

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

Réunion n° 400 du 27 Avril 2006

I. Relevé d'avis de la commission n° 399 du 6 Avril 2006 .....	2
II. Présentation et discussion des dossiers préalablement examinés par les groupes de travail .....	2
III. Approbation, pour publication, des fiches de synthèse des débats récents de la commission d'AMM.....	7
IV. Traductions du Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP), préalablement approuvé dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle .....	12
V. Rapports publics d'évaluation (RapPE).....	12
VI. Questions diverses .....	12
Feuille d'émargement de la Réunion n°400 du 27 AVRIL 2006 de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.....	22
Annexe à la discussion relative à l'Alendronate de la Commission d'AMM .....	23

<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° 400 du 27 Avril 2006

Après vérification du quorum, le président de la commission d'AMM a ouvert la séance.

Le Président de la Commission d'AMM précise qu'il s'agit de la 400<sup>ème</sup> commission et profite de cet événement pour remercier les membres de l'ensemble du travail accompli depuis bientôt 3 ans.

Le Directeur de l'Évaluation des Médicaments et produits biologiques ajoute que le Directeur Général regrette de ne pouvoir participer à cette séance et qu'il s'associe aux remerciements émis par le président de la Commission d'AMM.

Le Directeur de l'Évaluation des Médicaments et produits biologiques présente ensuite le chef du département de l'évaluation thérapeutique de l'AMM, nouvellement arrivée à l'Afssaps. Elle sera notamment en charge de la coordination de l'activité des unités d'évaluation du département et de la relation avec le département de gestion des procédures d'AMM et de réglementation européenne.

Le Président de la Commission d'AMM informe les membres de la Commission que l'appel à candidature pour le renouvellement de la Commission d'AMM et ses Groupes de travail a été publié sur le site de l'Agence. Par ailleurs, le compte-rendu de la Commission d'AMM du 2 mars 2006 a été rendu public.

### I. Relevé d'avis de la commission n°399 du 6 Avril 2006

Le RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION N° 399 du 6 Avril 2006 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. ANTI INFECTIEUX

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

Dénomination du médicament	Titulaire ou demandeur	Type de demande	Procédure d'enregistrement
HAVRIX 1440 U/1 ml Adultes, suspension injectable en unidose Vaccin de l'hépatite A inactivé, adsorbé HAVRIX 1440 U/1 ml Adultes, suspension injectable en seringue pré-remplie Vaccin de l'hépatite A inactivé, adsorbé HAVRIX 720 U/0,5 ml, Nourrissons et Enfant, suspension injectable en seringue pré-remplie Vaccin de l'hépatite A inactivé, adsorbé	GSK	Modification d'AMM	Nationale
DULTAVAX/REVAXIS, suspension injectable en seringue pré-remplie, vaccin diphtérique, tétanique et poliomyélitique inactivé, adsorbé	SANOFI-PASTEUR	Modification d'AMM	Nationale

<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.

JOSACINE 500mg, comprimé pelliculé ; 125mg/5ml ; 250mg/5ml ; 500mg/5ml granulés pour suspension buvable ; 250mg ; 500mg ; 1000 mg, poudre pour suspension buvable en sachet dose ; JOSACINE DISPERSIBLE : NOURISSONS 125mg, comprimé dispersibles ENFANTS 250mg, comprimé dispersibles 500mg, comprimé dispersible ADULTES 1000mg, comprimé dispersibles	BAYER PHARMA	Modification d'AMM	Nationale
TICOVAC ADULTE 0.5ml, suspension injectable en seringue préremplie	BAYER VACCINE AG	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
VAQTA 25U/ml ; 50U/ml suspension injectable en seringue préremplie vaccin de l'hépatite A inactivé, absorbé	SANOVI PASTEUR MSD	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance mutuelle
VACCIN BCG SSI, poudre et solvant pour suspension injectable	STATENS SERUM INSTITUT	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
ZYVOXID 2mg/ml, solution pour perfusion ; 20mg/ml, granulés pour suspension buvable 400mg et 600mg, comprimé pelliculé	PHARMACIA SAS	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle

Par ailleurs, le groupe de travail a participé à l'évaluation de deux dossiers en procédures centralisées.

## 2. SIDA ET HEPATITES VIRALES

Le dossier suivant, étudié par le groupe de travail médicaments du SIDA ET HEPATITES VIRALES, a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité :

WELLVONE 750mg/ml, suspension buvable	GSK	Renouvellement quinquennal	Reconnaissance mutuelle
---------------------------------------	-----	-------------------------------	----------------------------

Par ailleurs, le groupe de travail a participé à l'évaluation de 6 dossiers en procédures centralisées.

## 3. PNEUMOLOGIE, ORL ET OPHTALMOLOGIE

Le président de la commission d'AMM informe les membres de la commission d'AMM que le groupe de travail sur les médicaments de PNEUMOLOGIE, ORL ET OPHTALMOLOGIE a participé à l'évaluation d'un dossier de procédure centralisée.

## 4. DIABETOLOGIE-ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE et GYNECOLOGIE

Les dossiers, étudiés par le groupe de travail DIABETOLOGIE-ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE et GYNECOLOGIE, ont été présentés par le président du groupe de travail et approuvés à l'unanimité.

Un dossier en procédure nationale est en cours d'instruction.

Le groupe de travail a participé à l'évaluation d'un dossier en procédure centralisée.

La présentation des travaux du groupe a été suivie d'une discussion sur l'UTILISATION DES HORMONES THYROIDIENNES DANS LE CADRE DE REGIMES AMAIGRISSANTS

Faisant suite à l'Alerte relative à une préparation magistrale à base d'extraits thyroïdiens (issus de la Pharmacie Demours à Paris XVIIème) diffusée par le Ministère de la Santé, le Directeur Général de l'Afssaps a demandé que soient consultés des experts endocrinologues, spécialistes de la thyroïde, afin qu'ils se prononcent sur le bien-fondé de l'utilisation de ces préparations et l'existence ou non de besoin(s) thérapeutique(s) spécifiques qui ne seraient pas couverts par les spécialités pharmaceutiques contenant des hormones thyroïdiennes (Voir également communiqué de Presse du 24 Avril 2006, site Internet de l'Afssaps). Les résultats de cette consultation ont été présentés et discutés en Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Pour rappel, cette alerte fait suite à la découverte de plusieurs cas graves de thyrotoxicose liés à la prise d'une préparation magistrale associant de la poudre de thyroïde à des hormones thyroïdiennes de synthèse en quantités importantes, prescrite dans le cadre d'un traitement à visée amaigrissante.

En réponse à la question posée, les experts interrogés ont rappelé les éléments suivants :

1. La prise en charge de l'excès de poids relève en première approche d'un régime amaigrissant, et le cas échéant de stratégies médicamenteuses tenant compte du profil de risque du patient. Les hormones thyroïdiennes n'ont pas d'indication dans le cadre d'un régime amaigrissant, et a fortiori de la prise en charge d'une obésité ; de ce fait, les prescriptions effectuées se font hors des indications prévues pour les dérivés thyroïdiens par les Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), et hors de toute justification scientifique, pharmaceutique et médicale d'un bénéfice thérapeutique.
2. A ce jour, d'après les experts, il n'existe pas de situation clinique (ou d'indication particulière) non couverte par les spécialités contenant des hormones thyroïdiennes de synthèse et bénéficiant d'une AMM qui pourrait justifier l'utilisation de préparations magistrales à base d'extraits thyroïdiens.
3. Cette alerte a mis en évidence une utilisation non fondée scientifiquement des hormones thyroïdiennes et de leurs dérivés dans le cadre de la perte de poids, et cet accident est survenu en dépit des mesures de restriction d'utilisation d'autres substances prises dans le passé et de messages de prudence du fait d'accidents survenus dans un même contexte d'utilisation. Il a en effet été rappelé que la loi « dite Talon » interdisait de prescrire ou de délivrer des traitements qui associent entre elles des substances vénéneuses relevant de plusieurs groupes définis à l'article R.5132-40 du code de la santé publique (diurétiques, anxiolytiques, amphétamines, hormones thyroïdiennes)

Le groupe de travail et la commission d'AMM confirment que l'utilisation de dérivés thyroïdiens chez des patients présentant un fonctionnement normal de la glande thyroïde, les expose à des risques graves de surdosage en hormone thyroïdienne, et ce quelles que soient les posologies envisagées qui sont obligatoirement au delà du contexte de substitution puisque les patients sont euthyroïdiens.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, la Commission d'AMM émet un avis favorable à l'interdiction de préparations magistrales à base d'extraits thyroïdiens et d'hormones thyroïdiennes de synthèse.

## 5. ONCOLOGIE-HEMATOLOGIE

Les dossiers suivants, étudiés par le groupe de travail ONCOLOGIE-HEMATOLOGIE, ont été présentés par le responsable de l'unité en charge de cette classe thérapeutique travail et approuvés à l'unanimité.

VESANOID 10mg, capsule	ROCHE PHARMA	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
MYLERAN 2mg, comprimé pelliculé	GSK	Modification d'AMM	Nationale

## 6. NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE ET ANTALGIE

Les dossiers étudiés par le groupe de travail NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE ET ANTALGIE, ont été présentés par le président du groupe de travail et approuvés à l'unanimité. Un dossier en procédure nationale est en cours d'instruction.

Le groupe de travail a participé à l'évaluation d'un dossier en procédure centralisée.

## 7. PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE

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

NUREFLEX 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS, suspension buvable	BOOTS HEALTHCARE	Modification d'AMM	Nationale
NAUSICALM ADULTE 50mg, gélule ; NAUSICALM, sirop	BROTHIER SAS	Modification d'AMM	Nationale
IBUPROFENE SPRAY 5% CHEMINEAU, solution pour pulvérisation cutanée ; pour application cutanée ; gel	CHEMINEAU	Demande d'AMM	Nationale
NICOTINELL REGLISSE 2 mg, 4mg, gomme à mâcher	NOVARTIS SANTE FAMILALE	Demande d'AMM	Reconnaissance mutuelle
STREPSILS TOUX SECHE ADULTES, 15mg/5ml, sirop	BOOTS HEALTHCARE	Demande d'AMM	Nationale
DEXTROMETHORPHANE BOOTS TOUX SECHE ADULTES, 15mg/5ml sirop			
NICOTINELLCLASSIC 2 mg, 4mg, gomme à mâcher médicamenteuse ;	NOVARTIS SANTE FAMILALE	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
NICOTINE ZYMA MENTHE 2mg, comprimé à sucer	NOVARTIS SANTE FAMILALE	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
NICOTINELL MENTHE 2 mg, comprimé à sucer.	NOVARTIS SANTE FAMILALE	Modification d'AMM	Reconnaissance mutuelle
CROMOGLYCATE DE SODIUM EUROPHTA 2%, solution pour perfusion nasale	EUROPHTA	Modification d'AMM	Nationale

Par ailleurs, le groupe de travail a examiné plusieurs demandes de changement de dénomination de médicament.

## 8. GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUES OU TRANSVERSAUX

Les dossiers examinés par le groupe de travail préclinique ont été présentés par un membre de la commission 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 sous réserve de modifications de forme n'affectant pas le fond des avis rendus.

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 modifications de forme n'affectant pas le fond des avis rendus.

Les dossiers examinés par le groupe de travail pharmaceutiques sur les produits à base d'allergènes d'origine biologique destinés à être administrés à l'homme pour le diagnostic et le traitement des allergies a été présenté par le président 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 pharmaceutiques des produits biologiques et 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 médicaments homéopathiques ont été présentés par sa présidente et les avis proposés ont été approuvés à l'unanimité sans aucune modification.

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

ANESDERM 5%, crème	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE	Modification d'AMM	NATIONALE
NAROPEINE 2 mg/ml, solution injectable en ampoule ; solution injectable en poche NAROPEINE 7,5 mg/ml, solution injectable en ampoule NAROPEINE 10 mg/ml, solution injectable en ampoule NAROPEINE 5 mg/ml, solution injectable	ASTRAZENECA	Renouvellement Quinquennal	RECONNAISSANCE MUTUELLE
TAMSULOSINE RATIO LP 0,4 mg, gélule à libération prolongée TAMSULOSINE ARROW LP 0,4 mg, gélule à libération prolongée	RATIOPHARM GMBH ARROW GENERICS	Demande d'AMM	RECONNAISSANCE MUTUELLE
GYNERGENE CAFEINE, comprimé	NOVARTIS PHARMA S.A	Modification de l'AMM	NATIONALE
FORLAX 4 g, 10mg, poudre pour solution buvable en sachet	BEAUFOUR IPSEN PHARMA	Modification de l'AMM	RECONNAISSANCE MUTUELLE
NIASPAN LP 375 mg, LP 500 mg, LP 750 mg, LP 1000 mg comprimé à libération prolongée	MERCK	Modification de l'AMM	RECONNAISSANCE MUTUELLE
RAMIPRIL CLIPA 7,5 mg, comprimé sécable RAMIPRIL GAIA PHARMA 7,5 mg, comprimé sécable	CLIPA	Demande d'AMM	NATIONALE
EFFEXOR, toutes formes TREVILOR, toutes formes	WYETH LEDERLE	Modification de l'AMM	NATIONALE
LUDIOMIL 25 mg, 75mg, comprimé pelliculé sécable	NOVARTIS PHARMA SAS	Modification de l'AMM	NATIONALE
COSOPT 20 mg/5mg/ml, collyre en solution en récipient unidose	M.S.D. CHIBRET	Demande d'AMM	RECONNAISSANCE MUTUELLE
TICLOPIDINE ARROW 250 mg, comprimé pelliculé	ARROW GENERIQUES	Modification de l'AMM	NATIONALE
FENTANYL CLIPA 12.5microgrammes/h dispositif transdermique	CLIPA	Demande d'AMM	NATIONALE
GAMME GAVISCON	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE LTD	Demande d'AMM	RECONNAISSANCE MUTUELLE
IPERTEN 10, 20mg, comprimé	CHIESI	Renouvellement quinquennal	RECONNAISSANCE MUTUELLE
MOTILIUM 10mg, comprimé pelliculé	JANSSEN CILAG	Modification d'AMM	RECONNAISSANCE MUTUELLE
ONDANSETRON FAULDING 2mg/ml, solution injectable	FAULDING	Demande d'AMM	RECONNAISSANCE MUTUELLE
PREPIDIL INTRACERVICAL, gel stérile intracervical	PFIZER	Modification d'AMM	NATIONALE
PROPESS 10mg, système de diffusion vaginal	FERRING	Modification d'AMM	NATIONALE
RECTOGESIC 0.4%, pommade rectale	CELLEGY UK LTD	Demande d'AMM	RECONNAISSANCE MUTUELLE
SYNTOCINON 5UI/ml, solution injectable en ampoule	NOVARTIS	Modification d'AMM	NATIONALE
TIOCOLCHICOSIDE MERCK / QUALIMED 4mg, comprimé	MERCK/QUALIMED	Modification d'AMM	NATIONALE

### III. 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 fiches de synthèse ci-après résument les débats sur ces évaluations.

#### 1. *Evaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'une association fixe éprosartan/hydrochlorothiazide Spécialité concernée : COTEVETEN 600mg/12,5*

#### Présentation de la demande

Les laboratoires SOLVAY PHARMA ont déposé une demande d'AMM pour une association fixe d'éprosartan et d'hydrochlorothiazide aux doses de 600 mg (éprosartan)/12,5 mg (HCTZ) dans le « traitement de l'hypertension essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'éprosartan seul. »

Cette demande a été faite par le biais d'une procédure de reconnaissance mutuelle avec l'Allemagne en tant que pays rapporteur (RMS). Seuls, la France, la Suède et le Portugal étaient concernés par cette procédure. Toutefois, d'autres demandes identiques de reconnaissance mutuelle (RMS = DE) ont été déposées par le laboratoire en parallèle de cette procédure impliquant d'autres pays européens dont la Suède et le Portugal. Ces procédures avaient déjà été terminées favorablement au moment de la présente procédure.

La procédure a débuté le 14 septembre 2005 et s'est finalisée favorablement le 8 mars 2006 après un passage au CMD(h) suite à une demande d'arbitrage lancée par la France au terme de J.90, le 06 décembre 2005.

#### Introduction et position du problème

Il s'agit de l'association fixe de deux antihypertenseurs bien connus. Leur association est logique sur le plan pharmacodynamique. Toutefois, en France, compte-tenu de la demi-vie de l'éprosartan (Teveten®) assez courte (5-9h), de sa cinétique non linéaire et des résultats des différentes études déposées en support du dossier d'AMM de l'éprosartan en monothérapie, la dose recommandée d'éprosartan en monothérapie est de 600 mg par jour en 2 prises (300 mg le matin et 300 mg le soir).

L'addition d'un autre antihypertenseur (de préférence un diurétique à faible dose) est effectivement recommandée dans l'AMM en cas de réponse insuffisante, mais tout en gardant la posologie recommandée de l'éprosartan répartie en 2 prises par jour.

Il est à noter qu'il n'y a qu'en France que le schéma posologique recommandé pour l'éprosartan en monothérapie est de 300 mg matin et soir. Tous les autres pays européens ont reconnu l'efficacité de l'éprosartan dans le traitement de l'hypertension artérielle à la posologie de 600 mg une fois par jour.

#### 1<sup>ère</sup> phase de l'évaluation

**Ce dossier a été présenté pour évaluation au groupe Cardiologie 55 du 20 octobre 2005. L'avis du groupe a été consensuel.**

Il a été considéré que :

1. Sur le plan pharmacocinétique, le dossier ne correspondait pas à ce qui est normalement requis dans le cadre d'associations fixes. Cette nouvelle association fixe étant indiquée lorsque le traitement par l'éprosartan seul est insuffisant, le dossier aurait dû comporter une étude documentant la comparaison de l'association fixe 600 mg /12,5 mg (dosage qui fait l'objet de la présente demande) versus l'association libre de 600 mg d'éprosartan par jour (en 1 prise et 2 prises) et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Dans tous les cas, les résultats de pharmacocinétique du dossier, obtenus avec l'association de 800 mg d'éprosartan et de 25 mg d'HCTZ ne sont pas extrapolables à l'association fixe faisant l'objet de la demande (éprosartan 600 mg/HCTZ 12,5 mg). Le rapport éprosartan/HCTZ testé est de 32 contre 48 pour l'association fixe revendiquée (éprosartan 600 mg/HCTZ 12,5 mg).

2. Sur le plan clinique, en France la posologie recommandée d'éprosartan en monothérapie étant de 600 mg par jour en 2 prises, les études réalisées avec l'association fixe revendiquée éprosartan 600 mg/HCTZ 12,5 mg en comparaison de 600 mg par jour d'éprosartan en 1 prise n'étaient pas pertinentes et ne prouvaient pas que le passage à cette association fixe permet un réel gain d'efficacité par rapport à la monothérapie selon le schéma thérapeutique recommandé en France.

D'autre part, le délai à partir duquel sont évalués les « non-répondeurs » était probablement trop court et mériterait d'être discuté.

De plus, sur le plan de la sécurité d'emploi de cette association fixe, le faible nombre de patients exposés aux dosages de l'association fixe revendiquée (600 mg d'éprosartan/12,5 mg d'HCTZ) et la courte durée de l'exposition (autour de 3 mois pour la majorité des patients) ne permettait pas d'évaluer la tolérance de cette association fixe de manière satisfaisante. Enfin, la sécurité chez les patients âgés (> 65 ans) n'était pas connue.

Aussi, à **J50**, de la procédure (1<sup>er</sup> tour), la France a émis les objections majeures suivantes en rapport avec les différents points exposés ci-dessus :

*1/ Le schéma posologique revendiqué n'est pas acceptable. L'association fixe étant indiquée chez les patients insuffisamment contrôlés par l'éprosartan seul, celui-ci doit avoir été prescrit selon les recommandations de l'AMM du (Teveten®), soit 300 mg le matin et 300 mg le soir ; or, aucune donnée n'a été fournie sur l'éventuel bénéfice de l'association fixe (éprosartan 600 mg/HCTZ 12,5mg) en cas de réponse insuffisante de la monothérapie à raison de 300 mg d'éprosartan le matin et le soir.*

*2/ Le délai au-delà duquel le patient doit être considéré comme « non-répondeur » à la monothérapie n'est pas précisé. Le délai de 3 semaines retenu dans l'étude 088 doit être justifié. La réponse optimale à un traitement antihypertenseur apparaît le plus souvent dans un délai plus long pouvant aller jusqu'à 8 semaines.*

*3/ La posologie recommandée chez le sujet âgé de plus de 65 ans (posologie identique à celle de l'adulte) n'est justifiée par aucune donnée.*

Une quatrième objection concernait la grossesse :

*4/ La contre-indication lors du premier trimestre de la grossesse n'est pas justifiée. Toutes les associations fixes d'ARAI/HCTZ ne sont contre-indiquées qu'à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.*

Il est à noter que les deux pays concernés par la procédure (SE et PT) n'ont pas émis d'objection majeure concernant les données pharmacocinétiques ou cliniques de ce dossier. Les seules objections émises concernaient le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la Suède demandant comme la France que le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne soit pas formellement contre-indiqué.

### 2<sup>ème</sup> phase de l'évaluation

Dans sa réponse aux objections de la France sur la partie clinique, le laboratoire Solvay Pharmaceuticals : i) fait référence aux résultats de l'étude 013 versée au dossier de l'éprosartan en monothérapie et ii) insiste sur le fait que la France est le seul pays au sein de l'Union Européenne à ne pas recommander l'éprosartan en monothérapie (600 mg/jour en une seule prise). Il est à noter que l'étude 013, qui a comparé l'efficacité des deux schémas thérapeutiques, bi-prise (200 - 300 ou 400 mg 2 fois par jour) et mono-prise (400 - 600 ou 800 mg 1 fois par jour), avait déjà été évaluée par la France qui n'avait pas reconnu une efficacité égale de la mono-prise par rapport à la bi-prise.

Ainsi, à **J75**, la France a maintenu sa principale objection majeure :

*« Le schéma posologique revendiqué n'est pas acceptable. L'association fixe étant indiquée chez les patients insuffisamment contrôlés par l'éprosartan seul, celui-ci doit avoir été prescrit selon les recommandations de l'AMM du (Teveten®), soit 300 mg le matin et 300 mg le soir, or aucune donnée n'a été fournie sur l'éventuel bénéfice de l'association fixe (éprosartan 600 mg/HCTZ 12,5mg) en cas de réponse insuffisante de la monothérapie à raison de 300 mg d'éprosartan le matin et le soir ».*

D'autre part, le laboratoire ne voulant pas modifier sa position concernant l'information sur la grossesse, il a également été décidé de maintenir cette objection majeure.

En ce qui concerne les autres points, les réponses ou propositions de la firme ont été considérées comme acceptables.



En effet, :

- la sécurité d'emploi chez les patients âgés de plus de 65 ans (n=338) a été spécifiquement analysée et considérée comme ne soulevant pas de problèmes majeurs ;
- les objections pharmacocinétiques ont été considérées comme secondaires si la firme répondait de façon convaincante aux objections cliniques ;
- une recommandation en 4.2 du RCP a été rajoutée, invitant le prescripteur à attendre que la pression artérielle soit stabilisée avant de prescrire l'association fixe.

A **J85**, la firme a présenté en dernier recours (soit 5 jours avant la fin de la procédure) de nouvelles données sous la forme d'une analyse « poolée » incluant un certain nombre d'études ayant soit évalué l'éprosartan 600 mg en une prise par jour, l'éprosartan 300 mg administré 2 fois par jour ou l'association fixe éprosartan/HCTZ. Toutefois, les détails et la méthodologie de cette analyse n'étant pas fournies, la France n'a pu modifier son avis sur ce dossier. Une procédure d'arbitrage a été déclenchée par la France et une liste de questions reprenant les principales objections soulevées lors de la PRM a été adressée à la firme.

### **Procédure d'arbitrage – Passage devant le CMD(h)/Février 2006**

Les principaux points discutés au CMD(h) ont été :

1. L'efficacité comparée de l'éprosartan 600 mg en une prise par jour, de l'éprosartan 600 mg en 2 prises par jour (300 mg x 2) et de l'association fixe éprosartan 600mg/HCTZ 12,5 mg.
2. La contre-indication de l'association fixe au cours du premier trimestre de la grossesse.

Au final, après discussion des réponses apportées par la firme aux questions posées, il a été émis les conclusions suivantes :

1. En ce qui concerne l'efficacité de l'association fixe versus l'éprosartan en monothérapie, sur la base des résultats de deux nouvelles analyses « poolées » fournies par la firme et bien que ces analyses ne soient que des comparaisons indirectes des différents traitements, la France a reconnu que ces résultats peuvent laisser supposer que l'association fixe soit plus efficace que la monothérapie, même administrée en 2 prises par jour (réduction supplémentaire de la PAD de 2,2 à 3,4 mmHg et de la PAS de 2,0 à 3,1 mmHg selon la prise en compte ou non dans ces analyses des études de titration et des études chez les non-répondeurs).

Toutefois, ces données n'ont pas été considérées comme suffisamment robustes pour permettre d'affirmer que les deux schémas thérapeutiques en monothérapie (mono-prise versus bi-prise) soient équivalents.

Ainsi, la France a décidé de reconnaître l'AMM de cette nouvelle association fixe SOUS RESERVE que le RCP ne mentionne à aucun endroit le fait que l'éprosartan 600 mg en une prise par jour soit aussi efficace que l'éprosartan 600 mg en 2 prises par jour (300 mg x 2).

2. En ce qui concerne le libellé « grossesse » (rubrique 4.6.), la firme a accepté d'aligner l'information scientifique de cette rubrique sur celle des autres associations fixes d'ARAI/HCTZ.

### **Conclusion**

Après accord final sur un libellé de RCP, la France a donné un avis favorable à une Autorisation de Mise sur le Marché pour la spécialité COTEVETEN 600 mg/12,5 mg. Toutefois, il a été clairement précisé à la firme que les données versées au cours de cette procédure ne seraient pas considérées comme suffisantes pour modifier le schéma thérapeutique proposé en France pour la monothérapie. Une comparaison directe reste toujours nécessaire.

#### Libellé d'indication :

« Hypertension artérielle essentielle.

COTEVETEN 600 mg/12,5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'éprosartan seul. »

#### Posologie et mode d'administration :

« La dose recommandée est d'un comprimé de COTEVETEN 600 mg/12,5 mg par jour, le matin. Le passage d'une monothérapie par éprosartan à l'association fixe éprosartan-hydrochlorothiazide peut être envisagée après 8 semaines de stabilisation de la pression artérielle. (...) »

## 2. Hexatrione 2 %, suspension injectable

Extension d'indication dans « l'arthrite juvénile idiopathique chez le nourrisson âgé d'au moins un an et chez l'adolescent ».

HEXATRIONE 2%, solution injectable, avait l'indication thérapeutique suivante :

« injections intra-articulaires en rhumatologie : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée ».

Le 22/12/2005, le laboratoire SANKYO PHARMA France a déposé en procédure nationale une demande de modification de l'information pour la spécialité Hexatrione 2%, solution injectable.

Le libellé de la nouvelle indication proposée par la firme était le suivant :

« injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires (formes adultes, arthrite juvénile idiopathique chez le nourrisson âgé d'au moins un an, chez l'enfant et l'adolescent), arthrose en poussée ».

La demande actuelle faisait suite à l'avis du groupe EGRPOO N°46 du 27 mai 2004, qui avait conclu au caractère indispensable de l'Hexatrione dans le traitement des arthrites juvéniles idiopathiques, alors que l'Hexatrione n'était plus disponible sur le marché depuis décembre 2002 suite à des difficultés de fabrication.

Le dossier a été évalué au groupe de travail rhumatologie-antalgie du 2 février 2006.

Compte tenu de l'usage médical bien établi de l'Hexatrione en pédiatrie dans le traitement des différentes formes de l'arthrite juvénile idiopathique et notamment des formes oligoarticulaires, le groupe a estimé que l'on pouvait évaluer le rapport bénéfice/risque dans la nouvelle indication sur la base du dossier bibliographique fourni.

Les **conclusions** du groupe ont été consensuelles sur ce dossier :

- l'efficacité de l'Hexatrione est avérée dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique et notamment des formes oligoarticulaires. Son utilisation est préconisée dans les recommandations thérapeutiques internationales ;
  - de plus, son utilisation paraît sûre à condition de respecter les précautions d'emploi : « adapter la dose à la taille de l'articulation afin d'éviter tout reflux susceptible d'entraîner des calcifications périarticulaires et une atrophie sous-cutanée ».
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étant les calcifications articulaires et l'atrophie localisée notamment sous-cutanée.

Le nouveau libellé de l'indication a été accepté, et une actualisation de certaines rubriques du RCP a été proposée.

## 3. FACTANE 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable

Extension d'indication dans le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune et ajout de données cliniques concernant l'efficacité et la tolérance chez les enfants de moins de 6 ans et l'incidence des inhibiteurs chez les patients naïfs

### Présentation de la demande

Les laboratoires LFB ont déposé en procédure nationale, le 29 Septembre 2005, une demande d'extension d'indication pour leur spécialité Factane® 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution pour Solution injectable (facteur VIII de coagulation humain), dont les indications actuelles sont les suivantes :

*Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.*

*Le traitement peut être poursuivi chez les patients qui développent un inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda (UB) si la réponse clinique persiste avec une augmentation du taux de facteur VIII circulant.*

*FACTANE ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de Willebrand.*

Le libellé de la nouvelle indication revendiquée est le suivant : «*Traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune*». Un ajout de données cliniques concernant l'efficacité et la tolérance chez les enfants de moins de 6 ans et l'incidence des inhibiteurs chez les patients naïfs est également revendiqué.

Cette demande a été analysée en Groupe Thrombose n°92 du 14 décembre 2005 et présentée à la Commission d'AMM n°398 du 16/03/06.

### **Synthèse de l'instruction de la demande**

Cette demande d'extension d'indication et ajout de données cliniques s'appuient sur deux rapports d'études :

- Rapport final - N°42-75-004 : Etude rétrospective de l'incidence des anticorps inhibiteurs anti-FVIII chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (FVIII<1%) non préalablement traités (PUPs) et ayant reçu Facteur VIII-LFB de 1988 à 2001 (*Traitement par induction de tolérance immune et données additionnelles sur l'immunogénéité chez des patients naïfs et sur l'efficacité chez les enfants de moins de 6 ans du FVIII*).
- Rapport intermédiaire - N° 42-99-302 : Etude post autorisation de mise sur le marché de tolérance et d'efficacité des fractions coagulantes, Factane, Betafact, Wilfactin/Wilstart portant sur l'étude de tolérance et d'efficacité de Factane administré pour induction de tolérance immune chez des patients ayant développé un inhibiteur du FVIII.

L'ensemble des experts et des membres du groupe ont considéré que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Factane® en tant que traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune apparaissait favorable. De même, l'ajout de données cliniques concernant l'efficacité et la tolérance chez les enfants de moins de 6 ans et l'incidence des inhibiteurs chez les patients naïfs apparaissait justifié.

L'efficacité du produit a été attestée chez l'enfant de moins de 6 ans, aux doses usuelles établies chez les sujets âgés de plus de 6 ans. Le risque d'inhibiteur est égal ou inférieur à celui des autres FVIII. L'expérience d'ITI réalisée chez 9 patients "forts répondeurs" a permis de montrer un taux de succès de 89%.

#### Un point a été discuté par les experts :

Le Groupe admet que la très faible différence entre le FVIII non nanofiltré et Factane® autorise à considérer comme valable (extrapoler) les données obtenues avec la version non nanofiltrée du FVIII. Néanmoins, il apparaît important de mentionner dans le RCP et la Notice que les données cliniques nouvelles faisant l'objet des demandes de variations actuelles ont été obtenues avec la version non nanofiltrée du FVIII LFB. En effet, même s'il a été démontré que les propriétés biochimiques et la pharmacodynamie de ces deux produits sont très proches (cf. RA GT Thrombose 46 du 20/12/00), rendant compte d'une efficacité clinique comparable, on ne peut exclure l'existence de différences très minimes de structure pouvant avoir potentiellement une incidence sur l'immunogénéité du produit actuellement commercialisé, et qui ne serait repérable qu'à l'usage sur des effectifs et une durée de commercialisation suffisamment importants. Ainsi, l'avis favorable, accordé en Décembre 2000 sur l'ajout de l'étape de nanofiltration 15 nm conduisant à la commercialisation de Factane®, a été assorti d'une demande de surveillance post-marketing de ce produit. Dans ce contexte, l'étude post-AMM évaluant la tolérance et l'efficacité Factane® (et des autres fractions coagulantes commercialisées par le LFB - Betafact, Wilfactin / Wilstart -) a été mise en place.

### **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 FACTANE® 100 UI/ml dans traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune et pour l'ajout de données cliniques concernant l'efficacité et la tolérance chez les enfants de moins de 6 ans et l'incidence des inhibiteurs chez les patients naïfs, sous réserve de l'inscription dans le RCP et la Notice des modifications requises.

#### **IV. 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 :

- ADARTREL 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, comprimé pelliculé,
- COTEVETEN 600 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé,
- DEROXAT /PAROXETINE.

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

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

- COTEVETEN 600 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé,
- FACTANE 100 UI/ML, poudre et solvant pour solution injectable,
- HEXATRIONE 2 %, suspension injectable,
- INSPRA 25mg, 50 mg, comprimé pelliculé,
- TEMERIT 5 mg, comprimé sécable (*retour commentaires de la firme*),
- HYPOLOC 5 mg, comprimé sécable,
- NEBILOX 5 mg, comprimé sécable,
- COPTIN 5 mg, comprimé sécable.

#### **VI. Questions diverses**

##### *1. EPREX*

Une large discussion a eu lieu sur ce dossier concernant la demande du laboratoire de réintroduire la voie sous cutanée chez l'insuffisant rénal chronique, lorsque la voie IV n'est pas envisageable.

#### **Rappel des faits**

En novembre 2001, la notification de 40 cas mondiaux d'érythroblastopénie chez des insuffisants rénaux chroniques traités avec Eprex (époétine alfa) avait conduit l'Afssaps à déclencher une mesure de restriction urgente (USR) afin de modifier l'information du Résumé des Caractéristiques du Produit (mention de l'effet indésirable et conduite à tenir en cas de suspicion). Devant l'augmentation du nombre de cas, une deuxième mesure de restriction urgente avait été déclenchée par la France en juillet 2002 recommandant l'utilisation préférentielle de la voie intraveineuse dès lors de celle-ci était possible. En décembre 2002, la troisième USR contre-indiquait l'administration d'Eprex par voie sous-cutanée chez les patients insuffisants rénaux chroniques (la voie intra-veineuse étant considérée moins immunogène que la voie sous-cutanée).

Les causes de ce problème avaient toujours été considérées comme multifactorielles et aucune étiologie précise n'avait été identifiée à ce jour.

A l'issue des différentes explorations menées au plan pharmaceutique, la firme a fourni l'explication suivante concernant la production d'anticorps antiérythropoétine avec érythroblastopénie : en 1998, l'albumine est remplacée par du polysorbate 80 dans la composition du produit. Ce polysorbate 80 agirait comme un détergent au niveau du caoutchouc des pistons des seringues pré-remplies, ce qui provoquerait la libération de substances appelées « leachates » dans le produit fini. Les effets adjuvants de ces « leachates » avec l'ovalbumine ont été testés chez la souris. L'adjonction de téflon sur le caoutchouc des pistons prévient la libération de ces substances. En avril 2003, toutes les présentations en seringues pré-remplies sont recouvertes de téflon. En août 2003, la firme procède au retrait mondial de toutes les anciennes formes de seringues pré-remplies non recouvertes de téflon.

#### **Retour à la voie sous-cutanée : demande déposée en décembre 2004 (variation II/047, France RMS)**

En juin 2004, 206 cas mondiaux d'érythroblastopénie avec production d'anticorps anti-érythropoétine ont été signalés chez l'insuffisant rénal chronique. Les pics de déclaration des érythroblastopénies avec anticorps positifs ont eu lieu en 2001 et 2002 avec 67 et 71 cas rapportés respectivement. Le nombre de cas a chuté spectaculairement les années suivantes avec 17 cas rapportés en 2003 et seulement 3 cas au 30 novembre 2004. A ce jour le niveau d'érythroblastopénie observés sous EPREX est revenu aux chiffres communément observés avec les autres érythropoïétines. Aussi, le laboratoire souhaite la levée des restrictions.

En janvier 2005, la France avait conclu que l'administration d'Eporex par voie sous cutanée pourrait être autorisée à nouveau chez l'insuffisant rénal chronique (lorsque la voie IV n'est pas envisageable) sous certaines conditions. (Cf. rapport EPREX-final-dec05) :

Le laboratoire a donc déposé les documents demandés par le RMS par le biais d'une nouvelle variation (II/53). La chef de département déléguée à la pharmacovigilance a présenté les nouvelles données (Cf. rapport EPREX-II53-27 PV).

Un débat a eu lieu entre les experts pour comprendre les mécanismes des érythroblastopénies avec anticorps anti-epo qui avaient amené à restreindre l'usage par voie sous-cutanée en décembre 2002 (commission 341 du 6 février 2003). Certains membres de la Commission soulèvent le problème du suivi et du plan de gestion de risque à mettre en place. La chef de département déléguée à la pharmacovigilance considère que le plan de gestion du risque proposé par le laboratoire au terme de ces 2 variations est satisfaisant et pourrait permettre d'estimer le « bruit de fond » de ces érythroblastopénies à anticorps anti-epo positifs.

La question est posée sur la situation de besoin pour les hémodialysés compte tenu des habitudes prises pendant cette période. Le néphrologue de la commission considère que les habitudes ont été prises pendant ces années sur l'utilisation préférentielle par voie IV et donc qu'il est probable que les prescripteurs resteront attachés à ce mode de prescription, même si les restrictions sont levées. La chef de département déléguée à la pharmacovigilance a rappelé que le retour de la voie sous-cutanée serait réservé aux patients pour lesquels la voie IV n'est pas indiquée.

A la suite de la discussion, la commission procède à un vote sur la question suivante : «Etes-vous d'accord avec la remise sur le marché de la forme sous-cutanée chez l'insuffisant rénal pour lequel la voie IV n'est pas possible ? »

**La demande a été approuvée à l'unanimité sous réserve de joindre un plan de gestion des risques.**

## 2. CICLOSPORINE (néoral)

Dans un courrier circulaire récent, des spécialistes de la transplantation d'organe ont exprimé leurs réserves quant au principe de l'autorisation de mise sur le marché de spécialités contenant de la ciclosporine comme principe actif, générique du médicament de référence Neoral.

La Commission d'AMM a été saisie par le Directeur Général de l'Afssaps de cette question.

Une réflexion préliminaire a été engagée en Commission avec la participation de trois experts extérieurs qui avaient été mandatés par l'Afssaps pour une première réflexion.

Aucune Autorisation de Mise sur le Marché générique de ciclosporine n'a été à ce jour octroyée en France, mais aucun obstacle réglementaire ne s'opposerait *a priori* à une demande déposée auprès de l'Afssaps.

Le premier débat a permis d'identifier certains paramètres critiques qu'il conviendrait d'analyser très précisément lorsqu'une demande de médicament générique serait introduite. Ainsi, il a été rappelé que la ciclosporine présentait une marge thérapeutique étroite, une biodisponibilité variable entre les individus et que seule une formulation galénique complexe permet d'assurer la reproductibilité de ce paramètre pharmacocinétique crucial.

Un groupe d'experts sera chargé de réfléchir aux conditions que la Commission d'AMM pourrait exiger de voir satisfaites avant d'autoriser la mise sur le marché d'un générique de la ciclosporine.

Une présentation aura lieu lors d'une prochaine commission d'AMM sur la constitution, la méthode employée ainsi que les questions auxquelles devra répondre ce groupe d'experts.

### 3. ALENDRONATE

Le laboratoire MSD a introduit deux recours gracieux à l'encontre des décisions du Directeur général de l'Afssaps octroyant des AMM pour des spécialités à base d'alendronate, génériques des spécialités FOSAMAX® 10 et 70 mg, comprimé.

Le premier recours, en date du 27 janvier 2006 concernait les AMM des spécialités suivantes :

- ACIDE ALENDRONIQUE RATIOPHARM 70 mg, comprimé
- ACIDE ALENDRONIQUE EG 70 mg, comprimé
- ACIDE ALENDRONIQUE RATIOPHARM 10 mg, comprimé
- ACIDE ALENDRONIQUE EG 10 mg, comprimé.

Le deuxième recours, en date du 7 avril 2006 concernait les AMM des spécialités suivantes :

- ACIDE ALENDRONIQUE ARROW 10 mg, comprimé
- ACIDE ALENDRONIQUE ARROW 70 mg, comprimé
- ACIDE ALENDRONIQUE BIOGARAN 10 mg, comprimé
- ACIDE ALENDRONIQUE BIOGARAN 70 mg, comprimé
- ACIDE ALENDRONIQUE WINTHROP10 mg, comprimé
- ACIDE ALENDRONIQUE WINTHROP70 mg, comprimé
- ACIDE ALENDRONIQUE QUALIMED 70 mg, comprimé
- ACIDE ALENDRONIQUE MERCK 70 mg, comprimé.

Ces spécialités répondant à la définition du générique (article L.5121-1-5° du code de la santé publique) ont été identifiées par le Directeur Général de l'Afssaps, après avis de la commission d'AMM, comme génériques du FOSAMAX®.

Le laboratoire MSD demande l'annulation de ces décisions d'AMM au motif notamment que  
*« la différence de composition des spécialités associées aux données nouvelles constituées par l'« Etude comparative de l'adhésivité oesophagienne de différentes spécialités contenant de l'alendronate » constitue un faisceau d'indices sérieux et concordants sur l'éventuelle différence de profils de tolérance et de toxicité oesophagiennes, et, corrélativement, sur le risque accru d'effets oesophagiens sévères attachés aux médicaments génériques composés d'acide alendronique 10 et 70 mg, comprimé ».*

Les principaux points d'argumentation de MSD peuvent se décomposer en deux éléments (formulation galénique des comprimés génériques et « bioadhésivité ») qui vont être analysés successivement.

La discussion générale avec l'ensemble des membres de la Commission d'AMM sera ensuite résumée.

#### **Argumentation technique – Analyse critique des comprimés FOSAMAX et génériques**

**1<sup>ère</sup> partie** : formulation galénique des comprimés.

A l'appui de sa demande, le laboratoire MSD fournit un argumentaire dont notamment :

*Les biphosphonates aminés, auquel appartient l'acide alendronique, associé à ses différents sels et excipients, sont connus pour leur agressivité vis-à-vis des muqueuses, provoquant ainsi des réactions oesophagiennes indésirables. Le risque ulcérogène de ces médicaments est lié à son pH acide en solution aqueuse.*

*Après ingestion, ces médicaments induisent un risque d'effets indésirables sévères oesophagiens (oesophagites, ulcères oesophagiens, perforations oesophagiennes) pouvant nécessiter l'hospitalisation.*

*La tolérance et la toxicité oesophagiennes des médicaments à base d'alendronate se mesurent avant l'arrivée du comprimé dans l'estomac et donc, avant que tout effet ne se produise dans l'organisme. En conséquence, le risque d'effets indésirables oesophagiens mis en exergue par les termes du RCP de ces produits ne peut être vérifié par une étude de bioéquivalence.*

**La composition, la formulation galénique et le process de fabrication, associés aux conditions d'administration de FOSAMAX ont permis à MSD de minimiser le ralentissement du comprimé dans l'œsophage et de réduire significativement l'incidence des effets indésirables œsophagiens.**

Ainsi, selon le laboratoire MSD, les paramètres pharmacotechniques des formulations du FOSAMAX 10 et 70 mg et des génériques présenteraient des différences profondes : différences qui seraient susceptibles de modifier le profil de sécurité des médicaments génériques et, en particulier, leur profil de tolérance et de toxicité œsophagienne.

Une analyse détaillée de la formule excipiendaire d'une part, et des paramètres pharmacotechniques d'autre part du FOSAMAX® et des spécialités génériques a donc été conduite pour tenter d'objectiver les différences, évoquées par le laboratoire MSD, qui pourraient être la cause d'un comportement gastro-œsophagien différent pour le FOSAMAX et ses génériques.

*Dans ce contexte, le Professeur Ph. MAINCENT, Vice-Président de la Commission d'AMM et Président du Groupe de Travail sur les Médicaments Génériques a présenté à la Commission :*

- un tableau comparatif des compositions qualitatives et quantitatives des spécialités FOSAMAX® et de leurs génériques,
- les données pharmacotechniques de désagrégation et dissolution pour chacune des spécialités en rappelant les limites (spécifications) fixées dans les dossiers d'AMM et les résultats des essais de désagrégation et de dissolution, décrits dans les différents dossiers de demandes d'AMM des médicaments concernés,
- les résultats des contrôles de désagrégation et de dissolution menés par l'Afssaps dans ses propres laboratoires de contrôle (Direction des Laboratoires et des Contrôles - DLC), des spécialités concernées (princeps et génériques) qui ont été analysées à des fins de contrôles comparatifs.

Les données présentées par le Pr MAINCENT et la discussion qui a suivi la présentation, ont permis de dégager les éléments de conclusion suivants :

A l'exception de la spécialité ALENDRONATE TEVA 10 mg, les compositions excipiendaires des spécialités génériques sont similaires qualitativement et quantitativement à celles des spécialités FOSAMAX 10 mg et 70 mg. Les mêmes excipients que ceux utilisés pour la formulation du FOSAMAX l'ont été pour formuler les spécialités génériques. Ces excipients sont la cellulose microcristalline, le lactose, la croscamellose sodique et le stéarate de magnésium.

Sur la base de cette analyse excipiendaire (qualitative et quantitative), aucune différence notable de comportement pharmacotechnique ne peut donc être attendue.

Les excipients utilisés dans l'ensemble des spécialités concernées (référence et génériques, y compris l'ALENDRONATE TEVA 10 mg), sont des excipients classiques et largement utilisés pour la fabrication des comprimés. Ils ne sont pas connus pour conférer des caractéristiques ou propriétés d'adhésivité manifestes. Si tel avait été le cas, les comprimés de FOSAMAX auraient d'ailleurs été dans la même situation que les génériques puisqu'ils présentent la même formule excipiendaire.

Au plan pharmacotechnique, deux paramètres, classiques et critiques pour les formes à libération immédiate, sont à analyser : le temps de désagrégation et le profil de dissolution.

*En matière de désagrégation,*

- Toutes les spécialités présentent une norme (spécification) conforme à celle imposée par la Pharmacopée Européenne pour les comprimés non enrobés (temps de désagrégation < 15 min).
- Les analyses de lots, fournies conformément à la réglementation, dans chacun des dossiers de demande d'AMM, montrent que les résultats des essais de désagrégation sont toujours "conformes à la spécification", même si on peut noter une variabilité des données ; variabilité qui est similaire pour les spécialités FOSAMAX et les spécialités génériques. Les résultats restent tous dans une gamme de «> 1 min» à «< 6 min».
- Les données de lots, fournies dans les dossiers d'AMM sont corroborées par les résultats des analyses réalisées par la DLC, qui confirment que les spécifications sont respectées.

*En matière de dissolution,*

- Les spécifications pour chacune des spécialités (princeps et générique) vont au-delà des recommandations de la Pharmacopée Européenne pour les formes à libération conventionnelle (> 75 % en 45 min). En effet, les spécifications fixées dans les dossiers d'AMM varient pour le

FOSAMAX et ses génériques, de «80 % en 15 min» à «85 % en 30 min», en fonction des spécialités. On est donc en présence de formes pharmaceutiques à dissolution relativement rapide, que ce soit pour le FOSAMAX ou pour les génériques.

- Les analyses de lots, fournies dans chaque dossier d'AMM, montrent que l'essai de dissolution est toujours conforme à la spécification fixée, et confirment la dissolution rapide puisque, pour l'ensemble des spécialités, on note une dissolution > 80 % en 10 min.
- Comme pour la désagrégation, les essais de dissolution menés par la DLC sur chacune des spécialités, confirment le respect des spécifications et l'absence de différence notable entre les spécialités étudiées.

Au plan du développement galénique et de l'optimisation de la formulation, l'analyse de la composition excipiendaire et du procédé de fabrication ne permet pas d'établir que le paramètre "adhésivité" a été d'une part considéré comme critique et d'autre part spécialement étudié pour l'optimiser pour la spécialité de référence FOSAMAX. En effet, les excipients choisis (cf. supra) ne sont pas connus pour impacter sur le paramètre « adhésivité des comprimés ». De plus, il n'y a aucune justification présentée dans le dossier d'AMM du FOSAMAX (ou dans ses modifications ultérieures) sur le choix qualitatif et quantitatif des formulations retenues quant à ce même paramètre (adhésivité).

Enfin, depuis sa première commercialisation (aux USA en 1996), la composition du FOSAMAX 10 mg, n'a pas beaucoup évolué. On note seulement en 2000 (soit 3 ans après les octrois d'AMM et la commercialisation en Europe) le passage de la forme « comprimé rond » à la forme « comprimé oblong » et la mise en place d'une étape de "lustrage" du comprimé à la cire de carnauba. Ce lustrage est qualifié de « cosmétique » par le laboratoire MSD. On notera par ailleurs que cette modification galénique a été introduite alors que les taux de notification d'incidents et de toxicité œsophagienne, avaient considérablement diminué. Il ne semble pas que l'amélioration galénique apportée par MSD ait contribué à améliorer le profil de sécurité d'emploi du FOSAMAX (cf. infra, pharmacovigilance). Enfin, ce lustrage n'a, par ailleurs, pas été retenu pour la fabrication du Fosamax 70 mg, comprimé. Il est donc raisonnable de conclure, en accord avec le laboratoire MSD que cette opération de lustrage n'est que « cosmétique » et n'a aucun impact sur la maîtrise de l'adhésivité œsophagienne des comprimés.

Sur la base de ces éléments, notamment les comparaisons des compositions qualitatives et quantitatives en excipients, des caractéristiques physico-chimiques et des paramètres pharmacotechniques des comprimés, les membres de la Commission ont conclu :

- que le FOSAMAX comprimé et ses spécialités génériques, elles-mêmes sous forme comprimés, répondaient tous à la définition de comprimés à libération immédiate. Il s'agit donc de formulations classiques, présentant des caractéristiques semblables et qu'aucune caractéristique pharmacotechnique ou excipiendaire ne permet de distinguer le FOSAMAX ou l'un de ses génériques,
- que les formulations n'ont pas de caractéristiques spécifiques et notables qui permettraient de prévoir, pour tel comprimé ou tel autre, un comportement d'adhésivité particulier,
- que tant dans le dossier pharmaceutique de FOSAMAX que dans les dossiers pharmaceutiques des spécialités génériques, aucune démarche spécifique, aucun développement particulier n'a été présenté pour optimiser les profils de désagrégation et/ou de dissolution, pour minimiser un éventuel risque local d'irritation œsophagienne.

## 2<sup>ème</sup> partie

Le laboratoire MSD pour documenter la question de bioadhésivité a fait réaliser une étude spécifique. Selon le laboratoire MSD, cette étude démontre sans ambiguïté que :

*L'équivalence pharmaceutique des formes galéniques des médicaments génériques à base d'acide alendronique n'est ni garantie, ni assurée. Cette étude démontre une différence majeure des paramètres pharmacotechniques des formulations affectant le profil de tolérance et de toxicité œsophagiennes et, par voie de conséquence, la toxicité des médicaments génériques à base d'acide alendronique.*

Le Professeur MAINCENT a présenté l'étude versée par le laboratoire MSD dont l'objectif a consisté à évaluer de façon qualitative et quantitative, l'adhésivité des différentes spécialités contenant de l'alendronate vis-à-vis de la muqueuse œsophagienne.

La technique utilisée consiste, après avoir collé un fragment de muqueuse œsophagienne de porc sur le support inférieur d'une machine d'essai des matériaux (machine qui est habituellement utilisée pour analyser



des forces de contrainte exercées sur différents matériaux) et avoir collé le comprimé à étudier sur le support supérieur de la machine, à exercer une pression de 0.5 N sur le comprimé pendant 1 à 2 minutes sur la surface de la muqueuse. La machine est ensuite mise en marche pour séparer le comprimé de la muqueuse. Le modèle permet d'étudier qualitativement le détachement muqueuse-comprimé et quantitativement la force (N) et le travail (J) développés pour obtenir le détachement.

La caractérisation qualitative du détachement s'apprécie par le mode de détachement qui peut être :

- soit à l'interface entre la muqueuse et le comprimé (comportement interfacial)
- soit par clivage ou cassure du comprimé.

La caractérisation quantitative de l'adhésion s'apprécie par la mesure :

- de la force maximale du détachement
- du travail de détachement.

Les spécialités étudiées présenteraient, selon les résultats de l'étude, commentés et discutés par son auteur, des comportements adhésifs différents vis-à-vis du modèle oesophagien (de porc) testé. Le laboratoire MSD conclut que ces différences sont susceptibles d'avoir des répercussions importantes en terme de tolérance œsophagienne.

Il résulte des discussions qui ont suivi la présentation de l'étude, les remarques suivantes :

Sur sa qualité méthodologique de réalisation :

*Les conditions opératoires de l'étude sont très éloignées des conditions physiologiques :*

Il n'a pas été établi de corrélation entre la qualité de la membrane œsophagienne de porc, telle qu'utilisée dans ce modèle, par rapport à la membrane œsophagienne humaine, notamment après les traitements subis par les fragments de muqueuse de porc :

- qui sont après collecte à l'abattoir, congelés puis décongelés, traités puis coupés et réfrigérés, avant d'être utilisés,
- les fragments de muqueuse sont fixés à l'aide d'une colle cyanoacrylique puis traités par de l'eau distillée,
- avant d'entreprendre le travail de séparation muqueuse-comprimé, le comprimé doit être solidarisé à la muqueuse. Pour cela, il est maintenu appuyé sur la muqueuse, avec une pression de 0,5N, durant une période de contact de 1 ou 2 minutes selon les essais. Cette pression, qui n'a fait l'objet d'aucune validation ou justification (dans sa force et sa durée), n'est en rien comparable aux conditions physiologiques de déglutition d'un comprimé en présence d'eau et donc des forces de frottement éventuelles qui s'exercent entre la muqueuse œsophagienne et ce comprimé,
- les conditions expérimentales réclament un milieu quasiment anhydre. Après mise en place du fragment de membrane sur l'appareil de mesure, un volume minimum d'eau est appliqué (15 microlitres) sur sa préparation, avant d'exercer la force de séparation. Il a en effet été rapporté qu'un volume d'eau trop important entraînait une désagrégation rapide des comprimés étudiés (pour mémoire, tous les comprimés étudiés, y compris FOSAMAX, répondent à la définition galénique de comprimé à libération immédiate). Ces conditions de travail, en milieu anhydre, ne sont pas comparables aux conditions physiologiques rencontrées lors de la prise d'un comprimé, avec un volume d'eau correspondant à environ 50 à 200 ml de boisson.

*La présentation des résultats manque de précisions :*

- ainsi, dans la section résultat ou discussion les termes «quasi systématiquement» ou «approximativement» sont utilisés,
- les comparaisons statistiques entre les différentes séries ne sont pas toujours pertinentes au dire même du rédacteur du rapport et la validité du recours aux tests statistiques n'est pas discutée. Malgré cela, le rapport de l'étude conclut sur des différences "statistiques" qui "seraient susceptibles d'avoir des répercussions importantes en terme de tolérance œsophagienne"....

De plus, l'étude des comprimés a été conduite «en ouvert», c'est-à-dire que l'opérateur connaissait l'identité de chacun des comprimés testés. Ces conditions opératoires ne permettent pas d'écartier un risque de biais dans l'analyse du comportement des comprimés, par l'opérateur lui-même qui peut être influencé dans la façon de mettre en œuvre et de réaliser les mesures.

Sur sa pertinence et sa validation :

Les experts et membres de la commission d'AMM ont longuement discuté de la pertinence et validité du modèle d'étude qui a été présenté. En effet, avant de s'intéresser aux résultats proprement dit d'une méthode, quelle qu'elle soit, il convient de vérifier sa validité au plan expérimental et sa pertinence au regard de la démonstration poursuivie. Ainsi, il a été relevé :

- La méthode utilisée et ses conditions opératoires (cf. supra) ne semblent pas pertinentes comparées à d'autres méthodes ex-vivo ou in-vitro, décrites dans la littérature [Development of a method for study of the tendency of drug products to adhere to the oesophagies J. Pharm. Sci.71 : 975-977 (1982)] qui permettent d'avoir des conditions opératoires plus proches des conditions physiologiques (muqueuse œsophagienne en position verticale, température à 37°, oxygénation...). La méthode utilisée présente de grandes différences avec les conditions in vivo comme l'illustre le tableau ci-dessous. Ces différences n'ont pas été discutées au regard de la pertinence du modèle et de la validité des conclusions qui sont tirées de l'étude :

<b>Paramètres œsophagiens</b>	<b>Etude versée par MSD</b>	<b>In vivo chez l'homme</b>
Péristaltisme primaire et secondaire	aucun	actif
Métabolisme épithélial	aucun	actif
Innervation	aucune	active
Circulation sanguine	aucune	active
Sécrétion	aucune	Salive et mucus
pH	non contrôlé	6 - 7
Température	≈ 20° C	37°
Temps de contact	2 minutes	très limité
Pression exercée	0,5 N	aucune
Force de gravité	aucune	présente

- Par ailleurs, aucune validation du modèle n'a été présentée. En effet, ce modèle n'a pas été testé sur des spécialités ou des produits connus pour leur adhésivité. Il n'y a donc aucune valeur de référence par rapport à un comprimé connu pour sa "bioadhésivité" et par rapport à un comprimé connu pour son absence d'adhésivité.

Ainsi, d'un point de vue méthodologique, ce modèle d'étude n'étant pas validé au plan expérimental, il n'est pas possible d'évaluer la capacité de cette méthode à prédire le comportement in vivo des comprimés et, à fortiori, d'en inférer des différences prévisibles de comportement in vivo entre FOSAMAX et ses génériques.

De plus, il est établi maintenant, comme le montre la littérature (The in-vitro porcine adhesion model is not predictive of the oesophageal transit of resedronate tablets in humans, Int. Journal of Pharmaceutics 222 (2001) 191-197) que le modèle *in-vitro* sur œsophage de porc n'est pas prédictif du transit œsophagien chez l'homme et que la gamma scintigraphie est la méthode de référence pour évaluer ce transit. En effet, les observations du modèle *in-vitro* précédemment cité ont été invalidées par les résultats obtenus *in-vivo* lorsque le transit des formes solides est observé par scintigraphie.

En conclusion, aucune corrélation *in-vivo/in-vitro* n'a été ou ne peut être établie avec ce modèle de muqueuse œsophagienne de porc et en conséquence aucun des résultats obtenus *in-vitro* par cette méthode ne peut être extrapolé à la situation *in-vivo*.

Sur la base de ces éléments, les membres de la Commission d'AMM ont considéré que l'étude de bioadhésivité réalisée à la demande du laboratoire MSD n'a pas de pertinence pour évaluer le transit œsophagien et en conséquence, pour en tirer des conclusions sur des éventuelles différences du comportement des formulations et de leur sécurité d'emploi notamment sur le plan de la tolérance œsophagienne.

## Discussion générale – Autres éléments à prendre en compte, pharmacovigilance

Après l'exposé des données pharmacotechniques et des conclusions sur ces aspects, le Président a ouvert la discussion générale pour envisager d'autres aspects à prendre en compte dans l'analyse de risque et notamment les données de pharmacovigilance et les conditions de prescription et de bon usage des spécialités à base d'acide alendronique.

Les éléments suivants ont été discutés :

### Physiologie du transit œsophagien et risque de toxicité locale :

La littérature scientifique (Physiological Pharmaceutics, chapitre four : œsophageal transit) précise que le temps de transit dans le tractus œsophagien est extrêmement rapide, il est de l'ordre de la 10 à 14 secondes. De plus, l'influence de la taille et de la forme des formes pharmaceutiques avalées (comprimés rond ou oblong, gélule de petite ou grande taille, etc.) influe peu sur le temps de transit œsophagien, par comparaison à la position du patient lors de la prise du médicament. Ainsi, il est montré qu'un comprimé pris debout présente un temps de transit œsophagien de l'ordre d'une dizaine de secondes, alors que le même comprimé pris en position allongée aura un temps de transit de l'ordre de 300 secondes. C'est donc bien la position du patient, lors de la prise du médicament qui est le facteur critique dans le temps de transit œsophagien.

La toxicité locale des biphosphonates et notamment de l'acide alendronique a fait l'objet de nombreux travaux (pour revue, voir la synthèse établie par une équipe médicale des laboratoires Merck, Esophageal Irritation due to Alendronate sodium tablets, possible mechanisms, Digestive Diseases and Sciences, vol. 43, N° 9 (Sept 1998)). Deux principaux mécanismes participent à la survenue des effets indésirables de l'alendronate : le contact prolongé du comprimé avec l'œsophage et le reflux gastro-œsophagien (RGO). Ce dernier est un processus pathologique rencontré fréquemment chez les patients, notamment chez les sujets âgés, il est aussi favorisé par la position allongée. La toxicité locale œsophagienne de l'acide alendronique, suite à un épisode de reflux suppose toutefois que le comprimé soit dissous afin que l'acide alendronique puisse être en solution, pour exercer son effet irritant. Aussi, ce mécanisme ne peut survenir qu'après dissolution du comprimé dans l'estomac ; l'adhésion du comprimé à la muqueuse œsophagienne n'est pas en cause.

Ainsi, la position debout du sujet lors de la prise du médicament est déterminante en ce qu'elle conditionne d'une part la vitesse de transit dans l'œsophage (et réduit donc le risque de contact prolongé avec l'œsophage) et limite le risque de RGO et donc d'effet irritant local de l'acide alendronique dissous provenant de l'estomac.

### Pharmacovigilance du FOSAMAX®

Le Laboratoire MSD a fourni un document récapitulatif des données de pharmacovigilance du FOSAMAX depuis sa commercialisation. Ce document établit clairement qu'au début de la commercialisation du FOSAMAX (et conformément à ce qui avait été observé au cours des essais cliniques), on note une forte notification d'effets indésirables avec toxicité œsophagienne (environ 55 notifications pour 100 000 traitements mensuels vendus). La courbe de notification décroît dans les années suivantes, avec une cassure nette du taux de notifications lorsqu'est mis en place une intensification de l'information des professionnels de santé et des patients. L'information avait pour objet de rappeler le risque intrinsèque de toxicité locale du FOSAMAX et insistait sur les bonnes conditions de prise du médicament, afin d'optimiser le temps de transit dans l'œsophage et de limiter au maximum le risque de RGO (prise du comprimé en position debout, grand volume d'eau pour ingestion, et ne pas s'allonger pendant les trente minutes qui suivent). Le laboratoire MSD confirme que le taux de notification reste ensuite stable au cours du temps, avec un bruit de fond résiduel, révélateur d'une toxicité œsophagienne connue pour la classe des biphosphonates. On notera que l'introduction du comprimé de FOSAMAX 10 mg, de forme oblongue et poli à la cire de carnauba (cf. supra) est intervenue 3 ans après la cassure nette de la courbe de notification et qu'aucune modification de l'incidence des cas n'est notée, le taux de notification reste à une valeur stable depuis 2001.

L'unité Pharmacovigilance de l'Afssaps a présenté les données de surveillance du FOSAMAX. Ces données confirment celles du laboratoire MSD et montrent effectivement une diminution continue année après année (depuis 1997) du nombre de cas d'atteinte digestive par millions d'unités vendues, montrant ainsi l'impact positif des mesures d'information qui ont été prises dès 1996 pour améliorer le bon usage du FOSAMAX. Par ailleurs, l'introduction du FOSAMAX 70mg (comprimé de plus grosse taille et non poli à la cire de carnauba) n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence des notifications (notification de quelques cas : < 5 cas pour 100 000 traitements vendus).

Il n'a pas été signalé d'augmentation de la notification des effets indésirables œsophagiens depuis le lancement des premiers génériques du FOSAMAX en France et en Union européenne.

L'ensemble de ces données montre que le risque des effets indésirables œsophagiens avec l'alendronate est essentiellement lié aux conditions de prise du médicament ; les caractéristiques de la forme pharmaceutique choisie n'apparaissent donc pas un élément déterminant dans le profil de sécurité du médicament. Il faut rappeler que le laboratoire MSD, qui a procédé au développement de ce nouveau principe actif, a opté d'emblée pour une forme pharmaceutique simple, à savoir une forme comprimé à libération immédiate sans, apparemment, chercher une optimisation galénique quelconque afin de réduire un risque de toxicité œsophagienne.

#### Information des patients et professionnels de santé – circuit de pharmacovigilance

Il a été ensuite rappelé les éléments objectifs d'information et de mise en garde qui ont été ajoutés tant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), pour l'information des médecins prescripteurs que dans la notice patient (pour le bon usage du médicament).

En annexe du compte-rendu de la Commission d'AMM, sont consignées les principales mentions du RCP et de la notice patient, concernant le risque œsophagien. Ces mentions ont été ajoutées progressivement, depuis sa commercialisation, au RCP du Fosamax dans le but d'améliorer l'information auprès des professionnels de santé qui prescrivent et délivrent ce médicament, sur les effets indésirables de l'alendronate et les mesures à prendre pour les éviter. Enfin, par la notice insérée dans chaque boîte de médicament (FOSAMAX ou ses génériques), les patients sont avertis des précautions d'emploi à respecter, pour diminuer autant que faire se peut, le risque d'irritation locale.

Toutes les spécialités génériques du FOSAMAX en France possèdent le même RCP et la même notice que ceux du FOSAMAX. Ainsi, les patients qui recevraient un médicament générique du FOSAMAX recevront strictement la même information que celle reçue lors de la prise de FOSAMAX.

Dans le cadre de la gestion d'un risque potentiel de recrudescence d'incident œsophagien, qui pourrait éventuellement survenir après commercialisation des différents génériques, l'Afssaps a exigé de l'ensemble des titulaires d'AMM que soit mis en place un plan de minimisation du risque qui passe notamment par le renforcement de l'information auprès des professionnels de santé qui prescrivent et délivrent ces spécialités. L'expérience passée avec le FOSAMAX et l'impact majeur sur la réduction des incidents œsophagiens qu'a eu la campagne d'information lancée dès 1996, rappelle qu'il est tout à fait important que les professionnels de santé (qui prescrivent et délivrent) relaient l'information disponible et fournissent les conseils utiles aux patients en insistant sur la nécessité de respecter les conditions d'utilisation de ces médicaments.

#### **Conclusion et vote de la commission**

A l'issue de la discussion générale et sur la base de l'ensemble des éléments évoqués, dont notamment :

- la similarité démontrée, en termes de formule excipiendaire et de caractéristiques pharmacotechniques, entre les spécialités génériques et la spécialité de référence,
- le modèle expérimental (muqueuse œsophagienne de porc) présenté par le laboratoire MSD dont la capacité discriminante pour étudier de la bioadhésivité comparée n'a pas été établie,
- le RCP des génériques, similaire à celui du FOSAMAX, qui contient l'ensemble des informations nécessaires au bon usage des spécialités contenant de l'acide alendronique,
- l'importance des conditions de la prise du médicament pour éviter les effets indésirables œsophagiens, rappelée par ailleurs dans la notice «patients»,
- le plan de minimisation du risque que devront mettre en place les laboratoires avant la commercialisation de leurs spécialités génériques du FOSAMAX, qui prévoit notamment une information large des professionnels de santé qui prescrivent et dispensent les spécialités à base d'acide alendronique, pour qu'ils rappellent aux patient(e)s les règles de bon usage du médicament.

La Commission d'AMM n'a pas identifié de caractéristiques objectives qui différencieraient la spécialité FOSAMAX des spécialités génériques, et qui seraient susceptibles d'entraîner des différences dans le profil de toxicité et de tolérance, notamment au regard du risque d'adhésivité œsophagienne et, en conséquence, de risques d'effets indésirables œsophagiens.

Dans la mesure où les différentes spécialités ne se distinguent pas l'une de l'autre et que leur utilisation restera identique, il n'est pas possible, en l'état actuel des connaissances et l'ensemble des éléments techniques pris en compte, de prévoir un niveau de risque plus élevé lors de l'utilisation des génériques du FOSAMAX.

Le Président de la Commission d'AMM a mis au vote la demande de recours gracieux des laboratoires MSD. Pour les motifs rappelés plus haut, les membres de la Commission présents, et le quorum étant acquis, ont rejeté à l'unanimité la demande du laboratoire.

#### 4. UVESTEROL

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a reçu quelques notifications de difficulté lors de l'administration de 1 ml d'Uvestérol ADEC ayant entraîné deux cas graves de cyanose et désaturation en O<sub>2</sub> survenus chez de très jeunes enfants âgés respectivement de 42 jours et de 2 jours.

A la demande du Comité Technique de Pharmacovigilance, la Commission d'AMM a étudié les mesures qu'il conviendrait de mettre en place pour minimiser ce risque lié à la difficulté d'administration du produit.

Les propositions suivantes ont été discutées :

- contre-indiquer le produit chez les enfants de moins de 6 mois sous réserve de vérification de la disponibilité d'alternatives thérapeutiques,
- réflexion sur le dispositif d'administration (seringue) et/ou la formulation afin de réduire le volume à administrer.

Dans l'intervalle et en attendant qu'un avis soit adopté par la Commission d'AMM, celle-ci a estimé nécessaire de porter à la connaissance des professionnels de santé le risque lié au mode d'administration.

## FEUILLE D'EMARGEMENT DE LA REUNION N°400 DU 27 AVRIL 2006 DE LA COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

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

---

PRESENTS :

#### **PRESIDENT**

M. Daniel VITTECOQ

#### **VICE-PRESIDENTS**

M. Jean-François BERGMANN

M. Philippe MAINCENT

#### **MEMBRES**

##### **Titulaires**

M. Jérôme BARRE  
M. Alain BAUMELOU  
Mme Marie-Claude BONGRAND  
M. Micchel DETILLEUX  
M. Bertrand DIQUET  
M. Christian JACQUOT  
M. François LIARD  
M. Jean OUSTRIN  
M. Jean-Louis PRUGNAUD  
M. Olivier REVEILLAUD  
M. Jean-Pierre REYNIER  
M. Christian RICHE  
M. Benoit SCHLEMMER  
M. Claude THERY  
M. Dominique TREMBLAY

##### **Suppléants**

M. Didier ARMENGAUD  
M. Jacques BELEGAUD  
M. Robert COHEN  
M. Jean DOUCET  
Mme Isabelle FOURASTE  
M. Jean-Pierre LEPINE  
M ; Michel LIEVRE  
M. Bernard ROUVEIX  
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

#### **PRESIDENTS DES COMMISSIONS**

M. Jacques CARON, Président de la commission nationale de pharmacovigilance

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

M. Jean-Hugues TROUVIN

### 2. Invités

---

#### **LEEM**

Mme Anne CARPENTIER  
Mme Chrystel JOUAN-FLAHAULT

#### **EXPERTS EXTERNES**

Mme Eliane BILLAUD  
M. Patrick NICOLAS  
Mme Françoise BAVOUX  
M. Yvon LE BRANCHU (par téléconférence)

## Annexe à la discussion relative à l'Alendronate de la Commission d'AMM

### **Dans la section 4.2 : Posologie et mode d'administration**

«... l'alendronate doit être pris strictement au lever, à jeun, avec un grand verre d'eau du robinet..., en position assise ou debout, au moins une demi-heure avant l'absorption des premiers aliments ou d'une autre boisson... les patients ne doivent pas croquer le comprimé ou le laisser se dissoudre dans la bouche en raison du risque d'ulcérations oropharyngées. Les patients ne doivent absolument pas s'allonger pendant au moins 30 min après la prise du comprimé et, dans tous les cas, jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée pour réduire le risque d'irritation oesophagienne. FOSAMAX ne doit pas être pris au coucher».

### **Dans la section 4.3 : Contre-indications**

- «maladies de l'œsophage qui retardent le transit oesophagien (sténose et achalasie),
- incapacité de se mettre en position verticale ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes,
- ...»

### **Dans la section 4.4 : Mises en gardes spéciales**

- Des oesophagites, des ulcères et érosions oesophagiennes, rarement suivis de sténoses oesophagiennes ont été rapportés chez des patients traités avec Fosamax. Dans certains cas, ces réactions ont été sévères et ont nécessité l'hospitalisation. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction oesophagienne. Ils doivent donner des instructions aux patients d'arrêter Fosamax et de consulter s'ils présentent une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales.
- Le risque d'effets indésirables oesophagiens semble être plus important chez les patients qui s'allongent après avoir pris Fosamax et/ou qui n'avalent pas le comprimé avec un grand verre d'eau, et/ou qui continuent à prendre Fosamax après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation oesophagienne.
- Par conséquent, il est très important que toutes les instructions concernant l'administration de Fosamax soient données et comprises par les patients (cf. 4.2).
- De rares cas d'ulcères gastriques, duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation, parfois graves et s'accompagnant de complications telles que hémorragie digestive (méléna, hématomérose) ou perforation.
- En raison de la possibilité d'effets irritants de Fosamax sur la muqueuse oesophagienne et gastro-intestinale et d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patients ayant une affection gastro-intestinale évolutive (dysphagie, maladies oesophagiennes, gastrite, duodénite ou ulcère), ainsi que chez les malades prenant des AINS ou de l'aspirine.

### **Dans la section 4.8 : Effets indésirables**

- Survenue de dysphagie, d'oesophagite, d'érosions, d'ulcérations oesophagiennes et/ou rarement de sténoses oesophagiennes favorisées par la prise couchée et/ou avec une faible quantité d'eau (cf rubriques 4.4 et 4.2) ;
- Douleurs abdominales, ballonnement, constipation, diarrhée, flatulence, dyspepsie, nausées, vomissements, régurgitation acide, ulcérations oropharyngées ;
- De rares cas d'ulcères gastriques, duodénaux ou gastro-intestinaux ont été rapportés parfois graves et avec des complications (hémorragie digestive : méléna, hématomérose ou perforation) (cf 4.4).

Par ailleurs, le contenu du RCP a été correctement retranscrit dans la notice destinée aux patients assurant ainsi la meilleure information possible permettant de réduire les effets indésirables gastro-oesophagiens. En effet, il est noté les instructions suivantes :

- Au lever et avant de prendre vos premiers aliments, boissons ou autres médicaments, n'avez votre comprimé qu'avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml)
- Pas d'eau minérale - pas de café ni de thé – pas de jus de fruit
- Ne pas croquer ni laisser dissoudre le comprimé dans votre bouche.
- Après avoir avalé votre comprimé, ne vous allongez pas, restez en position bien droite (assise, debout ou en marchant) pendant au moins 30 minutes, et ne vous allongez pas jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée.
- Ne prenez pas ce médicament au coucher ou avant de vous lever pour la journée. (...).
- Après avoir avalé votre comprimé, attendez au moins 30 minutes avant de prendre vos premiers aliments, boissons ou autres médicaments de la journée. (...).
- Fosamax, comprimé n'est efficace que si vous le prenez à jeun.