

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n° 426 du 6 septembre 2007

SOMMAIRE

I. PROCES VERBAL DE LA COMMISSION 425	2
II. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES	2
1. Anti infectieux	2
2. Nutrition Hépato-gastroentérologie	3
3. Pneumologie, ORL et Ophtalmologie	3
4. Prescription médicale facultative	3
III. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX	4
IV. POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI	4
1. AGREAL, gélules (Lab. Sanofi-Aventis France)	4
2. Fiche de synthèse : ZELITREX 500 mg, comprimé enrobé	5
3. Rapport Publics d'évaluation	6
4. Point d'information : SILOMAT (clobutinol)	6
V. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES	6
Référentiels hors-AMM concernant les antifongiques	6
Référentiels de bon usage hors GHS* concernant l'AVASTIN	6
Référentiels de bon usage hors-GHS* concernant les anti-TNFs en dermatologie	6
Référentiels de bon usage hors-GHS* concernant les érythropoïétines	6
VI. PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:	7
VII. PROCEDURE DECENTRALISEE	7
FEUILLE D'EMARGEMENT	8

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n° 426 du 6 septembre 2007

Abréviations utilisées dans les tableaux :	
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	

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 425

Le procès verbal de la commission n°425 du 12 juillet 2007 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

II. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES

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

1. Anti infectieux

Modification des souches vaccinales des vaccins grippaux suivant pour la campagne 2007 2008 :

- AGRIPPAL, suspension injectable en seringue préremplie vaccin grippal inactivé à antigènes de surface (Lab. Novartis Vaccins)
- FLUARIX, suspension injectable en seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté (Lab. LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE)
- GRIPGUARD, suspension injectable en seringue pré-remplie, vaccin grippal inactivé à antigène de surface (Lab. Novartis Vaccines)
- ADDIGRIP, suspension injectable en seringue pré-remplie, vaccin grippal inactivé à antigène de surface (Lab. Sanofi Pasteur MSD)
- INFLUVAC, suspension injectable en seringue préremplie vaccin grippal à antigènes de surface (Lab. SOLVAY PHARMA)
- BATREVAC, suspension injectable en seringue préremplie vaccin grippal à antigènes de surface (Lab. SOLVAY PHARMA)
- MUTAGRIP, suspension injectable seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté (Lab. SANOFI PASTEUR)
- VAXIGRIP, suspension injectable seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté (Lab. SANOFI PASTEUR)
- VAXIGRIP ENFANTS, suspension injectable seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté (Lab. SANOFI PASTEUR)
- VAXIGRIP, suspension injectable vaccin grippal inactivé à virion fragmenté (Lab. SANOFI PASTEUR)
- VAXIGRIP, suspension injectable en ampoule vaccin grippal inactivé à virion fragmenté (Lab. SANOFI PASTEUR)
- TETAGRIP, suspension injectable en seringue préremplie vaccin tétanique et grippal inactivé à virion fragmenté (Lab. SANOFI PASTEUR)
- IMMUGRIP, suspension injectable vaccin grippal inactivé à virion fragmenté (Lab. Pierre Fabre Médicament)
- PREVIGRIP, suspension injectable en seringue préremplie vaccin grippal inactivé à antigènes de surface (Lab. Novartis Vaccines)

<u>VANCOMYCINE Sandoz 125 mg</u> , poudre pour solution pour perfusion	SANDOZ	DMI	Proc.Nat
<u>VANCOMYCINE Sandoz 250 mg</u> , poudre pour solution pour perfusion			
<u>VANCOMYCINE Sandoz 500 mg</u> , poudre pour solution pour perfusion			
<u>VANCOMYCINE Sandoz 1g</u> , poudre pour solution pour perfusion			

<u>FLUARIX</u> , suspension injectable en seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	GSK	DMI	PC
---	-----	-----	----

<u>ALTARGO 1%, pommade</u>	GSK	AMM	PC
-----------------------------------	-----	-----	----

2. Nutrition Hépto-gastroentérologie

<u>BI-TIORFAN 175 mg</u> , comprimé pelliculé	BIOPROJET PHARMA	AMM	Proc.Nat
--	------------------	-----	----------

<u>DOMPERIDONE PIERRE FABRE 10 mg</u> , comprimé orodispersible	PIERRE FABRE	DMI	Proc.Nat
--	--------------	-----	----------

3. Pneumologie, ORL et Ophtalmologie

<u>SPIRVAT RESPIMAT 2.5 µg/dose</u> , solution pour inhalation	BOEHRINGER INGELHEIM	AMM	PDC
---	----------------------	-----	-----

4. Prescription médicale facultative

<u>DEXTROCIDINE ADULTES 0.3 POUR CENT, SIROP</u>	THERABEL LUCIEN PHARMA	DMI	Proc.Nat
---	------------------------	-----	----------

<u>OZOTHINE ADULTE 60 MG</u> , suppositoire	ZAMBON FRANCE SA	DMI	Proc.Nat
<u>OZOTHINE NOURRISSON 10 mg</u> , suppositoire			

<u>RHINOFEBRAL</u> , GELULE	MCNEIL JOHNSON & JOHNSON	DMI	Proc.Nat
------------------------------------	--------------------------	-----	----------

<u>VEGEBOM Du Dr MIOT</u> , POMMADE	VEGEBOM	DMI	Proc.Nat
--	---------	-----	----------

III. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS¹ EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX

Dossiers présentés par le Président de la Commission :

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

<u>MEPROBAMATE MERCK 400 mg</u> , comprimé sécable	MERCK GENERIQUES	DMI	Proc Nat
<u>MEPROBAMATE RICHARD 200 mg</u> , comprimé	RICHARD	DMI	Proc Nat
<u>MEPROBAMATE RICHARD 400 mg</u> , comprimé sécable	RICHARD	DMI	Proc Nat
<u>MEPRONIZINE</u> , comprimé enrobé sécable	SANOFI AVENTIS FRANCE	DMI	Proc Nat
<u>KAOLOGEAIS</u> , granulés	CHIESI SA	DMI	Proc Nat
<u>NORGAGIL</u> , granulés en sachet-dose	NORGINE PHARMA	DMI	Proc Nat
<u>SEDOCARENA</u> , comprimé pelliculé	SYNTHELABO GROUPE	DMI	Proc Nat
<u>PRECYCLAN</u> , comprimé	LISA PHARM	DMI	Proc Nat

Dossiers étudiés par le Groupe de Travail PHARMACEUTIQUE

Dossiers étudiés par le Groupe de Travail MODIFICATION PHARMACEUTIQUE

Dossiers étudiés par le Groupe de Travail MEDICAMENTS GENERIQUES

Dossiers étudiés par le Groupe de Travail PHARMACEUTIQUE DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET DES PRODUITS ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES

Dossiers étudiés par le Groupe de Travail VARIATIONS PHARMACEUTIQUES DE MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

Dossiers étudiés par le Groupe de Travail HOMEOPATHIQUE

Dossiers étudiés par le Groupe PRECLINIQUE

Dossiers étudiés par le Groupe de Travail « INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES »

IV. POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI

1. AGREAL, gélules (Lab. Sanofi-Aventis France)

Agréal® (véralipride) est un médicament neuroleptique indiqué dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause, lorsqu'elles sont invalidantes et altèrent la qualité de vie.

En France, il bénéficiait d'une AMM depuis décembre 1979. Il était commercialisé dans 5 autres pays européens (Belgique, Espagne, Italie, Luxembourg et Portugal).

La commission d'AMM est informée de la fin de la procédure d'arbitrage européen selon l'article 31 de la directive 2001/83 modifiée concernant ce médicament.

Les conclusions du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du Médicament (EMA) dans le cadre de l'arbitrage indiquent un rapport bénéfice/risque négatif du véralipride dans les conditions normales d'emploi. La Commission Européenne notifiera fin septembre une décision contraignant les états membres à retirer l'AMM de cette spécialité.

La Commission d'AMM avait défendu un meilleur encadrement de sa prescription plus que le retrait. Elle prend note de la conclusion de la procédure européenne cette décision et émet un avis favorable à l'unanimité au retrait de l'AMM en France.

Elle souhaite par ailleurs qu'une analyse soit faite des reports de prescription.

¹ Seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

2. Fiche de synthèse : ZELITREX 500 mg, comprimé enrobé

Evaluation de la demande d'extension d'indication de l'autorisation de mise sur le marché de ZELITREX 500 mg, comprimé enrobé (valaciclovir)

L'Autorisation de Mise sur le Marché de Zelitrex a été octroyée le 8 février 1995 en procédure nationale. Le 16 février 2005, les Laboratoires GSK ont déposé une demande d'extension d'indication chez le sujet immunodéprimé dans le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus Herpes simplex et des récurrences ultérieures éventuelles.

A ce jour, l'AMM comprend les indications thérapeutiques suivantes :

- Prévention des douleurs associées au zona (réduction de leur durée et de leur fréquence), chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans.
- Prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet adulte immunocompétent.
- Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles chez le sujet immunocompétent.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an chez le sujet immunocompétent.
- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an chez le sujet immunocompétent.
- Prévention des récurrences d'infections oculaires à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunocompétent :
 - . Kératites épithéliales après 3 récurrences par an ou en cas de facteur déclenchant connu,
 - . Kératites stromales et kérato-uvéïtes après 2 récurrences par an.
 - . En cas de chirurgie de l'œil.
- Traitement des kératites et kérato-uvéïtes à virus *Herpes simplex* à l'exclusion des atteintes sévères chez le sujet immunocompétent.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections orales herpétiques chimio ou radio-induites (mucites) chez le sujet immunodéprimé.
- Prévention des infections et des maladies à cytomégalovirus (CMV), après greffe d'organe, tout particulièrement après transplantation rénale, à l'exclusion des transplantations pulmonaires.

α 1^{ère} phase de l'évaluation

Cette demande a été évaluée par le Groupe de Travail Anti-infectieux N°189 du 4 juillet 2005.

Un avis défavorable avait été proposé à cette extension d'indication en raison du choix du comparateur, l'aciclovir par voie orale qui ne dispose pas de cette indication ; seul l'aciclovir par voie IV a cette indication.. Il avait donc été demandé au laboratoire de clarifier les modalités de traitement des infections génitales chez le sujet immunodéprimé.

A l'instar du groupe de travail anti-infectieux, la Commission d'AMM N°387 du 22/09/2005 a rendu à l'unanimité un avis défavorable à cette demande d'extension d'indication. Cet avis défavorable a été notifié le 15 mai 2006.

α 2^{ème} phase de l'évaluation

La réponse apportée par le laboratoire, suite à la demande de clarification des modalités de traitement des infections génitales chez le sujet immunodéprimé, a été examinée par le Groupe de Travail Anti-infectieux du 13 novembre 2006.

Cette réponse ne comportait pas de nouvelles données cliniques mais des références bibliographiques dont les recommandations issues du rapport du Pr Delfraissy et celles du CDC d'Atlanta qui sous-tendent le traitement par voie orale des infections génitales chez le sujet immunodéprimé.

Le Groupe de Travail a accueilli favorablement cette réponse, et a rendu des conclusions favorables à l'unanimité à l'extension d'indication de l'AMM du valaciclovir, 500 mg comprimé enrobé chez le sujet immunodéprimé dans le traitement des infections génitales à virus *Herpes simplex* et de ces récurrences.

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité dans la population pédiatrique, cette indication a été restreinte à la population adulte (≥ 18 ans), selon le libellé suivant :

"Chez le sujet immunodéprimé

Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles.

Chez le sujet immunodéprimé, le traitement par voie orale est possible lorsque la gravité du tableau clinique et l'importance de l'immunodéficience ne justifient pas un recours à l'aciclovir par voie injectable.

Pour une meilleure efficacité, le traitement sera débuté le plus précocement possible.

Une surveillance rigoureuse de l'évolution des lésions est recommandée : le patient sera revu dans les 48 heures et de préférence dans un service spécialisé."

La Commission d'AMM N°414 du 18/01/2007 a approuvé à l'unanimité l'extension d'indication dans les mêmes termes.

Conclusion

Au vu des ces éléments un avis favorable à l'extension d'indication dans le traitement des infections génitales à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé a été émis par la Commission d'AMM n°414 le 18/01/2007. La décision a été notifiée au demandeur le 06 février 2007.

Cependant, afin d'harmoniser le RCP de la spécialité valaciclovir 1000 mg avec celui de la spécialité valaciclovir 500 mg au plan des indications et de la posologie, il a été demandé au titulaire de l'AMM de fournir des données complémentaires sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de la spécialité valaciclovir 1000 mg chez le sujet immunodéprimé dans le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles.

3. Rapport Publics d'évaluation

Les deux rapports publics d'évaluation (RapPE) cités ci-dessous, seront disponibles sur le site Internet de l'Afssaps à l'issue d'une procédure contradictoire avec les titulaires des AMM concernées.

- **MIFEGYNE 200 mg**, comprimé (mifépristone)
- **ZELITREX 500 mg**, comprimé enrobé

4. Point d'information : SILOMAT (clobutinol)

SILOMAT est un médicament antitussif, indiqué dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes et disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France depuis 1964. En France, SILOMAT est disponible sur prescription médicale, en sirop, comprimé enrobé, solution buvable en gouttes et solution injectable

Les Laboratoires Boehringer Ingelheim, titulaires des autorisations de mise sur le marché, ont décidé de retirer du marché leurs spécialités Silomat® au niveau mondial.

Cette décision fait suite aux résultats de plusieurs études expérimentales et d'une étude clinique menée chez des volontaires sains montrant un risque d'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme suite à l'administration de doses supérieures ou égales à la dose maximale recommandée en France. Cette anomalie peut être à l'origine de troubles du rythme cardiaque graves tels que des torsades de pointes.

Toutefois, les données de pharmacovigilance internationale et française en particulier n'ont pas mis en exergue un risque réel. Ce retrait à partir de données expérimentales récentes concernant un médicament ancien procède donc plutôt d'une attitude de précaution.

Une lettre au prescripteur et un communiqué de presse sont disponibles sur le site internet de l'Afssaps.

V. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES

La Commission n'a pas émis d'objection à l'unanimité au protocole thérapeutique temporaire (PTT) dans les situations suivantes :

Référentiels hors-AMM concernant les antifongiques
Référentiels de bon usage hors GHS* concernant l'AVASTIN
Référentiels de bon usage hors-GHS* concernant les anti-TNFs en dermatologie
Référentiels de bon usage hors-GHS* concernant les érythropoïétines

*GHS= groupe homogène de séjour

Ces protocoles thérapeutiques temporaires seront diffusés sur le site Internet de l'Afssaps dans la rubrique Tarification à l'activité.

VI. 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.

- **APO-GO 10mg/ml**, solution injectable (Lab. FORUM PRODUCTS Ltd)
- **CEFADROXIL MERCK 500 mg**, gélule (Lab. MERCK GENERIQUES)
- **DAIVOBET 50µg/0.5mg/g**, pommade (Lab. LEO PHARMA)
- **ELOSALIC**, pommade/Momesalic (LAB. SCHERING-PLOUGH)
- **FERRISAT 50 mg/ml**, solution injectable et pour perfusion (Lab. Pharmacosmos A/S)
- **LENOXe 100% (V/V) 1000 l**, gaz médicinal (Lab. AIR LIQUIDE MEDICAL)
- **MAXALT 5 mg**, comprimé
- **MAXALT 10 mg**, comprimé
- **MAXALT 5 mg**, lyophilisat oral
- **MAXALT 10 mg**, lyophilisat oral
- **MIGROF 10mg**, lyophilisat oral
- **MIGROF 5mg**, lyophilisat oral
- **MIGROF 10mg** comprimé
- **MIGROF 5mg** comprimé (Lab. MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET)
- **NEUPOGEN 30 (300 µg/ml)**, solution injectable en flacon.
- **NEUPOGEN 48 (300 µg/ml)**, solution injectable en flacon
- **NEUPOGEN 30 (300 µg/ml)**, solution injectable en seringue pré-remplie
- **NEUPOGEN 48 (300 µg/ml)**, solution injectable en seringue pré-remplie
- **NEUPOGEN 30 (600 µg/ml)**, solution injectable en seringue pré-remplie.
- **NEUPOGEN 48 (600 µg/ml)**, solution injectable en seringue pré-remplie. (Lab. AMGEN)
- **OXIS TURBUHALER 6 µg par dose**, poudre pour inhalation
- **OXIS TURBUHALER 12 µG par dose**, poudre pour inhalation (LAB. ASTRAZENECA)
- **REMINYL 4mg**, comprimé
- **REMINYL 8mg**, comprimé
- **REMINYL 12mg**, comprimé
- **REMINYL 4mg/ml**, solution buvable
- **REMINYL 8 mg**, gélule à libération prolongée
- **REMINYL 16 mg**, gélule à libération prolongée
- **REMINYL 24mg**, gélule à libération prolongée (Lab. JANSSEN CILAG)
- **SIMVASTATINE 5 mg**, comprimé pelliculé
- **SIMVASTATINE 10 mg**, comprimé pelliculé
- **SIMVASTATINE 20 mg**, comprimé pelliculé
- **SIMVASTATINE 40 mg**, comprimé pelliculé
- **SIMVASTATINE 80 mg**, comprimé pelliculé (Lab TEVA CLASSICS)
- **TAMSULOSINE TEVA LP 0,4 mg**, gélule à libération prolongée (Lab. TEVA CLASSICS)
- **TAMSULOSINE KIRON PHARMACEUTICA LP 0,4 mg**, gélule à libération prolongée (Lab. KIRON PHARMACEUTICA)
- **ULTIVA 1mg**, poudre pour solution injectable ou perfusion (IV)
- **ULTIVA 2mg**, poudre pour solution injectable ou perfusion (IV)
- **ULTIVA 5mg**, poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) (Lab. GLAXOSMITHKLINE)

Les dossiers ont été approuvés par les membres de la Commission sans modification à l'unanimité.

VII. PROCEDURE DECENTRALISEE

Demandes d'AMM ou de modifications d'AMM étudiées par la commission et concernant des médicaments en procédure décentralisée.

- **BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 2.5 mg/6.25 mg**, comprimé pelliculé
- **BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 5 mg/6.25 mg**, comprimé pelliculé
- **BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 10 mg/6.25 mg**, comprimé pelliculé (Lab. TEVA CLASSICS)
- **SPIRIVAT RESPIMAT 2.5 µg/dose**, solution pour inhalation Lab. BOEHRINGER INGELHEIM

Les dossiers ont été approuvés par les membres de la Commission sans modification à l'unanimité.

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n° 426 du 6 septembre 2007

FEUILLE D'EMARGEMENT

PRESIDENT

Daniel VITTECOQ

VICE-PRESIDENTS

Jean-François BERGMANN

Anne GAYOT

MEMBRES

Titulaires

Serge BAKCHINE
Jérôme BARRE
Alain BAUMELOU
Marc-André BIGARD
Marie-Claude BONGRAND
Robert COHEN
Michel DETILLEUX
Bertrand DIQUET
Jean DOUCET
Isabelle FOURASTE
Anne GAYOT
Christian JACQUOT
Jean-Yves LE HEUZEY
François LIARD
Michel LIEVRE
Philippe MAINCENT
Daniel MARZIN (excusé)
Jean OUSTRIN
Jean-Louis PRUGNAUD
Olivier REVEILLAUD
Christian RICHE
Michel ROSENHEIM

Suppléants

Véronique ANDRIEU
Isabelle HEARD
Sylvie LEGRAIN
Bernard ROUVEIX
Claude THERY
Dominique TREMBLAY
Pierre VEYSSIER
Jean-Michel WARNET

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

Titulaires

Jean-Roger CLAUDE

Suppléants

Joël GUILLEMAIN
Jean-Paul TILLEMENT

DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

Philippe LECHAT

HAS - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mme JOYON

INVITEES

Leem

Chrystel JOUAN-FLAHAULT
Anne CARPENTIER