant injectable en cartouche
- GENOTORM MINIQICK 0,2mg/0,25ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie (Lab. PFIZER)
- MOBIC 7,5 mg, 15 mg comprimé
- MOBIC 7,5 mg, 15 mg, gélule
- MOBIC 7,5 mg, 15 mg, suppositoire
- MOBIC 7,5 mg/ 5ml, suspension buvable
- MOBIC 15 mg/ 1,5ml, solution injectable
- MOTEC 7,5 mg, 15 mg, comprimé
- HEXAPHLOGIN 7,5 mg/ 5ml, suspension buvable
- HEXAPHLOGIN 15 mg/ 1,5ml, solution injectable (Lab . BOEHRINGER INGELHEIM)
- NEARTHRAIN 7,5 mg/ 5ml, suspension buvable
- NEARTHRAIN 15 mg/ 1,5ml, solution injectable (Lab.PLURIPHARM )
- PABAL 100 µg/ml, solution injectable (Lab.FERRING SAS)
- SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé
- SABRIL 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet (Lab. AVENTIS)
- SIMVASTATINE EG 80 mg, comprimé pelliculé (Lab.EG Labo France)
- UMATROPE 6mg/3ml, 12 mg/3ml, 24 mg/3ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose (Lab. LILLY France)
- SIMVASTATINE EG 80 mg, comprimé pelliculé Lab. EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERIC
  
- AVODART 0,5 mg, capsule molle
- DUAGENE 0,5 mg, capsule molle (Lab. GSK)
  
- SPECIALITES GLIMEPIRIDE ANDISSA
- SPECIALITES GLIMEPIRIDE SANWIN
- SPECIALITES GLIMEPIRIDE WINTHROP (Lab. SANOFI AVENTIS)
- METFORMINE MERCK 1000 mg, comprimé pelliculé (Lab. Merck Génériques) (RQ)
- METFORMINE QUALIMED 1000 mg, comprimé pelliculé (Lab. Qualimed)
- METFORMINE ZYDUS 500 mg, comprimé pelliculé (RQ)
- METFORMINE ZYDUS 850 mg, comprimé pelliculé (Lab. ZYDUS FRANCE)
- ANTIBIOTREX, gel(Lab. STIEFEL)
- BREVOXYL 4%, crème (Lab. STIEFEL)
- ZORAC 0.05 %, 0.1 %, gel(Lab. PIERRE FABRE DERMATOLOGIE)
- SPECIALITE EPREX (JANSSEN CILAG SA)
- SPECIALITE GRANOCYTE (CHUGAI SANOFI AVENTIS)
- SPECIALITE NEUPOGEN (AMGEN EUROPE BV)
- ORTHOCLONE OKT3 1 mg/ml, solution injectable (JANSSEN CILAG SA)
- MENJUGATE, poudre et solvant pour suspension injectable. Vaccin meningococcique du groupe C oligosidique conjugué (adsorbé) (NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS SRL)
- MENJUGATEKIT, poudre et solvant pour suspension injectable. Vaccin meningococcique du groupe C oligosidique conjugué (adsorbé)
- PRIORIX TETRA, poudre et solvant pour solution injectable (LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE)
- PRIORIXTETRA, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
- STAMARIL, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie( LABORATOIRE SANOFI PASTEUR)

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

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

Réunion n° 431 du 22 novembre 2007

### FEUILLE D'EMARGEMENT

#### **PRESIDENT**

VITTECOQ Daniel

#### **VICE-PRESIDENTS**

BERGMANN Jean-François

GAYOT Anne

#### **MEMBRES**

##### **Titulaires**

ARMENGAUD Didier  
BARRE Jérôme  
BELEGAUD Jacques  
BIGARD Marc-André  
BONGRAND Marie-Claude  
COHEN Robert  
DIQUET Bertrand  
GAYOT Anne  
JACQUOT Christian  
LE HEUZEY Jean-Yves  
MAINCENT Philippe  
PRUGNAUD Jean-Louis  
REVEILLAUD Olivier

##### **Suppléants**

CASALINO Enrique  
De KORWIN Jean Dominique  
LEGRAIN Sylvie  
MONSUEZ Jean-Jacques  
ROUVEIX Bernard  
TALBOT Jean-Noel  
TEBOUL Jean-Louis  
TREMBLAY Dominique

#### **REPRESENTANTS DES ACADEMIES**

##### **Titulaires**

CLAUDE Jean-Roger

##### **Suppléants**

TILLEMENT Jean-Paul  
GUILLEMAIN Joël

#### **DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT**

Philippe LECHAT

#### **HAS**

Mme DOYON

#### **INVITES**

##### **Experts**

ALBERTI Corinne  
BAULAC Michel  
MASNOU Pascal

##### **Leem**

Chrystel JOUAN-FLAHAUT  
Anne CARPENTIER