

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MEDICAMENTS

Réunion n° 398 du 16 mars 2006

SOMMAIRE

I. Relevé d'avis de la Commission n° 397 du 02/03/06.....	1
II. Présentation et discussion des dossiers préalablement examinés par les groupes de travail	1
III. Examen en séance des dossiers d'autorisation de mise sur le marché et d'Autorisation Temporaire d'Utilisation	6
IV. Approbation, pour publication, des fiches de synthèse des débats récents de la Commission d'AMM.....	7
V. Traductions du Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP), préalablement approuvé dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle	10
VI. Rapports publics d'évaluation (RapPE)	10
VII. Questions diverses	10
Feuille d'émargement de la Réunion n° 398 du 16 mars 2006 de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.....	11

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS¹

Réunion n° 398 DU 16 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° 397 du 02/03/06

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 397 DU 02/03/06 a été présenté par le président de la Commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

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

1. ANTI INFECTIEUX

Les dossiers étudiés par le groupe de travail ANTIINFECTIEUX suivants ont été présentés par le président de la Commission d'AMM et approuvés à l'unanimité.

Dénomination du médicament	Titulaire ou demandeur	Type de demande	Procédure d'enregistrement
CEFPODOXIME TEVA 200 mg, comprimé	Teva Classics	Demande d'AMM	Nationale
PALUDRINE 100mg, comprimé sécable SAVARINE, comprimé pelliculé	Astrazeneca	Modification d'AMM	Nationale
MUTAGRIP, suspension injectable seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	Sanofi Pasteur MSD	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
VAXIGRIP, suspension injectable seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté			
VAXIGRIP ENFANTS, suspension injectable seringue préremplie vaccin grippal inactivé à virion fragmenté			
VAXIGRIP, suspension injectable vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	Sanofi Pasteur	Modification d'AMM	Nationale
VAXIGRIP, suspension injectable en ampoule vaccin grippal inactivé à virion fragmenté			
TETAGRIP, suspension injectable en seringue préremplie vaccin tétanique et grippal inactivé à virion fragmenté			
IMMUGRIP, suspension injectable vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	Laboratoire Pierre Fabre Médicament	Modification d'AMM	Nationale

Par ailleurs, une demande de modification d'AMM, enregistrée en procédure nationale et en cours d'instruction, a été présentée.

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.

2. RHUMATO-ANTALGIE

Les dossiers examinés par le groupe de travail RHUMATOLOGIE et ANTALGIE suivants ont été présentés par les évaluateurs de l'Afssaps en charge de la gamme thérapeutique des produits et approuvés à l'unanimité sans modification :

CACIT VITAMINE D3 500 mg / 440 UI, et granulés effervescents pour solution buvable en sachet. CACIT VITAMINE D3 1000 mg / 880 UI,	Procter & Gamble Pharmaceuticals France	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance mutuelle
CODENFAN 1mg/ml, sirop	Bouchara Recordati	Modification d'AMM	Nationale
HEXATRIONE 2 POUR CENT, suspension injectable (intrarticulaire)	Sankyo Pharma France S.A.S	Modification d'AMM	Nationale

Par ailleurs, le groupe de travail a examiné 3 dossiers en évaluation en procédure centralisée. De même, dans le cadre d'une nouvelle procédure européenne, le groupe de travail a participé à l'évaluation au niveau européen des données pédiatriques disponibles d'un médicament.

3. CARDIOLOGIE

Les dossiers étudiés par le groupe de travail CARDIOLOGIE ont été présentés par le président du groupe de travail et approuvés à l'unanimité. Trois demandes d'AMM, en procédure nationale, sont en cours d'instruction. Par ailleurs, le groupe de travail a participé à l'évaluation d'un dossier en procédure européenne d'arbitrage.

4. DERMATOLOGIE

Les dossiers étudiés par le groupe de travail DERMATOLOGIE suivants ont été présentés par le président du groupe de travail et approuvés à l'unanimité :

ONCTOSE HYDROCORTISONE, crème	Merck Méditation Familiale	Modification d'AMM	Nationale
DAIVOBET 50 µg/0.5 mg/g, pommade	Leo Pharmaceuticals	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
DAIVOBET 50 µg/0.5 mg/g, pommade	Leo Pharmaceuticals	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance mutuelle

Par ailleurs, deux demandes d'AMM en procédure nationale et une demande en procédure de reconnaissance mutuelle sont en cours d'instruction.

5. NUTRITION-HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

Les dossiers étudiés par le groupe de travail NUTRITION-HEPATO-GASTROENTEROLOGIE ont été présentés par le président du groupe de travail et approuvés à l'unanimité. Un avis favorable a été accordé à la demande de renouvellement quinquennal de FLEET PHOSPHO-SODA, solution buvable des laboratoires EC DE WITT & COMPANY LIMITED enregistré en procédure de reconnaissance mutuelle. Le groupe de travail a examiné par ailleurs trois dossiers en procédure centralisée.

6. ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL et OPHTALMOLOGIE

Les dossiers étudiés par le groupe de travail ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL et OPHTALMOLOGIE ont été présentés par un membre de la Commission d'AMM et approuvés à l'unanimité. Un avis favorable a été accordé à l'unanimité à la demande d'AMM en procédure nationale présentée par les laboratoires STRAKAN à la spécialité TOSTREX 2%, gel. Le groupe de travail a également examiné une demande de modification d'AMM en procédure nationale. Deux demandes d'AMM sont en cours d'instruction.

7. NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE et ANTALGIE

Le dossier de procédure centralisée étudié par le groupe de travail NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE et ANTALGIE a été présenté par le président du groupe de travail.

8. THROMBOSE ET MEDICAMENTS DERIVES DU SANG

Les dossiers étudiés par le groupe de travail THROMBOSE ET MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ont été présentés par l'évaluateur de l'Afssaps en charge de la gamme thérapeutique des produits. Un avis favorable a été accordé à une demande de modification de l'AMM de FACTANE, poudre et solvant pour solution injectable du LFB enregistrée en procédure nationale. Le groupe de travail a examiné par ailleurs un dossier en procédure centralisée.

9. PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE

Les dossiers étudiés par le groupe de travail de PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE suivants ont été présentés par le président du groupe de travail et approuvés à l'unanimité.

RHINOFEBRAL 500 mg, comprimé pelliculé	Laboratoire McNeil	Demande d'AMM	Nationale
CROMOGLYATE DE SODIUM EUROPHYA 2 %, solution pour pulvérisation nasale	Laboratoire Europhta	Modification d'AMM	Nationale
CETAVLON PLAIES SUPERFICIELLES, crème	Laboratoire Pierre Fabre Médicament	Modification d'AMM	Nationale

Une demande d'AMM et une demande de modification d'AMM en procédure nationale sont en cours d'instruction.

10. GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUES OU TRANSVERSAUX

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 HOMEOPATHIE
- GT SECURITE VIRALE

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 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 sans aucune modification.

DI-ANTALVIC, gélule DI-ANTALVIC, suppositoire	Sanofi Aventis	Modification d'AMM	Nationale
CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé	Astra Zeneca	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
DEFEROXAMINE MESILATE APS 500 mg, poudre pour solution injectable	CERA	Demande d'AMM	Nationale
ELISOR 10 mg, comprimé sécable ELISOR 20 mg, comprimé sécable ELISOR 40 mg, comprimé	BMS	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance mutuelle
INEGY 10/10 mg, comprimé INEGY 10/20 mg, comprimé INEGY 10/40 mg, comprimé VYTORIN 10/10 mg, comprimé VYTORIN 10/20 mg, comprimé VYTORIN 10/40 mg, comprimé	MSD	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
OMACOR, capsule molle	Pronova Biocare	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
ZOCOR 5 mg, comprimé enrobé ZOCOR 10 mg, comprimé enrobé ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé ZOCOR 80 mg, comprimé pelliculé	MSD	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
ZODIN, capsule molle	Pronova Biocare	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
ZYRTEC 10 mg, comprimé pelliculé ZYRTECSET 10 mg, comprimé pelliculé ZYRTEC 10 mg, comprimé orodispersible ZYRTEC 10 mg/ml, solution buvable en gouttes ZYRTEC 2.5 mg/2.5 ml, solution buvable en gouttes CETIRIZINE UCB 10 mg, comprimé pelliculé sécable CETIRIZINE UCB HEALTHCARE 10 mg/ml, solution buvable en gouttes CETIRIZINE 1 mg/ml, solution buvable en flacon DICHLORHYDRATE DE CETIRIZINE VEDIM, 10mg/ml, solution buvable en gouttes DICHLORHYDRATE DE CETIRIZINE VEDIM, 1 mg/ml, solution buvable en flacon VIRLIX 10 mg, comprimé pelliculé sécable VIRLIX 10 mg/ml, solution buvable en gouttes VIRLIX 2,5 mg/2,5 ml, solution buvable REACTINE 10 mg, comprimé pelliculé sécable	UCB Pharma Vedim Pharma Sanofi Aventis Pfizer	Modification d'AMM	Nationale
SILOMAT 40 mg, comprimé enrobé SILOMAT 6 pour cent, solution buvable en goutte SILOMAT 20 mg/2 ml, solution injectable IM, IV SILOMAT 0.4 pour cent, sirop	Boehringer Ingelheim International	Modification d'AMM	Nationale
CELLUFLUID 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose	Allergan	Demande d'AMM	Reconnaissance mutuelle
CROMABAK 20 mg/ml, collyre en solution	Thea	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance mutuelle

Le groupe de travail a examiné par ailleurs un dossier en procédure centralisée.

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

1. 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 RATIOPHARM, comprimé 2.5 mg, 5 mg, et 10 mg (Lab. Ratiopharm)
- RAMIPRIL QUALIMED gélule 2.5 mg, 5 mg, (Lab. Qualimed)
- RAMIPRIL MERCK 2.5 mg, gélule (Lab. Merck)
- RAMIPRIL MERCK, comprimé sécable ou gélule 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (Lab. Merck)

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.

2. NEXAVAR / SUTENT

Une demande d'ATU de cohorte a été introduite pour Nexavar (Lab. Bayer) et Sutent (Lab. Pfizer) respectivement. Ces deux nouveaux médicaments anticancéreux non cytotoxiques sont actuellement en cours d'évaluation de demande d'AMM déposé auprès de l'EMA pour approbation dans le cadre de la procédure centralisée. Une décision finale est attendue dans les prochains mois.

Ces deux médicaments ont en commun de viser au traitement des cancers du rein avancés ou métastatiques après échec des traitements immunologiques de première ligne. Sutent demande par ailleurs une indication dans le GIST, en seconde ligne après Glivec.

La discussion en Commission d'AMM porte sur la demande d'ATU de cohorte dans le cancer du rein.

Les deux dossiers d'AMM ont été présentés au Scientific Advisory Group in Oncology (SAG) de l'EMA le 9 mars 2006.

Sutent a démontré une activité très prometteuse au cours de deux essais non contrôlés, apportant des réponses tumorales chez 38% des patients (dans une situation où les traitements actuels donnent environ 15% de résultats positifs) et des temps jusqu'à progression double de ceux observés d'habitude. L'absence d'essai comparatif avait justifié une objection majeure au premier examen du dossier par le CHMP. Le SAG a considéré à l'unanimité que les éléments apportés par la firme emportaient la conviction sur un bénéfice clinique et a estimé qu'une AMM était a priori justifiée.

Dans la même indication, Nexavar a fait la preuve de sa supériorité par rapport au placebo au cours d'un essai randomisé et à l'issue d'une analyse intérimaire basée sur le PFS (progression free survival) (le critère principal étant la survie). Les résultats hautement significatifs de cette analyse (doublement du PFS) et une tendance non statistiquement significative en faveur d'une survie prolongée (données non finalisées) ont amené le SAG à considérer là aussi à l'unanimité qu'une AMM était envisageable. Les résultats préliminaires favorables d'un essai randomisé comparant Nexavar à l'interféron en première ligne viennent renforcer cette conviction.

Un avis favorable du CHRP, est donc probable, pour ces deux médicaments probablement en même temps dans l'indication du traitement de seconde ligne du cancer du rein métastatique.

Il est actuellement impossible de dire quelles seraient les situations cliniques où l'un des produits serait a priori préférable à l'autre.

Les avis favorables aux deux ATU, avec le protocole d'utilisation temporaire correspondant, proposés par le GTOH ont donc été approuvés à l'unanimité par la Commission d'AMM.

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

Au cours des récentes Commissions d'AMM, des avis favorables ont été proposés pour des modifications substantielles de l'AMM de médicaments déjà commercialisés. Les deux fiches de synthèse ci après résument les débats sur ces évaluations.

1. HELI-KIT 75 mg, poudre pour solution buvable

Le laboratoire Mayoly Spindler a déposé en procédure nationale, le 30 septembre 2005, une demande d'extension d'indication chez l'adulte pour HELI-KIT. La spécialité HELI-KIT est actuellement indiquée dans le « contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori* » avec une restriction d'utilisation à l'adulte mentionnée en rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Le libellé de la nouvelle indication proposée par la firme est le suivant : « Diagnostic in vivo de l'infection à *Helicobacter pylori*, y compris le contrôle de l'éradication » avec le maintien de la restriction d'utilisation à l'adulte mentionnée en rubrique 4.2 du RCP.

Cette demande d'extension d'indication est basée, d'une part, sur l'analyse de neuf études publiées dans la littérature caractérisant les performances d'un test respiratoire à l'urée marquée (TRU) effectué selon des modalités identiques ou très proches de celles recommandées dans le RCP d'HELI-KIT, et d'autre part, sur la comparaison des performances d'HELI-KIT par rapport à celles d'autres TRU13C validés en France et vis-à-vis d'autres tests non invasifs.

Cette demande a été analysée en Groupe de Travail Gastro-entérologie n°48 du 10 novembre 2005 et en Groupe de Travail des Médicaments Anti-infectieux n°195 du 9 janvier 2006 avec notamment l'intervention d'experts microbiologistes, de même qu'en Commission d'AMM n°396 du 2 février 2006. L'analyse de ce dossier a abouti à des conclusions et recommandations qui ont été acceptées par l'ensemble des membres des deux groupes de travail et de la Commission d'AMM. L'analyse scientifique du dossier a notamment abordé la constitution bibliographique du dossier versé et l'absence de donnée dans la population pédiatrique éventuellement concernée.

Les qualités intrinsèques de ce test respiratoire à l'urée sont satisfaisantes lui conférant des performances correctes, voire meilleures que pour d'autres tests non invasifs. Ses performances sont au moins aussi bonnes que celles des trois autres TRU13C approuvés en France dans le diagnostic in vivo de l'infection à *Helicobacter pylori* (UBIT, Test INFAL et PYLOBACTELL). A noter qu'HELI-KIT est le seul TRU pour lequel l'indication dans le contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte a déjà été validée, sachant qu'il est admis que l'inoculum bactérien est moins important lors du contrôle de l'éradication que lors du diagnostic.

Comme pour les autres tests, il faut s'assurer que les précautions d'emploi soient bien respectées lors de l'utilisation de ce test à l'urée car de faux négatifs peuvent s'observer notamment lors de la prise d'inhibiteur de la pompe à protons ou d'antibiotiques pour d'autres pathologies dans le mois précédant le test (au cours des 2 dernières semaines pour les inhibiteurs de la pompe à protons et au cours des 4 dernières semaines pour les antibiotiques), ces médicaments étant connus pour diminuer la charge bactérienne en *Helicobacter pylori*.

La soumission d'un dossier bibliographique pour revendiquer cette extension d'indication est acceptable. Un conseil scientifique avait eu lieu à l'Afssaps avant le dépôt de ce dossier et un tel dossier bibliographique avait été jugé recevable à condition que celui-ci soit suffisamment étayé pour justifier point par point des modalités pratiques de réalisation du test et montré ses performances dans cette indication. Ces conditions ont été remplies pour le dossier analysé.

Des conseils sur les situations dans lesquelles ce test doit être utilisé ne peuvent être intégrés dans un libellé d'AMM puisque relevant de la stratégie de prise en charge des patients. Il ne peut être exclu que le test HELI-KIT puisse être « mal utilisé » par les professionnels de santé que ce soit dans les indications de l'AMM chez l'adulte ou en hors-AMM chez l'enfant.

A ce titre, un débat sur l'utilisation de TRU en pédiatrie a été initié évoquant une situation de besoin dans ce domaine. En effet, même s'il n'y a pas de donnée pédiatrique dans le dossier soumis et donc pas de revendication explicite de la part de la firme dans ce domaine, il semblait nécessaire d'évoquer l'utilisation potentielle de ce test en pédiatrie, ce d'autant qu'un autre test à l'urée (Test INFAL) a une indication pédiatrique chez l'enfant à partir de 3 ans mais n'est pas disponible à ce jour en France ; HELI-KIT qui est aujourd'hui le seul test commercialisé en France, n'a pas d'AMM validée dans la population pédiatrique. Or, on peut prévoir qu'en pratique clinique une utilisation hors-AMM se fasse chez l'enfant (même si celle-ci reste peu fréquente) alors que le cadre d'utilisation des tests à l'urée dans cette population ne doit en rien être galvaudé, ni être mal utilisé aux dépens d'autres examens faisant partie de la prise en charge médicale (fibroscopie, prélèvement, culture, antibiogramme) ; en dessous de l'âge de 6 ans, les performances du test à l'urée peuvent ne plus être adéquates et des raisons de compliance et d'adaptation du masque rendent son utilisation difficile. Une

utilisation à tort de test à l'urée chez l'enfant avec le risque de diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori* porté par excès engendrant une mise sous traitement (inhibiteur de la pompe à protons et antibiotiques) serait contraire à la politique du bon usage du médicament ; de plus, un recours excessif au test à l'urée en vue d'un seul dépistage de *Helicobacter pylori* chez l'enfant risquerait de méconnaître la conduite à tenir devant un « tableau digestif » de l'enfant.

Il faut rappeler que l'Afssaps est en cours d'élaboration de Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP) sur les anti-sécrétoires, abordant l'adulte et l'enfant, avec une section dédiée à l'infection à *Helicobacter pylori*, de même qu'une Mise au Point concernant la prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et chez l'enfant a déjà été diffusée et est disponible sur le site internet de l'Afssaps. La problématique de l'utilisation des TRU sera donc cadrée par le biais de ces RBP. A ce titre, il a été proposé d'insérer dans le RCP d'HELI-KIT l'information suivante : « Il convient de se référer aux recommandations officielles pour la prise en charge des infections à *Helicobacter pylori*. »

En conclusion, les rubriques du RCP du test HELI-KIT 75 mg, poudre pour solution buvable, modifiées par l'extension d'indication, sont rédigées comme suit :

4.1 Indications thérapeutiques

« Diagnostic in vivo de l'infection à *Helicobacter pylori*, notamment le contrôle de l'éradication.

Il convient de se référer aux recommandations officielles pour la prise en charge des infections à *Helicobacter pylori*. »

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

« Précautions d'emploi :

Dans certains cas, le test peut être faussement négatif :

- gastrectomie (accélération de la vidange gastrique) ;
- prise d'un traitement connu pour diminuer la charge bactérienne en *Helicobacter pylori* au cours des 2 dernières semaines pour les inhibiteurs de la pompe à protons et au cours des 4 dernières semaines pour les antibiotiques.

Le test HELI-KIT est un test de diagnostic in vivo de l'infection à *Helicobacter pylori* ; il ne peut en aucun cas préjuger de la pathologie associée à l'infection à *Helicobacter pylori*. »

La notice est actualisée en conséquence.

2. TEGELINE 50mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion

Présentation de la demande

Les laboratoires LFB ont déposé en procédure nationale, le 6 Juin 2005, une demande d'extension d'indication pour leur spécialité Tégéline 50mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobulines humaines normales intraveineuses), dont les indications actuelles sont les suivantes :

- Traitement de substitution :
 - déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale,
 - infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH,
 - déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier :
 - la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition,
 - l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection.
- Traitement immunomodulateur :
 - purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes,
 - rétinoblastome de Birdshot,
 - syndrome de Guillain et Barré de l'adulte.
- Maladie de Kawasaki

Le libellé de la nouvelle indication revendiquée est le suivant : « Traitement des neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction (NMMBC) ».

Cette demande a été analysée en Groupe Immunologie-Transplantation n°7 du 17 novembre 2005, avec l'intervention d'un expert spécialisé dans le traitement des neuropathies périphériques et maladies neuromusculaires et présentée à la Commission d'AMM n°396 du 2 février 2006.

Synthèse de l'instruction de la demande

Cette demande d'extension d'indication dans le traitement des neuropathies motrices multifocales avec blocs de conduction s'appuie, d'une part sur les résultats d'une étude rétrospective d'efficacité et de tolérance menée avec Tégéline 50mg/ml chez les patients atteints de NMMBC entre le 01.01.1995 et le 15.02.1003 (Etude LFB 43-64-013) et, d'autre part, sur les résultats d'une méta-analyse réalisée sur quatre études contre placebo.

En préambule, il est important de rappeler que :

- La NMMBC est une maladie très rare avec un peu plus de 100 cas (n=106) rapportés à travers les études rétrospectives dans le monde dont 61 en France.
- S'agissant d'une neuropathie dysimmunitaire, de très nombreux traitements immunomodulateurs ont été essayés dans la NMMBC, en premier lieu les corticoïdes seuls ou associés aux échanges plasmatiques, qui se distinguent par l'absence d'amélioration clinique, ceux-ci pouvant même conduire à une aggravation de la maladie.
- Le diagnostic de NMMBC repose à la fois sur des éléments cliniques et électrophysiologiques avec une étude électrophysiologique réalisée par une équipe experte ayant l'aptitude à caractériser les blocs de conduction sur les nerfs moteurs selon des critères et une méthode très précis. Cette caractérisation n'est pas à la portée de tous les neurologues, mais de centres spécialisés pour la prise en charge de neuropathies périphériques ou de pathologies neuromusculaires. En 2004 et 2005, le Ministère de la Santé a labellisé 5 centres de référence pour les maladies neuromusculaires, dans le cadre du Plan Maladies Rares (3 à Paris, 1 à Marseille et 1 à Lille).

L'ensemble des experts et des membres du groupe a considéré que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Tégéline en tant que traitement des neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction (NMMBC) apparaissait favorable.

La dynamique de la réponse au traitement a été correctement documentée : l'effet, s'il doit survenir, se traduit dès la première cure, après quelques jours, pour atteindre son maximum après deux semaines. Cet effet est le plus souvent transitoire avec réapparition progressive du déficit moteur à une vitesse et un délai variables selon les cas, justifiant la répétition de cures d'IgIV. Les doses admises sont 2g/kg par cure, avec une évaluation de l'efficacité dès le premier mois suivant la cure, jugée sur le «testing» moteur des muscles les plus déficitaires (MRC). Le rythme des cures d'entretien pour les patients répondeurs reste à définir au cas par cas.

Deux points ont été discutés en séance par les experts :

- la difficulté de la caractérisation de la pathologie revendiquée (NMMBC). En effet, celle-ci n'est pas à la portée de tous les neurologues, mais de centres spécialisés pour la prise en charge de neuropathies périphériques ou de pathologies neuromusculaires, afin de répondre aux critères diagnostiques admis selon le Workshop report du 79th ENMC International Workshop Multifocal motor neuropathy (Neuromuscular disorders 2001 ; 11 : 309-314). En 2004 et 2005, le Ministère de la Santé a labellisé 5 centres de référence pour les maladies neuromusculaires, dans le cadre du Plan Maladies Rares (3 à Paris, 1 à Marseille et 1 à Lille),
- la nécessité de préciser en cas d'absence d'effet thérapeutique, les conditions d'arrêt du traitement par Tégéline.

Compte-tenu des discussions présentées ci-dessus, le groupe a souhaité :

- En section 4.2, inclure une information claire relative aux conditions d'arrêt du traitement en cas d'absence d'effet thérapeutique :
«En l'absence d'effet thérapeutique, le traitement par Tégéline pourra être arrêté après au minimum 3 mois et au maximum 6 mois de traitement.
Pour le traitement d'attaque, la posologie de 2 g/kg administrée sur 2 à 5 jours et répétée toutes les 4 semaines sera maintenue pendant 6 mois.
Le traitement d'entretien est de 2 g/kg administrés sur 2 à 5 jours. L'intervalle entre les administrations de Tégéline et la durée du traitement d'entretien seront adaptés au délai individuel de réapparition des symptômes chez les patients.»
- En section 4.4, compte-tenu de la spécificité de l'indication revendiquée, inclure l'information suivante :
«Pour l'établissement du diagnostic de neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction (NMMBC), une expertise clinique préalable devra être réalisée auprès d'un centre de référence labellisé pour les neuropathies périphériques ou les maladies neuromusculaires.»

Conclusion

Au vu de ces éléments, un avis favorable a été proposé à la demande d'extension d'indication déposée par les laboratoires LFB pour leur spécialité Tégéline 50 mg/ml dans le traitement des neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction (NMMBC), sous réserve d'une expertise clinique préalable des patients éligibles au traitement par Tégéline par un centre labellisé pour les neuropathies périphériques ou les maladies neuromusculaires, et de l'intégration dans le RCP et la Notice des modifications requises.

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.

- MIDAZOLAM PANPHARMA 1mg/ml, solution injectable (Lab. Panpharma)
- MIDAZOLAM PANPHARMA 5mg/ml, solution injectable (Lab. Panpharma)

VI. Rapports publics d'évaluation (RapPE)

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

- HELI-KIT 75 mg, poudre pour solution buvable
- TEGELINE 50mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
- CHIBRO-PROSCAR 5 mg, comprimé pelliculé

VII. Questions diverses

Le règlement intérieur de la Commission d'AMM a été distribué pour information aux membres de la Commission d'AMM.

FEUILLE D'EMARGEMENT DE LA REUNION N° 398 DU 16 MARS 2006 DE LA COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

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

PRESENTS :

PRESIDENT

M. Daniel VITTECOQ

VICE-PRESIDENTS

M. Jean-François BERGMANN
M. Philippe MAINCENT

MEMBRES

Titulaires

M. Serge BAKCHINE
M. Jérôme BARRE
M. Alain BAUMELOU
Mme Marie-Claude BONGRAND
M. Bertrand DIQUET
M. Christian JACQUOT
M. François LIARD
M. Daniel MARZIN
M. Jean-Xavier MAZOIT
M. Jean-Louis PRUGNAUD
M. Olivier REVEILLAUD
M. Jean REVUZ
M. Christian RICHE
M. Claude THERY
M. Dominique TREMBLAY
Mme Muriel VRAY

Suppléants

M. Didier ARMENGAUD
M. Jean DOUCET
M. Jean-Pierre LEPINE
M. Michel LIEVRE
Mme Anne Marie TABURET
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. Eric ABADIE

DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE OU SON REPRESENTANT

Mme Nadine DAVID

2. Invité

Le LEEM : Mme Anne CARPENTIER
Mme Chrystel JOUAN-FLAHAULT