

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

Réunion n° 428 du 11 octobre 2007

### SOMMAIRE

<b>I.</b>	<b>PROCES VERBAL DE LA COMMISSION DU 27 SEPTEMBRE 2007</b> .....	<b>2</b>
<b>II.</b>	<b>PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES</b> .....	<b>2</b>
1.	Anti infectieux .....	2
2.	Onco-Hématologie.....	3
3.	Nutrition Hépatogastroentérologie.....	3
<b>III.</b>	<b>PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX</b> .....	<b>3</b>
<b>IV.</b>	<b>POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI</b> .....	<b>4</b>
1.	Point d'information Plan d'Investigation Pédiatrique .....	4
2.	SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion .....	4
3.	Mise au point : Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent (actualisation 2007)....	6
<b>V.</b>	<b>PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:</b> .....	<b>6</b>
	<b>FEUILLE D'EMARGEMENT</b> .....	<b>7</b>

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

Réunion n° 428 du 11 octobre 2007

Abréviations utilisées dans les tableaux :	
<b>AMM</b> : autorisation de mise sur le marché*	<b>P.Nat</b> : procédure Nationale
<b>P.R.M</b> : Procédure de reconnaissance mutuelle	<b>P.C</b> : Procédure Centralisée
<b>P.D.C.</b> Procédure décentralisée	<b>RQ</b> : Renouveaulement Quinquennal :
<b>DMI</b> : 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 27 SEPTEMBRE 2007

Le procès verbal de la commission n°427 du 27 septembre 2007 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité des membres présents.

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

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

#### 1. *Anti infectieux*

<b>AMIKACINE DAKOTA PHARM 50 mg,</b> lyophilisat pour usage parentéral	DAKOTA PHARM	DMI	Proc.N
<b>AMIKACINE DAKOTA PHARM 250 mg,</b> lyophilisat pour usage parentéral			
<b>AMIKACINE DAKOTA PHARM 500 mg,</b> lyophilisat pour usage parentéral			
<b>IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé</b> <b>OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé</b>	BAYER PHARMA / BAYER HEALTHCARE AG	DMI	PRM
<b>MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable (IV)</b>	ASTRA ZENECA	DMI	Proc.N
<b>MERONEM 500 mg, poudre pour solution injectable (IV)</b>			
<b>MERONEM 250 mg, poudre pour solution injectable (IV)</b>			
<b>MENINGITEC</b> , suspension injectable en seringue préremplie vaccin méningococcique du sérotype C oligosidique conjugué (adsorbé)	WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE	AMM	PDC

<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)

## 2. Onco-Hématologie

<b>OXALIPLATINE TEVA 5 mg/ml</b> , solution à diluer pour perfusion	Teva	AMM	PRM
<b>OXALIPLATINE TEVA 5 mg/ml</b> , poudre pour solution pour perfusion			
<b>OXALIPLATINE UKR 5 mg/ml</b> , poudre pour solution pour perfusion.	UKR		
<b>OXIPLAT 5 mg/ml</b> , poudre pour solution pour perfusion			

## 3. Nutrition Hépatogastroentérologie

<b>KYTRIL 3 mg</b> , solution injectable (IV)	ROCHE	DMI	Proc.N
<b>ONDANSETRON MERCK 8 mg</b> , comprimé orodispersible	MERCK GENERIQUE	DMI	Proc.N
<b>ONDANSETRON QUALIMED 8 mg</b> , comprimé orodispersible	QUALIMED		
<b>STIMOL 1 g</b> , poudre effervescente pour solution buvable en sachet-dose	BIOCODEX	AMM	Proc.N
<b>ZOPHREN 2 mg/ml, ampoule injectable</b>	GlaxoSmithKline	DMI	Proc.N
<b>ZOPHREN 4 mg, comprimés</b>			
<b>ZOPHREN 8 mg, comprimé</b>			
<b>ZOPHREN 4 mg, lyophilisat oral</b>			
<b>ZOPHREN 8 mg, lyophilisat oral</b>			
<b>ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop</b>			
<b>ZOPHREN 16 mg, suppositoire</b>			
<b>ZOPHREN 4 mg/2 ml, seringue pré-remplie</b>			
<b>ZOPHREN 8 mg/4 ml, seringue pré-remplie</b>			

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

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

### *Dossiers présentés par le Président de la Commission :*

<b>DIPRIVAN 200mg/20ml</b> , émulsion injectable (IV) en ampoule	ZENECA	DMI	Proc.N
<b>DIPRIVAN 500mg/50ml</b> , émulsion injectable (IV) en flacon			
<b>DIPRIVAN 1g/100ml</b> , émulsion injectable (IV) en flacon			
<b>DIPRIVAN 500mg/50ml</b> , émulsion injectable en seringue pré-remplie			
<b>DIPRIVAN 2%</b> , émulsion injectable (IV) en seringue pré-remplie			
<b>DIPRIVAN 2%</b> , émulsion injectable (IV) en flacon			
<b>APOKINON 10mg/ ml</b> , solution injectable	AGUETTANT	DMI	Proc.N
<b>APOKINON 30mg/ 3ml</b> , solution injectable en stylo pré-rempli			
<b>KAMPIRAMAT 50 mg</b> , comprimé pelliculé	DELBERT	DMI	Proc.N

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

<b>NOOTROPYL 1200 mg</b> , solution buvable en ampoules	ucb pharma sa	DMI	Proc.N
<b>NOOTROPYL 20%</b> , solution buvable			
<b>NOOTROPYL 800 mg</b> , comprimé pelliculé			
<b>NOOTROPYL 33%</b> , solution buvable			
<b>NOOTROPYL 3g/15ml</b> , solution injectable			

**Dossiers étudiés par le Groupe de Travail PHARMACEUTIQUE**

**Dossiers étudiés par le Groupe de Travail MEDICAMENTS GENERIQUES**

**Dossiers étudiés par le Groupe de Travail PHARMACEUTIQUE DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET DES PRODUITS ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES**

#### **IV. POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI**

##### **1. Point d'information Plan d'Investigation Pédiatrique**

Les membres de la Commission d'AMM sont informés qu'un nouveau groupe de travail « Plan d'Investigation Pédiatrique » (PIP) vient d'être créé.

Suite à l'appel à candidature, plus de 50 candidatures ont été examinées au cours de jurys en juin 2006, 35 candidats ont été retenus. Ainsi, afin d'améliorer la prise en charge médicamenteuses des enfants, les laboratoires pharmaceutiques devront soumettre un Plan d'Investigation Pédiatrique lors de toute nouvelle demande d'AMM, ou lors de la modification de l'AMM (extension d'indication thérapeutique, nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie d'administration).

##### **2. SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion**

**Une AMM a été octroyée à la spécialité SOLIRIS (éculizumab) 300 mg, solution à diluer pour perfusion par une procédure centralisée le 20 juin 2007.**

L'indication accordée est le traitement de patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

L'HPN, ou maladie de Marchiafava & Michelli, est une maladie de la cellule souche hématopoïétique.

La sensibilité anormale des globules rouges à l'action lytique du complément (protéines du système immunitaire) a été considérée comme la caractéristique princeps de cette maladie rare.

L'éculizumab inhibe la formation du complexe de la fraction terminale du complément C5b-9. Or les déficits en fractions du complexe d'attaque membranaire du complément de C5 à C9, prédisposent à un risque élevé de méningococcies récidivantes, non seulement dues aux cinq sérogroupes de *Neisseria meningitidis* majoritairement incriminés dans les infections invasives, A, B, C, Y et W135, mais également contre des sérogroupes plus rares, tels que X, 29E, Z, ou des phénotypes non groupables, habituellement rencontrés uniquement chez des porteurs asymptomatiques immunocompétents ou responsables de méningites et/ou septicémies chez des patients immuno-déficients (Fijen et al. Clin Infect Dis 1994; Fijen et al J Clin Microbiol 1998).

Il existe donc un risque potentiel d'infection méningococcique lors d'un traitement par l'éculizumab.

En décembre 2006, des recommandations vaccinales contre les infections à méningocoque et des recommandations d'antibioprophylaxie nécessaires dès l'instauration d'un traitement par éculizumab avaient été établies pour les ATU (autorisation temporaires d'utilisation) nominatives.

Dans le cadre de la future commercialisation de SOLIRIS en France et afin d'encadrer au mieux l'utilisation de cette spécialité au niveau national, il convient de vérifier que ces recommandations sont toujours adaptées.

#### **Recommandations de vaccination**

En raison de la mise en évidence de phénomène d'hyporéactivité immunitaire lors d'injections successives de vaccins méningococciques polysidiques (réduction des taux d'anticorps sans augmentation de l'avidité des anticorps) (Granoff et al *Ped Infect Dis J* 2007;26:716), il est recommandé une vaccination par le vaccin méningococcique tétravalent ACYW135 **conjugué**. Ce vaccin est disponible dans le cadre d'une ATU nominative.

## **Recommandations d'antibiothérapie prophylactique**

Il n'y a pas lieu de modifier aujourd'hui les recommandations d'antibioprophylaxie telles que proposées pour les ATU en décembre 2006, à savoir : un traitement antibiotique prophylactique pendant toute la durée du traitement par éculizumab, soit un traitement par pénicilline V (un million d'Unités Internationales deux fois par jour chez l'adulte) ; en cas d'allergie établie à la pénicilline, un traitement par macrolide.

Il est rappelé que le but de l'antibioprophylaxie est d'éviter la survenue d'une infection méningococcique lors d'un traitement par éculizumab, et non d'éviter seulement un portage de souches de méningocoque.

Le choix de la pénicilline V s'appuie sur son spectre d'activité antibactérienne (activité de la pénicilline V sur le méningocoque comparable à celle sur le pneumocoque –comparabilité des taux de résistance à la pénicilline-), spectre que l'on peut caractériser par ailleurs comme étroit, avec un faible potentiel de pression de sélection, propriété indispensable pour un traitement au long cours. Le recul de l'expérience du traitement prolongé par pénicilline V chez certains patients (traitement prophylactique prolongé par pénicilline V recommandé chez les patients drépanocytaires, aspléniques, en prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA) dans un but de prévention d'infection à pneumocoque ou à streptocoque du groupe A) conforte pour cette recommandation prophylactique destinée aux malades recevant l'éculizumab.

A noter toutefois que le nombre total de patients présentant en France une hémoglobinurie paroxystique nocturne est estimé à 250 (tous n'étant pas à traiter), ce qui revient à un assez faible collectif de malades devant bénéficier d'une prophylaxie antibiotique.

Si le patient est allergique à la pénicilline, un traitement par macrolide est recommandé. Certes, le niveau de résistance des méningocoques aux macrolides est de l'ordre de 30%. De plus, les macrolides pourraient avoir un effet sur le portage des souches de méningocoque alors qu'il conviendrait de laisser une certaine circulation de ces souches dans la population.

Cependant, les allergies à la pénicilline sont rares (moins de 1%). Dans le cadre de la maladie traitée par l'éculizumab (hémoglobinurie paroxystique nocturne), étant donné qu'il ne s'agit pas de traitement à instaurer en urgence, des tests allergiques peuvent être pratiqués afin de détecter ou d'infirmer une allergie vraie à la pénicilline. Il faut préciser que les cas d'allergies vraies à la pénicilline chez les patients traités par éculizumab ne vont concerner que quelques malades. Ces situations étant gérées au cas par cas, un avis d'expert spécialisé pourra toujours être requis.

Classiquement, pour la prévention des rechutes de RAA, il est prescrit de l'érythromycine à la dose de 250 mg deux fois par jour (soit environ le quart de la dose curative habituelle). Mais il est difficile de ne proposer formellement que cette seule thérapie, d'autres molécules de la famille des macrolides pouvant également être utilisées.

En analysant la potentialité d'autres molécules de la famille des macrolides avec une prédilection pour celles ayant une forte concentration extra-cellulaire, à l'instar des patients atteints de mucoviscidose, l'azithromycine à la dose de 250 mg x1/jour pourrait être éventuellement utilisée ; en revanche aucune validation clinique d'utilisation de l'azithromycine à raison de 600 mg x1/ semaine ne peut être apportée. Une expérience de la roxithromycine en cas d'érysipèle récidivant a été rapportée. Cependant, dans le cadre de ces recommandations accompagnant la prescription de SOLIRIS, il n'est pas souhaitable d'apporter de précision ni sur le choix du macrolide, ni *a fortiori* sur les schémas d'administration du macrolide, vu la faiblesse des données qui sous-tendraient ces conseils thérapeutiques.

Il n'y a pas lieu aujourd'hui de recommander d'autres choix de familles d'antibiotiques que les macrolides, comme ce qui est d'ailleurs pratiqué actuellement en cas d'allergie à la pénicilline pour le traitement prophylactique des patients drépanocytaires, aspléniques, en prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu.

La question de ne pas utiliser d'antibiotique en cas d'allergie établie à la pénicilline pourrait se poser, à l'instar des recommandations américaines pour les patients drépanocytaires. Mais il est préférable de recommander un traitement antibiotique en cas d'allergie vu la qualification de l'enjeu et en raison du faible nombre de patients concernés par cette prophylaxie.

Il faut en outre noter que si l'intérêt d'une antibioprophyllaxie pour les drépanocytaires est validé, des débats persistent encore pour les patients aspléniques : considérant la faible efficacité de l'antibioprophyllaxie face au risque d'infection à pneumocoque, certains recommandent que le patient dispose d'un traitement curatif par céphalosporine injectable afin de pouvoir débiter le traitement dès les premiers signes d'infection. Dans le cadre de SOLIRIS, une telle recommandation n'a pas été jugée nécessaire, l'encadrement du traitement par éculizumab prévoyant que le patient ait une carte d'information sur les premiers signes d'infection méningococcique.

Ces recommandations pourront être revues après quelques mois de mise en place.

### **3. Mise au point : Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent (actualisation 2007)**

Une recommandation de la Commission européenne d'avril 2005 déconseille l'utilisation des médicaments antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et apparentés, à l'exception de la fluoxétine, dans le traitement de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. Celle-ci fait suite à la mise en évidence d'un risque de comportement suicidaire (idées suicidaires, tentatives de suicide) et/ou hostile (agressivité, comportement d'opposition, colère) associé à l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent des antidépresseurs ISRS et apparentés.

Les données disponibles pour les antidépresseurs tricycliques justifient qu'ils soient également déconseillés chez l'enfant et l'adolescent dans cette même indication.

Depuis août 2006, la fluoxétine (Prozac®) bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché selon la procédure centralisée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) d'intensité modérée à sévère, en association à un traitement psychothérapeutique, chez les enfants de 8 ans ou plus n'ayant pas répondu à 4 à 6 séances de psychothérapie seule.

De nouvelles données expérimentales, évaluées dans le cadre de cette extension d'indication, ont mis en évidence des effets délétères de la fluoxétine sur la croissance et la maturation sexuelle chez le rat juvénile. Un risque similaire ne pouvant être exclu à ce jour chez l'homme, l'Afssaps souhaite actualiser les recommandations de prescription et de suivi des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent publiées dans la mise au point de février 2006. Celle-ci avait pour objectif de définir le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent, dans les situations particulières où, après une évaluation clinique du rapport bénéfice/risque, le recours à ces médicaments peut être justifié.

*Le dossier sur « le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent » a été approuvé à l'unanimité des membres présents.*

### **V. 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.

- ADENOSCAN 30 mg/10 ml , solution pour perfusion(Lab. : SANOFI-AVENTIS)
- ARICEPT 5 mg, comprimé orodispersible (Lab. EISAI S.A.)
- ARICEPT 10 mg, comprimé orodispersible (Lab. EISAI S.A.)
- COTEVETEN 600 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé (Lab.SOLVAY PHARMA)
- DUODOPA , gel entéral (Lab. NEOPHARMA AB)
- HOSPASOL 145 mmol/l, solution pour perfusion Lab. Gambro Lundia AB)
- HOSPASOL 167 mmol/l, solution pour perfusion (Lab. Gambro Lundia AB)
- LORATADINE SANDOZ 10 mg, comprimé (Lab.SANDOZ)
- MIZOLLEN 10 mg, comprimé à libération modifiée (THERABEL EUROPE Limited)
- PRISMASOL 2mmol/l POTASSIUM, solution pour hémofiltration et hémodialyse (Lab. Gambro Lundia AB)
- PRISMASOL 4mmol/l POTASSIUM, solution pour hémofiltration et hémodialyse (Lab. Gambro Lundia AB)
- Ringer lactate fresenius, solution pour perfusion (Lab. Fresenius Kabi)

Les dossiers ont été approuvés à l'unanimité des membres présents sans modification.

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

Réunion n° 428 du 11 octobre 2007

### FEUILLE D'EMARGEMENT

#### **PRESIDENT**

Daniel VITTECOQ

#### **VICE-PRESIDENTS**

Anne GAYOT

#### **MEMBRES**

##### **Titulaires**

Didier ARMENGAUD  
Jérôme BARRE  
Jacques BELEGAUD  
Marc-André BIGARD  
Marie-Claude BONGRAND  
Robert COHEN  
Bertrand DIQUET  
Jean DOUCET  
Isabelle FOURASTE  
Christian JACQUOT  
Jean-Yves LE HEUZEY  
François LIARD  
Michel LIEVRE  
Philippe MAINCENT  
Daniel MARZIN  
Jean OUSTRIN  
Jean-Louis PRUGNAUD  
Olivier REVEILLAUD  
Christian RICHE

##### **Suppléants**

Jean BERNADOU  
Céleste LEBBE  
Sylvie LEGRAIN  
Bernard ROUVEIX  
Claude THERY

#### **REPRESENTANTS DES ACADEMIES**

##### **Titulaires**

Jean Paul GIROUD  
Jean-Roger CLAUDE

##### **Suppléants**

Joël GUILLEMAIN

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

Philippe LECHAT

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

Mme JOYON

#### **INVITEES**

##### **Leem**

Chrystel JOUAN-FLAHAULT  
Anne CARPENTIER