

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS¹

Réunion n° 410 du 9 novembre 2006

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) RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 409 DU 19 OCTOBRE 2006

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 409 du 19 octobre 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) NEUROLOGIE-PSYCHIATRIE-ANESTHESIE

Les dossiers suivants, ont été présentés par le vice-président du groupe de travail sur les médicaments de NEUROLOGIE-PSYCHIATRIE-ANESTHESIE et approuvés à l'unanimité :

EMLA 5%, crème EMLAPATCH 5%, pansement adhésif cutané	ASTRAZENECA	Modification d'AMM	Nationale
EQUASYM LP 10 mg, 20 mg, 30 mg gélule à libération modifiée	UCB PHARMA	Demande d'AMM	Reconnaissance Mutuelle

Concernant le dossier EQUASYM LP 10 mg, 20 mg, 30 mg gélule à libération modifiée (Lab. UCB PHARMA), il est confirmé aux membres de la commission que la dénomination finale de ce produit est : QUASYM

II-2) RHUMATOLOGIE-ANTALGIE

Les dossiers suivants, étudiés par le groupe de travail sur les médicaments de RHUMATOLOGIE-ANTALGIE ont été présentés par un membre du groupe de travail et approuvés à l'unanimité :

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé	PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS FRANCE S.A.S	Modification d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
VOLTARENE EMULGEL 1%, gel VOLTARENE EMULGEL 1%, gel en flacon pressurisé VOLTARACTIGO 1%, gel DICLOFENAC SODIQUE ZYMA 1%, gel DICLOFENAC SODIQUE CIBA GEIGY 1%, gel	NOVARTIS	Modification d'AMM	Nationale

Par ailleurs, le groupe de travail a participé à l'évaluation d'un dossier 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-3) ONCOLOGIE-HEMATOLOGIE

Les dossiers suivants, ont été présentés par les responsables de la classe thérapeutique du produit et approuvés à l'unanimité :

COSMEGEN 0.5mg, poudre pour solution injectable	MSD	Modification d'AMM	Nationale
ELOXATINE 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion ;	SANOFI AVENTIS	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
ELOXATINE 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	SANOFI AVENTIS	Modification d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
DACARBAZINE Faulding, poudre pour solution injectable	FAULDING	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle
DOXORUBICINE CHLORHYDRATE TEVA 0,2 POUR CENT (20 mg/10 ml), solution injectable en flacon ; 0,2 POUR CENT (50mg/25ml), solution injectable en flacon ; 0,2 POUR CENT (200mg/100 ml), solution injectable en flacon	TEVA CLASSICS	Modification d'AMM	Nationale
ETOPOSIDE TEVA 100mg/5ml, 200mg/10ml, solution à diluer pour perfusion ETOPOSIDE TEVA, solution à diluer pour perfusion	TEVA CLASSICS	Modification d'AMM	Nationale
GONAPEPTYL 3.75mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie	FERRING SAS	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance Mutuelle

Par ailleurs, un dossier de demande d'AMM en procédure nationale est en cours d'instruction.

II-4) ANTI-INFECTIEUX

Les dossier suivants, ont été présentés par un membre de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité :

FUCIDINE 2 pour cent, crème, pommade	LEO	Modification d'AMM	Nationale
--------------------------------------	-----	--------------------	-----------

Par ailleurs, le groupe de travail a examiné deux dossiers en procédure européenne centralisée. De même, dans le cadre de la procédure européenne, 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 participé à l'évaluation des données pédiatriques disponibles d'un médicament. Actuellement indiqué chez l'adulte.

II-5) PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE

Les dossiers suivants ont été présentés par le président de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité.

ACTICARBINE 70 MG, comprimé enrobé	ELERTE	Demande d'AMM	Nationale
HUMEX Rhinite allergique, COMPRIME PELLICULE	URGO	Demande d'AMM	Nationale
PERACEL, gélule	MERCK MEDICATION FAMILIALE SAS	Modification d'AMM	Nationale
REACTINE CONJONCTIVITE ALLERGIQUE 2%, COLLYRE EN SOLUTION EN RECIPIENT UNIDOSE	PFIZER SANTE GRAND PUBLIC	Demande d'AMM	Nationale
REACTINE 10mg, comprimé effervescent	PFIZER SANTE GRAND PUBLIC	Demande d'AMM	Nationale
ZANTARAC 75 mg, comprimé pelliculé ; comprimé effervescent	GLAXOSMITHKLINE	Renouvellement quinquennal	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 la vice-présidente de la commission d'AMM et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification

Les dossiers examinés par le groupe de travail des produits biologiques et issus des biotechnologies 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 sécurité virale et le groupe de travail reproduction-grossesse et allaitement ont été présentés par le président de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité sans modification.

Par ailleurs, les dossiers suivants ont été présentés par le président de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité :

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé	PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS FRANCE S.A.S	Modification d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
MELOXICAM SANDOZ 7,5 mg, comprimé MELOXICAM SANDOZ 15 mg, comprimé sécable	SANDOZ	Modification d'AMM	Reconnaissance Mutuelle
MELOXICAM WINTHROP 7,5 mg, comprimé MELOXICAM WINTHROP 15 mg, comprimé sécable	SANOFI AVENTIS)	Modification d'AMM	Reconnaissance Mutuelle

Lors de la présentation des dossiers Meloxicam, un des membres de la commission souhaite que soit approfondie la réflexion du rapport bénéfice-risque particulier des AINS oxicams et indoliques au delà de la seule prise en compte du risque cardio-vasculaire. Il paraît en effet souhaitable d'insister sur les modalités d'utilisation chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal en raison des effets indésirables plus nombreux avec cette classe d'AINS.

Quant à l'insuffisance cardiaque, elle constitue une contre-indication et ne devrait pas apparaître seulement dans les précautions d'emploi au niveau des risques d'insuffisance rénale.

Le fait de limiter la posologie à 7.5 mg chez le sujet âgé ne dispense pas de limiter la prescription aux seules indications incontournables, les plus robustes et pendant des durées courtes (quelques jours seulement), et après avoir contrôlé que l'hydratation est suffisante et qu'il n'y a pas d'autre médicament pouvant interagir (de type IEC).

Chez l'insuffisant rénal, des limites de prescription devraient aussi être instituées pour une insuffisance rénale à partir de 60 ml/mn de clairance de créatinine.

III) XIGRIS, 5 ET 20 MG, POUDRE POUR SOLUTION POUR PERFUSION (ELI LILLY NEDERLAND BV) PROCEDURE EUROPEENNE CENTRALISEE

Le président ouvre le sujet en rappelant qu'à l'occasion de l'analyse de l'étude Xpress, il a souhaité que le dossier Xigris soit revu dans sa globalité. Pour cela il a demandé aux rapporteurs du groupe lors du passage en Groupe de Travail Anti infectieux (GTA) de faire part de leur expertise : Mrs Gauzit et Carlet, tous deux réanimateurs. Il demande aux membres de la commission et aux experts de faire part de leurs conflits d'intérêt. Mrs Carlet et Teboul ont déclaré avoir un conflit d'intérêt portant sur des programmes de formation avec les laboratoires Lilly. Le président et les membres de la commission ont considéré que ces conflits d'intérêt n'étaient pas d'une importance telle qu'ils fassent obstacle à ce que les experts participent pleinement à la discussion en apportant leur expérience sur ce sujet. Le président rappelle que ce sujet est très sensible à plusieurs titres notamment parce que :

- le traitement du sepsis sévère reste un sujet de préoccupation car le pronostic est très réservé. La situation de besoin est donc forte dans une thématique où de surcroît la pratique des essais cliniques est difficile
- une AMM a été octroyée sur une seule étude et cette AMM est sous circonstances exceptionnelles

L'évaluateur interne rappelle les éléments du dossier. Une AMM centralisée a été octroyée le 22 août 2002 sous circonstances exceptionnelles sur la base d'une seule étude de phase III PROWESS. Il est rappelé qu'à ce jour, Xigris est indiqué dans le traitement de l'adulte présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe en complément à une prise en charge conventionnelle optimale. Il est rappelé que le traitement devrait être initié dans les 48 heures et de préférence dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe documentée, induite par le sepsis. La posologie recommandée de Xigris est de 24 µg/kg/h en perfusion intraveineuse continue pendant une durée totale de 96 heures.

Sont ensuite présentées les études du dossier : Prowess (étude pivot), ADDRESS, ENHANCE, RESOLVE, Progress et Xpress

PROWESS : étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo sur 1690 patients présentant un sepsis sévère.

A J 28, le critère de jugement principal, le taux de mortalité globale était de 24,7 % chez les patients traités par Xigris et de 30,8 % chez les patients traité par placebo (p=0,005) soit une différence de 6.1%.

Dans cette étude, a été observée une interaction statistiquement significative avec l'exposition à l'héparine car l'héparine a été utilisée chez 75% des patients recevant Xigris et chez 76% des patients du groupe placebo.

Les études qui ont été versées en post-AMM (ADDRESS, ENHANCE, RESOLVE) n'ont pas permis de confirmer l'efficacité observée dans Prowess, elles ont seulement abouti à des ajustements du RCP : indication réservée aux patients à haut risque de mortalité, traitement dans les premières 24h suivant la défaillance d'organe, définition des populations à haut risque (patients chirurgicaux), pas de données d'efficacité chez l'enfant).

PROGRESS : étude de phase IV, observationnelle, multicentrique, ayant collecté sur une période de 3 ans :

- les caractéristiques démographiques et de la sévérité des patients présentant un sepsis sévère traités dans les unités de soins intensifs
- des informations sur la prise en charge du patient
- les résultats obtenus dans les unités de soins intensifs et dans les services hospitaliers.

12846 patients (12570 adultes + 276 enfants) avec sepsis sévère ont été suivis du début jusqu'à la sortie de l'hôpital de décembre 2002 à décembre 2005 dans 38 pays. Le laboratoire annonce une réduction de 25% de l'Odd of death en faveur de Xigris : RR 0.75, IC95% 0.63-0.90, p=0.002.

XPRESS : étude d'équivalence comparant l'héparine au placebo (borne d'équivalence = 6.2%), multicentrique, randomisée en double aveugle, chez des patients recevant Xigris chez les patients présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe et traités par Xigris seul (placebo) ou en association à l'héparine à dose préventive des accidents thromboemboliques.

En ITT, la différence entre les 2 groupes est de -3.64% (IC90% : -7.08% , -0.21%).

Les résultats dans la population globale ITT sont en faveur de l'héparine (28.3% vs 31.9%). Dans le sous-groupe des patients avec héparine à l'inclusion, cette tendance est maintenue (26.9% vs 35.6%) alors que le sous-groupe des patients sans héparine à l'inclusion présente une mortalité plus élevée (29.5% vs 28.9%). Cependant, l'analyse dans le sous-groupe des patients avec défaillance multiviscérale, traités dans les 24 premières heures (indication de l'AMM), les résultats montre une mortalité plus élevée dans le groupe sous héparine prophylactique à l'inclusion versus ceux ne recevant pas cette prophylaxie (cf. tableau).

Mortalité à 28 jours dans la population ITT	Héparine N=443	Placebo N=447	p
Mortalité globale	30.25%	26.85%	0.26
Héparine à l'inclusion	N=175 30.29%	N=182 32.42%	0.66
Sans héparine à l'inclusion	N=268 30.22%	N=265 23.02%	0.06

Quant à la survenue d'événements hémorragiques, dans le groupe héparine sur une période de 6 jours incluant le jour de la perfusion de Xigris, le taux d'événements hémorragiques est supérieur dans le groupe héparine (**10.8% vs 8.1%**, p=0.049) et plus particulièrement dans les sous-groupes des patients âgés, chirurgicaux, avec insuffisance hépatique ou avec thrombocytopénie.

Au terme de cette présentation un large débat a lieu entre les experts sur les résultats de ces études. Mr Gauzit a fait état des données de la littérature en rappelant qu'en 2006, de nombreux articles sont parus sur la balance bénéfique/risque de Xigris, certains auteurs remettant en cause l'octroi de l'AMM et d'autres étant convaincus de la valeur ajoutée de ce traitement, une majorité étant convaincue de la nécessité d'une 2^{nde}

étude pour conforter la balance bénéfique/risque positive de Xigris. La situation d'incertitude est très insatisfaisante car soit le produit est utile (dans des situations qui restent à mieux préciser) et dans ce cas il est très sous-utilisé (=perte de chance), soit il ne l'est pas, et dans ce cas il faut cesser de l'utiliser, car il est aussi potentiellement dangereux.

Mr Carlet rappelle que cette incertitude n'est pas spécifique du Xigris et il rappelle l'histoire des traitements du sepsis sévère : espoir successifs du Centoxin, de l'héparine, de la protéine C activée puis des corticoïdes, avec de façon rythmée les désillusions qui s'ensuivent : échec du Centoxin, incertitudes sur l'héparine (qui sont reflétées en partie par l'étude Xpress). Une tendance actuelle est le retour des corticoïdes qui avaient été promus il y a bien longtemps et qui semblent devoir être peut-être remis en question plus récemment (Congrès de Barcelone 2006).

La commission a noté que ce sujet était très passionné, d'abord et avant tout dans le milieu de la réanimation où les avis sont partagés entre ceux qui sont convaincus du bénéfique et ceux qui sont convaincus de l'inutilité de XIGRIS. Cette tonalité se retrouve au niveau de la littérature. La commission n'a pas souhaité aller plus avant dans les polémiques rédactionnelles des grands journaux et considère que sur ces sujets, le dossier d'enregistrement reste la référence plus que les articles et leurs éditoriaux satellites. En ce sens, elle considère que le strict respect de l'AMM, s'impose et que l'on ne peut exclure que la vision négative que portent certains sur ce dossier soit liée en partie à un usage qui a débordé le cadre de l'AMM stricto sensu compte tenu de l'attente forte. Il est possible que les débats qui ont animé la communauté des réanimateurs par voie de presse aient abouti à une diminution de la prescription de ce médicament une fois passé la phase d'euphorie.

Sur cette base, la commission pense que le médicament doit pouvoir garder une place dans l'arsenal thérapeutique, dans des indications conformes à l'AMM (utilisation sans délai, sepsis sévère avéré, plus de deux défaillances viscérales), soit pour une prescription très limitée « de niche ».

Toutefois, la commission considère qu'un essai confirmatoire est souhaitable même si un tel essai est difficile pour trois raisons : le maintien de l'AMM, le choix du comparateur et les perspectives d'autres traitements en cours de développement. Les deux premiers arguments sont nuancés si on compare les corticoïdes par rapport au Xigris. La place des corticoïdes n'était pas la même au moment du développement du Xigris et pose autant de questions à ce jour que Xigris.

Enfin, la Commission prend note du projet d'étude institutionnelle qui pourrait être réalisée dans le cadre d'un PHRC dans le groupe de patients correspondant à l'indication européenne.

Au total, la commission considère que si la place de ce produit soulève encore de nombreuses questions, son retrait pourrait représenter une perte de chance pour les patients traités dans le cadre de l'AMM.

IV) PRESENTATION :

Un dossier de modification d'AMM en procédure nationale en cours d'instruction a été présenté aux membres de la commission d'AMM

V) POINT D'INFORMATION SUR L'EVALUATION DES DONNEES D'EFFICACITE ET DE SECURITE D'EMPLOI D'ACOMPLIA 20MG, COMPRIME PELLICULE (SANOFI AVENTIS) PROCEDURE EUROPEENNE CENTRALISEE

Une AMM a été octroyée au niveau européen (par Procédure Centralisée) dans l'indication suivante :
« *Traitement des patients obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ou en surpoids ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$) avec facteurs de risques associés, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie (voir rubrique 5.1.), en association au régime et à l'activité physique* ».

Seule cette indication dans la prise en charge de la surcharge pondérale avec facteurs de risques et de l'obésité a été retenue. Les indications initialement demandées comme antidiabétique oral, hypolipémiant, aide au sevrage tabagique ainsi que l'indication dans la prise en charge du syndrome métabolique n'ont pas été retenues ; les données ayant été jugées insuffisantes. Il est à noter qu'une partie de l'effet du médicament (50%) sur le métabolisme glucidique (évalué par l'HbA1c) pourrait être indépendant de la perte de poids.

Les données de tolérance ont mis en évidence des effets indésirables de type psychiatriques fréquents chez les patients traités par le rimonabant. Les patients présentant des troubles psychiatriques ayant été exclus des études cliniques, une information visant à renforcer les Mises en Garde et Précautions d'emploi particulières chez les patients présentant des troubles psychiatriques non équilibrés par un traitement adéquat a été incluse dans le RCP.

Un Plan de Gestion des Risques (PGR) visant à surveiller la sécurité d'emploi du rimonabant et à mieux quantifier dans la population cible de l'AMM la survenue d'événements de type : troubles dépressifs,

convulsions, anxiété, insomnie, vertiges) a été décidé et sera mis en place dans le cadre de l'AMM centralisée. Ce PGR a pour but également : i) de suivre les risques liés à un éventuel surdosage ; ii) d'obtenir des données dans d'autres populations (pédiatrie et adolescents, interactions médicamenteuses, insuffisant rénal et hépatique) ; iii) d'identifier un éventuel usage hors AMM. Au niveau national (en France), ce PGR mettra l'accent sur :i) un suivi de la sécurité d'emploi qui sera effectué par les CRPV avec transmission mensuelle des listings d'événements indésirables (Utilisation de formulaires spécifiques) ;ii) des données d'utilisation (une étude d'utilisation sera mise en place), iii) un renforcement de la communication (communication adaptée auprès de corps médical, et des patients au moment du lancement du produit- prévu pour le premier semestre 2007-).

**Composition de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments :
Réunion n° 410 du 9 Novembre 2006**

PRESENTS

PRESIDENT

Daniel VITTECOQ

VICE-PRESIDENTS

Jean-François BERGMANN

Anne GAYOT

MEMBRES

Titulaires

Didier ARMENGAUD
Serge BAKCHINE
Jérôme BARRE
Robert COHEN
Michel DETILLEUX
Jean DOUCET
Jean-Yves LE HEUZEY
François LIARD
Michel LIEVRE
Philippe MAINCENT
Jean OUSTRIN
Jean-Louis PRUGNAUC
Olivier REVEILLAUD
Christian RICHE
Michel ROSENHEIM

Suppléants

Véronique ANDRIEU
Thomas BARDIN
Jean BERNADOU
Enrique CASALINO
Frédérique CVITKOVIC
Philippe LECHAT
Jean-Jacques MONSUEZ
Bernard ROUVEIX
Jean-Noël TALBOT
Jean-Louis TEBOUL
Pierre VEYSSIER
Jean-Michel WARNET

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

Titulaires

Jean-Paul GIROUD
Jean-Roger CLAUDE

Suppléants

Joël GUILLEMAIN

DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

Eric ABADIE

INVITEES : LEEM

Chrystel JOUAN-FLAHAULT
Anne CARPENTIER

RAPPORTEURS :

M. CARLET
M. GAUZIT