

## **COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS**

**Réunion n° 420 du 26 avril 2007**

### **SOMMAIRE**

<b>I. PROCES VERBAL DE LA COMMISSION DU 26 AVRIL 2007</b> .....	<b>2</b>
<b>II. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES</b> .....	<b>2</b>
DERMATOLOGIE.....	2
ANTIINFECTIEUX.....	2
PNEUNOLOGIE, ORL ET OPHTAMOLOGIE .....	2
IMMUNOLOGIE .....	2
NEUROLOGIE PSYCHIATRIE ANESTHESIE .....	3
<b>III. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX</b> .....	<b>3</b>
<b>IV. POINTS D'INFORMATION ET DE SUIVI</b> .....	<b>4</b>
EVALUATION DE SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES POUVANT CONSTITUER UN DANGER POUR LES PATIENTS DÉFICITAIRES EN G6PD.....	4
REEVALUATION DU RAPPORT BENEFICE RISQUE : TELITHROMYCINE .....	4
MIFEGYNE : POINT SUR L'ARBITRAGE EUROPEEN.....	5
LA NOUVELLE REGLEMENTATION SUR LES ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS:.....	6
<b>V. PROCEDURE DECENTRALISEE</b> .....	<b>7</b>
<b>VI. PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:</b> .....	<b>7</b>
<b>FEUILLE D'EMARGEMENT</b> .....	<b>8</b>

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n°420 du 26 avril 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 Quinquennale :
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 DU 26 AVRIL 2007

Le procès verbal de la commission n° 419 du 5 avril 2007 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

### II. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS<sup>1</sup> EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES

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

#### DERMATOLOGIE

<b>ROACCUTANE 5 mg, 10 mg 20 mg,</b> capsule molle	ROCHE	DMI	PRM
---	-------	-----	-----

#### ANTIINFECTIEUX

<b>CILOXAN 3 mg/ml</b> solution pour instillation auriculaire	ALCON	DMI	P.Nat
---	-------	-----	-------

<b>AZYTER 15 mg/g,</b> collyre en solution en récipient unidose	THEA	AMM	PDC
---	------	-----	-----

#### PNEUNOLOGIE, ORL ET OPHTAMOLOGIE

<b>ALPHAGAN 0,2 %</b> (2 mg/ml), collyre en solution	ALLERGAN	DMI	PRM
<b>TRUSOPT 2%,</b> collyre en solution	MSD	DMI	PRM

#### IMMUNOLOGIE

<b>IMOGAM RAGE 150 UI/ml,</b> solution injectable	SANOFI PASTEUR	DMI	P.Nat
---	----------------	-----	-------

<sup>1</sup> Seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.  
143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

## NEUROLOGIE PSYCHIATRIE ANESTHESIE

<b>PRAGMAREL 25 mg</b> , gélule	BRISTOL-MYERS SQUIBB	DMI	P.Nat
<b>PRAGMAREL, solution buvable</b> en gouttes			
<b>PRAGMAREL 100 mg</b> , comprimé sécable			

### III. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS<sup>2</sup> EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX

#### DOSSIERS PRESENTES PAR LE PRESIDENT DE LA COMMISSION:

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

<b>INIPOMP 40 mg</b> , comprimé gastro-résistant	SANOFI AVENTIS	DMI	P.Nat
<b>INIPOMP 40 mg</b> , poudre pour solution injectable IV			
<b>PANTEC 40 mg</b> , comprimé gastro-résistant			

<b>EUPANTOL 40 mg</b> , comprimés gastro-résistants	ALTANA PHARMA	DMI	P.Nat
<b>EUPANTOL 40 mg</b> , poudre pour solution injectable IV			
<b>PANTIPP 40 mg</b> , comprimés gastrorésistants			

<b>BISOLARYN 20 mg</b> , pastille à sucer	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE	DMI	PRM
<b>MUCOANGIN 20 mg</b> , pastille à sucer			

<b>DETRUSITOL 1 mg, 2 mg</b> , comprimé pelliculé	PFIZER	DMI	PRM
<b>DETRUSITOL LP 2 mg, LP 4 mg</b> , gélule à libération prolongée			

<b>GLIMEPIRIDE TEVA CLASSICS 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg</b> , comprimé	TEVA CLASSICS	AMM	PDC
--	---------------	-----	-----

<b>CHLORURE DE SODIUM 0,9% ET GLUCOSE 5% VIAFLO</b> , solution pour perfusion	BAXTER	DMI	PRM
<b>PLASMION</b> , solution pour perfusion	FRESENIUS KABI		
<b>RINGER VIAFLO</b> , solution pour perfusion	BAXTER		

<sup>2</sup> Seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

<b>STRUCTOKABIVEN E</b> , émulsion pour perfusion	FRESENIUS KABI	DMI	PRM
<b>STRUCTOKABIVEN</b> émulsion pour perfusion			
<b>KABIVEN</b> , émulsion pour perfusion			
<b>PERIKABIVEN</b> , émulsion pour perfusion			
<b>TRACUTIL</b> , solution à diluer pour perfusion	B BRAUN	DMI	RM
<b>OLICLINOMEL N4-550, OLICLINOMEL N8-800, N4-550, N5-800, N6-900, N7-1000, N4-550 E, N5-800 E, N6-900E, N7-1000 E</b> , émulsion pour perfusion	BAXTER	DMI	PRM
<b>RHOPHYLAC 200µg, 300µg</b> , solution pour injection	ZLB BEHRING AG / LFB	DMI	PRM
<b>FLUOROMETHOLONE RDP 0,1%</b> , collyre, 5 ml	RECHERCHES ET DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUES	DMI	P.Nat
<b>VAMINOVUM 18E, 18</b> , solution pour perfusion en poche	FRESENIUS KABI	DMI	PRM

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

- ◆ DOSSIERS ETUDIÉS PAR LE GROUPE PRECLINIQUE
- ◆ DOSSIERS ETUDIÉS PAR LE GROUPE DE TRAVAIL ADHOC SUR LES MÉDICAMENTS ANTIDOTES
- ◆ VARIATIONS PHARMACEUTIQUE DE MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES
- ◆ DOSSIERS ETUDIÉS PAR LE GROUPE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES
- ◆ DOSSIERS ETUDIÉS PAR LE GROUPE DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE

#### IV. POINTS D'INFORMATION ET DE SUIVI

##### EVALUATION DE SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES POUVANT CONSTITUER UN DANGER POUR LES PATIENTS DÉFICITAIRES EN G6PD

La commission approuve à l'unanimité les recommandations du groupe et se félicite que l'agence ait pu réaliser ce travail qui devrait bénéficier d'une large promotion non seulement en Europe, du sud particulièrement mais aussi dans les pays du pourtour méditerranéen.

##### REEVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE RISQUE : TELITHROMYCINE

<b>KETEK 400 mg</b> , comprimé pelliculé	AVENTIS PHARMA SA	Bénéfice/risque	PC
<b>LEVVIAX 400 mg</b> comprimé pelliculé			

En Juillet 2001, sur la base des données d'efficacité et de sécurité soumises, l'agence européenne (EMEA) a considéré que Ketek présentait une efficacité appropriée pour les indications approuvées ainsi qu'un profil bénéfico-risque satisfaisant et a par conséquent octroyé d'une autorisation de mise sur le marché.

Début 2007 une réévaluation européenne du rapport efficacité-sécurité d'emploi des spécialités KETEK/LEVVIAX 400 mg comprimé pelliculé (telithromycine) a conduit à une modification de leur libellé d'AMM en mars 2007. Les nouveaux libellés d'indications thérapeutiques de l'AMM tiennent désormais compte de notions épidémiologiques, permettant ainsi à chaque Etat européen de recommander une utilisation de la télithromycine selon sa situation épidémiologique infectieuse nationale.

Concernant la méthodologie d'évaluation des antibiotiques, la commission relève que de plus en plus de dossiers d'évaluation sont présentés sur la base d'études de non-infériorité alors que des études de supériorité seraient préférables.

Une discussion a lieu au sujet de la publication dans le New England concernant l'évaluation par la FDA du KETEK (The FDA and the case of Ketek, N ENG J MED, 19 april 2007). Concernant l'étude N°3014, citée dans cette publication, il est rappelé que cette étude ne faisait pas partie du dossier initial d'enregistrement en Europe, à la différence du dossier soumis plus tardivement à l'évaluation pour la FDA.

A la suite d'une demande de l'agence Européenne (EMEA) en 2001 accompagnant l'opinion positive donnée pour l'octroi d'une AMM à cette spécialité, cette étude N°3014 intégrée dans le « risk management drug surveillance program » a été soumise en 2002 aux Etats Européens dans le cadre d'une « mesure de suivi ». Les résultats de cet essai corroboraient ceux des études antérieures.

Après un audit de la FDA, l'EMEA a été informée en 2003, d'irrégularités dans les inclusions d'un centre.

Une nouvelle analyse des données a alors été effectuée à la demande de l'EMEA Il a été conclu en 2004 que l'exclusion des résultats de ce centre n'affectait pas la conclusion générale de l'étude.

Concernant les fraudes, le responsable de l'inspection des essais cliniques à l'Afssaps rappelle les principes de l'inspection et les responsabilités de l'investigateur et de l'industriel.. Il explique que dans ce domaine, des partenariats existent entre les autorités françaises et européennes et la FDA.

Toutefois, il a été mentionné que l'agence n'est pas systématiquement informée de toutes les inspections réalisées en dehors de l'Europe et de leurs résultats.

## **MIFEGYNE : POINT SUR L'ARBITRAGE EUROPEEN**

La commission est informée des résultats de l'arbitrage européen (officialisé en juin 2007) qui étend dans l'indication interruption médicamenteuse de grossesse intra- utérine évolutive la période pendant laquelle la mifépristone (Mifégyne) peut être utilisée pour une interruption de grossesse, au delà de 49 jours d'aménorrhée et jusqu'à 63 jours d'aménorrhée.

Concernant l'association d'un analogue d'une prostaglandine à la prise de mifépristone elle est en partie liée à la durée de l'aménorrhée :

- soit 400 mg de misoprostol par voie orale jusqu'à 49 jours d'aménorrhée
- soit 1 mg de géméprost par voie vaginale jusqu'à 63 jours d'aménorrhée.

Selon les conclusions de l'Arbitrage européen, il est donc désormais possible :

1. d'utiliser la mifépristone jusqu'à 63 jours d'aménorrhée au lieu de 49 jours, en association à une prostaglandine. L'indication retenue est la suivante : « *Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée.*

2. Les modifications du schéma thérapeutique retenues dans cette indication sont les suivantes :

- jusqu'à 49 jours d'aménorrhée:

- Utilisation de 600 mg de mifépristone (soit 3 comprimés à 200 mg) en administration orale unique, suivie 36 à 48 plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 400 µg de misoprostol par voie orale ou 1mg de géméprost par voie vaginale
- ou Utilisation de 200 mg de mifépristone en administration orale, suivis 36 à 48 heures plus tard de l'administration de 1 mg de géméprost par voie vaginale.

- de 50 à 63 jours d'aménorrhée : 200 mg ou 600 mg de mifépristone en administration orale unique suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration de 1 mg de géméprost par voie vaginale.

L'extension de la durée d'utilisation de la mifépristone à 63 jours d'aménorrhée est justifiée par le rapport bénéfico/risque favorable sur la base des résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit a été revu en conséquence.

*Remarque :*

Jusqu'à 49 jours d'aménorrhée, l'efficacité de l'IVG médicamenteuse et celle de l'IVG chirurgicale ne sont pas statistiquement différentes en matière de grossesse persistante. La délégation française a cependant mentionné que la méthode médicale serait moins efficace que la méthode chirurgicale pour des grossesses de 50 à 63 jours d'aménorrhée. Les deux principales complications, après une IVG hémorragies et douleurs pelviennes sont plus fréquentes après une IVG médicale que chirurgicale. Le risque d'échec de l'IVG médicamenteuse versus les complications hémorragiques chirurgicales devait être pris en compte dans le choix thérapeutique de la méthode pour une patiente donnée. Ce point de vue n'a pas été suivi.

## **LA NOUVELLE REGLEMENTATION SUR LES ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS:**

Un point sur la nouvelle réglementation européenne a été fait par les services de l'Afssaps.

La législation applicable aux recherches biomédicales (RBM) a été largement modifiée par la loi de santé publique du 9 août 2004. Cette réforme vise d'une part, à transposer des directives européennes et d'autre part, à harmoniser en France la réglementation de l'ensemble des recherches biomédicales.

La date d'entrée en vigueur de cette loi et de tous les textes s'y rapportant (décret, arrêtés...) était donc le 26 août 2006.

La loi porte sur les recherches biomédicales interventionnelles alors que les recherches dites non interventionnelles (dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance) sont exclues de son champ d'application.

La nouvelle réglementation applicable aux recherches interventionnelles renforce non seulement le niveau de protection des personnes se prêtant à des recherches, mais encore l'encadrement administratif dont elles bénéficient tout en améliorant la transparence de la réalisation d'essais cliniques en France.

L'accent a été mis principalement sur :

- *la dimension européenne du paysage des essais cliniques notamment :*
  - o les échanges d'information entre états membres grâce à 2 bases de données européennes sur les EC et sur leur vigilance ;
  - o l'harmonisation des procédures, délais, documents ;
  - o un niveau identique de protection des personnes.
- *les principales modifications de la réglementation française, comparée à la loi dite « Huriet Séruscla » (1988) :*
  - o renforcement de l'évaluation des bénéfices et des risques des essais avec instauration d'une double autorisation préalable : celle du comité de protection des personnes (CPP ex CCPPRB) et celle de l'autorité compétente (Afssaps pour les essais cliniques de médicaments) ;
  - o dans ce nouveau dispositif, l'évaluation de l'Afssaps, conduite dans un délai maximum réglementaire de 60 jours, s'attachera aux aspects concernant la sécurité des personnes susceptibles d'être incluses dans ces essais (patients ou volontaires sains) et la sécurité et qualité des produits utilisés ainsi que leurs conditions d'utilisation. A cet effet, le promoteur devra verser un dossier dont le contenu, standardisé au niveau européen, visera notamment l'essai et les éléments techniques relatifs aux médicaments utilisés (éléments relatifs à la qualité pharmaceutique des médicaments expérimentaux, données non cliniques et cliniques disponibles) ;
  - o renforcement de la surveillance des essais et notamment du rôle de l'Afssaps dans l'évaluation de la « vigilance » des essais et dans la conduite d'inspections ;
  - o renforcement de la qualité des essais cliniques et de la qualité des médicaments étudiés par l'obligation de suivi des bonnes pratiques (BPC-BPF) ;
  - o amélioration de la transparence sur les essais cliniques avec participation d'associations de malades ou d'utilisateurs du système de santé aux CPP et obligation de publication par l'Afssaps de répertoires d'essais cliniques autorisés ;
  - o standardisation des documents de l'essai et évolution vers l'informatisation.

Sur le site internet de l'Afssaps, une rubrique spécifique dédiée aux essais cliniques est mise à disposition. Elle informe sur l'identité des structures et personnes en charge de l'évaluation et sur les textes réglementaires français et européens, et elle apporte toute information pratique pour les différents acteurs de la recherche

(avis aux promoteurs d'essais cliniques ; liste des établissements autorisés à fabriquer ou importer des médicaments expérimentaux ; diverses présentations publiques du dispositif réalisées par l'Afssaps ...)

## V. PROCEDURE DECENTRALISEE

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

- ♦ GESTODENE ETHINYLESTRADIOL RATIO 75 microgrammes/20 microgrammes, comprimé enrobé
- ♦ GESTODENE ETHINYLESTRADIOL RATIO 75 microgrammes/30 microgrammes, comprimé enrobé (Lab.RATIOPHARM GmbH)

Les dossiers ont été approuvés par les membres de la Commission sans modification.

## 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. :

- ♦ ACIDE ALENDRONIQUE ARROW 10 mg, comprimé
- ♦ ACIDE ALENDRONIQUE ARROW 70 mg, comprimé (Lab. Arrow Generics Ltd)
- ♦ ARICEPT 5 mg, comprimé pelliculé
- ♦ ARICEPT 10 mg, comprimé pelliculé (LAB. EISAI S.A.)
- ♦ ELIDEL 1%, crème (Lab. NOVARTIS Pharma)
- ♦ ESMOLOL HCL ORPHA 100 mg/10 ml, solution injectable
- ♦ ESMOLOL HCL ORPHA 2500 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion (Lab. ORPHAA-DEVEL HANDELS UND VERTRIEBS GmbH)
- ♦ GAMMANORM, 165 mg/ml, solution pour injection ou pour perfusion (Lab. Octapharma AB)
- ♦ NARAMIG 2,5 mg, comprimé pelliculé (Lab. GLAXOSMITHKLINE)
- ♦ ZOMORPH LP 20 mg, 40 mg, 60 mg, 120 mg, 200 mg, gélule à libération prolongée (Lab. ETHYPHARM)
- ♦ PROPOFOL- LIPURO 1 (10 mg/ml), émulsion injectable ou pour perfusion (Lab. B. BRAUN)
- ♦ QUIXIL, solutions pour colle intralésionnelle (Lab. Omrix Biopharmaceuticals SA)
- ♦ REQUIP 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, comprimé pelliculé (Lab. GLAXOSMITHKLINE)
- ♦ ROPINIROLE PAUCOURT 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, comprimé pelliculé (Lab. PAUCOURT)
- ♦ ROPINIROLE SAINT GERMAIN 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, comprimé pelliculé (Lab. SAINT GERMAIN)
- ♦ VISTABEL 4 UNITES ALLERGAN/0,1 ml, poudre pour solution injectable (Lab. ALLERGAN)
- ♦ XALACOM, collyre en solution (Lab. Pharmacia & Upjohn Sweden)
- ♦ ZIPZOC 20%, compresse imprégnée (Lab. SMITH & NEPHEW SA)
  
- ♦ INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant (Lab. SANOFI AVENTIS)
- ♦ PANTEC 20 mg, comprimé gastro-résistant (Lab. SANOFI AVENTIS)
- ♦ EUPANTOL 20 mg, comprimés gastrorésistants (Lab. SANOFI AVENTIS)
- ♦ PANTIPP 20 mg, comprimés gastrorésistants (Lab. ALTANA PHARMA)
- ♦ SIBUTRAL 10 mg, 15 mg, gélule (Lab. ALTANA PHARMA)
- ♦ SIBUTRAL, gélule (Lab. ALTANA PHARMA)

Les dossiers ont été approuvés par les membres de la Commission sans modification.

## **COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS**

**Réunion n° 420 du 26 avril 2007**

### **FEUILLE D'EMARGEMENT**

#### **PRESIDENT**

M. Daniel VITTECOQ

#### **VICE-PRESIDENTS**

M. Jean-François BERGMANN  
Mme Anne GAYOT

#### **MEMBRES TITULAIRES**

M. Didier ARMENGAUD  
M Serge BAKCHINE  
M. Jérôme BARRE  
M. Jacques BELEGAUD  
Mme Marie-Claude BONGRAND  
M. Robert COHEN  
M. Michel DETILLEUX  
M. Bertrand DIQUET  
M. Jean DOUCET  
Mme Anne GAYOT  
M. Christian JACQUOT  
M. Jean-Yves LE HEUZEY  
M. François LIARD  
M. Michel LIEVRE  
M. Daniel MARZIN  
M. Jean-Louis PRUGNAUD  
M. Olivier REVEILLAUD  
M. Christian RICHE  
M. Michel ROSENHEIM

#### **MEMBRES SUPPLEANTS**

Mme Véronique ANDRIEU  
M. Jean BERNADOU  
Mme Céleste LEBBE  
M. Philippe LECHAT  
Mme Sylvie LEGRAIN  
M. Jean-Jacques MONSUEZ  
M. Bernard ROUVEIX  
M. Jean-Louis TEBOUL  
M. Claude THERY  
M. Jean-Michel WARNET

#### **REPRESENTANTS DES ACADEMIES**

##### **TITULAIRES**

M. Jean Paul GIROUD  
M. Jean-Roger CLAUDE

##### **SUPPLEANTS**

M. Jean-Paul TILLEMENT  
M. Joël GUILLEMAIN

#### **HAS - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Mme DELVAL

#### **DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT**

Mme Sophie FORNAIRON

#### **INVITEES : LEEM**

Mme Chrystel JOUAN-FLAHAULT  
Mme Anne CARPENTIER