

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS<sup>1</sup>

Réunion n° 401 DU 11 mai 2006

<b>I. Relevé d'avis de la commission n° 400 du 27/04/06 .....</b>	<b>2</b>
<b>II. Présentation et discussion des dossiers préalablement examinés par les groupes de travail .....</b>	<b>2</b>
<b>III. Examen en séance des dossiers d'autorisation de mise sur le marché et d'Autorisation Temporaire d'Utilisation .....</b>	<b>3</b>
<b>IV. Approbation, pour publication, des fiches de synthèse des débats récents de la Commission d'AMM .....</b>	<b>3</b>
<b>V. Traductions du Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP), préalablement approuvé dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle .....</b>	<b>5</b>
<b>VI. Rapports publics d'évaluation (RapPE) .....</b>	<b>5</b>
 <b>Feuille d'émargement de la Réunion n°401 du 11 mai 2006 de la Commission d'AMM des médicaments</b>	<b>6</b>

<sup>1</sup> 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.

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS<sup>2</sup>

Réunion n° 401 DU 11 mai 2006

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

### I. Relevé d'avis de la commission n° 400 du 27/04/06

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 400 du 27/04/06 a été présenté par le président de la Commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

### II. Présentation et discussion des dossiers<sup>3</sup> préalablement examinés par les groupes de travail

#### 1. NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHÉSIE et ANTALGIE

Les dossiers suivants, étudiés par le groupe de travail NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHÉSIE et ANTALGIE, ont été présentés par le président du groupe de travail et approuvés à l'unanimité. Le groupe de travail a participé à l'évaluation d'un dossier en procédure centralisée.

#### 2. HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

Les dossiers suivants, étudiés par le groupe de travail HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, ont été présentés par le président du groupe de travail et approuvés à l'unanimité.

Dénomination du médicament	Titulaire ou demandeur	Type de demande	Procédure d'enregistrement
INEXIUM/AXIAGO 20mg, comprimés gastro-résistants	ASTRAZENECA	Modification d'AMM	RECONNAISSANCE MUTUELLE

Par ailleurs, le groupe de travail a participé à l'évaluation d'un dossier en procédure centralisée.

#### 3. CARDIOLOGIE

Le groupe de travail CARDIOLOGIE a présenté son évaluation d'un dossier en procédure centralisée.

#### 4. GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUES OU TRANSVERSAUX

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 interactions médicamenteuses ont été présentés par un membre de la commission d'AMM et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sous réserve de modification de forme ne modifiant pas le fond des avis rendus.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

Les dossiers examinés par le groupe de travail médicament de diagnostic 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 pharmaceutique des produits biologiques et des produits issus des biotechnologies 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 pharmaceutique 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 générique ont été présentés par son président et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sous réserve de modification de forme ne modifiant pas le fond des avis rendus.

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

RAMIPRIL QUIVER 10MG, GELULE	ARROW GENERIQUES	Demande d'AMM	NATIONALE
ACTIVEVLE, COMPRIME PELLICULE	NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE	Modification d'AMM	RECONNAISSANCE MUTUELLE
NUVARING 15, 120 MICROGRAMMES / 24HEURES, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL	ORGANON	Modification d'AMM	RECONNAISSANCE MUTUELLE

Par ailleurs, 3 dossiers restent en cours d'instruction.

### III. Examen en séance des dossiers d'autorisation de mise sur le marché et d'Autorisation Temporaire d'Utilisation

#### 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 ARROW, comprimé 2.5 mg, 5 mg, et 10 mg (Lab. ARROW GENERIQUES)

**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 du RCP et de la notice.**

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

FOSINOPRIL TEVA, 10 mg, comprimé et FOSINOPRIL TEVA, 20 mg, comprimé

#### Présentation de la demande

Le groupe *Teva Pharmaceutical Industries Limited* a déposé, par l'intermédiaire de la société *Approved Prescription Services Limited* une demande d'AMM par Procédure de Reconnaissance Mutuelle à partir de la Grande-Bretagne, pays de référence (UK/H/789/01-02), pour le fosinopril sodium aux dosages de 10 mg et 20 mg. Cette première vague de PRM concernait les pays suivants : Autriche, Danemark, Finlande, France, Italie, Lituanie, Norvège, Pologne, Slovaquie.

Cette demande a été déposée sous forme de demande abrégée en référence à l'Article 10.1 (a) (iii), 1<sup>er</sup> paragraphe de la Directive Européenne 2001/83/EEC, comme demande initiale pour le dosage à 10 mg et dosage supplémentaire pour le dosage à 20 mg. Elle faisait suite à l'octroi d'une AMM initiale pour fosiopril sodium aux dosages de 10 mg et 20 mg au Royaume Uni, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) initialement proposé étant basé sur la dernière version du RCP approuvée pour le princeps en Grande-Bretagne.

Les indications revendiquées étaient le traitement de l'hypertension artérielle et le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

## **Evaluation du dossier**

Dans la mesure où il n'y a pas eu pour l'instant d'arbitrage européen pour homogénéiser les RCP du fosiopril en Europe, la majeure partie des commentaires suscités par ce dossier a porté sur des différences entre le RCP proposé initialement par la firme et le pays rapporteur et le RCP français accepté en procédure nationale pour ces 2 dosages de fosiopril, il y a plusieurs années.

## **Evaluation clinique et pré clinique:**

Le rapport d'évaluation du pays rapporteur a été diffusé en date du 3 mars 2005.

Cette demande a été initialement analysée, au premier tour, en Groupe Cardiologie N°51 du 19 mai 2005, qui avait initialement émis des objections majeures à cette demande d'AMM, pour les 2 dosages. Les principales objections initialement soulevées étaient les suivantes :

- Dans le traitement de l'hypertension artérielle, la posologie usuelle du fosiopril en France est de 10 mg par jour ; cette posologie peut être augmentée, 20 mg étant cependant la posologie maximale. Or, dans le RCP proposé, pour les patients traités pour *hypertension artérielle*, la posologie initiale était de 10 mg et les valeurs indiquées comme posologies usuelles étaient des posologies pouvant aller jusqu'à 40 mg.
- Chez les patients traités pour *insuffisance cardiaque*, la posologie usuelle du fosiopril en France était de 10 à 20 mg contre 10 à 40 mg dans le RCP proposé.

La première objection majeure concernait donc une demande de justification du bénéfice clinique et de la tolérance pour les posologies de 30 à 40 mg par jour.

Chez les patients hypertendus traités au préalable par des diurétiques et pour lesquels les diurétiques ne sont pas arrêtés, la posologie initiale proposée était de 10 mg/jour, contre 5 mg/jour pour le fosiopril enregistré en national. Chez les patients traités dans l'indication *insuffisance cardiaque*, la posologie initiale proposée était également de 10 mg/jour au lieu de 5 mg par jour pour le fosiopril enregistré en national.

Par ailleurs, le comprimé de 10 mg n'ayant pas revendiqué de sécabilité, il n'était donc pas possible de débiter le traitement avec 5 mg par jour chez ces patients.

La seconde objection majeure concernait donc une demande de justification du bénéfice clinique et de la tolérance de la posologie de 10 mg (au lieu de 5 mg) par jour chez les patients hypertendus traités par diurétiques et chez les patients traités pour *insuffisance cardiaque*.

D'autres objections et demandes de modifications concernaient d'autres rubriques du RCP (en particulier les rubriques 4.2 Posologie, 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi, 4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions, 4.6 Grossesse et allaitement).

Le Groupe Cardiologie N°52 du 16 juin 2005 a analysé la réponse de la firme aux objections portées par les Etats membres au premier tour.

Les données complémentaires concernaient principalement l'utilisation de posologies supérieures à 20 mg/jour et l'initiation du traitement directement à la dose de 10 mg chez l'insuffisant cardiaque notamment.

Le profil d'hypotension après la première prise de 10 mg de fosiopril semble moins marqué qu'après une dose de 6.25 mg de captopril dans l'une des études présentées et la posologie initiale de 10 mg semblait bien tolérée dans 2 études chez l'insuffisant cardiaque.

Par ailleurs, la posologie initiale de 5 mg, proposée initialement par la France chez certains sujets à risque, en particulier chez l'insuffisant cardiaque, n'a pas été jugée objectivement justifiée par l'ensemble des autres pays concernés et par la firme.

Après analyse des quelques données bibliographiques communiquées par la firme, prise en compte du fait que la dose initiale de 10 mg est utilisée actuellement dans d'autres pays où le fosinopril est sur le marché, et après discussion de l'ensemble des données bibliographiques disponibles, les membres du groupe d'experts ont estimé que la posologie initiale de 10 mg par jour pour le fosinopril pouvait être acceptée, sous réserve d'ajouter des mises en gardes supplémentaires dans le RCP (pour plus de détail voir le RCP et/ou le Rappe). Suite à cette réponse de la firme et aux modifications apportées au RCP initialement proposé, les objections portant sur les rubriques cliniques ont donc été levées.

L'analyse scientifique du dossier en groupe de travail a été consensuelle. Après discussion des réserves émises initialement, les membres du groupe Cardiologie ont globalement accepté la demande d'AMM pour ces 2 spécialités, après prise en compte de la majeure partie des demandes de modifications du RCP de ces spécialités qui avaient été formulées. Dans l'indication *Insuffisance cardiaque*, certains membres du groupe auraient souhaité ajouter dans le RCP des mises en garde lors de l'association du fosinopril (IEC) avec un sartan, ce qui n'a pas été fait, cette association n'ayant pas encore eu d'AMM lors de l'examen de ce dossier.

Le Groupe Evaluation Interne du N°170 du 09 septembre 2005 a permis la validation de la version française de la partie clinique et pré clinique du RCP final.

La Commission d'AMM N°387 du 22 septembre 2005 a émis un AVIS FAVORABLE à la demande d'AMM par Procédure de Reconnaissance Mutuelle pour FOSINOPRIL TEVA 10 mg, comprimé et FOSINOPRIL TEVA 20 mg, comprimé pour les parties clinique et préclinique.

#### **Evaluation pharmaceutique:**

En date du 26 juillet 2005, la firme s'était engagée, suite à l'exigence du département pharmaceutique, à induire une sécabilité pour le comprimé dosé à 10 mg.

Une variation pharmaceutique doit donc ensuite être déposée pour faire valider cette sécabilité, afin que le fosinopril TEVA 10 mg puisse être considéré comme générique de la spécialité FOZITEC 10 mg.

#### **Conclusion**

Après discussion et modification de la demande initiale, les groupes de travail et la Commission d'AMM ont donné un avis favorable consensuel.

En date du 02 février 2006, une AMM a été octroyée au laboratoire TEVA CLASSICS pour les spécialités pharmaceutique FOSINOPRIL TEVA 10 mg comprimé et FOSINOPRIL TEVA 20 mg comprimé, dans le traitement de l'hypertension artérielle et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

### **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 :

- IXPRI / ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimés (Lab. GRUNENTHAL)
- REQUIP 0,25 mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 5mg, comprimé pelliculé (Lab. GLAXOSMITHKLINE )
- ROPINIROLE PAUCOURT 0,25 mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 5mg, comprimé pelliculé (Lab. PAUCOURT)
- ROPINIROLE SAINT GERMAIN 0,25 mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 5mg, comprimé pelliculé (Lab. SAINT GERMAIN )
- VIDEX , poudre pour solution buvable en flacon, comprimé à croquer ou dispersible, gélule gastro-résistant (Lab. BRISTON MYERS SQUIBB)

### **VI. Rapports publics d'évaluation (RapPE)**

Les RapPE suivants ont été présentés à la Commission d'AMM

- FOSINOPRIL TEVA, 10 mg, comprimé et FOSINOPRIL TEVA, 20 mg, comprimé

## FEUILLE D'EMARGEMENT DE LA REUNION N°401 DU 11 MAI 2006 DE LA COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

### 1. Membres présents de la Commission d'AMM

---

PRESENTS :

#### **PRESIDENT**

M. Daniel VITTECOQ

#### **VICE-PRESIDENTS**

M. Jean-François BERGMANN  
M. Philippe MAINCENT

#### **MEMBRES**

M Serge BAKCHINE  
M. Jérôme BARRE  
M. Marc-André BIGARD  
Mme Marie-Claude BONGRAND  
M. Christian JACQUOT  
M. François LIARD  
M. Daniel MARZIN  
M. Jean-Louis PRUGNAUD  
M. Olivier REVEILLAUD  
M. Christian RICHE  
M. Michel ROSENHEIM  
M. Claude THERY  
M. Dominique TREMBLAY  
Mme Muriel VRAY

M. Didier ARMENGAUD  
M. Jacques BELEGAUD  
M. Jean DOUCET  
M. Jean-Pierre LEPINE  
M. Michel LIEVRE  
M. Bernard ROUVEIX  
Mme Anne Marie TABURET  
M. Jean-Noël TALBOT  
M. Jean-Michel WARNET

#### **REPRESENTANTS DES ACADEMIES**

##### **ACADEMIE DE MEDECINE**

##### **ACADEMIE DE PHARMACIE**

M. Claude BOHUON  
M. Bernard PEJOUAN

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

Mme Sophie FORNAIRON

### 2. Invités

---

#### **LEEM**

Mme Anne CARPENTIER  
Mme Chrystel JOUAN-FLAHAULT