

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

Réunion n° 440 du 10 Avril 2008

### SOMMAIRE

<b>I PROCES VERBAL DE LA COMMISSION DU N° 439 DU 27 MARS 2008.....</b>	<b>2</b>
<b>II PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES.....</b>	<b>2</b>
1. Anti infectieux .....	2
2. Cardio-Thrombose.....	2
3. Onco-Hématologie.....	3
<b>III PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX.....</b>	<b>3</b>
Dossiers présentés par le Président de la commission : .....	3
Groupe d'évaluation interne .....	3
Dossiers présentés par le Président du groupe de travail .....	3
Dossiers étudiés par le groupe de travail Pharmaceutique .....	3
Dossiers étudiés par le groupe de travail Médicaments Génériques .....	3
Dossiers étudiés par le groupe de travail Préclinique.....	3
Dossiers étudiés par le groupe « interactions médicamenteuses » .....	3
Dossiers étudiés par le groupe de travail Pharmaceutique des Produits Biologiques et des Produits Issus des Biotechnologies .....	3
Dossiers étudiés par le groupe de travail Homéopathie. ....	3
<b>IV POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI .....</b>	<b>3</b>
Dossier : Héparine .....	3
Dossier : « Utilisation de glucocorticoïdes chez le sportif atteint de pathologies traumatiques, allergiques, infectieuses ou cutanées : état des lieux et conduite à tenir » .....	4
Dossier : Ezetrol : Etude ENHANCE – Résultats, conséquences .....	4
<b>V PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE .....</b>	<b>5</b>
<b>VI PROCEDURE DECENTRALISEE .....</b>	<b>5</b>
<b>FEUILLE D'EMARGEMENT .....</b>	<b>6</b>

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

Réunion n° 440 du 10 Avril 2008

Abréviations utilisées dans le document :	
AMM : Autorisation de mise sur le marché*	P.Nat : Procédure Nationale
P.R.M : Procédure de reconnaissance mutuelle	P.C : Procédure Centralisée
P.D.C.: Procédure décentralisée	RQ : Renouvellement Quinquennal
DMI : Demande de modification de l'information scientifique de l'AMM	
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (à l'EMA)	EMA : European Medicines Agency

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 ou déclaré.

### I. PROCES VERBAL DE LA COMMISSION DU N° 439 DU 27 MARS 2008

Le procès verbal de la commission n° 439 du 27 mars 2008 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité des membres présents sans modification.

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

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

#### *1. Anti infectieux*

<b>AMBISOME 50 mg</b> , poudre pour suspension de liposome pour perfusion	Gilead	DMI	P.Nat
---	--------	-----	-------

#### *2. Cardio-Thrombose*

<b>ACUITEL 5 mg</b> , comprimé sécable	PFIZER	DMI	P.Nat
<b>ACUITEL 10 mg</b> , comprimé enrobé			
<b>ACUITEL 20 mg</b> , comprimé enrobé sécable			
<b>ACUILIX 20 mg/12,5 mg</b> , comprimé pelliculé sécable			

<sup>1</sup> Seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

### 3. Onco-Hématologie

<b>AMETYCINE 40 mg</b> , poudre pour solution pour irrigation vésicale	SANOFI SYNTHELABO France	DMI	P.Nat
--	-----------------------------	-----	-------

### 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 des membres présents.

#### *Dossiers présentés par le président de la commission :*

##### Groupe d'évaluation interne

<b>TOPIRAMATE NIALEX 25mg</b> , comprimé pelliculé	MEDIPHA SANTE SN	DMI	P.Nat
<b>KAPAMORAPIBER 50 mg</b> , comprimé pelliculé	Lab. DELBERT		

<b>TUSSILENE ENFANT</b> , sirop	Lab. ZYDUS France	DMI	P.Nat
<b>TUSSILENE ADULTE</b> , sirop			

#### *Dossiers présentés par le président du groupe de travail*

Dossiers étudiés par le groupe de travail **Pharmaceutique**

Dossiers étudiés par le groupe de travail **Médicaments génériques**

Dossiers étudiés par le groupe de travail **Préclinique**

Dossiers étudiés par le groupe « **Interactions médicamenteuses** »

Dossiers étudiés par le groupe de travail **Pharmaceutique des Produits Biologiques et des Produits Issus des Biotechnologies**

Dossiers étudiés par le groupe de travail **Homéopathie**.

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

#### *Dossier : Héparine*

Des effets indésirables graves ont été observés aux Etats-Unis et en Allemagne à la suite de l'administration d'héparine sodique, fabriquée à partir de matière première d'origine chinoise. A ce jour aucun accroissement du nombre de réactions allergiques graves n'a été détecté en France ni dans les autres pays européens.

En fonction des données disponibles à ce jour, les membres de la commission souhaiteraient que les règles de bon usage des héparines soient rappelées aux prescripteurs.

Monsieur LECHAT nous indique que des recommandations sont en cours d'élaboration par l'AFSSAPS.

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

**Dossier : « Utilisation de glucocorticoïdes chez le sportif atteint de pathologies traumatiques, allergiques, infectieuses ou cutanées : état des lieux et conduite à tenir »**

L'Afssaps, à la demande de l'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD) a rédigé une mise au point sur l'utilisation des glucocorticoïdes chez le sportif atteint de pathologies traumatiques, allergiques, infectieuses ou cutanées.

Les glucocorticoïdes sont prescrits chez de nombreux sportifs, qu'ils soient compétiteurs ou sportifs de loisirs, afin de traiter des pathologies traumatiques et atopiques (pollinoses, eczéma...). Ainsi, des glucocorticoïdes ont été retrouvés dans 35% des échantillons positifs aux contrôles anti-dopage en 2004, 15% en 2005 et 22% en 2006. Du fait de leur efficacité, les doses administrées sont parfois importantes afin de réduire les symptômes plus rapidement et plus intensément, et la durée est éventuellement prolongée si la douleur ou les symptômes allergiques ne cèdent pas assez facilement.

Dans ce contexte particulier, le rapport bénéfices/risques de ces traitements est difficile à appréhender, car si les risques liés à l'utilisation de glucocorticoïdes sont de mieux en mieux identifiés, les données sur l'efficacité font en revanche défaut, notamment à long terme en traumatologie, ainsi que les données sur une éventuelle perte de chance chez le sportif à qui on ne prescrirait pas de glucocorticoïdes.

A l'issue de cette présentation, les membres de la commission ont salué la démarche commune entre l'Afssaps, l'AFLD, la HAS et les acteurs de la médecine du sport. La diffusion de cette information semble effectivement nécessaire au vu des risques d'effets indésirables, sachant que les effets réels sur la performance chez le sportif n'ont pas été démontrés.

Une recommandation sous forme de mise au point sera diffusée sur le site Internet de l'Afssaps, et elle sera adressée par l'AFLD aux médecins du sport et aux fédérations sportives.

**Dossier Ezetrol : Etude ENHANCE – Résultats, conséquences**

A la demande du Président de la Commission d'AMM, ce point a été présenté par le président du Groupe Cardiologie Thrombose sur les résultats de l'étude ENHANCE parue le 3 avril 2008 dans le New England Journal of Medicine (NEJM).

L'étude ENHANCE est une étude randomisée comparant, chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, un traitement par simvastatine 80 mg versus un traitement associant ézétimibe 10 mg et 80 mg de simvastatine, pendant une durée de 24 mois. Le critère principal de cette étude était la mesure de l'IMT (épaisseur de l'intima média) des artères carotide et fémorale après 2 ans de traitement. La population de cette étude était caractérisée par des patients jeunes (en moyenne 45 ans ; de 35 à 75 ans), présentant un LDL – cholestérol élevé, et une mesure de l'IMT carotidien à l'inclusion à la limite de la normale.

Les résultats ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes de traitement sur le critère principal. En revanche, une différence significative de – 16.5% en faveur de l'association a été observée sur le LDL-cholestérol. Cette différence est également significative ( $p < 0.01$ ) en faveur de l'association sur les paramètres lipidiques suivants : Cholestérol total, Triglycérides, ApoB, mais non significative sur le HDL-cholestérol et ApoA1.

Plusieurs experts se sont exprimés lors de cette Commission sur les raisons de ces résultats négatifs. Les principales raisons évoquées sont les suivantes :

- La pertinence clinique de la mesure de l'épaisseur de l'intima média (IMT) : les cardiologues ont unanimement reconnu qu'à ce jour aucune relation clinique n'a été démontrée entre la diminution de la progression de la plaque d'athérome mesurée par écho-doppler classique comme dans l'étude ENHANCE ou par d'autres méthodes comme l'IVUS et la réduction du nombre d'évènements en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. De plus, ces méthodes ne sont pas considérées comme suffisamment robustes (difficulté de reproductibilité). Il est à souligner également que les critères mesurés par ces méthodes (IMT) ne sont pas validés au niveau européen pour permettre une indication de prévention cardio-vasculaire. Ce point est cependant en cours de discussion au niveau européen, au niveau de l'Efficacy Working Party en charge de la rédaction du Guideline sur la prévention Cardio-vasculaire.

- La population de cette étude, comme souligné par les auteurs du NEJM était une population vraisemblablement peu à risque car traités depuis longtemps par statine, ce qui expliquerait leur IMT carotidien à l'inclusion à la limite de la normalité.

- Le LDL-cholestérol reste-t-il un marqueur (« surrogate ») de la diminution des événements cardiovasculaires ? En l'absence de validation de critères intermédiaires tel que l'IMT, les experts sont d'accord sur le fait que le LDL-cholestérol reste le « surrogate » à mesurer et à prendre en charge conformément aux recommandations actuellement en vigueur sur la « Prise en charge du patient dyslipidémique ».

## **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.

ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE GENERES 20 mg/12.5 mg, comprimé sécable (LabSANDOZ)  
 KETOPROFENE ETHYPHARM LP 100 mg, gélule à libération prolongée  
 KETOPROFENE ETHYPHARM LP 200 mg, gélule à libération prolongée (Lab. Ethypharm)  
 MELOXICAM SANDOZ 7,5 mg, comprimé  
 MELOXICAM SANDOZ 15 mg, comprimé sécable (Lab. : SANDOZ)  
 MIGARD 2,5 mg, comprimé pelliculé  
 TIGREAT 2,5 mg, comprimé pelliculé (Lab . MENARINI)  
 PLASMION, solution pour perfusion (LAB. Fresenius kabi)  
 SPIRIVA 18 µg/dose, poudre pour inhalation (Lab. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL)  
 UMATROPE 6mg/3ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose  
 UMATROPE 12 mg/3ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose  
 UMATROPE 24 mg/3ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose (Lab . : LILLY France)

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

## **VI PROCEDURE DECENTRALISEE**

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

AMIODARONE SANDOZ 50 mg/ml, solution injectable en ampoule IV (ex AMIODARONE SANDOZ 150 mg/3 ml, solution injectable en ampoule IV) (Lab.SANDOZ)

MENCEVAX ACWY, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie Vaccin méningococcique polysidique A, C, W<sub>135</sub>, Y (Lab. GSK)

MENCEVAX ACWY, poudre et solvant pour solution injectable monodose Vaccin méningococcique polysidique A, C, W<sub>135</sub>, Y (Lab. GSK)

MENCEVAX ACWY, poudre et solvant pour solution injectable multidose Vaccin méningococcique polysidique A, C, W<sub>135</sub>, Y (Lab. GSK)

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

**COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS**  
Réunion n° 440 du 10 avril 2008

**FEUILLE D'EMARGEMENT**

**PRESIDENT**

VITTECOQ Daniel

**VICE-PRESIDENT**

GAYOT Anne

**MEMBRES**

**Titulaires**

ARMENGAUD Didier  
BAKCHINE Serge  
BIGARD Marc-André  
BONGRAND Marie-Claude  
COHEN Robert  
DETILLEUX Michel  
FOURASTE Isabelle  
JACQUOT Christian  
LE HEUZEY Jean-Yves  
LIARD François  
LIEVRE Michel  
MARZIN Daniel  
OUSTRIN Jean  
PRUGNAUD Jean-Louis  
REVEILLAUD Olivier  
RICHE Christian

**Suppléants**

ALTMAN Jean-Jacques  
ANDRIEU Véronique  
BERNADOU Jean  
De KOEWIN Jean-Dominique  
ROUVEIX Bernard  
TALBOT Jean-Noël  
THERY Claude  
VEYSSIER Pierre  
WARNET Jean-Michel

**REPRESENTANTS DES ACADEMIES**

**Titulaires**

GIROUD Jean-Paul

**Suppléants**

GUILLEMAIN Joël

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

LECHAT Philippe

**HAS**

DELVAL Cécile

**INVITES**

**Leem**

JOUAN-FLAHAUT Chrystel  
CARPENTIER Anne

**Expert**

ROCHCONGAR Pierre - Président de la société française de Médecine du sport