

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS¹

Réunion n° 406 du 7 septembre 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 informe les membres de la Commission d'AMM que suite à l'appel à candidature pour le renouvellement de la Commission d'AMM et des Groupes de travail, 500 candidatures ont été examinées au cours de jurys en juillet. Il remercie les membres ayant fait acte de candidature. Un jury spécial pour la nomination des membres de la Commission d'AMM s'est réuni le 12 juillet 2006. Les propositions de nominations ont été transmises au ministre.

I) Relevé d'avis de la commission n° 405 du 13 juillet 2006

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 405 du 13 juillet 2006 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

II) Présentation et discussion des dossiers² préalablement examinés par les groupes de travail

II-1) ANTI-INFECTIEUX

II-1-1) TYGACIL 50 mg, poudre pour solution pour perfusion (L WYETH EUROPA)

Faisant suite à une opinion positive du CHMP formulée dans sa séance du **23 février 2006**, une autorisation de mise sur le marché a été octroyée selon une procédure européenne centralisée le **24 avril 2006** à la spécialité TYGACIL, avec le libellé suivant :

« TYGACIL est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1):

- infections compliquées de la peau et des tissus mous,
- infections intra-abdominales compliquées.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens».

Le Groupe de Travail des Médicaments Anti-Infectieux (GTA) et la Commission d'AMM avaient néanmoins émis tout au long de l'évaluation de ce dossier, des réserves à l'octroi de l'AMM en l'état des données qui leur étaient soumises, et qui n'offrent à leurs yeux pas toutes les garanties d'efficacité et de sécurité d'utilisation. En effet, il était jugé que la démonstration de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de cet antibiotique était incomplète ce qui ne pouvait être contrebalancé ni par l'insertion de mises en garde dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) relatives aux limites du dossier, ni par une évaluation post-AMM complémentaire pour les points en suspens, résumés ci-dessous.

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.

Pour chacune des indications qui ont été finalement retenues, les points majeurs soulevés par le groupe du travail peuvent être résumés ainsi :

1) Infections cutanées

La population de patients inclus dans les essais diffère de celle qui est ciblée par l'indication thérapeutique accordée « *infections compliquées de la peau et des tissus mous* » : les infections traitées dans les essais cliniques se révèlent être de gravité modérée, rarement bactériémiques. Par ailleurs les cas de co-morbidités sont mal définis. Pour répondre à ces objections, une mise en garde a été insérée dans le RCP pour mentionner la faiblesse des données notamment chez les diabétiques et les patients bactériémiques, de même que l'absence de donnée chez les immuno-déprimés.

Enfin, il faut noter que même si l'indication « infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) » n'a pas été retenue, compte tenu du faible nombre de patients inclus et suivis dans cette indication qui était initialement revendiquée par la firme pharmaceutique, on note cependant dans le spectre décrit dans le RCP, que *S. aureus* est inscrit parmi les espèces habituellement sensibles et avec l'astérisque « * » signifiant « *activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques* ». Il y a donc ici une information inexacte. Or, si les infections cutanées à SARM sont actuellement assez rares en France, elles pourraient devenir plus fréquentes dans l'avenir tandis que l'efficacité de la tigécycline n'est pas établie.

2) Infections intra-abdominales

La population de patients ayant fait l'objet d'une investigation dans le dossier est différente de la population ciblée par le libellé de l'indication du RCP « *infections intra-abdominales compliquées* ». En effet, 75% des patients inclus dans les études ne présentaient pas une pathologie répondant à la définition des « *infections intra-abdominales compliquées* » reconnue dans la littérature internationale ; l'évaluation n'a porté que sur des infections communautaires (50% d'appendicites), de gravité légère à modérée, avec un petit nombre d'infections bactériémiques. Les patients inclus ne relèvent donc pas d'une antibiothérapie curative « standard », mais d'une antibio-prophylaxie de courte durée voire d'une courte antibiothérapie curative. Le score de sévérité APACHE II est faible pour la quasi-majorité des patients évalués (3% seulement avec un score APACHE II > 15). Or les recommandations adoptées dès 1993 par les américains indiquent pourtant que les patients ne doivent pas être inclus dans des études visant à évaluer un anti-infectieux lorsque la chirurgie seule en assure la guérison (IDSA,1993). Ce sont pourtant ces patients qui ont été majoritairement inclus dans le dossier TYGACIL.

A noter l'inactivité de la tigécycline vis à vis de *Pseudomonas aeruginosa* (bactérie habituellement responsable d'infections intra-abdominales compliquées).

Aussi, est-il impossible d'évaluer l'efficacité ou la sécurité d'emploi de la tigécycline chez les patients atteints de véritables infections intra-abdominales compliquées.

Pour pallier ce manque de données, une mise en garde sur les limites de la population incluse a été indiquée dans la section 4.4 du RCP pour l'indication « *infections intra-abdominales compliquées* ».

Cependant on peut craindre malgré cette mise en garde, qu'il y ait un mésusage de la tigécycline puisque dans l'esprit des prescripteurs, le terme « compliqué » est généralement assimilé à celui de « grave ». L'antibiotique risque donc en pratique d'être utilisé pour le traitement d'infections « non évaluées » et graves dans lesquelles on peut craindre une efficacité sub-optimale du traitement. Il y a donc un risque à ce que la tigécycline soit d'une moindre efficacité dans la « vraie vie » dans une population de patients qui ne sera pas celle sur laquelle la tigécycline a été étudiée dans les essais cliniques. Il y aurait donc dans ce cas une **perte de chance** pour des patients dont le pronostic est réservé du fait de la gravité de la pathologie.

3) Infections à bactéries résistantes

Seul un petit nombre de patients inclus dans ce dossier présentait une infection provoquée par ce type de bactéries [*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), Entérocoque résistant à la vancomycine (VRE), bacilles à Gram négatif producteurs de bêta-lactamases à spectre élargi]. Aucune conclusion ne peut donc être portée sur l'efficacité clinique de la tigécycline dans ce créneau de prescription, du fait de l'insuffisance des données.

Si aucune restriction n'est spécifiquement mentionnée sur le SARM dans l'AMM, en revanche une information sur les Entérocoques et certains bacilles à Gram négatif figure dans la section 5.1 du RCP :

- « *L'efficacité clinique de la tigécycline sur les entérocoques est peu démontrée. Une efficacité clinique a cependant été observée dans les infections intra-abdominales polymicrobiennes* »,
- « *Les agents pathogènes de la famille des Proteeae (*Proteus sp. Providencia sp. et Morganella sp.*) sont généralement moins sensibles à la tigécycline que les autres Enterobacteriaceae. En outre une résistance acquise a été détectée chez *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes et Enterobacter cloacae*. ... Une diminution de la sensibilité chez *Acinetobacter baumannii* a aussi été rapportée... ».*

Remarque

Il faut en outre souligner que les informations suivantes ont été fournies dans le RCP, montrant les limites de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de cet antibiotique :

- section 4.4 : « Les données concernant l'utilisation de la tigécycline dans le traitement d'infections survenant chez les patients ayant des pathologies sous-jacentes sévères, sont limitées. »

- section 4.8 : « Dans les études cliniques de phase 3, les événements indésirables graves liés aux infections ont été plus fréquents chez les patients traités par la tigécycline (6.7%) que chez les patients recevant les médicaments de comparaison (4.6%). Des différences significatives ont été observées concernant le sepsis/choc septique entre la tigécycline (1.5%) et les comparateurs (0.5%). ...

Dans les études de phase 3 menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous et dans les infections intra-abdominales compliquées, 2.3% (32/1383) des patients recevant de la tigécycline sont décédés, contre 1.6% (22/1375) des patients recevant les traitements comparateurs. »

4) Autres remarques soulevées par le GTA lors de l'évaluation

D'autres difficultés sont à citer :

- impossibilité actuellement de tester en routine (antibiogramme) la sensibilité des bactéries à la tigécycline,
- absence de concentration critique pour les anaérobies alors que ces bactéries sont très impliquées dans les infections intra-abdominales (particulièrement *Bacteroides fragilis*) ; ceci est un écueil notable pour la prise en charge des patients en pratique clinique. Il faut en outre souligner que cette situation n'a jamais été rencontrée jusqu'ici pour d'autres antibiotiques dans ce domaine thérapeutique.

Conclusion

Les limites du dossier ci-dessus exposées ont été mentionnées dans le « CHMP assessment report » et dans la « Scientific discussion » de l' « European Public Assessment Report » à l'appui de la demande des études complémentaires colligées dans le « Risk Management Plan » (ex. absence d'efficacité chez les patients sévères). Cependant l'octroi d'une AMM, dont les indications libellées sont *in fine* limitées par l'insertion de telles mises en garde, n'apparaît pas rentrer dans une logique médicale de promotion du bon usage des antibiotiques. Ainsi, il est à craindre qu'en l'état actuel du RCP, les professionnels de santé comprennent à tort que la balance bénéfice-risque de la tigécycline est favorable pour les patients atteints d'infections compliquées, pensant que celle-ci a effectivement été établie sur des patients tels que définis selon les recommandations internationales et qu'ils ont l'habitude de qualifier ainsi dans leur pratique médicale usuelle.

Aussi si un traitement par TYGACIL, antibiotique bactériostatique, est instauré conformément au libellé de l'indication pour un patient dit « compliqué » au sens médical classiquement entendu, en lieu et place d'un traitement antibiotique habituel validé dans ces pathologies graves, les experts considèrent que le dossier présente des lacunes ne permettant pas d'exclure un risque de perte de chance pour le patient.

En revanche, le produit peut être utile dans des circonstances exceptionnelles, sur documentation microbiologique, dans des infections à bactéries résistantes en impasse thérapeutique.

II-1-2) VACCINS GRIPPAUX :

Comme chaque année, la commission est amenée à se prononcer sur l'actualisation des AMM des vaccins anti-grippaux basés sur les nouvelles souches de vaccins grippaux pour la période 2006-2007.

A ce titre, le président du groupe de travail « médicaments anti-infectieux » et le président du groupe de travail « des produits biologiques et issus des biotechnologies » ont respectivement présenté les résultats de l'évaluation concernant l'efficacité, la sécurité et la qualité des dossiers suivants :

AGRIPPAL, suspension injectable en seringue préremplie vaccin grippal inactivé à antigènes de surface GRIPGUARD, suspension injectable en seringue pré-remplie, vaccin grippal inactivé à antigène de surface PREVIGRIP, suspension injectable en seringue préremplie vaccin grippal inactivé à antigènes de surface	NOVARTIS VACCINES	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
FLUARIX, suspension injectable en seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	GLAXOSMITHKLINE	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle

ADDIGRIP, suspension injectable en seringue pré-remplie, vaccin grippal inactivé à antigène de surface	SANOFI PASTEUR MSD	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
MUTAGRIP, suspension injectable seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté VAXIGRIP, suspension injectable seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté VAXIGRIP, suspension injectable vaccin grippal inactivé à virion fragmenté VAXIGRIP ENFANTS, suspension injectable seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté VAXIGRIP, suspension injectable en ampoule vaccin grippal inactivé à virion fragmenté TETAGRIP, suspension injectable en seringue préremplie vaccin tétanique et grippal inactivé à virion fragmenté	SANOFI PASTEUR	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
INFLUVAC, suspension injectable en seringue préremplie vaccin grippal à antigènes de surface BATREVAC, suspension injectable en seringue préremplie vaccin grippal à antigènes de surface	SOLVAY PHARMA	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
IMMUGRIP, suspension injectable vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	PIERRE FABRE MEDICAMENT	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle

Il est précisé que concernant le dossier FLUARIX, seule la partie qualité a été évaluée. En effet, la partie efficacité/sécurité de ce dossier n'a été déposée que le 5 septembre et n'a pas encore fait l'objet d'un rapport d'évaluation par l'état membre de référence. Il fera l'objet d'un prochain passage en commission d'AMM.

Suite à la présentation du président du groupe de travail « médicaments anti-infectieux » et du président du groupe de travail « des produits biologiques et issus des biotechnologies », la commission émet à l'unanimité un AVIS FAVORABLE à la modification des AMM visant à l'actualisation des souches de vaccins grippaux.

II-1-3) Autres dossiers

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

LORAMYC 50 mg, comprimé bio-adhésif	BIOALLIANCE PHARMA	Demande d'AMM	Nationale
AURICULARUM, poudre et solvant pour suspension pour instillation auriculaire	GRIMBERG	Modification d'AMM	Nationale

De plus, deux dossiers en procédure nationale sont en cours d'instruction. De même, dans le cadre d'une nouvelle procédure européenne, le groupe de travail a participé à l'évaluation des données pédiatriques disponibles d'un médicament en conformité avec la note explicative « *Best practice guide EU worksharing procedure in the assessment of pediatric data* » datée du 25 juillet 2005 du groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle (MRFG) . Le groupe de travail a également participé à l'évaluation de deux dossiers en procédure européenne centralisée.

II-2) CARDIOLOGIE

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

LERCAN 10 mg, 20 mg, comprimé pelliculé sécable	PIERRE FABRE MEDICAMENT	Modification d'AMM	Nationale
ZANIDIP 10 mg, 20 mg comprimé pelliculé sécable	BOUCHARA RECORDATI	Modification d'AMM	Nationale

Le groupe de travail a également été consulté sur un dispositif médical (cathéter) contenant une substance médicamenteuse à effet accessoire (héparine) et sur deux dossiers en procédure européenne centralisée. Par ailleurs, sur présentation des conclusions du groupe de travail, la commission d'AMM est favorable au maintien de la mise à disposition de la spécialité PITRESSIN, solution injectable (Lab. Goldshield Pharmaceuticals Ltd) dans le cadre d'ATU nominatives.

II-3) NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE

Les dossiers suivants, étudiés par le groupe de travail sur les médicaments de NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE ont été présentés par le responsable de l'unité en charge de la classe thérapeutique du produit et approuvés à l'unanimité :

ATARAX 100 mg/2ml, solution injectable	UCB PHARMA	Modification d'AMM	Nationale
ARICEPT 5 mg, 10 mg comprimé pelliculé	EISAI SA	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle

II-4) ONCOLOGIE HEMATOLOGIE

Les dossiers suivants, étudiés par le groupe de travail sur les médicaments d'ONCOLOGIE HEMATOLOGIE ont été présentés par le responsable de l'unité en charge de la classe thérapeutique du produit et approuvés à l'unanimité :

ETOPOSIDE RATIOPHARM / Jero 20 mg, solution à diluer pour perfusion	RATIOPHARM GMBH	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
PAMIDRONATE DE SODIUM RATIOPHARM 3 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	RATIOPHARM	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle

II-5) PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE

Les dossiers suivants ont été présentés par le président de du groupe de travail sur les MEDICAMENTS DE PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE et approuvés à l'unanimité :

SPASMAG, solution buvable en ampoule Gélule ; comprimé pour solution buvable	GRIMBERG	Modification d'AMM	Nationale
---	----------	--------------------	-----------

Par ailleurs, un dossier est en cours d'instruction.

II-6) DIABETO-ENDOCRINO-UROLOGIE-GYNECOLOGIE

La commission d'AMM est informée que le groupe de travail a participé à l'évaluation d'un dossier en procédure européenne centralisée

II-7) IMMUNO-TRANSPLANTATION

Le dossier suivant a été présenté par le président de du groupe de travail sur les MEDICAMENTS D'IMMUNO-TRANSPLANTATION et approuvé à l'unanimité :

MYFORTIC 180 – 360 mg, comprimé gastro-résistant	NOVARTIS PHARMA AG	Modification d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
--	--------------------	--------------------	-------------------------

II-8) MEDICAMENTS DE LA THROMBOSE

Le dossier suivant a été présenté par le président de du groupe de travail sur les MEDICAMENTS DE LA THROMBOSE et approuvé à l'unanimité :

ILOMEDINE 0.1 mg/1 ml, solution injectable pour perfusion	SCHERING S.A	Modification d'AMM	Nationale
---	--------------	--------------------	-----------

II-9) GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUES OU TRANSVERSAUX

Les dossiers examinés par :

- le groupe de travail pharmaceutique
- le groupe de travail générique
- le groupe de travail préclinique.
- le groupe de travail produits biologiques et issus des biotechnologies
- le groupe condition de prescription et délivrance

ont été présentés par leur président respectif 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.

ACIDE ALENDRONIQUE SANDOZ 70 mg, comprimé	SANDOZ	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
ACTIQ 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg, 1600 µg, comprimé avec applicateur buccal	CEPHALON UK LIMITED	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
ICODIAL, solution pour dialyse péritonéale	ML LABORATORIES PLC	Modification d'AMM	Nationale
EPITOMAX 15 mg / 25 mg / 50 mg, gélule EPITOMAX 50 mg / 100 mg / 200 mg, comprimé pelliculé	JANSSEN-CILAG	Modification d'AMM	Nationale
MOPRAL 10 mg / 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule MOPRAL 40 mg, lyophilisat pour perfusion (IV) OMEPRazole ASTRA ZENECA 10 mg / 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule ZOLTUM 10 mg / 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule	ASTRA ZENECA	Modification d'AMM	Nationale
NUROFENPRO 400 mg, capsule molle	BOOTS HEALTHCARE	Demande d'AMM	Nationale
ZOPHREN 8 mg/ 4ml, solution injectable en seringue pré-remplie	GLAXOSMITHKLINE	Modification d'AMM	Nationale
TRACRIUM 25 mg/2,5 ml / 50 mg/5 ml, solution injectable en ampoule TRACRIUM 250 mg/25 ml, solution injectable en flacon	GLAXOSMITHKLINE	Modification d'AMM	Nationale
OXYBOLDINE, comprimé effervescent	COOPER	Modification d'AMM	Nationale
OCTAPLEX, poudre et solvant pour solution injectable	OCTAPHARMA	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle

**Composition de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments :
Réunion n° 406 du 7 septembre 2006**

PRESENTS :

PRESIDENT

Daniel VITTECOQ

VICE-PRESIDENTS

Jean-François BERGMANN
Philippe MAINCENT

MEMBRES

Titulaires

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

Suppléants

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

ACADEMIE DE MEDECINE

Jean-Paul GIROUD

ACADEMIE DE PHARMACIE

Bernard PEJOUAN

DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE OU SON REPRESENTANT

Nadine DAVID

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

Jean-Hugues TROUVIN

INVITEES : LEEM

Chrystel JOUAN-FLAHAULT
Anne CARPENTIER