

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS¹

Réunion n° 408 du 5 octobre 2006

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

Le Directeur de l'Évaluation des Médicaments et produits biologiques confirme qu'au terme de 3 ans d'activité, la Commission tient aujourd'hui la dernière réunion de son mandat, avant son renouvellement. Il remercie le président de la commission pour sa présidence et du travail qu'il a accompli avec les membres de cette commission, et ajoute que contrairement aux mandats des deux commissions précédentes, qui était dans une certaine continuité du passé, cette commission a dû beaucoup s'adapter pour faire face aux différentes évolutions dans le domaine de l'évaluation notamment avec l'évolution du système européen. Il souligne que la commission a su continuer à apporter un travail d'immense qualité.

Par ailleurs, il remercie les membres pour ces trois ans de travail, au cours desquels des progrès marquants ont été effectués notamment dans le domaine de la transparence.

Le Directeur de l'Évaluation des médicaments et produits biologiques informe ensuite les membres de la commission de l'avancée de la sélection des nouveaux membres pour la nouvelle commission en vue d'une proposition pour nomination par le Ministre. Il précise que les membres qui auront été nommés seront informés par courrier immédiatement afin qu'ils puissent s'organiser pour participer à la séance du 19 octobre qui sera probablement maintenue, et sera la première séance de la nouvelle commission.

Avant de passer aux présentations des dossiers, le président de la commission d'AMM remercie le président du groupe de travail sur les médicaments anti-infectieux pour le travail qu'il a accompli toutes ces années car celui-ci ne renouvelle pas son mandat.

I) RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 407 DU 23 SEPTEMBRE 2006

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 407 du 23 septembre 2006 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

II) PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS² PREALABLEMENT EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL

II-1) ANTI-INFECTIEUX

Les documents suivants, étudiés par le groupe de travail sur les médicaments anti-infectieux, ont été présentés par le président du groupe de travail :

- Actualisation des recommandations thérapeutiques antibiotiques dans le cadre du rapport du Comité Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche
- Prophylaxie des infections invasives à meningocoque

Par ailleurs, le groupe de travail a examiné 3 dossiers en procédure européenne centralisée.

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.

II-2) CARDIOLOGIE

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

PRAVASTATINE ARROW 20 mg, comprimé sécable 40mg, comprimé	ARROW	Modification d'AMM	Nationale
PRAVASTATINE BOUCHARA RECORDATI 10 mg/ 20 mg/ 40 mg, comprimé	BOUCHARA RECORDATI	Modification d'AMM	Nationale
FORTZAAR 100 mg/12,5 mg, comprimé	MERCK SHARP & DOHME CHIBRET	Demande d'AMM	Nationale

II-3) DIABETO-ENDOCRINO-UROLOGIE-GYNECOLOGIE

Le président du groupe de travail a présenté un dossier examiné par le groupe de travail sur les médicaments de DIABETO-ENDOCRINO-UROLOGIE-GYNECOLOGIE concernant un produit en procédure européenne d'arbitrage.

II-4) IMMUNO-TRANSPLANTATION

Le dossier suivant, étudié par le groupe de travail sur les médicaments d'IMMUNO-TRANSPLANTATION a été présenté par le responsable de la classe thérapeutique du produit et approuvé à l'unanimité :

NEORAL 10 mg/ 25 mg / 50 mg/ 100 mg capsule molle NEORAL 100mg / ml, solution buvable SANDIMMUN 25mg/ 50 mg/ 100 mg, capsule molle SANDIMMUN 100 mg/ml, solution buvable en flacon SANDIMMUN 50 mg/ml, solution injectable pour perfusion IV	NOVARTIS PHARMA SAS	Modification d'AMM	Nationale
--	------------------------	--------------------	-----------

II-5) ONCOLOGIE-HEMATOLOGIE

Les dossiers suivants, étudiés par le groupe de travail sur les médicaments d'ONCOLOGIE-HEMATOLOGIE ont été présentés par le président du groupe de travail et approuvés à l'unanimité :

CAMPTO 40 mg/2 ml 100 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion (IV)	PFIZER	Modification d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
DETICENE 100, poudre et solvant pour solution pour perfusion	SANOFI AVENTIS	Modification d'4AMM	Nationale
OXALIPLATINE MAYNE, 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion	MAYNE	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle

II-6) GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUES OU TRANSVERSAUX

Les dossiers examinés par :

- le groupe de travail pharmaceutique
- le groupe de travail générique

ont été présentés par le président du groupe et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification

Les dossiers examinés par :

- le groupe de travail préclinique
- le groupe de travail interaction-médicamenteuses

ont été présentés par le responsable en charge de cette activité 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.

MYSOLINE 250 mg, comprimé sécable	ACORUS THERAPEUTICS LTD	Modification AMM	Nationale
PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable ; 2,5 mg, comprimé sécable PARLODEL 5 mg, 10 mg, gélule	NOVARTIS PHARMA	Modification d'AMM	Nationale
PRAZINIL 50 mg, comprimé pelliculé	PIERRE FABRE MEDICAMENT	Modification d'AMM	Nationale
TRAMADOL SANOFI-AVENTIS FRANCE LP 100 mg / 200 mg / 300 mg, comprimé à libération prolongée (PRISE QUOTIDIENNE)	SANOFI- AVENTIS	Modification d'AMM	Nationale
ACETYLCYSTEINE SANDOZ 200 mg, granulés pour solution buvable en sachet- dose	SANDOZ	Modification d'AMM	Nationale
CHLORHYDRATE D'OXYBUTYNINE PHARMAFARM 5 mg, comprimé OXYBUTYNINE BMS 5 mg, comprimé DRIPTANE 5 mg, comprimé sécable OXYBUTYNINE BIOGARAN 5 mg, comprimé sécable OXYBUTYNINE EG 5 mg, comprimé sécable OXYBUTYNINE GGAM 5 mg, comprimé sécable OXYBUTYNINE GNR 5 mg, comprimé sécable OXYBUTYNINE MILGEN 5 mg, comprimé sécable OXYBUTYNINE RATIOPHARM 5 mg, comprimé sécable OXYBUTYNINE RPG 5 mg, comprimé sécable OXYBUTYNINE ZYDUS 5 mg, comprimé sécable ZATUR 5 mg, comprimé sécable	PHARMAFARM UPSA GENERIQUES FOURNIER SA BIOGARAN EG LABO GGAM SANDOZ CLL PHARMA RATIOPHARM RPG ZYDUS CCD	Modification d'AMM	Nationale
SENOKOT, granulés ; comprimés pelliculés	VIATRIS PHARMACEUTIC ALS	Modification AMM	Nationale
X-PREP, poudre	VIATRIS PHARMACEUTI CAL	Modification AMM	Nationale
CHLORURE DE SODIUM PROAMP 0,9%, solution injectable CHLORURE DE SODIUM PROAMP 0,0585 g/ml, solution à diluer pour perfusion CHLORURE DE SODIUM PROAMP 0,10 g/ml, solution à diluer pour perfusion CHLORURE DE SODIUM PROAMP 0,1166 g/ml, solution à diluer pour perfusion (CHLORURE DE SODIUM PROAMP 0,20 g/ml, solution à diluer pour perfusion	AGUETTANT	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES MACOSOL, solvant pour préparation parentérale	MACOPHARMA	Demande d'AMM	Nationale
EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES PROAMP, solvant pour préparation parentérale	AGUETTANT	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle

GABITRIL 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg, comprimé pelliculé sécable	CEPHALON	Modification AMM	Reconnaissance Mutuelle
NICOTINE ZYMA 7 mg/24h, 14 mg/24h 21 mg/24h dispositif transdermique	NOVARTIS SANTE FAMILIALE SAS	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
UVADEX 20 µg/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine	THERAKOS	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle

III) POINT D'INFORMATION : LETTRE AUX PRESCRIPTEURS ET AUX PHARMACIENS SUR L'UTILISATION DE LA 3.4 DIAMINOPYRIDINE

Un point d'information concernant l'utilisation de la 3.4 diaminopyrine diffusé dans le cadre d'une lettre aux prescripteurs et pharmaciens a été effectué par le responsable en charge du dossier, à l'unité d'Autorisation Temporaire d'Utilisation.

Cette lettre aux prescripteurs a été diffusée auprès des membres de la Commission d'AMM, accompagnée des dossiers d'évaluation de DAPSEL 10 mg, comprimé sécable, étudié par le groupe de travail neurologie, psychiatrie et antalgie n° 68 du 06 Juillet 2006 et n° 67 du 08 juin 2006 .

Le responsable en charge du dossier rappelle qu'après évaluation par les experts neurologues, l'AFSSAPS ne peut recommander en l'état des connaissances actuelles, l'utilisation de la 3.4 DAP en préparation magistrale ou hospitalière dans la situation « fatigabilité associée à la sclérose en plaques » (situation pour laquelle il n'existe ni preuve, ni présomption d'efficacité de la 3.4 DAP), mais qu'il ne s'agit pas d'une interdiction compte tenu de la situation réglementaire de ce principe actif.

La commission d'AMM n'a pas émis d'objection à la diffusion de cette lettre.

IV) INTERVENTION DU DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS.

Cette réunion du 05 octobre 2006 étant la dernière du mandat de la commission d'AMM actuelle, le Directeur général de l'AFSSAPS a souhaité conclure les travaux de la commission par une allocution retranscrite ci-dessous. Avant l'intervention du Directeur général, le président de la commission d'AMM prend la parole pour faire le bilan de cette dernière mandature. Il remercie le Directeur Général de sa confiance et l'ensemble des membres dont il a apprécié l'assiduité en dépit d'un rythme soutenu d'une séance tous les 15 jours, le quorum étant toujours atteint. Les débats ont été approfondis, sans tabous ni entrave de quelque sorte que ce soit. Ils ont été menés dans une ambiance amicale et sereine, dans le souci de trouver les points de convergence. La commission a perçu de la direction la volonté de relayer ces débats dans le public et elle s'en félicite. Le nombre de dossiers analysés a été important. Le président rappelle que lors de son précédent renouvellement, la commission était renouvelée à hauteur d'un tiers de ses membres. Malgré ce profond renouvellement, la commission a parfaitement fonctionné pendant les 3 ans de son mandat

Le président de la commission d'AMM souligne des points de travail pour l'avenir : la nécessaire amélioration des conditions de travail ou mieux : « comment aider l'expert dans sa mission.

Le président de la commission d'AMM, en dépit de ce bilan très positif, a souhaité souligner quelques difficultés qu'il convient de ne pas ignorer, pour qu'elles soient l'objet d'amélioration et/ou de réflexion pour la future commission. Il a notamment souligné la difficulté d'articulation des différents phases de l'évaluation d'un médicament lorsque celui-ci est soumis à une procédure européenne, selon des calendriers très serrés et parfois peu compatibles avec les séances des groupes de travail et de la commission d'AMM, réduisant les possibilités de contribuer à l'évaluation européenne de certains dossiers. Il souhaite aussi que soient accentués les efforts pour la meilleure définition d'un rapport bénéfice/risque, et que celle-ci soit utilisée de façon plus homogène entre l'ensemble des intervenants de l'évaluation tant au plan national qu'euro-péen. Il souligne également les difficultés que peuvent rencontrer les experts de l'Agence, dans l'organisation matérielle de leur travail d'évaluation (organisation des réunions et des déplacements, transmission des documents et retour d'information).

Le président de la commission d'AMM rappelle que les missions de la commission ont évolué et devraient être clairement redéfinies au regard d'un monde qui a changé. Il rappelle ainsi qu'au delà des avis donnés sur les dossiers d'AMM soumis à la commission et ses groupes de travail, la commission a contribué à la préparation et communication de nombreux autres documents, tous destinés à améliorer la connaissance des professionnels de santé et du public, sur le médicament, son bon usage, ses bénéfices et ses risques. Pour mémoire, il cite les recommandations de bonne pratique, les recommandations pour l'usage hors AMM à l'heure de la T2A, les conditions de prescriptions et délivrance, les mises au point, les rapports public d'évaluation.

Il souligne aussi les autres changements qui sont intervenus dans le domaine de la santé, et notamment la mise en place de la HAS et l'INCA. Il souligne que les liens avec les autres agences sanitaires devraient

prendre en compte d'avantage des réalités de terrain. Enfin, il insiste sur le nécessaire travail qui a été réalisé par l'Afssaps au regard des conflits d'intérêt. Même si ce travail est difficile, et peut parfois apparaître aux yeux des experts qui contribuent aux travaux de l'Afssaps de façon quasi-bénévoles, comme traduisant une sorte de défiance de l'institution, le Président de la commission estime que c'est une nécessité absolue pour que les avis rendus par cette commission soient le plus indépendant possible de tout conflit d'intérêt potentiel.

Enfin, pour clore ce bilan, le Président rappelle quelques points marquants, tant au plan du travail, de l'énergie, et de l'émotion qu'ils ont suscités tout au long de cette mandature

Il cite notamment :

- le dossier du VIOXX car l'opinion publique a été largement marquée par son retrait brutal
- la gestion de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour les COX2 par le système européen qui a dû prendre en compte dans son approche communautaire toutes les sensibilités.
- Le retrait des immunostimulants, des spécialités d'usage local, administrées par voies nasale et oro-pharyngée et contenant des antibactériens non utilisés par voie général
- Les difficultés et les avantages liés aux demandes d'accès précoces à un médicament, en amont de l'AMM, et l'articulation entre ATU et AMM qui soulève parfois des débats difficiles mais importants.

Monsieur MARIMBERT remercie les membres de la Commission pour le travail qu'ils ont accompli pendant toute la durée de leur mandat. Il cite quelques dossiers qui ont fortement mobilisé la commission depuis fin 2003 (conditions de prescription et de délivrance des médicaments liée à la réforme de la rétrocession, réévaluation de certaines classes de médicaments telle que l'antibiothérapie par voie locale...

Il évoque également la contribution de la Commission d'AMM pour les chantiers de Santé Publique Au delà des dossiers d'enregistrement plus ou moins difficiles, M. MARIMBERT insiste sur les progrès réalisés en termes de transparence puisque la commission d'AMM française est à ce jour la seule à publier sur internet des comptes-rendus. M. MARIMBERT confirme d'ailleurs que des progrès restent à réaliser sur ce point et que l'Afssaps entend bien poursuivre ses efforts dans la même voie.

M. MARIMBERT insiste sur l'importance qu'il attache aux Rapports publics d'Evaluation car c'est une façon non seulement de fournir aux utilisateurs extérieurs des repères sur les éléments essentiels de l'évaluation mais aussi de valoriser l'immense travail d'expertise fait par les groupes de travail et la Commission d'AMM. Enfin, pour conclure, il remercie chaleureusement chacun pour son investissement mais souligne particulièrement celui de Monsieur VITTECOQ en tant que Président.

**Composition de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments :
Réunion n° 408 du 5 Octobre 2006**

PRESENTS

PRESIDENT

Daniel VITTECOQ

VICE-PRESIDENTS

Philippe MAINCENT

MEMBRES

Titulaires

Serge BAKCHINE
Jérôme BARRE
Marc-André BIGARD
Marie-Claude BONGRAND
Michel DETILLEUX
Daniel MARZIN
Jean-Louis PRUGNAUD
Olivier REVEILLAUD
Benoît SCHLEMMER
Dominique TREMBLAY
Bertrand DIQUET
Christian JACQUOT
Michel ROSENHEIM
Jean-Pierre REYNIER
Jean OUSTRIN
Claude THERY
Christian RICHE

Suppléants

Didier ARMENGAUD
Jacques BELEGAUD
Nathalie BRION
Jean DOUCET
Annie FOURRIER
Michel LIEVRE
Jean-Noël TALBOT
Jean-Louis. TEBOUL
Bernard ROUVEIX
Jean-Michel WARNET

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

Jean Paul GIROUD

DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

Jean MARIMBERT
Jean-Hughes TROUVIN

INVITEES : LEEM

Chrystel JOUAN-FLAHAULT
Anne CARPENTIER