

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n° 397 DU 02 MARS 2006

SOMMAIRE

I. Relevé d'avis de la commission n° 396 du 02/02/06	1
II. Présentation et discussion des dossiers préalablement examinés par les groupes de travail.....	1
III. Examen des dossiers d'autorisation de mise sur le marché en séance	3
IV. Approbation pour publication des fiches de synthèse des débats récents de la commission d'AMM.....	5
V. Traductions du Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP), préalablement approuvé dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle.....	8
VI. Rapports publics d'évaluation (RapPE).....	8
VII. Questions diverses	8
Feuille d'émargement de la Réunion n° 397 du 2 mars 2006 de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments	10

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS¹

Réunion n° 397 DU 02 MARS 2006

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

I. Relevé d'avis de la commission n° 396 du 02/02/06

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 396 DU 02/02/06 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité. Néanmoins, il est nécessaire d'ajouter que les dossiers examinés par le groupe de travail sur les médicaments d'Immunologie-Transplantation ont été présentés par le responsable de l'unité en charge de cette classe thérapeutique et approuvés à l'unanimité.

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

Les dossiers étudiés par le groupe de travail NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE ET ANESTHESIE suivants ont été présentés par son président et approuvés à l'unanimité sous réserve de modifications typographiques ne modifiant pas le fond des avis rendus.

LAMICTAL	GSK	Modification de la notice	Procédure nationale	Avis favorable
NOOTROPYL 3g/15ml, solution injectable	UCB PHARMA SA	Modification de l'AMM	Procédure nationale	Avis favorable
NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé	BOOTS HEALTHCARE	Modification de l'AMM	Procédure nationale	Avis favorable
SOLUMEDROL	PFIZER	Modification de l'AMM	Procédure nationale	Avis favorable

Par ailleurs, le groupe de travail a examiné un dossier en procédure centralisée.

Les dossiers examinés par le groupe de travail ONCOLOGIE-HEMATOLOGIE suivants ont été approuvés à l'unanimité sans modification :

ELOXATINE 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion	SANOFI AVENTIS	Variation de type II : modification des sections 4.2, 4.4 et 4.8 de l'AMM	Procédure reconnaissance mutuelle	Avis favorable
ELOXATINE 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	SANOFI AVENTIS	Demande d'extension d'indication – Harmonisation avec ELOXATINE 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion	Procédure nationale	Avis favorable
ETOPOSIDE RATIOPHARM / Jero 20 mg, solution à diluer pour perfusion	RATIOPHARM	Demande d'AMM	Procédure reconnaissance mutuelle	Avis favorable

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.

FOXANTAL 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion FOXANTAL 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	SANOFI AVENTIS	Demande d'AMM	Procédure reconnaissance mutuelle	Avis favorable
FLUDARA 10 mg, comprimé pelliculé	SCHERING	Renouvellement quinquennal	Procédure reconnaissance mutuelle	Avis favorable
OXALIPLATINE WINTHROP 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion OXALIPLATINE WINTHROP 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	SANOFI AVENTIS	Demande d'AMM	Procédure reconnaissance mutuelle	Avis favorable
RIBOSOFOL 50 mg/ml, solution injectable	RATIOPHARM	Demande d'AMM	Procédure reconnaissance mutuelle	Avis favorable
ETHYOL 50mg/ml, poudre pour solution pour perfusion	MEDIMMUNE ONCOLOGY	Demande de modification d'AMM	Procédure reconnaissance mutuelle	Avis favorable

Une demande d'AMM en procédure nationale est en cours d'instruction. Le groupe de travail a également examiné un dossier enregistré en procédure centralisée.

Par ailleurs, le groupe de travail a été saisi pour l'évaluation de deux demandes d'Autorisation temporaire d'utilisation :

- SUTENT (lab. PFIZER)
- NEXAVAR (lab. BAYER)

Ces deux dossiers ont été présentés par la responsable de l'unité ATU et le responsable de l'unité en charge de la classe thérapeutique.

En l'attente d'éléments d'informations complémentaires, la commission d'AMM n'a pu statuer et demande le report de ces dossiers à la prochaine Commission.

Les dossiers étudiés par le groupe de travail HOMEOPATHIE ont été présentés par sa présidente et approuvés à l'unanimité sous réserve des observations suivantes :

Les membres de la commission d'AMM renouvellent et maintiennent leur réserve quant à l'autorisation de médicaments homéopathiques sous formes injectables, compte-tenu du risque lié à la voie d'administration et de l'absence de démonstration d'efficacité.

La présidente du groupe de travail homéopathie fait remarquer cependant que les allergènes, dans le cadre du régime des allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI), peuvent être également administrés sous forme injectable et sont néanmoins régulièrement autorisés par l'Afssaps.

Par ailleurs, la présidente du groupe de travail HOMEOPATHIE rappelle qu'il avait été décidé par la Direction générale de constituer un Groupe de réflexion au niveau de la commission d'AMM afin de statuer sur les doses d'éthanol permises dans les solutions buvables pédiatriques afin de débloquer de très nombreux dossiers en sursis à statuer.

Les dossiers étudiés par le groupe de travail ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL ET OPHTALMOLOGIE suivants ont été présentés par un membre de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité sous réserve de modification typographique ne modifiant pas le fond des avis rendus. Une demande d'AMM en procédure de reconnaissance mutuelle et deux en procédure nationale sont en cours d'instruction.

Par ailleurs, le groupe a examiné 2 dossiers enregistrés en procédure centralisée.

Les dossiers étudiés par le groupe de travail MEDICAMENT SIDA ET HEPATITES VIRALES (MSHV) ont été présentés par son président et approuvés à l'unanimité.

Concernant le dossier, PENTACARINAT, des laboratoires AVENTIS, la demande de modification de la rubrique 4.8 du RCP a été acceptée.

Par ailleurs, le groupe de travail a examiné 5 dossiers en procédure centralisée.

Les dossiers examinés par le groupe de travail MEDICAMENTS GENERIQUES ont été présentés par le président de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité sous réserve de modifications de forme n'ayant pas modifié le fond des avis rendus. Conformément à la réglementation en vigueur, la liste des produits ayant reçu un avis favorable sera publiée au répertoire des génériques dans les 60 jours qui suivront la notification de l'AMM aux demandeurs.

Les dossiers examinés par le groupe de travail sur les MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX ont été présentés par son vice-président et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification. Le groupe a examiné deux dossiers en procédure centralisée. Une demande de modification d'AMM est en cours d'instruction. Un avis favorable a été émis à la demande d'AMM de la spécialité CEFPODOXIME TEVA CLASSICS 200mg, comprimé (TEVA CLASSICS) et à la modification de la rubrique 4.8 du RCP des spécialités MALARONE (GLAXOSMITHKLINE) ; PALUDRINE, NIVAQUINE, SAVARINE (ASTRAZENECA) et NOPALU (PCA).

Les dossiers examinés par le groupe de travail sur les médicaments de RHUMATOLOGIE ET ANTALGIE ont été présentés par un évaluateur interne et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification. Le groupe de travail a examiné 3 dossiers en procédure centralisée.

Les dossiers étudiés par les groupes de travail suivants ont été présentés par le président de la commission d'AMM et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification :

- GT CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE (CPD)
- GT PHARMACEUTIQUE MODIFICATION
- GT PHARMACEUTIQUE CHANGEMENT DE DENOMINATION
- GT PHARMACEUTIQUE NOUVELLE DEMANDE
- GT THROMBOSE

Le groupe de travail thrombose a examiné 3 dossiers en procédure centralisée

Les dossiers examinés par le groupe de travail sur les médicaments de cardiologie ont été présentés par son président et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification.

Le groupe de travail a examiné un dossier en procédure centralisée, a émis un avis favorable à une demande d'extension d'indication des spécialités HYZAAR et FORTZAAR 50mg/12.5mg, comprimé (Laboratoires MSD) en procédure nationale.

Les dossiers examinés par le groupe de travail préclinique 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 bio-biotechnologie ont été présentés par son président et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification.

III. Examen des dossiers d'autorisation de mise sur le marché en séance

1. MACUGEN : Détermination des conditions de prescription et délivrance au regard de la possibilité de réaliser des injections intravitréennes en cabinet de ville

Le dossier MACUGEN a été présenté par les évaluateurs internes du dossier.

Des experts externes spécialistes de la rétine, expérimentés dans l'injection intravitréenne ou hygiénistes ont été invités par la commission pour débattre des conditions de prescription et de délivrance du médicament MACUGEN (pegaptanib), indiqué dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et administré par injection intravitréenne.

Dix experts avaient été invités à participer à la discussion et à éclairer la commission sur les aspects pratiques de l'exercice de l'ophtalmologie (en cabinet de ville). Le président de la commission d'AMM a demandé aux dix experts présents de faire savoir s'ils avaient des conflits d'intérêts. Trois experts ont déclaré des liens avec le dossier en cause, soit en tant que consultant pour le laboratoire sur le produit, soit en tant que consultant pour le laboratoire sur d'autres produits. Malgré ces liens, la commission a considéré, qu'il était souhaitable d'auditionner ces experts compte tenu de l'intérêt scientifique majeur que cette audition présentait au regard de l'expérience professionnelle spécifique de ces experts et du niveau de spécialisation du dossier pour permettre un débat aussi exhaustif et contradictoire que possible avant que la Commission n'exprime sa proposition. Il est rappelé que les experts externes auditionnés dans le cadre de l'instruction de ce dossier ne participent pas aux délibérations finales.

Sans nier l'existence de risques potentiels oculaires liés aux injections intravitréennes, les experts précités ont fait part à la commission de leur fortes réserves quant à la proposition initiale du groupe de travail CPD tendant à classer le MACUGEN dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier, estimant que les conditions d'asepsie requises pour son administration pouvaient être remplies en dehors des établissements de santé et du bloc opératoire, notamment dans les centres de soins ophtalmologiques mais aussi dans les cabinets d'ophtalmologie de ville. En outre, les experts ont souligné que le nombre des patients concernés qui ne cesse de s'accroître du fait d'un dépistage plus précoce de la maladie et du vieillissement de la population, ainsi que la fréquence d'administration du médicament (une injection intravitréenne toutes les 6 semaines), rendaient nécessaire une prise en charge en ville, les établissements de santé ne pouvant pas faire face à toutes les contraintes pratiques et financières supplémentaires qui résulteraient de la prise en charge de l'ensemble de ces patients.

Par ailleurs, il a été rappelé que le RCP européen de MACUGEN prévoyait, en vue d'éviter la survenue d'endophtalmies, des conditions minimales à respecter en ce qui concerne les conditions d'administration (par des ophtalmologistes expérimentés dans ce type d'injection et dans des conditions strictes d'asepsie avec nécessité d'administrer un antibactérien local à large spectre avant l'injection).

Il a été rappelé que depuis les premières injections intravitréennes pratiquées en France dans les services hospitaliers, l'expérience des professionnels en ce domaine s'était accrue, et que cette pratique était dorénavant rentrée dans l'arsenal des ophtalmologistes libéraux et hospitaliers.

En outre, un plan de gestion du risque a été prescrit au niveau européen, incluant notamment une stratégie d'éducation des professionnels à l'utilisation de MACUGEN en vue de favoriser un usage sûr et efficace mais comportant aussi un plan de surveillance et de minimisation du risque y compris une étude de cohorte prospective. Ce plan est en cours de validation par l'Afssaps pour son application en France.

Il a aussi été mentionné la nécessité de travailler sur ce plan en collaboration avec les sociétés savantes, et en particulier avec la Société Française d'Ophtalmologie.

Enfin, la Haute Autorité de Santé (HAS) sera saisie par l'Afssaps afin d'organiser la rédaction de bonnes pratiques relatives à la technique d'administration de médicaments par voie intravitréenne et aux conditions pratiques (salle dédiée ou non) nécessaires à sa réalisation.

Un vote a été proposé : à l'unanimité (moins 2 abstentions), les membres de la commission ont émis un AVIS D'UN FAVORABLE au classement de MACUGEN en réserve hospitalière. Ainsi, les conditions de prescription et de délivrance retenues pour ce médicament sont : « Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie », ce qui permet l'utilisation en cabinet de ville.

2. MINIRIN

Les membres de la commission ont débattu des points du RCP pour lesquels la firme contestait les projets de rectificatifs des AMM des spécialités à base de desmopressine dans le « traitement de l'énurésie nocturne isolée de l'enfant ». (voir éléments de contexte dans le compte-rendu des réunions de la commission d'AMM du 19 janvier et du 2 février)

Après discussion, la commission s'est prononcée pour :

1. une posologie initiale de desmopressine de 0.2 mg (au lieu de 0.1. mg comme proposé par la commission d'AMM de Janvier). En effet, les données d'efficacité ne permettent pas de recommander une posologie plus faible lors de l'instauration du traitement ;

2. des paliers de 0.1 mg (au lieu de 0.2 mg dans le RCP actuel) lors de l'adaptation posologique.

Le RCP modifié en ce sens a été validé par la commission d'AMM et sera adressé à la firme.

3. Les membres de la commission ont approuvé la proposition de courrier dit DDL (Dear Doctor Letter) qui sera adressée aux professionnels de santé.

3. RAMIPRIL

L'avis de la commission d'AMM est sollicité suite aux demandes des titulaires d'AMM génériques de supprimer du libellé de leur RCP la référence à une indication thérapeutique encore protégée par brevet sur l'AMM de la spécialité princeps.

Les autorisations de mise sur le marché concernées sont les suivantes :

- RAMIPRIL BIOGARAN 2.5 mg, gélule (Lab. BIOGARAN)
- RAMIPRIL BIOGARAN 5 mg, gélule (Lab. BIOGARAN)
- RAMIPRIL BOUCHARA-RECORDATI 2.5 mg, gélule (Lab. BOUCHARA-RECORDATI)
- RAMIPRIL BOUCHARA-RECORDATI 5 mg, gélule (Lab. BOUCHARA-RECORDATI)

Un AVIS FAVORABLE a été émis à l'unanimité, à la suppression de l'indication basée sur les résultats 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. Dans cette population, un traitement par RAMIPRIL au long cours a significativement amélioré la survie selon l'étude HOPE cf. rubrique 5.1. » et de la partie correspondante des rubriques 4.2, 5.1 de l'annexe I du RCP et de la notice.

IV. Approbation pour publication des fiches de synthèse des débats récents de la commission d'AMM

Au cours des récentes commissions d'AMM, différents médicaments ont vu leur AMM modifiée, les deux fiches de synthèse ci après expliquent les débats sur ces évaluations.

1. *Evaluation de la demande d'extension d'indication de l'association fixe losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg dans le traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (Pression Artérielle Diastolique en position assise ≥ 110 mm Hg) - Etude dite «Hyzaar First Line » (protocole 232).*

Spécialités concernées :

- HYZAAR 50 mg/12,5 mg, comprimé
- FORTZAAR 50 mg/12,5 mg, comprimé

Présentation de la demande

Les laboratoires MSD ont déposé une demande d'extension d'indication dans traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (Pression Artérielle Diastolique en position assise ≥ 110 mm Hg) sur la base de l'étude dite «Hyzaar First Line » (protocole 232) pour leurs spécialités à base de losartan 50 mg associé à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg.

Cette demande a été faite par le biais d'une demande de modification de l'information (DMI), ces dossiers étant gérés selon une procédure nationale. La demande a été déposée le 15 novembre 2005.

Ce dossier a été évalué au groupe Cardiologie N° 58 du 26 janvier 2006.

La première indication de cette association fixe est le traitement de l'hypertension artérielle essentielle lorsqu'une monothérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II est insuffisante.

Introduction

A l'heure actuelle les indications thérapeutiques des associations fixes d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un diurétique thiazidique restent des indications de seconde ligne. Il faut commencer le traitement par une monothérapie à faible dose et si cela n'est pas suffisant, il est recommandé d'y associer de l'hydrochlorothiazide.

L'association fixe losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg serait la première association fixe d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un diurétique thiazidique à avoir une indication de première ligne dans le traitement de l'hypertension artérielle sévère.

Il est à noter que la population cible de l'étude, patients pour lesquels la sévérité de l'hypertension a été définie par une Pression Artérielle Diastolique en position assise ≥ 110 mm Hg, ne représente qu'une partie des hypertensions artérielles sévères.

L'indication revendiquée «Traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (Pression Artérielle Diastolique en position assise ≥ 110 mm Hg)» correspond exactement à la population étudiée.

La demande actuelle d'extension d'indication repose sur l'étude dite «Hyzaar First Line » (protocole 232), étude internationale randomisée, en double aveugle réalisée sur une durée de 6 semaines dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité antihypertensive et la tolérance de l'association losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg contre le losartan 50 ou 100 mg en monothérapie chez des patients atteints d'hypertension artérielle sévère (PADass moyenne confirmée ≥ 110 mm Hg) après 4 semaines de traitement. La présentation factuelle détaillée de cette étude est faite dans le rapport public d'évaluation qui accompagne cette fiche de synthèse.

Déroulement de l'évaluation

Ce dossier a été présenté pour évaluation au groupe Cardiologie 58 du 26 janvier 2006. L'avis du groupe a été consensuel.

L'étude dite «Hyzaar First Line» (protocole 232), a été considérée comme de très bonne qualité méthodologique et convaincante. Le pourcentage de patients atteignant l'objectif tensionnel (PADass minimale moyenne < 90 mm Hg) reste faible (respectivement 17,6% contre 9,4% (analyse de sensibilité)). Toutefois, l'effet observé était supérieur à celui attendu. D'autre part, en termes de tolérance, aucun événement spécifique n'a été individualisé si on commence d'emblée par l'association fixe.

Ainsi, le groupe cardiologie a émis un AVIS FAVORABLE à cette demande d'extension d'indication pour l'association fixe losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg dans le traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (Pression Artérielle Diastolique en position assise \geq 110 mm Hg)». Le libellé d'indication proposé par le laboratoire a été considéré comme acceptable car reprenant exactement les critères d'inclusion des patients de l'étude. Toutefois, le groupe a demandé que la proposition de résumé de l'étude au paragraphe 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP soit revue en interne car jugée trop longue.

2. Evaluation de la demande d'extension d'indication de l'ibuprofène dans le traitement de la crise migraineuse légère à modérée avec ou sans aura

- NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé (dossier n° NL 21387)

Présentation de la demande

Les laboratoires BOOTS HEALTHCARE déposent le 6 octobre 2005 une demande d'extension d'indication dans le cadre d'une procédure nationale. L'indication revendiquée est "traitement de la crise migraineuse légère à modérée avec ou sans aura chez l'adulte de plus de 15 ans".

L'indication actuelle est la suivante :

Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Introduction

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non-stéroïdien employé pour ses effets antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire.

Les AINS figurent comme traitement recommandé en première intention dans le traitement de la crise de migraine dans les recommandations de l'ANAES (octobre 2002). Leur utilisation exposerait moins au risque d'abus médicamenteux (Céphalées Chroniques Quotidiennes : Diagnostic, rôle de l'abus médicamenteux, prise en charge – ANAES, Septembre 2004).

Ces recommandations précisent qu'en cas d'inefficacité (absence de réponse 2 heures après la prise) un triptan peut être utilisé en traitement de secours. Si l'AINS s'est montré régulièrement inefficace ou d'emblée mal toléré le triptan peut être prescrit en première intention.

Contenu du dossier

Les données fournies à l'appui de la demande sont :

- les recommandations de l'ANAES (Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant ; Octobre 2002) sur l'utilisation des AINS dans le traitement de la crise migraineuse chez l'adulte et chez l'enfant et,
- un dossier bibliographique exhaustif des études cliniques avec l'ibuprofène (soit l'ibuprofène sous forme acide soit un sel d'ibuprofène (arginine)) dans les crises de migraine :
 - 4 études contrôlées versus placebo (Cosdipoti, Kellstein, Havanka-Kanniainen, Kloster)³
 - 1 étude comparant un sel d'ibuprofène (ibuprofène-arginine) au placebo (Sandrini)⁴
 - 1 étude comparative versus l'aspirine (Nebe)⁵
 - 1 étude comparative versus le paracétamol (Pearce)⁶
 - 1 étude comparative versus le rofécoxib (Misra)⁷

3 Cosdipoti et collaborateurs : Headache 2001 Jul-Aug ; 41(7) :665-79
Kelstein, Lipton et collaborateurs : Cephalalgia 2000 May ; 20 (4) :233-43
Hananka-Kanniainen : Headache 1989 Sep ; 29 (8) :507-9
Kloster et collaborateurs : Cephalalgia 1992;12 :169-71

4 Sandrini : Int J Clin Pharmacol Res 1998 ; 18 (3) : 145-50

5 Nebe et collaborateurs : Cephalalgia 1995 Dec ; 15(6) :531-5

6 Pearce et collaborateurs : The practitioner 1983, 227 (1377) :465-467

7 Misra et collaborateurs : Postgrad Med J 2004 Dec ; 80 (950) :720-3

La firme dépose également le résumé du rapport de 2 autres études :

- 1 étude contrôlée : ibuprofène liquide capsule molle 400/600 mg versus placebo (Saper : non publié : dossier de la commission de Transparence de MIGADVIL 400 mg, capsule molle)
- 1 étude randomisée : aspirine 1000 mg, ibuprofène 400 mg ou sumatriptan 50 mg versus placebo (Diener)⁸.

La tolérance de l'ibuprofène est analysée sur la base de :

- la synthèse des effets indésirables recueillis au cours des études d'efficacité citées ci-dessus
- références bibliographiques⁹⁻¹⁰⁻¹¹
- la synthèse de données de pharmacovigilance recueillies en France par le laboratoire depuis la commercialisation de NUREFLEX 400 mg.

1^{ère} phase de l'évaluation

Ce dossier a été présenté pour évaluation au groupe de travail Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie du 8 décembre 2005.

Au plan de l'efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni d'étude clinique spécifique au NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé dans le traitement de la crise migraineuse.

L'efficacité de l'ibuprofène base dosé à 400 mg a été démontrée dans le traitement de la crise migraineuse légère à modérée avec ou sans aura pour la spécialité MIGADVIL 400 mg, capsule molle qui a obtenu une AMM le 15 juin 2004. Ces deux spécialités diffèrent uniquement dans la composition en excipients, résultant en des formes galéniques différentes (comprimé enrobé versus capsule molle).

Le laboratoire n'a pas fourni d'étude de bioéquivalence entre ces deux formes pharmaceutiques (NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé versus MIGADVIL 400 mg, capsule molle).

Le groupe s'interroge sur la bioéquivalence entre un comprimé enrobé et une capsule molle et souhaiterait être certain que la formulation comprimé enrobé permettra une efficacité à 2 heures (critère d'efficacité dans le traitement de la crise migraineuse) au même titre que la formulation capsule molle.

C'est pourquoi le groupe souhaite l'avis d'un pharmacocinéticien sur ce point.

Au plan de la tolérance

Les données de tolérance sont connues pour ces spécialités. En dose unique, aucune particularité par rapport au profil connu de l'ibuprofène dans les autres indications n'est apparue.

2^{ème} phase de l'évaluation

Le dossier est revu en groupe de travail le 26 janvier 2006 après avis du pharmacocinéticien

Lors du dépôt de la demande d'AMM pour MIGADVIL (ibuprofène) 400 mg, capsule molle, 3 études de pharmacocinétique ont été réalisées afin de démontrer :

1. la bio-équivalence entre :
 - ADVIL Migraine, capsule molle fabriquée en Europe,
 - ADVIL Migraine, capsule molle proposée en France.
2. la bio-équivalence entre 2 capsules d'ADVIL Migraine 200 mg et 2 comprimés d'ADVIL 200 mg, à jeun.
3. la libération plus rapide de l'ibuprofène, capsule molle par rapport à :
 - ADVIL 200 mg, comprimé commercialisé en Europe,
 - autres formes d'ibuprofène 400 mg (BRUFEN 400 mg et NUROFEN 400 mg).

Au plan pharmacocinétique, les paramètres pharmacocinétiques de la forme capsule molle et la forme comprimé sont comparables en dehors de la biodisponibilité (Tmax) de la capsule molle qui est plus précoce (30 minutes), mais il n'est pas possible d'affirmer que l'efficacité maximale de la capsule molle serait plus précoce que celle de l'ibuprofène comprimé.

Un AVIS FAVORABLE est donné par le groupe de travail Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie à la demande d'extension d'indication pour le « Traitement de la crise de migraine légère ou modérée avec ou sans aura » pour NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé.

La dose sera limitée à 1 comprimé de 400 mg à prendre le plus tôt possible, dès le début de la crise de migraine. Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit pas un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'aspirine.

8 Diener et collaborateurs : EMSASI Study Group, Cephalgia 2004 ; 24 :947-954

9 Doyle et collaborateurs : Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose. Aliment Pharmacol Ther. 199 Jul; 13 (7): 897-906

10 PAIN Study : Moore et collaborateurs : Clinical Drug Investigation, 1999

11 Henry et McGettigan : Exposition à l'ibuprofène dans la méta-analyse des études épidémiologiques, 2003

V. Traductions du Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP), préalablement approuvé dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle

Les dossiers suivants ont été présentés aux membres de la commission d'AMM.

- DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable (Lab. GLAXOSMITHKLINE)
- DEROXAT 20 mg/10 ml, suspension buvable (Lab. GLAXOSMITHKLINE)
- DEROXAT 10 mg, comprimé pelliculé (Lab. GLAXOSMITHKLINE)
- PAROXETINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé sécable (Lab. GLAXOSMITHKLINE)
- PAROXETINE GSK 10 mg, comprimé pelliculé (Lab. GLAXOSMITHKLINE)
- PAROXETINE GSK 20 mg/10 ml suspension buvable (Lab. GLAXOSMITHKLINE)
- PAROXETINE SAINT-GERMAIN 20 mg, comprimé pelliculé sécable (Lab. SAINT-GERMAIN)
- PAROXETINE SAINT-GERMAIN 20 mg/10 ml, suspension buvable (Lab. SAINT-GERMAIN)
- PAROXETINE SAINT-GERMAIN 10 mg, comprimé pelliculé (Lab. SAINT-GERMAIN)
- PAROXETINE RPG 20 mg, comprimé pelliculé sécable (Lab. PAUCOURT)
- PAROXETINE PAUCOURT 20 mg/ml, suspension buvable (Lab. PAUCOURT)
- PAROXETINE PAUCOURT 10 mg, comprimé pelliculé (Lab. PAUCOURT)
- FOSINOPRIL DCI PHARMA, 5 mg, comprimé (DCI PHARMA)
- FOSINOPRIL DCI PHARMA, 10 mg, comprimé (DCI PHARMA)
- FOSINOPRIL DCI PHARMA, 20 mg, comprimé (DCI PHARMA)

VI. Rapports publics d'évaluation (RapPE)

- MELAGATRAN, EXANTA ont été présentés par les évaluateurs internes
- TAREG 40 mg, 80 mg, 160 mg, comprimé pelliculé ont été présentés par le président de la commission d'AMM
- NISIS 40 mg, 80 mg, 160 mg, comprimé pelliculé ont été présentés par le président de la commission d'AMM

VII. Questions diverses

Dans le cadre de la présentation des dossiers examinés par le groupe de travail sur les Médicaments du Sida et des Hépatites Virales (MSHV) lors de sa réunion du 2 février 2006, un débat a été ouvert sur le document concernant l'utilisation des agents de stimulation de l'érythropoïèse (ASE) dans le contexte de l'hépatite C. Il s'agit d'un avis d'un groupe ad hoc réuni à l'Afssaps portant sur l'élaboration d'un référentiel T2A concernant l'utilisation des ASE dans ce contexte.

Ce groupe de travail a élaboré un texte qui a ensuite été rediscuté au sein du groupe de travail MSHV le 2 février 2006. Les membres du groupe de travail MSHV ont suivi la proposition du groupe ad hoc, et le relevé d'avis du 2 février a donc été soumis pour validation finale à la commission d'AMM.

A noter que l'intitulé du document inséré dans le relevé d'avis du groupe de travail MSHV ne portait pas clairement la mention de référentiel T2A, ce qui a généré une certaine confusion dans l'initiation du débat lors de la commission d'AMM. Ce point a été clarifié. Le document correspond bien en effet à un avis d'un groupe d'experts sur l'élaboration d'un référentiel T2A concernant l'utilisation des ASE dans la correction de l'anémie des patients traités pour hépatite C.

Compte tenu du caractère hémolytique de l'anémie induite par la ribavirine et du mécanisme d'action central des ASE, la commission d'AMM s'est étonnée de cette utilisation des ASE dans le cadre de l'hépatite C. Cependant il a été admis que les études disponibles objectivaient l'efficacité de l'érythropoïétine dans ce cadre limité d'une utilisation pendant 8 semaines..

La commission d'AMM a souligné qu'un des facteurs limitant des études versées à l'appui du référentiel était la courte durée de traitement par l'érythropoïétine (8 semaines de traitement en double aveugle suivies par 8 semaines de traitement en ouvert dans l'étude principale d'Afdhal) et que des durées de traitement plus longues auraient été souhaitables pour conforter l'efficacité et la tolérance à plus long terme.

Par ailleurs, au cours du débat la problématique de l'utilisation en pratique clinique de l'érythropoïétine en prophylaxie chez des patients traités pour l'hépatite C sans anémie a été formellement récusée. Il a bien été souligné que le texte du référentiel ne propose un traitement par EPO qu'en cas d'anémie significative et dans l'objectif de restaurer une concentration en hémoglobine supérieure à 10g/dl afin de permettre le maintien de la dose **efficace** de ribavirine (évitant ainsi les réductions de dose recommandées dans le RCP de ribavirine chez les patients ayant une concentration d'hémoglobine <10 g/dl voire d'arrêt quand <8.5 g/dl). En aucun cas il ne valide l'utilisation prophylactique pour optimisation de la qualité de vie.

La concentration d'hémoglobine retenue pour initier un traitement par ASE a ainsi été fixée à 10g/dl tout en permettant d'envisager une utilisation, dans des situations particulières (selon la tolérance à l'anémie, la cinétique de chute de l'hémoglobine et la prise en compte d'éventuels facteurs de risque cardiovasculaire), chez des patients ayant une concentration d'hémoglobine entre 10 et 11 g/dl.

Cependant les membres de la commission d'AMM ont désapprouvé la possibilité laissée dans le texte d'initier un traitement par ASE à 11 g/dl et ont considéré nécessaire de rendre les conditions d'initiation de traitement plus sévère en ne retenant que le seuil à 10 g/dl.

Enfin le profil de risque des ASE a soulevé une préoccupation particulière des membres de la commission d'AMM. A ce titre il a été souligné que le profil de risque des ASE était le plus souvent mal connu par les infectiologues et hépatologues utilisant actuellement les ASE hors-AMM en pratique clinique. Aussi, l'objectif de ce référentiel était également de délivrer un message clair pour les cliniciens utilisateurs et de les sensibiliser sur le suivi particulier nécessaire.

Dans ce contexte, la commission d'AMM a demandé à ce que le chapitre 5.c « Mises en garde et surveillance au cours du traitement » reprenne l'intégralité de la description du profil de risque des ASE.

Au total, sous réserve d'une restriction du seuil d'hémoglobine à 10 g/dl pour initier un traitement par ASE, la commission d'AMM n'a pas émis d'objection au référentiel T2A proposé sur l'utilisation des ASE dans le contexte de l'hépatite C tout en insistant sur les limites actuelles de l'expérience et du recul acquis et donc sur l'importance de traitement de courte durée adjuvant au traitement de la ribavirine dans certaines conditions.

La version révisée prenant en compte les remarques des membres de la commission d'AMM est jointe ci-après :

- ARANESP (darbépoéline alfa) : Laboratoires AMGEN EUROPE
- EPREX (époéline alfa) : Laboratoires JANSSEN CILAG
- NEORECORMON (époéline beta) : Laboratoires ROCHE

Avis du groupe d'experts de l'Afssaps sur l'élaboration d'un référentiel T2A concernant l'utilisation des agents de stimulation de l'érythropoïèse (ASE) chez les patients infectés par le VHC et traités par bithérapie ribavirine + (peg-)interferon.

Il est apparu que le recours aux agents de stimulation de l'érythropoïèse pour l'hépatite C faisait désormais partie de la pratique clinique des hépatologues et des infectiologues à des degrés divers. Selon les centres, d'importantes disparités dans la prescription d'ASE ont été notées (instauration du traitement, posologie, critères d'arrêt) et surtout il semble que la sécurité d'utilisation des ASE soit mal connue.

Il était donc important de faire un point sur le caractère scientifiquement acceptable du recours aux ASE dans le contexte de l'hépatite C et, le cas échéant, d'encadrer leur prescription, ceci d'autant plus que les risques potentiels associés à leur utilisation (risque thromboembolique, risque pro-tumoral, risque d'érythroblastopénie) peuvent être méconnus.

Un groupe ad hoc a été constitué au sein de l'Afssaps afin de :

1. faire le point des connaissances actuelles qui pourraient justifier de l'utilisation de l'érythropoïétine dans le traitement des anémies induites par la bithérapie Ribavirine+ (Peg-)Interferon (IFN) des patients infectés par le VHC
2. définir si l'utilisation de l'EPO peut être envisagée dans un cadre restrictif (en définissant le rythme, la posologie, le seuil de déclenchement de la mise sous traitement)
3. rappeler les risques associés à l'utilisation de l'érythropoïétine

Le groupe ad-hoc s'est réuni le 12 janvier 2006 et a élaboré un projet de recommandation sur l'utilisation des agents de stimulation de l'érythropoïèse (ASE) chez les patients infectés par le VHC et traités par bithérapie ribavirine + (peg-)interferon.

Il est souligné qu'en préalable à cette réunion un courrier a été adressé par l'Afssaps aux trois industriels commercialisant une ASE leur demandant de préciser les études en cours/planifiées sur les ASE dans le contexte de l'hépatite C et leur position sur une future demande d'extension d'indication dans ce contexte.

Malgré une certaine implication dans des études en cours, les laboratoires concernés n'envisagent pas à ce jour de soumettre une demande d'extension d'indication des ASE dans le contexte de l'hépatite C.

Ce point devrait faire l'objet de discussions ultérieures entre l'Afssaps et les laboratoires concernés.

FEUILLE D'EMARGEMENT DE LA REUNION N° 397 DU 2 MARS 2006 DE LA COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

1. Membres présents de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments

PRESIDENT

M. Daniel VITTECOQ

VICE-PRESIDENTS

M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES

Titulaires

M. Jean-Pierre ARMAND
M Serge BAKCHINE
M. Jérôme BARRE
M. Alain BAUMELOU
Mme Marie-Claude BONGRAND
M. Michel DETILLEUX
M. Bertrand DIQUET
M. François LIARD
M. Jean-Xavier MAZOIT
M. Jean-Louis PRUGNAUD
M. Olivier REVEILLAUD
M. Jean-Pierre REYNIER
M. Christian RICHE
M. Michel ROSENHEIM
M. Claude THERY
M. Dominique TREMBLAY

Suppléants

M. Didier ARMENGAUD
M. Jacques BELEGAUD M.
Mme Nathalie BRION
M. Robert COHEN
M. Jean DOUCET
Mme Isabelle FOURASTE
M. Michel LIEVRE
Mme Anne Marie TABURET
M. Jean-Noël TALBOT
M. Jean-Michel WARNET

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

ACADEMIE DE MEDECINE
M. Jean Paul GIROUD

ACADEMIE DE PHARMACIE
M. Claude BOHUON
M. Bernard PEJOUAN

DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

M. Jean-Hugues TROUVIN

DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE OU SON REPRESENTANT

Mme Nadine DAVID

2. Experts auditionnés

Mme Michèle AGGOUNE
M. Christophe BAUDOUIN *
M. Barham BODAGHI
Mme Catherine CREUZOT-GARCHER *
Mme Catherine FRANÇAIS-MAURY

M. Jean-François GIRMENS
M. Jean-François KOROBELNIK *
Mme Agnès LODDO-PLANTAGENET
Mme Martine MAUGET-FAYSSSE
Mme Dominique TOSETTI

* Experts ayant déclaré des liens avec le dossier examiné

3. Invité

Le LEEM : Mme Chrystel JOUAN-FLAHAULT