

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 20/01/2017
Par M^{me}. Clémence ROYE**

**Arbitrage selon l'article 30 de la directive 2001/83/CE :
l'exemple du Nicorandil**

Membres du jury :

Président : Madame Anne-Catherine PERROY, Professeur des Universités
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille –
Université de Lille 2

Assesseur(s) : Monsieur Eric SERGHERAERT, Professeur des Universités
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille –
Université de Lille 2

Membre extérieur : Monsieur Alban DHANANI, Directeur Adjoint – Direction INFHEP
Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de
Santé (ANSM)



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier
VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Iona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et

			Molécules
--	--	--	-----------

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon conseiller de thèse, Alban Dhanani

Merci de m'avoir accompagnée, soutenue d'avoir toujours su vous rendre disponible pour moi et ceci tout au long de cette thèse. Merci également d'avoir fait de moi une professionnelle passionnée par mon métier.

A la présidente du jury, Anne-Catherine Perroy

Merci pour avoir accepté de présider ce jury. Merci de m'avoir donnée envie de mener ma carrière dans les affaires réglementaires

A Eric Sergheraert,

Merci de participer à ce jury. Merci également pour ces cours passionnants sur la propriété intellectuelle.

A Lotfi Boudali

Merci pour m'avoir guidée sur ce sujet et pour tous les conseils que tu as su me donner lors de mon stage à l'ANSM.

A Ma famille

Merci pour m'avoir soutenue pendant ces 6 ans. Pendant ces années j'ai douté, j'ai vécu des épisodes stressants, d'autres tendus. Pendant tous ces moments, j'ai toujours su que je pouvais compter sur vous. Vous m'avez toujours poussée à donner le meilleur de moi-même, consacrer votre temps et votre énergie à essayer de faire de moi une bonne personne avec un bel avenir. J'espère y être arrivée.

De ces années d'études, je me souviendrai de ces petits plats que tu me faisais, Maman, avant de repartir la semaine, les petits aménagements de Papa dans mon appartement qui me changeaient la vie et tes blagues plus ou moins drôles pour me remonter le moral.

Merci à mes sœurs d'avoir supporté mon mauvais caractère à la veille de mes examens (et tout le reste du temps d'ailleurs).

A Marc, Rolande et Cédric,

Merci d'être là au quotidien pour ma famille. Je peux dormir sur mes deux oreilles en vous sachant à leurs côtés.

A Marie-Françoise,

Merci d'être toujours présente quand il le faut. Personne n'est jamais oublié avec toi (sauf toi peut-être !). Merci aussi pour ta douceur et toute l'attention que tu nous portes.

A Anne Laurent,

Merci d'avoir été aussi présente pendant ces 6 mois à l'agence. Merci de m'avoir donné la bonne route à suivre.

A Laure,

Merci d'avoir été toi. Ces 6 mois à Paris n'auraient pas été les mêmes sans ta présence. Je sais que j'ai gagné une amie précieuse.

A Louise,

6 ans que l'on s'est rencontrée, et même avec la distance qui nous sépare maintenant, 6 ans que tu es à mes côtés. Toujours présente, dans les bons moments comme dans les moins bons. Alors merci pour tous ces moments passés, mais aussi pour ceux qui sont à venir.

A Sophia,

Ma Beyoncé, ma catwoman. Merci pour m'avoir appris à profiter de la vie. Merci d'être toujours aussi authentique.

A Nathalie,

Jamais je n'oublierai ces samedis entourés de poneys, nos soirées filles et potins ainsi que ton soutien inconditionnel. Merci pour ta joie de vivre et ta bienveillance.

A Pauline,

Merci de m'avoir prise sous ton aile dès mon arrivée en Haute-Savoie. J'ai maintenant une amie (une vraie) à 10 minutes de chez moi.

A Damien,

Merci pour ton soutien, pour ta patience et tout le réconfort que tu m'apportes au quotidien. Merci de me faire rire aux éclats, d'illuminer mes journées et même, parfois, de me faire vivre un rêve éveillé.

A tous mes collègues

Merci d'être aussi bienveillants avec moi. Merci pour votre soutien et vos conseils précieux.

A mes amis que je n'ai pas encore cités,

Merci pour votre présence à mes côtés et votre soutien pendant toutes ces années

Table des matières

I.	Introduction.....	14
II.	Les différents types d'arbitrage.....	17
III.	Article 30 selon la directive 2001/83/CE	18
	1. Base légale.....	18
	2. Evolution du texte réglementaire	18
	3. Démarrage d'une procédure selon l'article 30	22
	a. Article 30(1).....	22
	b. Article 30(2).....	23
	4. Calendrier d'évaluation de la procédure d'arbitrage selon l'article 30 de la directive 2001/83/CE.....	28
	5. Opinion du CHMP.....	30
	6. Procédure de réexamen	31
	7. Phase post-article 30	31
	8. Maintien de l'harmonisation	33
	9. Conséquences pour le médicament de référence concerné par l'arbitrage.....	34
	10. Evolution du nombre de procédures d'arbitrage selon l'article 30	34
	11. Problématiques rencontrées lors des articles 30	41
IV.	Article 30 : nicorandil	44
	1. L'angor stable	44
	a. Pathologie	44
	b. Diagnostic.....	44
	c. Classification de l'angor stable	46
	2. Traitement	46
	a. Traitement de la crise.....	47
	b. L'éducation thérapeutique du patient	47
	c. Les traitements pharmacologiques.....	48
	d. Les traitements non pharmacologiques.....	48
	3. Le nicorandil	49
	a. Mécanisme d'action.....	49

b.	Obtention de l'AMM.....	50
c.	Nicorandil en France	51
d.	Contexte de la pharmacovigilance du nicorandil sur la période 2011 -2013	52
4.	L'Article 30 Ikorel® – Adancor® et les spécialités associées	55
a.	Avant l'article 30 : Dysharmonie des RCP au sein de l'union européenne	55
b.	Lancement de l'article 30.....	58
c.	Premier tour d'évaluation.....	59
d.	Deuxième tour : réponses à la LoOI	60
e.	Finalisation et conclusions de l'arbitrage	61
5.	La phase post-article 30	62
V.	Conclusion	63
VI.	Références Bibliographiques.....	65
VII.	Annexes.....	66

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CMDh : Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedure - Human

CMS : Concerned Member State

CTPV : Comité Technique de Pharmacovigilance

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DCP : Decentralised Procedure

DHPC : Direct Healthcare Professional Communications

DP2 : Direction Produit 2 (CARDIO) de l'ANSM

ECP : Evalueur Coordonnateur de Projets

EM : Etat Membre

EMA : European Medicines Agency

GMP : Guanosine MonoPhosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

IE : Irlande (code ISO)

LoOI : List of Outstanding Issues

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

MAH : Marketing Authorization Holder

MRP : Mutual Recognition Procedure

NL : Pays-Bas (code ISO)

PASS : Post-Authorisation Safety Study

PGR : Plan de Gestion des Risques

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSURs : Periodic Safety Update Reports

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RMS : Reference Member State

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

UE : Union Européenne

UK : Royaume-Uni (code ISO)

I. Introduction

La construction de la législation pharmaceutique européenne a conduit à la création d'un nombre croissant de procédures réglementaires permettant aux autorités compétentes d'assurer une harmonisation de l'information sur les médicaments autorisés dans l'Union européenne. Les saisines ou arbitrages communautaires représentent un des mécanismes possibles pour encourager et maintenir cette harmonisation.

Un arbitrage communautaire est une procédure utilisée pour résoudre des problèmes d'intérêts communautaires tels que les préoccupations concernant la sécurité ou le rapport bénéfice-risque d'un médicament ou d'une classe de médicaments ou encore l'existence de divergences en matière d'autorisation de mise sur le marché

Lors de cette procédure, l'Agence européenne des médicaments effectue une évaluation scientifique d'un médicament, ou d'une classe de médicaments en particulier, afin d'émettre une recommandation destinée à aboutir à une position harmonisée dans l'UE.

Au sein de l'Agence européenne des médicaments, les comités scientifiques remplissent un rôle central dans la mise en œuvre de ces procédures d'arbitrages. Différentes raisons peuvent conduire au déclenchement d'une procédure d'arbitrage. En fonction des motifs et de la procédure choisie, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) ou le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) auront pour objectif d'effectuer un arbitrage sur les dossiers pour lesquels ils ont été saisis.

Ces arbitrages communautaires peuvent être engagés par la Commission européenne, un Etat membre ou par le demandeur ou le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Pour la plupart des arbitrages, la Commission européenne, sur la base des avis rendus par les comités scientifiques de l'Agence européenne des médicaments, est chargée de prendre une décision contraignante pour tous les États membres concernés.

Dans le cadre du Master 2 Affaires Règlementaires Européennes et Internationales des Produits de Santé (AREIPS), j'ai eu la chance d'effectuer mon stage au sein de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), dans la direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie (DP2).

Pendant 6 mois j'ai occupé le poste d'évaluateur coordonnateur de projet (ECP), un poste central qui permet d'avoir une vue d'ensemble sur toutes les activités au sein d'une direction produits.

Un sujet a particulièrement attiré mon attention : la procédure d'arbitrage communautaire selon l'article 30 concernant les produits Ikorel® et Adancor® (nicorandil) commercialisés par les laboratoires Sanofi Aventis et Merck Santé et pour laquelle la France a été désignée rapporteur de la procédure par l'Agence européenne des médicaments.

Cet arbitrage communautaire a pour but d'harmoniser l'information sur les produits contenant du nicorandil autorisés au sein de l'Union européenne. Avant que la procédure de reconnaissance mutuelle ne devienne obligatoire lorsqu'un laboratoire souhaitait obtenir une autorisation de mise sur le marché dans plus d'un Etat membre pour un même produit, il pouvait soumettre plusieurs demandes d'AMM nationales indépendantes dans plusieurs Etats membres de l'Union européenne. Pour un même médicament, cela pouvait conduire à une dysharmonie importante de l'information dans les autorisations de mise sur le marché octroyées par les Etats membres portant notamment sur indications thérapeutiques, les posologies ou les contre-indications selon les pays où le produit était autorisé.

Cette procédure d'arbitrage selon l'article 30 de la Directive 2001/83/CE permet, non seulement d'harmoniser l'information sur les produits autorisés en Europe, mais également de maintenir cette harmonisation pour les produits concernés via le transfert de toutes les anciennes procédures nationales vers une procédure européenne de reconnaissance mutuelle (MRP).

L'objectif de cette thèse est donc de présenter, dans un premier temps, les caractéristiques des procédures d'arbitrage selon l'article 30, leur objectif ainsi que les

difficultés que l'on peut rencontrer lors d'une telle harmonisation engagée au niveau communautaire.

Dans un deuxième temps, j'illustrerai les procédures d'arbitrage selon l'article 30 par l'exemple des produits contenant du nicorandil. Nous verrons quelles ont été les raisons qui ont amené les autorités compétentes à engager cette procédure ainsi que le déroulement des différentes étapes qui ont permis d'aboutir à cette harmonisation communautaire.

II. Les différents types d'arbitrage

Il existe plusieurs procédures d'arbitrage prévues par la législation pharmaceutique européenne. Le choix de la procédure dépend de la nature de la problématique rencontrée, du type d'autorisation octroyée et du caractère d'urgence.

Types d'arbitrage	
Article 107i (Directive 2001/83/CE)	Procédure déclenchée lorsqu'il est nécessaire de prendre une action urgente suite à un signal de pharmacovigilance.
Article 20 (Règlement CE n°724/2004)	Procédure déclenchée uniquement pour les médicaments autorisés via une procédure centralisée, en cas de problème relatif à la qualité, l'efficacité ou la sécurité.
Article 31 (Directive 2001/83/CE)	Procédure déclenchée en cas d'intérêt communautaire avant que toute décision ne soit prise en cas de problème sur la qualité l'efficacité ou la sécurité du médicament.
Article 29 (Directive 2001/83/CE)	Procédure déclenchée à l'issue d'une procédure de MRP ou DCP, après consultation du CMDh, en cas de désaccord entre les Etats membres.
Article 13 (Règlement CE n°1234/2008)	Procédure déclenchée à l'issue d'une procédure de modification d'AMM (variation), après consultation du CMDh, en cas de désaccord entre les Etats membres.
Article 30 (Directive 2001/83/EC)	Procédure destinée à résoudre les divergences entre les Etats membres relatives aux différentes AMM d'un même médicament.

III. Article 30 selon la directive 2001/83/CE

1. Base légale

A la suite des modifications introduites depuis son apparition dans les textes communautaires en 1993, les dispositions réglementaires en vigueur sont les suivantes :

Article 30 de la directive 2001/83/CE, modifiée (dispositions en vigueur)

« 1. Lorsqu'un même médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), introduites conformément à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater et 11, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation, la suspension de celle-ci ou son retrait, un État Membre (EM), la Commission, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité des médicaments à usage humain (CHMP) pour application de la procédure visée aux articles 32, 33 et 34.

2. Afin de promouvoir l'harmonisation des médicaments autorisés dans la Communauté, les États membres transmettent chaque année au groupe de coordination (CMDh) une liste de médicaments pour lesquels un résumé harmonisé des caractéristiques du produit devrait être élaboré.

Le groupe de coordination arrête une liste en tenant compte des propositions soumises par tous les États membres et la transmet à la Commission¹.

La Commission ou un État membre, en accord avec l'Agence et en tenant compte des opinions des parties intéressées, peuvent soumettre ces médicaments au comité conformément au paragraphe 1. »

2. Evolution du texte réglementaire

Les dispositions réglementaires permettant d'effectuer une harmonisation communautaire des autorisations de mises sur le marché octroyées pour un même médicament ont été introduites pour la première fois dans la législation pharmaceutique européenne par le biais de la directive 93/39/CEE modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE.

¹ Directive 2001/83/CE

Avant la recodification des directives intervenue en 2001, ces dispositions réglementaires étaient définies à l'article 11 de la directive 93/39/CEE dont l'objectif était de faciliter la libre circulation des médicaments en favorisant la coopération entre les Etats membres notamment en termes de reconnaissance des AMM existantes dans les autres Etats membres, d'élaboration et d'échanges de rapports d'évaluation sur chaque médicament autorisé et de coopération en matière de pharmacovigilance.

Article 11 (directive 93/39/CE)

« Lorsqu'un même médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément aux articles 4 et 4 bis de la directive 65/65/CEE, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation, sa suspension ou son retrait du marché, un État membre ou la Commission ou la personne responsable de la mise sur le marché du médicament peuvent saisir le comité pour application de la procédure prévue à l'article 13 . L'État membre concerné ou la personne responsable de la mise sur le marché du médicament ou la Commission identifient clairement la question soumise au comité pour avis et, le cas échéant, en informent la personne précitée. Les États membres et la personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée. »

Avec la codification des directives européennes réalisée lors de l'adoption de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, les dispositions réglementaires de l'article 11 ont été insérées à l'article 30.

Article 30 (directive 2001/83/CE)

« Lorsqu'un même médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément à l'article 8, à l'article 10, paragraphe 1, et à l'article 11, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation, la suspension de celle-ci ou son retrait, un État membre ou la Commission ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité pour application de la procédure prévue à l'article 32.

L'État membre concerné ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou la Commission identifient clairement la question soumise au comité pour avis et, le cas échéant, en informent le titulaire.

Les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée. »

Puis à la suite du processus de révision de la législation pharmaceutique et l'adoption de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE, un 2^{ème} paragraphe est venu compléter les dispositions en vigueur pour aboutir à la rédaction actuelle (voir paragraphe 1 – Base légale), attribuant au groupe de coordination un rôle pour promouvoir l'harmonisation de l'information sur les médicaments autorisés en Europe.

On observe donc que cet article a très peu évolué depuis sa première apparition dans les textes communautaires en 1993.

Lors de sa création, ce dispositif est venu compléter les procédures d'arbitrage existantes à savoir :

La procédure déclenchée en cas de désaccord entre les Etats membres dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché déposée selon une procédure de reconnaissance mutuelle ;

La procédure prévue en cas d'intérêt communautaire concernant la demande, la suspension, le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou toute autre modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Il est à noter que la rédaction en langue anglaise de cet article 30 introduit la notion de médicament particulier « *particular medicinal product* », traduit en Français dans la directive par « *même médicament* ». Cette notion est importante car les Etats membres, l'Agence européenne des médicaments et la Commission européenne ont souhaité clarifier le périmètre de cette procédure d'arbitrage.

Il ressort de l'interprétation de cet article 30, que seuls les médicaments de référence peuvent faire l'objet d'une procédure d'arbitrage selon l'article 30. En effet, dans la mesure où le processus d'harmonisation engagé devra définir un dénominateur commun entre l'ensemble des autorisations de mise sur le marché octroyées en Europe pour lesquelles il existe des divergences ; les titulaires d'autorisation de mise sur le

marché devront soumettre les données cliniques, non-cliniques et sur la qualité pharmaceutique de leur médicament. A la différence d'autres procédures d'arbitrage (article 31, article 107...), l'article 30 ne s'applique pas à une classe de médicaments contenant la même substance active.

S'agissant d'une procédure communautaire, cet arbitrage ne peut être envisagé que si les divergences constatées dans les autorisations de mise sur le marché concernent un médicament autorisé dans plus d'un Etat membre.

L'objectif de cette procédure d'arbitrage selon l'article 30 est de supprimer les disparités nationales en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments autorisés en Europe. Ceci afin d'aboutir à une information harmonisée sur les médicaments, permettant une libre circulation de ces derniers sur le marché communautaire. En outre, cette procédure permet de faciliter l'octroi de futures autorisations de mises sur le marché de médicaments contenant la même substance active et en particulier les médicaments génériques.

Cet arbitrage concernant principalement des procédures d'autorisations nationales qui ont fait l'objet d'une évaluation indépendante entre les Etats membres, de nombreuses divergences sont susceptibles d'apparaître dans les annexes des autorisations de mise sur le marché : résumé des caractéristiques du produit (RCP), notice et étiquetage. Il convient donc de hiérarchiser l'importance de ces divergences pouvant conduire à un arbitrage selon l'article 30. Ce sont donc les différences dans les autorisations de mises sur le marché considérées comme majeures par les autorités compétentes qui devront être examinées au cours d'une telle procédure d'arbitrage.

Le comité des médicaments à usage humain (*CHMP – Committee for Medicinal Products for Human use*) de l'Agence européenne des médicaments joue un rôle central dans cette procédure dans la mesure où, après avoir été saisi, il est chargé de préparer cette harmonisation communautaire qui fera l'objet d'une décision contraignante de la Commission européenne.

A l'issue de la révision de législation pharmaceutique communautaire ayant abouti à l'adoption de plusieurs directives dont la directive 2004/27/CE, de nouvelles dispositions

ont été introduites dans l'article 30 (2^{ème} paragraphe) attribuant au groupe de coordination (CMDh) un rôle important dans le processus d'harmonisation communautaire.

Ce groupe de coordination créé par la directive 2004/27/CE et qui prend le relais du groupe informel de facilitation de la reconnaissance mutuelle (*MRFG – Mutual Recognition Facilitation Group*) existant depuis 1995, s'est vu confier parmi ses missions, celle de promouvoir l'harmonisation des autorisations de mise sur le marché octroyées en Europe.

Cet article 30(2) vient compléter le processus existant depuis 1993 dans la mesure où, en marge de la possibilité d'un déclenchement d'une procédure d'arbitrage par un Etat membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou la Commission européenne après constatation de l'existence de divergences importantes (article 30(1)) ; le groupe de coordination pourra proposer chaque année une liste de médicaments pour lesquels il considère qu'il est nécessaire d'harmoniser le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage des autorisations de mise sur le marché octroyées pour un même médicament en Europe.

3. Démarrage d'une procédure selon l'article 30

Tel que rédigé, l'article 30 peut être déclenché de 2 façons selon que l'on se réfère au premier ou au deuxième paragraphe :

l'article 30(1) qui peut être démarré à n'importe quel moment à la demande d'un Etat membre, de la Commission européenne, du demandeur ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;

l'article 30(2) qui peut être démarré par un Etat membre, la Commission européenne après proposition du groupe de coordination (CMDh).

a. Article 30(1)

Une procédure d'arbitrage selon l'article 30(1) peut être déclenchée à n'importe quel moment dès lors que des divergences importantes sont constatées pour un même médicament autorisé dans plusieurs Etats membres et que les critères requis pour engager cette procédure sont remplis. Si l'arbitrage est demandé par un Etat membre, ce dernier doit envoyer à l'EMA un projet de notification incluant une argumentation

détaillée justifiant cette demande, la ou les différente(s) spécialité(s) concernée(s), avec leurs formes pharmaceutiques, les différents dosages, les voies d'administration et les titulaires d'AMM concernés.

Ce projet est examiné par l'EMA en vue de vérifier la pertinence de la demande et le choix de la procédure d'arbitrage. Après validation par l'EMA, le(s) titulaire(s) d'AMM est/sont informé(s) qu'un arbitrage concernant leur spécialité va démarrer.

La particularité de l'article 30 est que le titulaire d'AMM peut également demander à ce qu'un tel arbitrage soit déclenché pour une de ses spécialités. Dans ce cas, il est recommandé d'organiser une réunion préparatoire avec l'EMA avant le déclenchement de l'arbitrage. Enfin, la Commission européenne peut également saisir l'EMA. Comme pour les autres acteurs, elle devra apporter les justifications nécessaires permettant d'engager une telle procédure.

Après la notification officielle de l'arbitrage, le titulaire d'AMM et les Etats membres concernés par l'arbitrage envoient à l'EMA toutes les informations nécessaires à l'instruction, en particulier sur les spécialités autorisées concernées par l'arbitrage (forme pharmaceutique, dosage, voie d'administration...). De plus, le titulaire d'AMM doit envoyer des copies des parties des dossiers d'AMM nationales octroyées dans les Etats membres concernés².

b. Article 30(2)

Cette disposition réglementaire introduite en 2004 à la suite de la révision de la législation pharmaceutique communautaire donne au groupe de coordination (CMDh) la responsabilité de promouvoir l'harmonisation des autorisations de mise sur le marché au sein de l'Union européenne.

Rôle du CMDh

Le CMDh, groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (médicaments humains), a pour principales missions de :

- Faciliter le déroulement des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées en déployant tous les efforts pour obtenir un accord entre les Etats membres qui auraient soulevé des objections majeures,

² Notice to applicant volume 2A – Chapter 3 : union referral procedures

- Examiner toute question relative à la pharmacovigilance pour les médicaments autorisés par les Etats membres,
- Examiner toute question relative aux modifications des autorisations de mise sur le marché délivrées par les Etats membres,
- Etablir chaque année, une liste de médicaments pour lesquels une harmonisation de leurs autorisations de mise sur le marché en Europe est jugée nécessaire.

Jusqu'en 2014, pour l'aider dans ses missions, le CMDh s'est appuyé sur le Groupe de travail sur l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit : « *CMDh working Party on Harmonisation of SmPC* ». Depuis, les discussions sur l'harmonisation communautaire des autorisations de mise sur le marché se déroulent lors des séances plénières du CMDh.

Le CMDh joue donc un rôle important dans l'impulsion des procédures d'harmonisation communautaires des médicaments. Dans ce cadre, ses principales tâches sont de ³ :

- Consulter les Etats membres et collecter leurs propositions,
- Conseiller les Etats membres dans le choix des produits appropriés pour l'harmonisation, en prenant en compte les critères convenus,
- Proposer une liste de produits pour lesquels un RCP harmonisé devrait être établi,
- Consulter les parties intéressées,
- Coopérer avec la Commission européenne pour l'adoption de la liste finale des produits et proposer un ordre de priorité dans le déclenchement des procédures d'arbitrage.

Critères d'inclusion

Le CMDh a approuvé les critères suivants pour sélectionner les produits pour lesquels un RCP harmonisé au niveau communautaire est souhaitable⁴ :

- des différences significatives dans les parties fondamentales du RCP (Rubriques 4.1 - 4.4) ;
- la date d'expiration du brevet ou de la période d'exclusivité ;

³http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMD_subgroups_working_groups/SPC_Harmonisation/WP_on_SmPC_harmonisation_Mandate.pdf

⁴http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMD_subgroups_working_groups/SPC_Harmonisation/SG_SPC_selection_criteria_Rev_1_Clean.pdf

- la fréquence d'utilisation du produit ;
- le nombre d'États membres où le produit est autorisé.

Procédure en vue de proposer une liste de médicaments

Chaque année, les Etats membres sont consultés afin qu'ils proposent un ou plusieurs produits pour lesquels ils souhaiteraient qu'une harmonisation du RCP au sein de l'Union européenne soit réalisée (annexe 2).

Sur la base des premières propositions des Etats membres, un projet de liste est établi par le CMDh. Pour chaque produit inscrit sur cette liste, le CMDh va désigner un coordonnateur parmi les Etats membres qui ont proposé d'inscrire le produit. Ce dernier est chargé d'effectuer une comparaison des RCP des différents produits autorisés en Europe et d'établir un état des lieux au regard des divergences constatées dans les AMM. A cet effet, il est demandé aux Etats membres de fournir une traduction anglaise des rubriques 4.1 à 4.4 du RCP des produits retenus sur la liste.

Chaque coordonnateur présente au CMDh un rapport faisant état des différences constatées dans les RCP des produits autorisés en Europe et propose ou non l'inscription du produit sur la liste des médicaments devant faire l'objet d'une procédure d'harmonisation communautaire selon l'article 30.

Après présentation des rapports par les différents coordonnateurs, le CMDh arrête une liste provisoire de médicaments et en informe la Commission européenne.

Le CMDh est chargé d'informer les laboratoires concernés et de recueillir leurs commentaires éventuels. De manière générale, les laboratoires titulaires d'AMM des produits de référence proposés sur la liste provisoire sont peu favorables au déclenchement d'une procédure d'arbitrage dans la mesure où celle-ci favorise l'enregistrement de médicaments génériques de leurs spécialités dans toutes l'Europe. Des propositions sont donc souvent transmises par ces laboratoires pour éviter une telle procédure, par exemple en proposant un plan d'action pour harmoniser certaines parties du RCP de leurs produits en dehors d'une procédure d'arbitrage, ou en envoyant un argumentaire visant à démontrer le peu d'intérêt à déclencher une telle procédure.

Après réception des commentaires des laboratoires, la liste finale retenue par le CMDh est envoyée à la Commission européenne qui est chargée de valider cette liste, habituellement en fin d'année pour un déclenchement des procédures d'arbitrage l'année suivante.

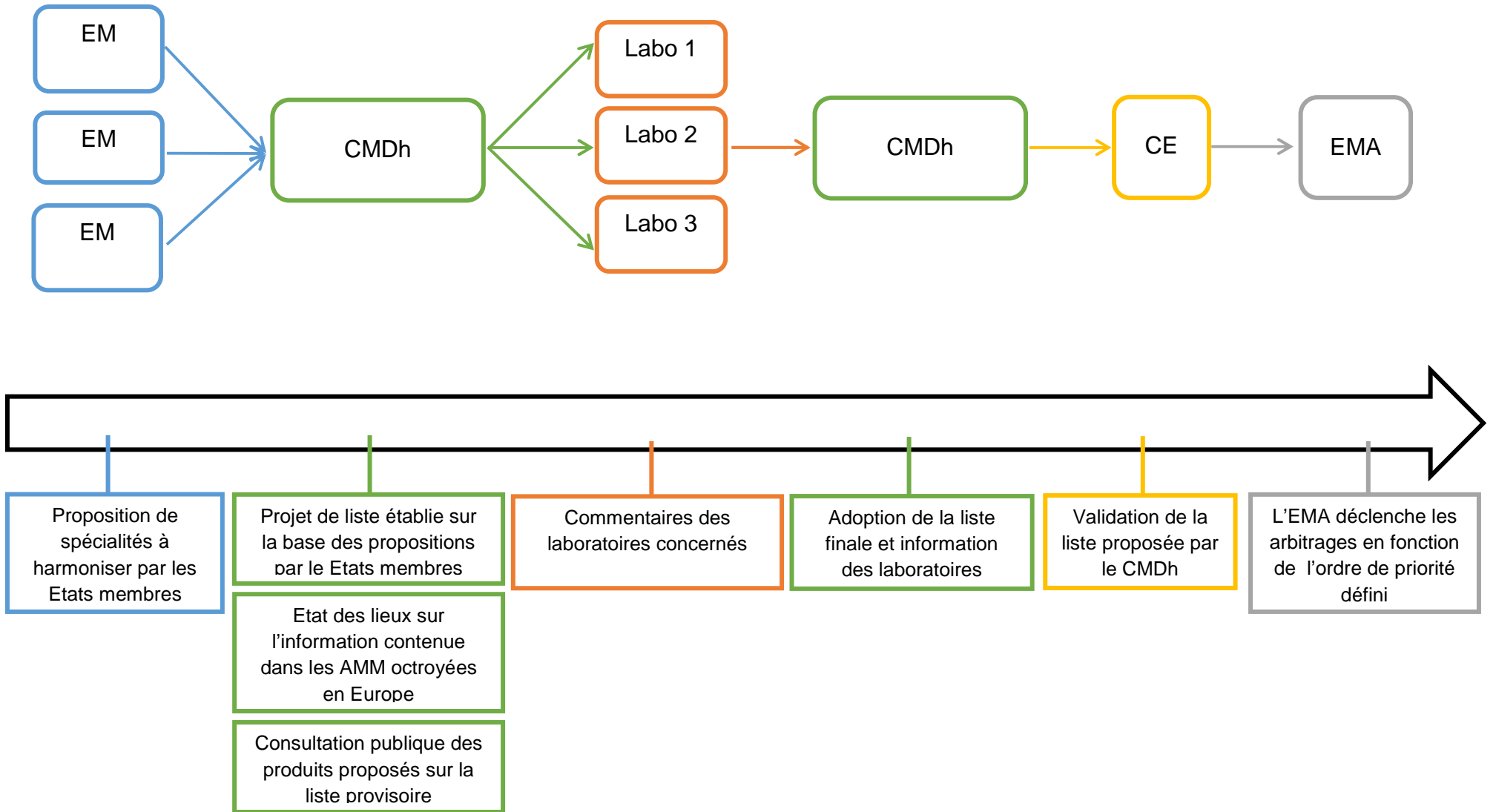
Lors de l'adoption de la première liste de médicaments par le CMDh dans le cadre de l'article 30(2), s'est posée la question de qui devait assumer la responsabilité de déclencher la procédure d'arbitrage. En effet, la directive 2001/83/CE prévoit que la Commission européenne ou un Etat membre saisisse l'EMA pour engager cette procédure. Les Etats membres ont fait part à la Commission européenne de leur souhait que, pour les médicaments retenus sur la liste finale du CMDh, ce soit la Commission européenne qui notifie le déclenchement de la procédure d'arbitrage. Cela a été accepté par la Commission européenne qui déclenchera les arbitrages selon un ordre de priorité établi en accord avec le CMDh et l'EMA (voir annexe 1). Ce processus est résumé à la figure 1.

Les procédures d'arbitrage qu'elles soient déclenchées selon le 1^{er} ou 2^{ème} paragraphe de l'article 30 de la Directive 2001/83/CE se fondent sur des divergences relatives aux parties cliniques/non-cliniques observées dans les différentes AMM octroyées pour un même médicament.

Ces parties cliniques et non-cliniques des dossiers d'AMM seront donc systématiquement harmonisées au cours de l'arbitrage. En concertation avec le laboratoire impacté par une telle procédure, il sera décidé d'inclure ou non dans la procédure d'arbitrage, l'harmonisation de la partie qualité pharmaceutique.

Si la partie qualité pharmaceutique ne fait pas l'objet d'une harmonisation au cours de l'arbitrage, celle-ci sera donc effectuée *a posteriori* dans la mesure où l'objectif final est d'aboutir à une harmonisation complète du dossier d'AMM au niveau communautaire (voir 7. Phase post-article 30).

Figure 1 : Choix des spécialités inscrites sur la liste 30 (2)



4. Calendrier d'évaluation de la procédure d'arbitrage selon l'article 30 de la directive 2001/83/CE

Avant que le calendrier ne soit adopté, le titulaire de l'AMM reçoit de l'EMA une notification de procédure d'arbitrage (voir annexe 5).

Le calendrier démarre avec l'envoi d'une liste de questions établie par le CHMP en lien avec le rapporteur et le co-rapporteur désignés de la procédure.

Le calendrier d'évaluation standard est de 60 jours (voir annexe 3). Il peut cependant atteindre 150 jours en fonction de la complexité du dossier.

Le calendrier est arrêté à J1 (clock-stop) c'est-à-dire au moment de l'envoi de la liste de questions afin que le titulaire de l'AMM puisse y répondre. Le temps laissé au titulaire de l'AMM pour constituer son dossier est défini au cas par cas mais il est généralement de 3 mois. Cependant, ce dernier, après avoir apporté des justifications, peut demander un délai supplémentaire (généralement de 3 mois)⁵.

Une fois les réponses du laboratoire reçues, le calendrier redémarre à J2. Ainsi le rapporteur et le co-rapporteur ne disposeront que de 20 jours pour rédiger et envoyer leur rapport (*Assessment Report*) évaluant les réponses du titulaire de l'AMM incluant de nouvelles propositions de libellés du RCP, de l'étiquetage et de la notice. Les commentaires des membres du CHMP sont attendus au 25^e jour (J25). Le 30^e jour, le CHMP discute en séance plénière les propositions des Etats membres à l'issue du premier tour :

- soit les Etats membres sont d'accord et n'ont pas d'objections avec les réponses proposées par le laboratoire, dans ce cas, la procédure se termine positivement.
- soit les Etats membres soulèvent des objections majeures, et dans ce cas le CHMP adopte une nouvelle liste de questions (*List of Outstanding Issues ou LoOI*) qui sera envoyée au titulaire d'AMM. Le calendrier de la procédure est arrêté de nouveau pour permettre au titulaire d'AMM de répondre aux questions résiduelles. La procédure redémarre après soumission des réponses du titulaire de l'AMM dans un délai habituel de 3 mois.

De nouveaux rapports seront produits par le rapporteur et le co-rapporteur pour commentaires par les autres Etats membres. Au 60^e jour de la procédure, le CHMP rendra son avis final incluant les annexes d'AMM modifiées : RCP, notice, et étiquetage.

⁵ EMA questions and answers on referrals-Q&A 8

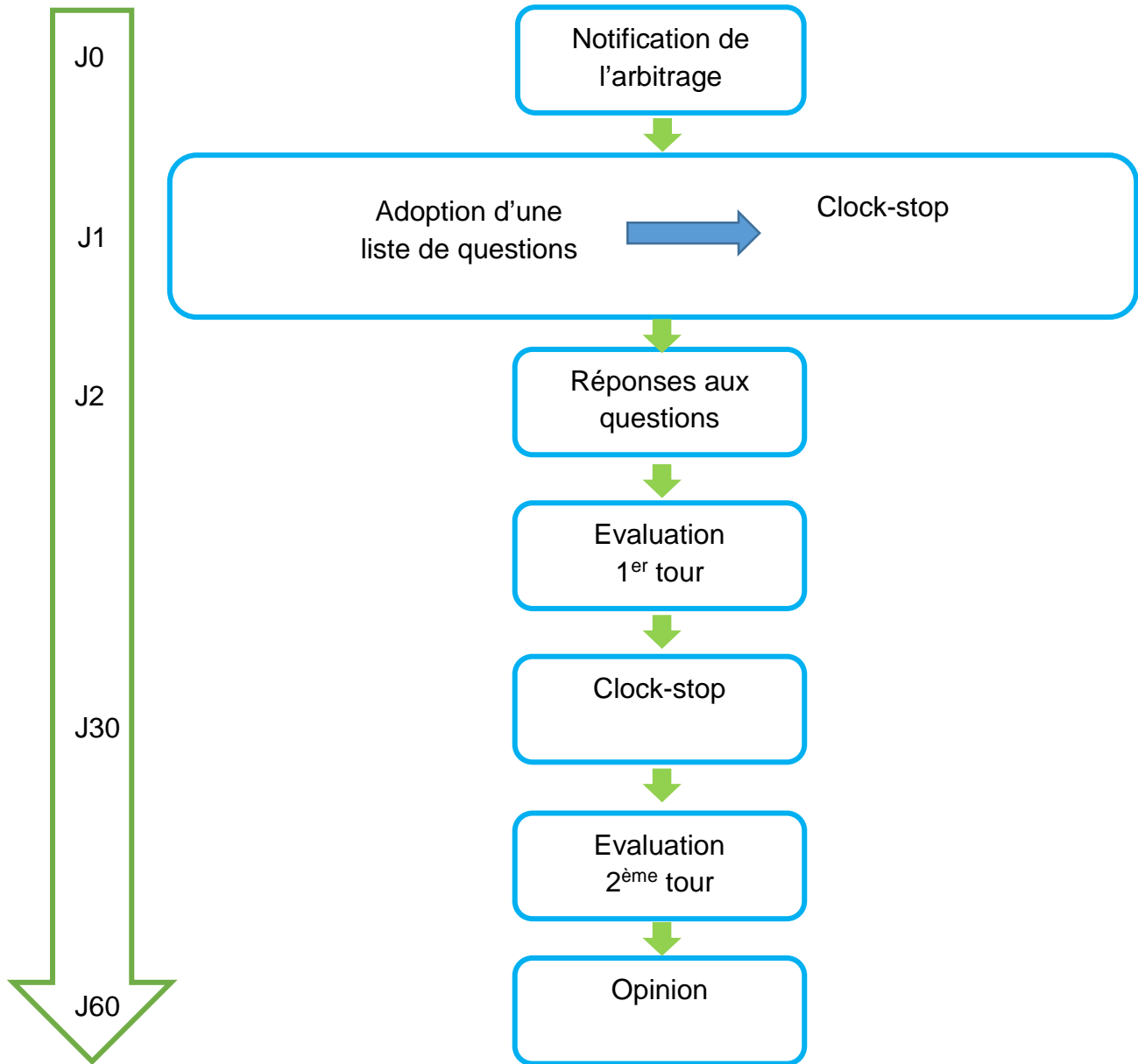


Figure 2 : Déroulement d'un arbitrage

5. Opinion du CHMP

L'opinion du CHMP est structurée de la manière suivante :

- Un rapport d'évaluation, indiquant la base légale de l'arbitrage, le périmètre, les étapes chronologiques et la recommandation du CHMP,
- l'annexe 1 comprenant la liste des spécialités autorisées dans les différents pays, les titulaires de l'AMM, les dosages, les formes pharmaceutiques ainsi que les voies d'administration concernées par l'arbitrage,
- l'annexe 2 reprend les conclusions scientifiques qui ont conduit à l'opinion,
- l'annexe 3 comprend le RCP, l'étiquetage et la notice harmonisés,
- l'annexe 4, le cas échéant, mentionnant les conditions de l'AMM lorsque le CHMP recommande des mesures à prendre telles que la réalisation d'études complémentaires, la mise en place d'un recueil spécifique de certaines données de sécurité etc.

Les traductions du RCP, de la notice et de l'étiquetage dans les différentes langues officielles de l'Union européenne doivent être transmises par le titulaire de l'AMM dans les 5 jours qui suivent l'adoption de l'opinion du CHMP.

Les Etats membres commentent les traductions au plus tard au 19^e jour après l'opinion. Le titulaire de l'AMM envoie les traductions finales incluant les commentaires des Etats membres au 22^e jour à l'EMA. Celle-ci les transmet ensuite à la Commission européenne au plus tard le 27^e jour.

Après une période de 22 jours (période au cours de laquelle le Comité permanent peut être amené à se réunir sur demande d'un Etat membre ou de la Commission européenne, sinon procédure d'adoption silencieuse de ce Comité), la Commission européenne dispose de 15 jours pour rendre une décision finale (voir annexe 4).

Une fois la décision adoptée, elle est adressée aux Etats membres et au titulaire de l'AMM. Les Etats membres doivent se conformer à cette décision dans les 30 jours qui suivent la notification de la décision communautaire.

6. Procédure de réexamen

Dans les 15 jours qui suivent l'opinion du CHMP, le titulaire de l'AMM peut notifier à l'EMA une demande de réexamen du dossier. Dans ce cas, le titulaire de l'AMM doit envoyer à l'EMA ses justifications dans les 60 jours qui suivent l'opinion du CHMP.

Le processus de réexamen concerne uniquement les points identifiés initialement dans l'avis du CHMP et ne doit concerner que les données déjà présentes au moment de l'évaluation initiale. Aucune nouvelle donnée ne peut être soumise.

De nouveaux rapporteurs sont désignés et un avis final est rendu par le CHMP en 60 jours⁶.

7. Phase post-article 30

Les produits autorisés nationalement qui font l'objet d'une procédure d'arbitrage selon l'article 30 vont « basculer » en procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) après la fin de la procédure d'arbitrage, ceci afin de maintenir l'harmonisation ainsi effectuée à l'échelle communautaire.

Le titulaire de l'AMM doit contacter un Etat membre afin que celui-ci assure le rôle d'Etat membre de référence (RMS) pour la MRP dès l'adoption de l'opinion du CHMP. Le futur RMS devra avertir tous les Etats membres concernés par l'arbitrage des étapes à venir dans le cadre de la MRP.

La mise en œuvre des conclusions de l'arbitrage sera effectuée par le biais d'une modification d'AMM européenne soumise dans le cadre de la MRP. Le règlement (CE) N° 1234/2008 modifié prévoit que dans le cadre de changements dans le RCP, l'étiquetage ou la notice visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure de saisine de l'Union, le titulaire de l'AMM d'un médicament qui entre dans le champ couvert par l'arbitrage, doit soumettre une modification d'AMM (ou variation) de type IA_{IN} (classification C.I.1.a) immédiatement et au plus tard dans les 10 jours qui suivent l'adoption de la décision communautaire.

⁶ VOLUME 2A Procedures for marketing authorization -CHAPTER 3 Union Referral Procedures- MAY 2014

Cette variation consiste à introduire dans l'AMM, les changements dans le RCP, la notice et l'étiquetage tels que validés par les autorités à l'issue de la procédure d'arbitrage. Le laboratoire doit donc fournir les éléments suivants :

- en annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification : une référence à la décision de la Commission européenne, en y joignant le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice harmonisés,
- une déclaration selon laquelle la proposition de résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice est identique, pour les rubriques concernées, à celle figurant en annexe à la décision de la Commission européenne,
- les annexes révisées de l'AMM du produit, incluant les modifications adoptées à l'issue de la procédure d'arbitrage.

Si la partie qualité du dossier d'AMM a également été harmonisée au cours de la procédure d'arbitrage, le titulaire de l'AMM devra alors soumettre une variation groupée de type IA_{IN} selon la classification C.I.1.a et B.V.b.1.a. Cette dernière est dédiée aux modifications du module 3 du format CTD (*Common Technical Document*). Le laboratoire doit donc fournir la décision communautaire ainsi que les changements introduits dans l'AMM à l'issue de la procédure d'arbitrage.

Si la partie qualité du dossier d'AMM n'a pas été harmonisée au moment de la procédure d'arbitrage, elle devra l'être après le passage en MRP par le biais d'une variation de type II (classification B.V.b.1.z⁷, ⁸). Cette variation est destinée à finaliser l'harmonisation du dossier d'AMM initiée lors de la procédure d'arbitrage. Cette harmonisation complète de l'AMM est obligatoire dans la mesure où le produit basculant en MRP, l'ensemble du dossier doit être identique entre les Etats membres inclus dans la nouvelle MRP.

⁷http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev35_2015_06_clean.pdf

⁸http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/PostReferral_Phase/CMDh_318_2014_Rev00_2014_09.pdf

8. Maintien de l'harmonisation

L'harmonisation du RCP, de l'étiquetage et de la notice du médicament ayant fait l'objet d'une procédure d'arbitrage communautaire selon l'article 30 doit être maintenue tout au long de la vie du produit. Ainsi après l'arbitrage, toutes les variations, les renouvellements d'AMM, les PSURs ainsi que tout autre dossier nécessitant une instruction par les autorités compétentes, devront être soumis obligatoirement dans le cadre de la MRP.

S'agissant en particulier des procédures de renouvellement, dans la mesure où les AMM nationales ont été octroyées à des dates différentes dans les Etats membres, le RMS, en accord avec le titulaire de l'AMM, propose si besoin une nouvelle date harmonisée de renouvellement de l'AMM et la communique aux CMS. Cette date doit autant que possible correspondre à la date d'AMM qui expirera en premier dans un Etat membre après le passage en MRP et permettant une soumission dans les 6 mois après la mise en œuvre de la décision de la Commission européenne, en prenant en compte que le dépôt du dossier de renouvellement doit être effectué 9 mois avant l'expiration de l'AMM.

Si aucun renouvellement n'est nécessaire dans aucun Etat membre, dû à des renouvellements illimités déjà octroyés, alors la date de la décision communautaire doit être prise comme date de renouvellement commune.

Si l'AMM n'a pas été renouvelée de façon illimitée dans tous les Etats membres, il est envisageable que le dossier soumis à l'appui de la demande de renouvellement soit allégé par rapport à une demande classique à la condition d'obtenir l'accord des Etats membres pour lesquels un renouvellement de l'AMM s'impose. Le RMS doit alors inscrire le sujet à la prochaine réunion du CMDh pour discussion et accord sur les modalités de soumission.

9. Conséquences pour le médicament de référence concerné par l'arbitrage

Afin de maintenir l'harmonisation ainsi obtenue, le laboratoire concerné doit choisir un RMS pour que l'AMM de ce médicament soit géré en reconnaissance mutuelle. Le médicament faisant l'objet d'une procédure d'arbitrage selon l'article 30 va donc changer de procédure d'autorisation : d'une procédure nationale, il va « basculer » en procédure européenne de reconnaissance mutuelle.

Il est préférable d'avoir un seul RMS pour l'ensemble des médicaments enregistrés en Europe. Si tous les dosages/formes pharmaceutiques ne sont pas enregistrés dans le RMS choisi, plusieurs RMS doivent être envisagés.

Conséquences pour les autres médicaments autorisés (génériques)

Les titulaires d'AMM de médicaments génériques doivent mettre en œuvre le libellé adopté au niveau communautaire afin d'harmoniser l'information de leurs génériques avec celle du médicament de référence ayant fait l'objet de l'arbitrage par le biais d'une demande de modification d'AMM (type IB ou II ⁹) et ce, quelle que soit la procédure d'enregistrement des génériques : reconnaissance mutuelle, décentralisée ou uniquement nationale.

Conséquences pour l'enregistrement des futurs médicaments

Cette procédure d'harmonisation facilite l'évaluation des futures procédures d'AMM de médicament contenant la même substance active en réduisant considérablement la charge de travail au niveau de l'analyse du RCP/notice/étiquetage puisque ces derniers auront été harmonisés au niveau communautaire.

10. Evolution du nombre de procédures d'arbitrage selon l'article 30

Evolution du nombre d'articles 30

Le premier article 30 a été déclenché en décembre 1995 pour la spécialité Introna (interferon-alpha-2-b) par le titulaire de l'AMM, le laboratoire Schering-Plough en raison de divergences constatées dans les différents RCP approuvés en Europe.

⁹http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Generics/CMDh_090_2003_Rev5_2013_07_clean.pdf

La France a été désignée rapporteur sur cet arbitrage qui a démarré le 30 janvier 1996 et qui a abouti à une opinion du CHMP en date du 18 décembre 1996, suivie d'une décision communautaire le 26 juin 1997.

Entre 1995 et 2003, 20 articles 30(1) ont été démarrés, la plupart ayant été déclenchés par la France.

Si on s'intéresse à l'évolution du nombre de procédures d'arbitrage selon l'article 30 déclenchées entre 2003 et 2015, on observe que jusqu'en 2007, leur nombre a été relativement faible : 2007 correspond à l'année qui intègre les premiers arbitrages déclenchés sur proposition du CMDh. En effet, après sa mise en place fin 2005, le CMDh a proposé sa première liste de médicaments pour lesquels une harmonisation des AMM est jugée nécessaire dans le cadre de l'article 30(2) en fin d'année 2006 pour un déclenchement des arbitrages en 2007. Dès la première année, le CMDh a ainsi proposé 11 médicaments pour une harmonisation communautaire de leurs AMMs.

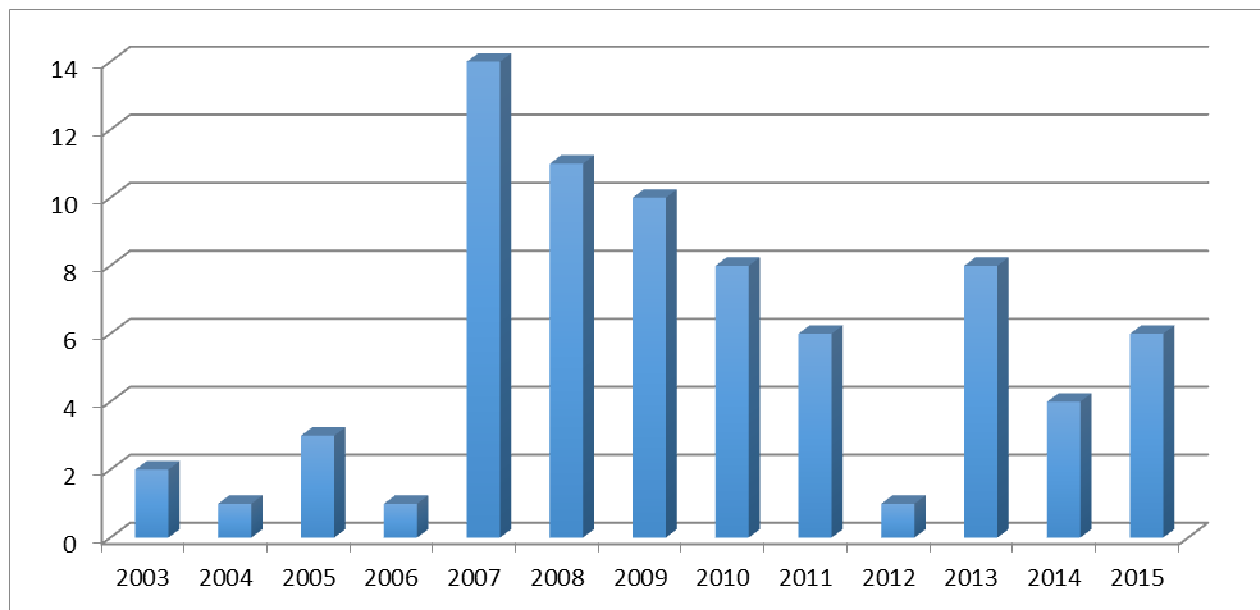


Figure 3 : Nombre de procédures d'arbitrage selon l'article 30 démarrées chaque année entre 2003 et 2015

Les années suivantes, le nombre de produits proposés par le CMDh a diminué chaque année jusqu'en 2011, année pour laquelle le CMDh ne proposera aucun produit pour un arbitrage selon l'article 30. Cela se répercute en 2012 avec uniquement une seule procédure d'arbitrage déclenchée dans le cadre de l'article 30(2) pour un médicament antibiotique proposé par le CMDh en 2010.

Dès leur apparition en 2007, les procédures d'arbitrages selon l'article 30(2) représentent la majorité des procédures déclenchées en vue d'une harmonisation communautaire des AMM (figure 4).

Le nombre de procédures d'arbitrage selon l'article 30(1) reste à un niveau faible entre 1 et 3 procédures déclenchées chaque année. Cependant, ces procédures permettent d'envisager une harmonisation communautaire rapidement sans attendre une proposition de liste de produits une fois par an par le CMDh.

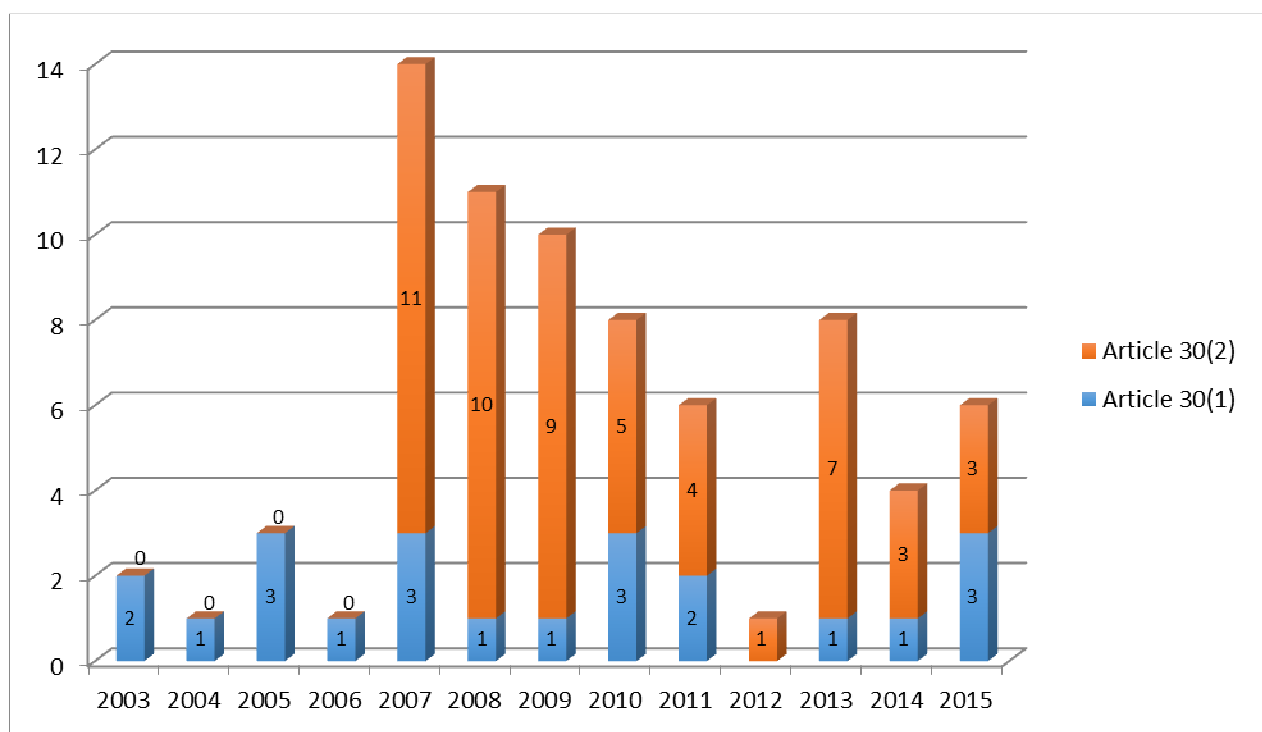


Figure 4 : Répartition des procédures d'arbitrage selon l'article 30(1) ou 30(2) démarrées chaque année entre 2003 et 2015

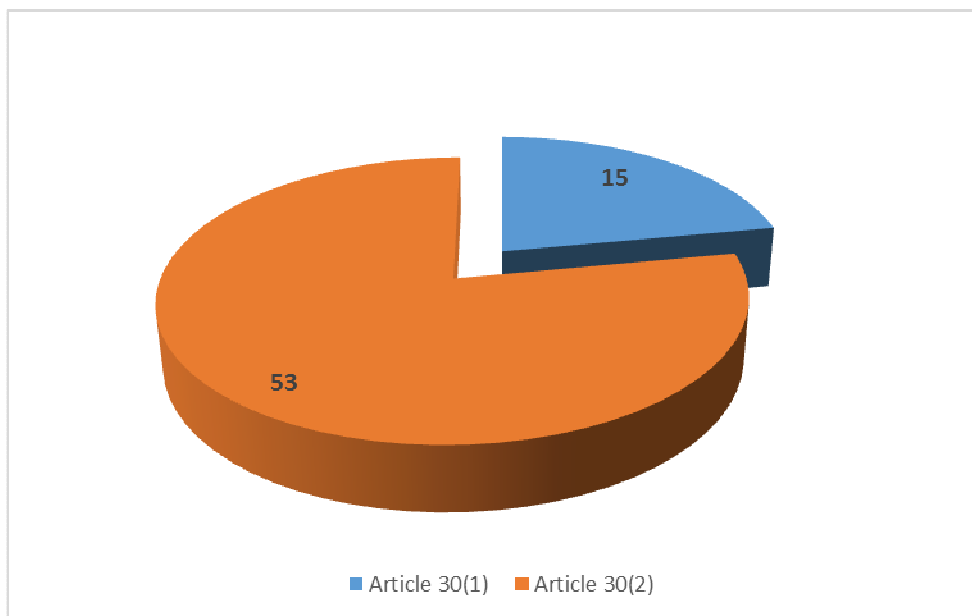


Figure 5 : Nombre de procédures d'arbitrage selon l'article 30(1) et 30(2) démarrées entre 2007 et 2015

Si l'on compare la période entre 2007 (date d'apparition des premiers arbitrages selon l'article 30(2)) et 2015, 53 médicaments ont fait l'objet d'une harmonisation communautaire sur proposition du CMDh selon l'article 30(2) contre 15 médicaments proposés par un laboratoire, un Etat membre ou la Commission européenne dans le cadre de l'article 30(1) (figure 5).

Le CMDh joue donc pleinement son rôle dans le processus d'harmonisation communautaire avec 78% des arbitrages selon l'article 30 déclenchés à son initiative.

Pays rapporteurs des procédures d'arbitrage selon l'article 30

Les pays qui sont majoritairement rapporteurs sur les procédures d'arbitrage selon l'article 30 sont l'Allemagne (31%), suivi par les Pays-Bas (18%) puis la Grande-Bretagne (16%) et la Suède (15%). La France arrive quant à elle en 5^e position en assumant le rôle de rapporteur dans 8% des procédures (figure 6).

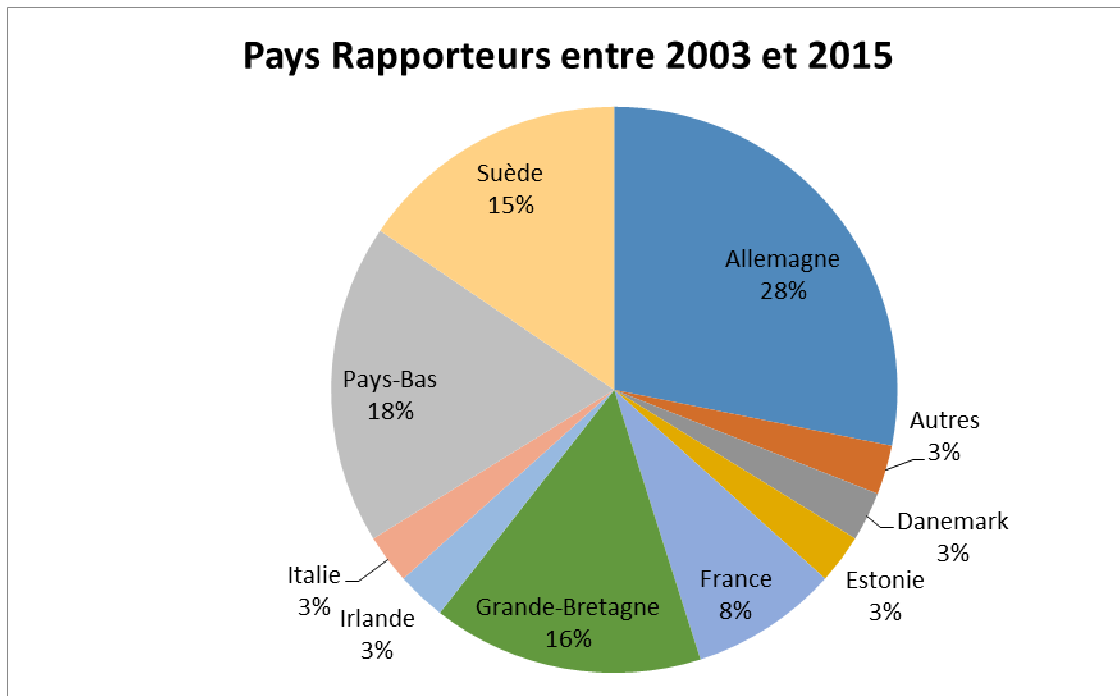


Figure 6 : Répartition des articles 30 en fonction des pays rapporteurs

Il n'est pas étonnant de voir l'Allemagne, les Pays-Bas, la Grande-Bretagne et la Suède en tête du classement des pays rapporteurs. En effet ces pays sont également très impliqués en tant que rapporteur ou Etat membre de référence dans les procédures européennes, en particulier dans les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées. Aux trois premières places des pays agissant comme Etat membre de référence en 2015, on retrouve les Pays-Bas, l'Allemagne et la Grande-Bretagne. La France arrive quant à elle beaucoup plus loin dans le classement en raison d'une moindre implication dans les procédures européennes constatée depuis 2012 (figure 7).

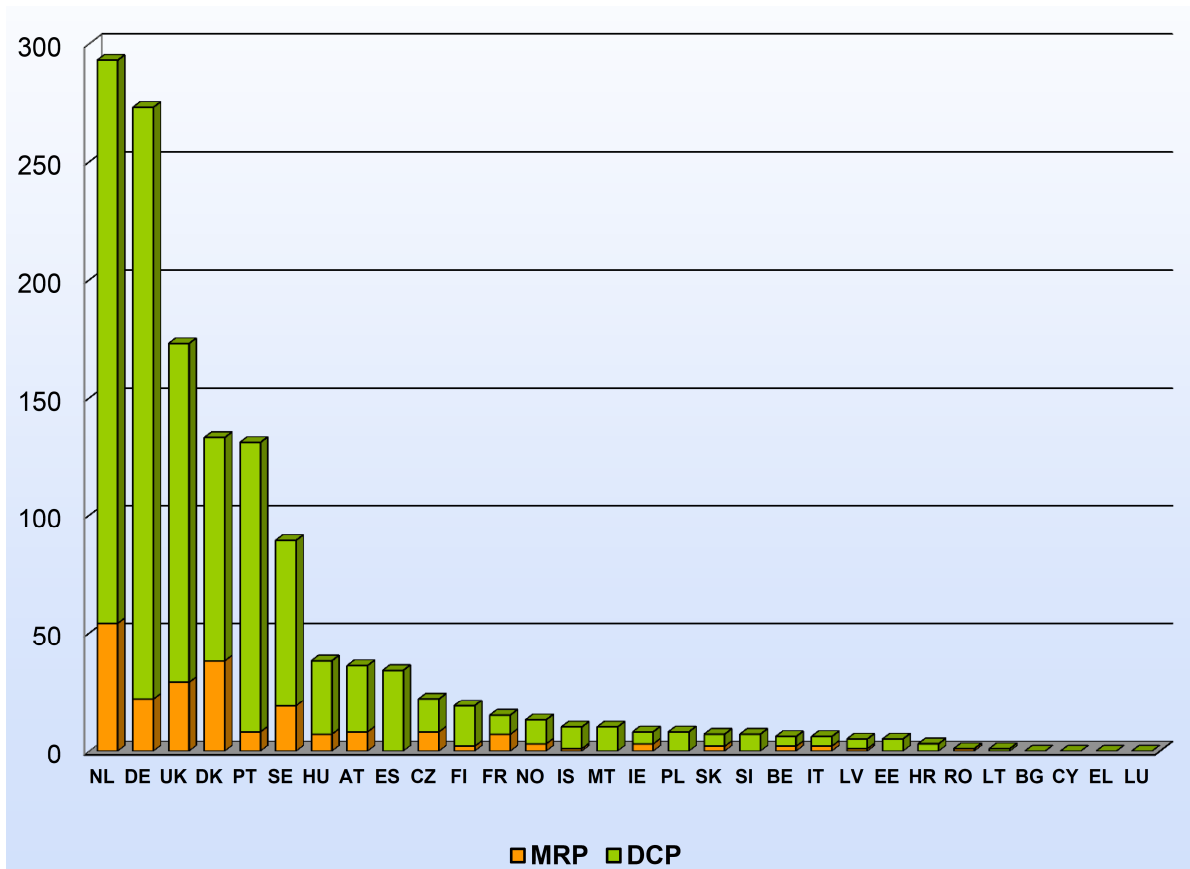


Figure 7 : Nombre de procédures MRP/DCP finalisées en 2015 par Etat membre de référence

Classes thérapeutiques touchées

Les anti-infectieux (29%) ainsi que les médicaments du système cardiovasculaire (27%) représentent à eux seuls plus de la moitié des molécules impliquées dans les procédures d'arbitrage selon l'article 30. Les 2 autres classes les plus représentées sont les médicaments du système nerveux (15%) et les antinéoplasiques et immunomodulateurs (9%) (figure 8).

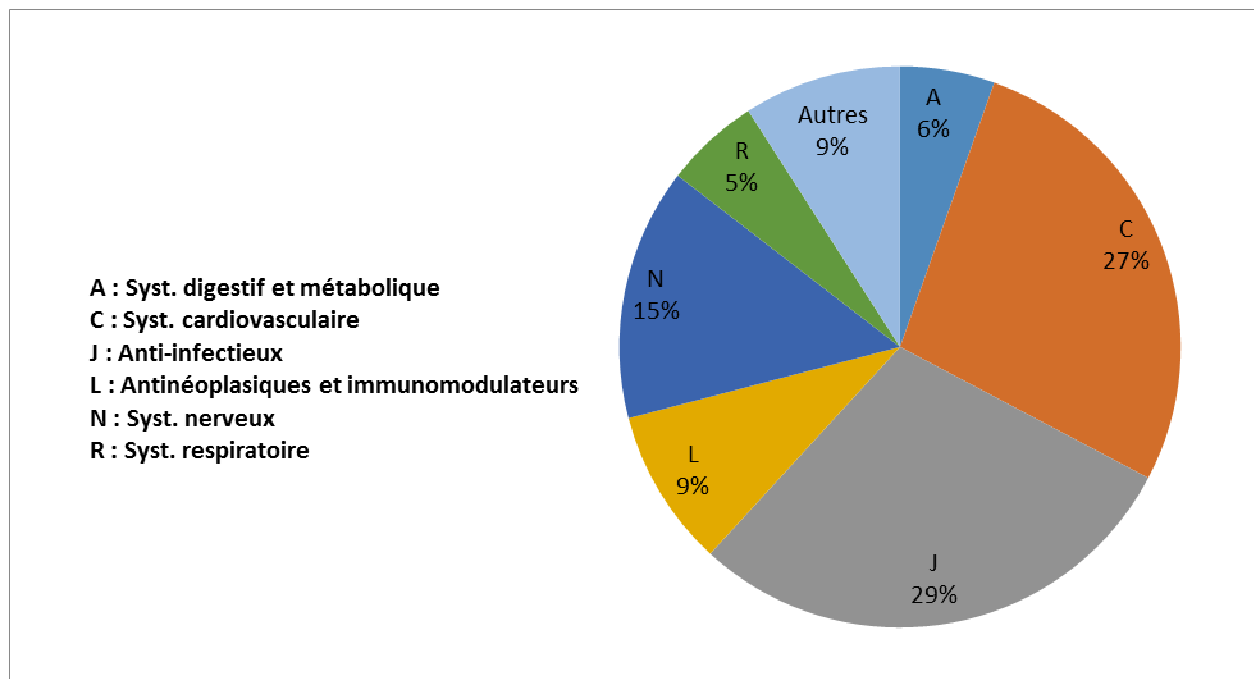


Figure 8 : Répartition des articles 30 en fonction des classes thérapeutiques entre 2007 et 2015

Dans la classe thérapeutique J (anti-infectieux) : 16 substances actives ont fait l'objet d'une procédure d'arbitrage entre 2007 et 2015 : 12 sont des antibiotiques, 2 sont des antiviraux, puis 1 antifongique et 1 vaccin.

Dans la classe thérapeutique C (cardiovasculaire) : sur les 15 substances actives, 6 concernent les sartans, 4 des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 3 des statines, 1 inhibiteur calcique, 1 fibraté et 1 vasodilatateur : le nicorandil.

Dans la classe thérapeutique N (système nerveux) : les antidépresseurs et les antiépileptiques représentent la quasi-totalité des médicaments concernés par les articles 30.

La plupart des antibiotiques autorisés en Europe sont des molécules anciennes qui ont fait l'objet de demande d'AMM nationales dans les différents Etats membres. Ce sont des médicaments qui présentent de nombreuses différences dans les libellés de leurs AMM, en particulier concernant les indications thérapeutiques et la posologie, notamment en raison de phénomènes d'antibiorésistance qui diffèrent selon les Etats membres. Il était donc attendu que ces médicaments soient particulièrement concernés

par des demandes d'harmonisation de leurs AMM par le biais d'une procédure d'arbitrage communautaire. Ce processus d'harmonisation se poursuit avec d'autres antibiotiques qui feront l'objet prochainement d'un arbitrage selon l'article 30.

11. Problématiques rencontrées lors des articles 30

Au cours de ces procédures, les problématiques rencontrées peuvent être nombreuses. D'une manière générale, ces procédures d'arbitrage selon l'article 30 visant à harmoniser les dossiers d'AMM représentent une charge de travail considérable que ce soit pour les industriels concernés ou les autorités de santé en charge de l'instruction (rapporteur/co-rapporteur). En effet, l'existence de multiples formes pharmaceutiques, de voies d'administration ainsi que de dosages disponibles pour chaque médicament peuvent considérablement compliquer l'harmonisation des dossiers d'AMM, en particulier pour la partie qualité pharmaceutique.

La procédure d'arbitrage pour les médicaments à base de nicorandil s'est révélée beaucoup moins complexe que pour d'autres médicaments ayant fait l'objet d'une procédure similaire.

A titre d'exemple, dans le cas du médicament de référence Clamoxil (amoxicilline) qui a également fait l'objet d'une procédure d'harmonisation de ses AMM, 17 présentations étaient disponibles :

- Des capsules à 250 et 500 mg ;
- Des comprimés orodispersibles à 750 mg et 1 g ;
- Des poudres pour suspension buvable : 125 mg/1.25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml ;
- Des poudres pour suspension buvable en sachet : 250 mg, 500 mg, 1 g, 3 g ;
- Des poudres pour solution injectable en intramusculaire et/ou intraveineux : 250 mg, 500 mg, 1 g et 2 g.

La présence de nombreuses formes pharmaceutiques multiplie les analyses. Pour chacune d'entre elles, les excipients, les spécifications, les arômes, les procédés de fabrications, leurs contrôles et validations sont évalués. On peut donc aisément imaginer la complexité que peut représenter l'instruction de ces dossiers dont l'objectif est d'aboutir à un dossier harmonisé identique pour tous les Etats membres où le médicament est autorisé.

Les AMM concernées par ce type d'arbitrage sont souvent très anciennes. Leur dossier clinique est donc souvent basé sur de vieilles études. L'objectif de cette procédure d'arbitrage selon l'article 30 est d'identifier un dénominateur commun pour l'ensemble des données cliniques et non-cliniques, en particulier pour les indications thérapeutiques. Au cours de la procédure, du fait de la complexité du processus d'harmonisation, il n'est pas toujours possible de réévaluer l'intérêt de maintenir certaines anciennes indications thérapeutiques octroyées par les autorités compétentes. Cela a été le cas pour le nicorandil mais pour de nombreuses autres procédures d'arbitrage selon l'article 30, cela n'a pas été possible.

C'est pourquoi, les autorités compétentes des Etats membres ont discuté la possibilité non pas d'harmoniser la totalité d'un dossier d'AMM d'un médicament mais plutôt d'axer la mise à jour et l'harmonisation de certaines parties du dossier d'AMM par le biais d'une procédure d'arbitrage selon l'article 31 en invoquant l'intérêt communautaire. Cette procédure présente l'avantage de cibler uniquement les parties du dossier qui nécessitent une évaluation et une décision communautaire. On ne recherche pas systématiquement le dénominateur commun entre l'ensemble des AMM octroyées mais on réévalue le rapport bénéfice/risque par exemple de chaque indication thérapeutique d'un médicament : les indications qui ne sont plus justifiées au regard de la situation actuelle, seront supprimées. L'inconvénient est que s'agissant d'une harmonisation partielle ne touchant que certaines rubriques du RCP, les AMM anciennes, octroyées principalement par voie nationale, resteront en procédure nationale.

L'harmonisation communautaire aboutissant à un résumé des caractéristiques du produit unique, cela explique que de nouvelles indications thérapeutiques apparaissent dans certains pays qui n'avaient pas autorisé ces mêmes indications dans leur AMM nationale : soit par ce que le laboratoire n'en avait pas fait la demande soit par ce que ces indications avaient été refusées par ces autorités compétentes.

Dans certaines situations, le médicament de référence n'est plus autorisé : seuls quelques génériques sont encore disponibles et ces derniers ne disposent pas de l'intégralité des données cliniques et non-cliniques qui ont permis l'octroi de l'AMM de référence initiale. Cela pose un problème dans la mesure où l'arbitrage selon l'article 30

impose de disposer de ces données pour effectuer le travail d'harmonisation communautaire.

Par ailleurs, le nombre de procédures d'arbitrage selon l'article 30 pouvant être déclenché chaque année est limité par les ressources disponibles des autorités compétentes. Des priorisations doivent donc être proposées. Cette question a été soulevée pour les anciens antibiotiques où plus de 15 spécialités pourraient faire l'objet prochainement d'une harmonisation des AMM au niveau communautaire.

S'agissant en particulier des antibiotiques, des différences de pratiques médicales peuvent exister entre les Etats membres, rendant ainsi la tâche d'harmonisation particulièrement complexe. De plus, il existe des différences entre les Etats membres concernant les phénomènes de résistance aux antibiotiques avec de manière générale un taux de résistance plus faible dans les pays du nord de l'Europe. Cela peut donc compromettre l'adoption d'un RCP unique harmonisé européen. Cependant, l'harmonisation des AMM doit tenir compte des recommandations nationales en vigueur dans chaque pays, c'est pourquoi le libellé suivant est ajouté dans le RCP des médicaments antibiotiques : « Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. ».

De même que le maintien de l'harmonisation post-arbitrage 30 peut représenter un défi majeur pour les firmes pharmaceutiques. En effet, les différentes présentations pour un même médicament peuvent ne pas être autorisées dans tous les Etats membres où ce médicament est autorisé. Après la fin de l'arbitrage, s'il s'avère nécessaire de désigner plusieurs RMS, on peut aisément imaginer que le maintien de l'harmonisation va s'avérer compliqué, puisqu'il y aura plusieurs évaluations (par chaque RMS). Cependant, les autorités agissant comme RMS peuvent se coordonner pour faciliter le travail d'évaluation portant sur, des formes pharmaceutiques, des voies d'administration et/ou des dosages différents.

IV. Article 30 : nicorandil

1. L'angor stable

a. Pathologie

L'angor stable est la manifestation clinique de l'ischémie myocardique. Son diagnostic doit être précoce pour organiser la prise en charge de la coronaropathie athéromateuse, et donc la prévention du syndrome coronarien aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST (ST+), ou infarctus du myocarde.

D'un point de vue physiopathologique, c'est la manifestation clinique d'un déséquilibre entre les apports et les besoins du myocarde en oxygène, souvent à l'effort, responsable d'une ischémie myocardique transitoire. Ce déséquilibre est le plus souvent dû à une atteinte athéromateuse oblitérante des artères coronaires¹⁰.

L'angor stable survient plus volontiers après 50 ans et plus fréquemment chez l'homme, favorisé par les facteurs de risque associés : diabète, dyslipidémie, tabagisme, hypertension artérielle, obésité, hérédité. La prévalence précise est difficile à chiffrer, très variable suivant les pays et plus élevée dans les pays industrialisés. En France, la prévalence est plus élevée dans le nord du pays que dans le sud.

Le pronostic dépend de l'étendue de l'ischémie myocardique, du niveau d'effort à partir duquel elle apparaît, de la diffusion des lésions coronaires et de leur localisation, de l'efficacité du traitement anti-ischémique et surtout de la qualité de la prise en charge des facteurs de risque de la maladie.

b. Diagnostic

Le diagnostic de cette pathologie commence par l'observation des signes fonctionnels. Il s'agit de douleurs qui peuvent être qualifiées de typiques ou atypiques. Ils sont détectés par un interrogatoire.

La pathologie est caractérisée par ses sièges, ses irradiations, sa qualité, son intensité, son évolution, ses facteurs aggravants ou atténuants.

¹⁰ 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease

Les douleurs typiques sont de siège retro sternal en barre d'un pectoral à l'autre (le patient montre sa poitrine du plat de la main), parfois verticale, plus rarement précordiale (figure 9).

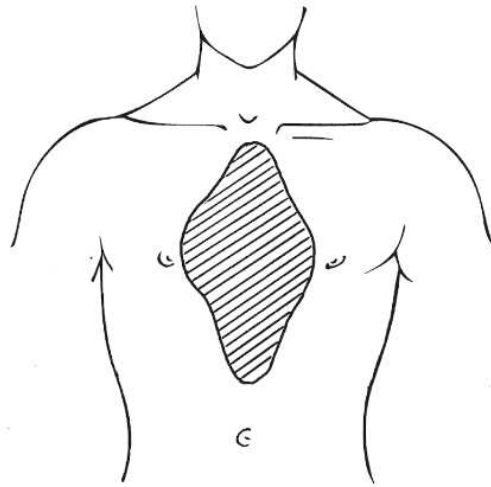


Figure 9 : Siège de la douleur de l'angor stable

La douleur irradie dans les deux épaules, les avant-bras, les poignets et les mâchoires, parfois dans le dos.

Elle est constrictive (sensation « de poitrine serrée dans un étau »), angoissante (angor).

Son intensité est variable : de la simple gêne thoracique à la douleur insoutenable, syncopale (perte de connaissance). Elle survient exclusivement à l'effort (ou équivalent), surtout lors de la marche, en côte, par temps froid et contre le vent mais aussi la défécation, les rapports sexuel. Elle cède en quelques secondes (maximum 1 min) à la prise de trinitrine sublinguale. La douleur d'angor d'effort typique ne pose guère de problème de diagnostic différentiel.

La douleur peut être atypique par son siège épigastrique ou limitée aux irradiations. La blockpnée d'effort, impossibilité de vider l'air lors de l'expiration, est un équivalent à différencier de la dyspnée. Les palpitations d'effort peuvent traduire l'existence d'un trouble du rythme d'origine ischémique. Les manifestations d'insuffisance ventriculaire gauche peuvent être observées si l'ischémie est étendue.

Dans tous les cas, la survenue des signes à l'effort qui disparaissent à l'arrêt de l'effort a une grande valeur diagnostique.

c. Classification de l'angor stable

L'angor stable est classé en fonction de sa sévérité en 4 classes :

Classe I : Une activité ordinaire, telle que la marche ou la montée d'escaliers, n'entraîne pas de douleur. Il y a angine de poitrine en cas d'exercice vigoureux ou rapide ou prolongé.
Classe II : Limitation modérée de l'activité ordinaire. Angor à la marche ou la montée d'escaliers, rapide, ou après le repas ou au froid ou au vent ou lors d'un stress émotionnel, ou seulement durant les premières heures après le réveil. Marcher plus de deux pâtés de maisons à plat ou monter plus d'un étage d'escaliers dans des conditions normales et à une vitesse normale.
Classe III : Limitation marquée de l'activité physique ordinaire. Angor en marchant un à deux pâtés de maisons à plat ou en montant un étage d'escaliers dans des conditions normales et à une vitesse normale.
Classe IV : Impossibilité d'avoir une quelconque activité physique sans inconfort. L'angor peut être présent au repos.
<i>Un pâté de maison : équivalent à 100-200 mètres.</i>

Figure 10 : Classification de l'angor stable

2. Traitement

La gestion de cette pathologie se fait en deux objectifs principaux : diminuer voir supprimer les symptômes et améliorer le pronostic vitale en prévenant l'apparition d'infarctus du myocarde et les décès. Ces deux objectifs peuvent être atteints en combinant l'éducation thérapeutique du patient, les traitements pharmacologiques et la revascularisation (figure 11)¹¹.

¹¹ www.vidal.fr/recommandation

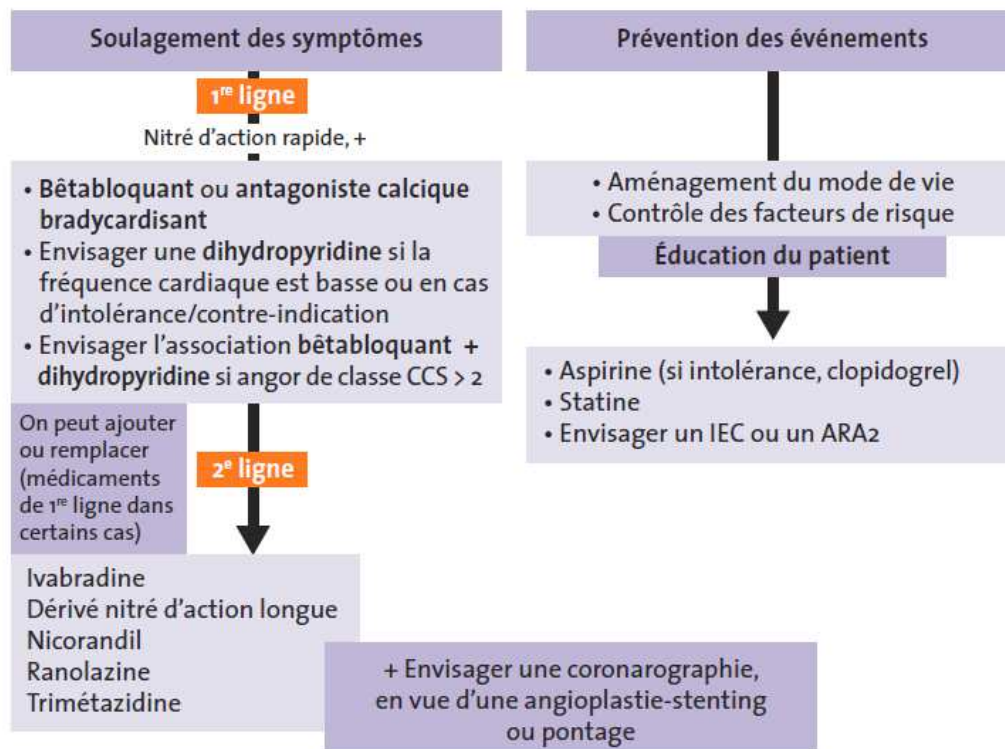


Figure 11 : Prise en charge médicale¹²

a. Traitement de la crise

Il repose sur l'arrêt de l'effort et sur la prise de dérivés nitrés par voie sublinguale (une dragée à croquer et à laisser sous la langue ou un spray). Ils agissent en quelques secondes et peuvent être pris avant un effort important à titre préventif. Leurs seuls effets secondaires sont une céphalée et un risque d'hypotension si le sujet est debout au moment de la prise.

b. L'éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient vise à réduire les facteurs de risques par la mise en place d'un régime hygiéno-diététique, de l'exercice physique, un contrôle pondérale et le sevrage tabagique. Une réadaptation à l'effort peut être proposée.

Les recommandations sur le plan alimentaire consistent à :

¹² Recommandations de la société européenne de cardiologie sur la coronaropathie stable. Réalités Cardiologiques # 297_Novembre 2013

- limiter l'apport d'acides gras saturés inférieur à 10% du total calorique, par un remplacement par des acides gras polyinsaturés,
- limiter l'apport en acides gras insaturés trans inférieur à 1% du total calorique,
- consommer moins de 5 g de sel par jour,
- avoir un apport de 30-45 g de fibres par jour, en provenance de produits complets, de fruits et de légumes,
- consommer 200 g de fruits ainsi que 200 g de légumes par jour,
- manger du poisson au moins deux fois par semaine dont une fois un poisson gras,
- alcool limité à moins de deux verres par jour (20 g d'alcool par jour) chez les hommes et moins d'un verre par jour chez les femmes (10 g d'alcool par jour).

c. Les traitements pharmacologiques

Selon les objectifs on distingue plusieurs classes thérapeutiques¹³ :

- traitements de prévention cardiovasculaire (réduisant la morbi/mortalité cardiovasculaire) : les anti-agrégants plaquettaires, les statines, les bêta bloquants ainsi que les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC).
- traitements symptomatiques de l'angor : les dérivés nitrés, les bêta bloquants, les inhibiteurs calciques, le nicorandil, etc.

Sauf cas particulier (facteurs de mauvais pronostic), les médicaments anti-ischémiques sont proposés en première intention. Les médicaments β -bloquants sont habituellement proposés sauf contre-indication en première intention. Les anticalciques et l'ivabradine sont indiqués en cas d'intolérance des β -bloqueurs ou en association. Les autres classes thérapeutiques sont prescrites comme adjuvants en cas d'efficacité insuffisante des β -bloquants.

d. Les traitements non pharmacologiques

On retrouvera dans cette catégorie les revascularisations percutanées (avec ou sans endoprothèse) ou la chirurgie (pontage).

¹³ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/liste_ald_maladie_coronarienne.pdf

La revascularisation myocardique peut être proposée à visée fonctionnelle, lorsque les symptômes persistent malgré un traitement anti-ischémique optimal, ou à visée pronostique, lorsque les lésions menacent un territoire myocardique étendu.

3. Le nicorandil

a. Mécanisme d'action

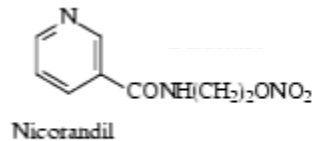


Figure 12 : structure chimique du nicorandil

Le nicorandil fait partie de la classe des autres vasodilatateurs en cardiologie.

C'est un ester du nicotinamide, possédant un double mécanisme d'action :

- il active l'ouverture des canaux potassiques. Cette activation des canaux potassiques provoque une vasodilatation artérielle à l'origine d'une réduction de la post-charge ventriculaire.
- il augmente le taux de GMP cyclique intracellulaire. Cette action entraîne une vasodilatation des territoires veineux induisant une diminution de la précharge ventriculaire.

Le nicorandil exerce un effet vasodilatateur direct sur les artères coronaires saines et pathologiques et induit une baisse de la composante extra-vasculaire des résistances coronaires.

De ces actions hémodynamiques résultent une amélioration de l'oxygénation du myocarde et une augmentation du débit sanguin dans les zones myocardiques post-sténotiques (figure 13)¹⁴.

¹⁴ RCP d' Ikorel

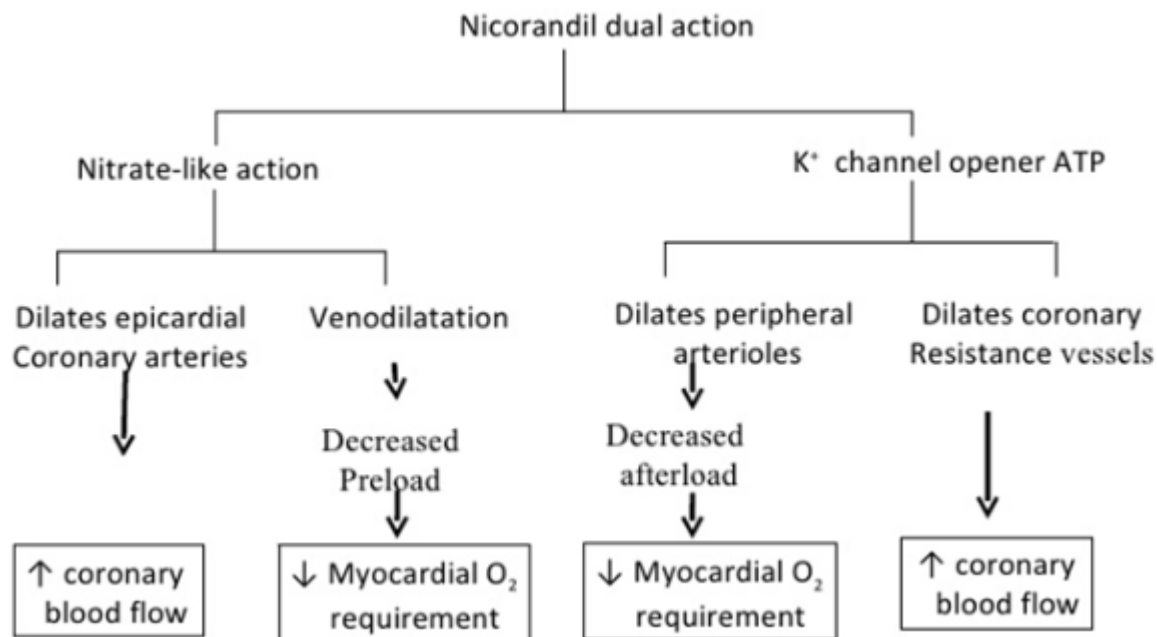


Figure 13 : Mécanisme d'action du Nicorandil

b. Obtention de l'AMM

Les spécialités Ikorel® et Adancor® ont été autorisées en France en 1992 selon une procédure nationale. C'est le premier pays européen à autoriser le nicorandil. Un dossier complet a été soumis afin de soutenir les indications proposées.

Suite à l'article 30 qui s'est terminé le 6 juin 2015, le nicorandil est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angor stable insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention (tels que bêtabloquants et/ou antagonistes calciques). Il est donc indiqué en seconde ligne de traitement dans cette pathologie (voir Annexe 11).

Les effets indésirables les plus fréquents du nicorandil sont les céphalées, des sensations vertigineuses, des palpitations, des nausées et des vomissements. Des ulcérations gastro-intestinales et cutanéomuqueuses rares mais graves ont également été rapportées.

Compte tenu de l'efficacité et des risques observés avec cette molécule, la HAS a évalué son rapport bénéfice/risque à moyen¹⁵.

¹⁵ Commission de la transparence - Avis 4 novembre 2015- Adancor et Ikorel

c. Nicorandil en France

Les données utilisées proviennent des déclarations de ventes que les entreprises pharmaceutiques adressent chaque année à l'ANSM. Ces déclarations obligatoires, prévues à l'article L 5121-18 du Code de la Santé Publique, portent sur la totalité des spécialités commercialisées en France, qu'elles soient ou non remboursables.

En France, entre 2008 et 2012, entre 3,5 millions et 4,25 millions d'unités de nicorandil ont été vendues (figure 14).

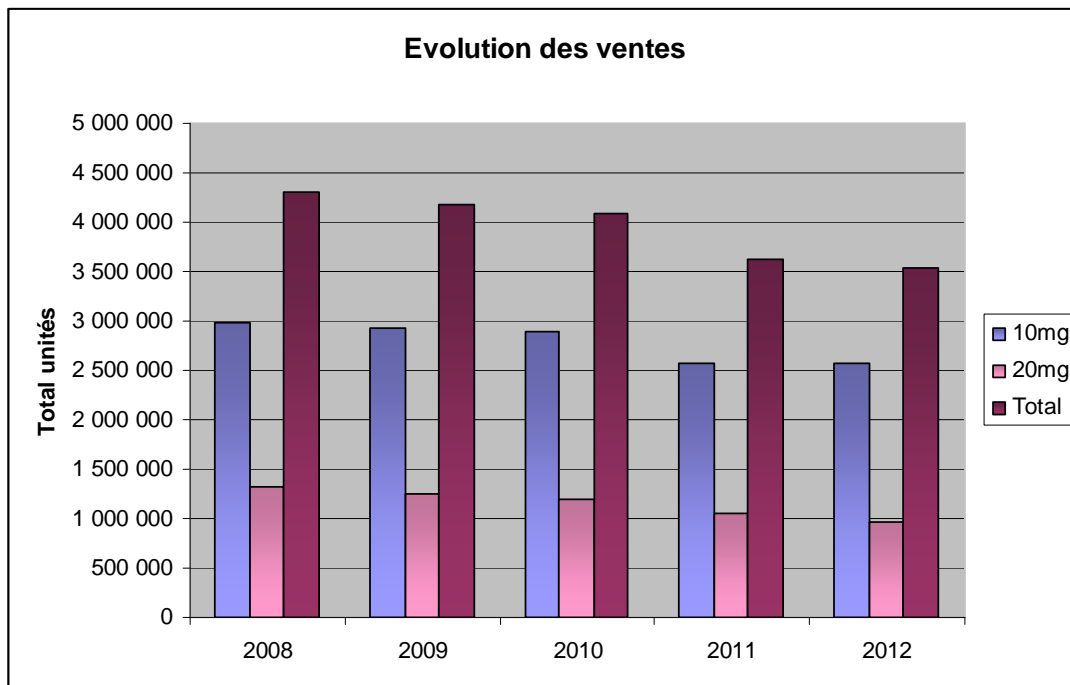


Figure 14 : Evolution des ventes du nicorandil entre 2008 et 2012 en France

On estime que la population traitée par nicorandil pour l'année 2012 est aux alentours de 140 mille patients (en baisse en 2013 à un peu plus de 120 mille patients).

Le rapport de la HAS émis le 4 novembre 2015 indique que la spécialité Adancor® fait l'objet de 163 561 prescriptions (55 188 prescriptions de Adancor® 20 mg comprimé et 108 374 prescriptions d' Adancor® 10 mg comprimé sécable) (cumule mobile annuel Printemps 2015). Adancor® est majoritairement prescrit dans les cardiopathies ischémiques (chroniques), sans précision (19% des prescriptions), les cardiopathies artérioscléreuses (16% des prescriptions) et les infarctus du myocarde (10% des prescriptions).

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), Ikorel® a fait l'objet de 189 879 prescriptions (71 052 prescriptions d'Ikorel® 20 mg, comprimé et 118 827 d'Ikorel® 10 mg, comprimé sécable).

Ikorel® est majoritairement prescrit dans les cardiopathies (40% des prescriptions) et les angines de poitrine (16% des prescriptions).

d. Contexte de la pharmacovigilance du nicorandil sur la période 2011 -2013

Le contexte de la pharmacovigilance du nicorandil constitue un élément important dans l'arbitrage qui va suivre et dans le positionnement de la France dans cette procédure.

Suite à la notification d'un cas d'ulcération génitale grave, signalée au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 28 juin 2011, il a été demandé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Saint-Etienne d'effectuer une mise au point sur le risque d'ulcérations lié à l'utilisation du nicorandil. Celle-ci a été présentée au CTPV du 7 octobre 2011. Les membres du CTPV avaient alors décidé de mettre en place une enquête officielle de pharmacovigilance sur le risque d'ulcération sous nicorandil.

Cette enquête présentée le 24 janvier 2012 à la Commission nationale de pharmacovigilance a montré qu'entre juillet 2008 et novembre 2011, 45 observations d'ulcérations ont été notifiées en France, survenant le plus souvent chez des sujets âgés (âge moyen de 80,3 ans). Ces observations sont graves dans 57% des cas, avec des complications pouvant être sévères (abcès, fistules, perforations, interventions chirurgicales, hémorragies, altération de l'état général, perte de poids). Le délai de survenue peut être long, allant de plusieurs mois à plusieurs années après le début du traitement. Le délai du diagnostic est souvent retardé de plusieurs mois, contribuant à la survenue de ces complications. Ces atteintes peuvent avoir une ou plusieurs localisations, et survenir de manière conjointe ou séquentielle. Les traitements symptomatiques ou palliatifs sont inefficaces et seul l'arrêt du nicorandil permet une évolution favorable. L'incidence des cas notifiés est de 1 cas/13 806 patients-année et est plus élevé chez des patients traités à des doses supérieures à 20 mg/ jour.

De plus, l'analyse de la littérature (2006 à 2011) faite durant cette enquête a mis en évidence 56 publications de cas isolés ou de séries de cas d'ulcérations diverses, soit 122 patients. On note par ordre de fréquence : les ulcérations anales et périanales (24),

cutanées (18), orales avec aphtes et ulcérations (9), intestinales pouvant toucher le grêle, le colon, le sigmoïde et le rectum (8), vaginales ou vulvaires (8), péristomales (8), péniennes ou prépucciales (7) et cornéennes ou conjonctivites (3).

Ces ulcérations se compliquent dans certains cas d'abcès, hémorragies, perforations, fistules et abcès de la cornée ayant nécessité une greffe de cornée.

L'évolution dépend du type et de la gravité de l'ulcération, mais elle est généralement favorable en quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du nicorandil.

La répartition par type d'ulcération est la suivante : ulcérations buccales à type d'aphtes, d'ulcérations buccales, linguales et pharyngées (23), cutanées (14), anales (8); ulcérations gastro-bulbaires (4), intestinales (4), génitales (2), nasale (1) et péristomale (1)

En conclusion, cette enquête a mis en évidence la nécessité de :

- réévaluer le rapport bénéfice/risque du nicorandil, qui devra tenir compte de la posologie et de la place du nicorandil dans le traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort ;
- modifier le RCP relatif aux ulcérations en ajoutant dans la rubrique mise en garde et précaution d'emploi (rubrique 4.4) la précision : « la survenue de ces ulcérations doit conduire à l'arrêt définitif du nicorandil », ainsi que la notice patient ;
- la diffusion d'une information destinée aux professionnels de santé sur le risque d'ulcération sous nicorandil.

En 2013, une mise à jour des données de pharmacovigilance a été réalisée par le même CRPV. Elle tient compte des derniers cas remontés au CRPV, d'une analyse de la littérature, des rapports d'expertises fournis par les laboratoires et des données issues des derniers PSUR.

Elles montrent que les ulcérations sous nicorandil n'ont été reconnues que tardivement et progressivement. Il est à noter que de nouvelles localisations n'ont été identifiées que très récemment par rapport à la date de commercialisation du produit.

De nombreuses publications font état de ce risque et certains auteurs posent la question du réexamen du rapport bénéfice/risque de ces produits.

Les ulcérations sous nicorandil sont des effets indésirables pouvant être graves : 55 % des cas dans l'enquête nationale présentée en 2012 et 75% des cas sur la période du 1^{er} décembre 2011 au 30 mai 2013.

Sur la période de 18 mois (1^{er} décembre 2011 au 31 mai 2013) en France, 37 nouveaux cas ont été rapportés.

Les ulcérations touchent l'ensemble du tube digestif de la bouche à l'anus, la peau, les zones de stomies, la sphère génitale et l'œil.

Leur diagnostic peut être rendu difficile du fait du long délai d'apparition, de leur localisation, et de leur survenue chez des patients souvent très âgés. C'est souvent l'association de plusieurs sites d'ulcérations qui permet de faire le diagnostic.

Le retard au diagnostic est un des problèmes importants mis en exergue par les enquêtes de pharmacovigilance.

La méconnaissance de ces effets indésirables et le retard au diagnostic entraînent une persistance des ulcérations, avec une morbidité importante et des complications sévères.

Parmi les principales complications, on retrouve : les hémorragies gastro-intestinales, les fistules, les abcès, et les perforations.

Une dose importante (>20mg/j) est le principal facteur de risque retrouvé.

Pour les fistules et les perforations intestinales, la présence d'une diverticulose colique pourrait être un facteur favorisant. Pour les perforations, les corticoïdes ne sont associés que très rarement (5/32). Pour les hémorragies, la co-prescription d'aspirine est retrouvée dans 28% des cas.

Leur évolution dépend de la gravité, du retard au diagnostic et des gestes chirurgicaux qui ont pu être entrepris en l'absence de diagnostic. Si le diagnostic est posé suffisamment tôt, la guérison est le plus souvent la règle en quelques semaines à quelques mois.

Ces résultats ont été discutés au Groupe de travail cardio-thrombose de l'ANSM dans le cadre de la réévaluation bénéfice/risque du nicorandil ainsi que de sa place dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'angor.

Ce groupe de travail a considéré que le rapport bénéfice/risque du nicorandil demeure favorable sous réserve de la mise en place des mesures suivantes :

- la restriction de l'indication du nicorandil en 2^e intention, tout en précisant en rubrique 4.2 « posologie et mode d'administration » du RCP que cette molécule est généralement utilisée en association avec un traitement anti-angineux ;
- le renforcement du RCP avec pour objectif notamment de pouvoir agir rapidement en cas d'ulcération et empêcher toute évolution grave, garantir une meilleure sécurité d'emploi et limiter la survenue d'ulcérations graves ou l'aggravation de ces dernières ;
- la mise en place d'un plan de gestion de risque au niveau européen.

Parallèlement à la révision du rapport bénéfice/risque du nicorandil en France, la spécialité était également inscrite sur la liste des produits à harmoniser proposée par le CMDh selon l'article 30(2) de la directive 2001/83/CE. Les paragraphes détaillés ci-dessous nous expliquent comment le nicorandil a été inscrit sur cette liste, comment s'est déroulé cet arbitrage ainsi que ses conclusions.

4. L'Article 30 Ikorel® – Adancor® et les spécialités associées

a. Avant l'article 30 : Dysharmonie des RCP au sein de l'union européenne

La spécialité Ikorel® était commercialisée dans 7 pays différents via des procédures nationales : l'Autriche, le Danemark, la France, l'Irlande, les Pays-Bas, le Portugal, le Royaume-Uni.

En 2012, lors de la consultation des Etats membres par le CMDh en vue de préparer la liste annuelle des spécialités à harmoniser pour l'année 2013, le Royaume-Uni avait proposé de revoir le RCP d'Ikorel®. Désigné coordonnateur, Il a donc effectué une analyse des RCP d'Ikorel® approuvés dans les Etats membres.

L'analyse a été effectuée dans les 4 pays qui ont fourni des informations sur l'AMM de leur spécialité : le Danemark (DK), l'Irlande (IE), les Pays Bas (NL) et le Royaume-Uni (UK). Des différences ont été constatées dans les différents RCP approuvés dans ces pays, en particulier dans les rubriques suivantes :

- « indications »,
- « posologie et mode d'administration »,
- « contre-indications »,
- « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

Rubrique 4.1 « indication thérapeutique » du RCP

Une indication principale : « traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres antiangineux », était présente dans chacun des états membres, avec une rédaction différente cependant.

Une deuxième indication existait au Royaume-Uni dans la « prévention cardiovasculaire secondaire chez les patients atteints d'angor stable et avec au moins un autre facteur de risque ».

Rubrique 4.2 « posologie et mode d'administration » du RCP

Les dosages sont identiques mais les doses maximales diffèrent : 30 mg pour le Royaume-Uni, 40 mg pour l'Irlande et les Pays-Bas.

Dose	Pays
Dose de départ	
5 mg	NL, IE, UK
5 mg chez les patients sujets aux maux de têtes	
10 mg	DK
Dose d'entretien	
10-20 mg	NL IE UK DK
Dose journalière maximum	
30 mg	UK
40 mg	DK, IE, NL

Les informations concernant les populations spéciales divergent également :

Patients âgés :

Information	Pays
Pas de dosage spécifique pour cette population	IE, NL
Utilisation de la plus faible dose efficace recommandé.	NL IE UK DK

Population pédiatrique :

Information	Pays
Nicorandil n'est pas recommandé chez les enfants.	IE, NL, UK
La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants	NL
Une dose pour la population pédiatrique n'a pas été établie	UK

Méthode d'administration

Information	Pays
Les comprimés doivent être pris avec de l'eau, du lait ou tout autre liquide de préférence le matin et le soir	NL
Oral	UK

Rubrique 4.3 « contre-indications » du RCP

L'Irlande avait deux contre-indications supplémentaires : œdème pulmonaire sévère et infarctus du myocarde. A part ce point, les autres contre-indications étaient similaires.

Rubrique 4.4 « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP

Tous les RCP étudiés comportaient les mises en gardes et précautions d'emplois suivantes :

- ulcérations gastro-intestinales, ulcérations des muqueuses et de la peau,
- perforations gastro-intestinales liées à l'utilisation concomitante du nicorandil et des corticostéroïdes,
- déplétion sanguine, baisse de pression systolique, œdème pulmonaire aigue (sauf pour les Pays-Bas), infarctus du myocarde avec défaillance du ventricule gauche et faible pression de remplissage (sauf pour les Pays-Bas),
- références à l'usage concomitant avec les antihypertenseurs,
- section concernant l'utilisation dans la population pédiatrique (sauf pour l'Irlande).

Suite à ce rapport, le laboratoire a proposé des solutions alternatives quant à l'harmonisation du RCP via notamment des modifications d'AMM, ce qui aurait été trop fastidieux selon le Royaume-Uni. Une harmonisation des AMMs sur le plan communautaire via un article 30 de la directive 2001/83/CE était le meilleur choix pour obtenir une décision rapide.

En conséquence, le CMDh a maintenu le nicorandil sur la liste des produits à harmoniser avec une faible priorité au vue de la faible population de patients concernée.

b. Lancement de l'article 30

Le 19 Décembre 2013, un arbitrage selon l'article 30(2) est déclenché concernant Ikorel®, Adancor® et les spécialités associées par l'envoi d'une notification, du calendrier de la procédure et d'une liste de questions (annexes 2 et 5). Adancor® n'était pas inclus initialement dans la liste des produits à harmoniser mais, dans la mesure où ce médicament contient également comme substance active, le nicorandil, et que le titulaire de l'AMM, le laboratoire Merck, a déposé un dossier complet et dispose donc de l'ensemble des études cliniques et non-cliniques ayant conduit à l'obtention des AMM en Europe, il était par conséquent logique d'intégrer Adancor® dans cette procédure d'arbitrage. Au moment du démarrage de la procédure d'arbitrage, Adancor® était commercialisé dans trois Etats membres : la France, l'Autriche et le Portugal.

Ainsi 17 spécialités à base de nicorandil autorisées en Europe ont été incluses dans la procédure d'arbitrage. Ces spécialités étaient autorisées dans 7 Etats membres (voir annexe 7).

Compte tenu du contexte de la pharmacovigilance détaillé ci-dessus, la France s'est positionnée en tant que rapporteur pour cet arbitrage. Ainsi, elle était en meilleure disposition pour partager les éléments issus de la réévaluation du rapport bénéfice/risque effectuée au niveau national. Les Pays-Bas se sont positionnés en tant que co-rapporteur.

L'harmonisation communautaire n'incluait pas la partie qualité pharmaceutique des dossiers d'AMM à base de nicorandil. Celle-ci sera donc harmonisée *a posteriori* par le biais d'une variation européenne selon un calendrier à définir avec le futur Etat membre de référence.

C. Premier tour d'évaluation

Il a été demandé aux laboratoires de proposer une information harmonisée sur leur produit ainsi que toute la documentation justifiant les allégations proposées.

Un rapport d'expert était également requis. Les laboratoires devaient non seulement proposer une harmonisation pour les rubriques 4.1, 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP mais également pour toutes les autres rubriques cliniques et non-cliniques qui contenaient également des différences en termes d'information. Un délai de 5 mois leur était accordé pour fournir un document réponse.

Ainsi, les rapporteurs ont évalué les réponses fournies par les laboratoires concernant les rubriques 4.1 à 5.3. La plupart des pays ont suivi l'avis du rapporteur et du co-rapporteur, y compris le Royaume-Uni qui était à l'initiative de l'inscription d'Ikorel® sur la liste des produits à harmoniser.

Dès le premier tour, le rapporteur et le co-rapporteur avaient proposé le repositionnement de la place du nicorandil dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'angor stable. Ce point a d'emblée été suivi par le Danemark, la Suède ainsi que par le Royaume-Uni.

La deuxième indication dans la prévention cardiovasculaire secondaire chez les patients coronariens stables présente uniquement au Royaume-Uni a été également rediscutée. Des données supplémentaires ont été demandées par le rapporteur et le co-rapporteur, soutenus par le Royaume-Uni.

En effet, seule l'étude pivot intitulée IONA incluant un nombre suffisant de patients atteint d'angor stable montre un effet positif du nicorandil associé à d'autres traitements standards dans la prévention cardiovasculaire dans cette population. Cependant, compte tenu du fait que les critères primaires étaient discutables, ainsi que du contexte de prise en charge des patients angineux, à l'époque de la conduite de cette étude, différentes de celles préconisées actuellement (revascularisation), il a été conclu que cette étude n'était pas suffisante pour soutenir l'indication proposée.

La question de la dose a été abordée. En effet, comme décrit précédemment concernant le contexte de la pharmacovigilance en France, le risque d'ulcération est dose dépendant. Il a donc été demandé de reconsidérer la posologie à la baisse.

Pour chaque rubrique, des questions ont été soulevées via une liste de questions résiduelles (*List of Outstanding Issues ou LoOI*).

d. Deuxième tour : réponses à la LoOI

Lors du second tour, les laboratoires ont accepté le repositionnement du nicorandil dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'angor et accepté la suppression de la seconde indication dans la prévention cardiovasculaire chez les patients coronariens stables.

Aucune réduction de dose n'a été proposée par les laboratoires. Aucune des études réalisées ne montrait une efficacité aux doses inférieures à 20 mg. Compte tenu de la mise en évidence du risque d'ulcération, il a été considéré que l'information/éducation des professionnels de santé sur le diagnostic de ce risque représentait la meilleure mesure de minimisation des risques identifiée¹⁶.

¹⁶ Annexe II Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Il a donc été admis par le CHMP que le diagnostic précoce des ulcérations et l'arrêt du traitement par nicorandil semblent être les mesures les plus appropriées pour assurer la cicatrisation et un prompt rétablissement.

La diffusion d'une lettre d'information destinée aux professionnels de santé (DHPC) mettant en évidence ce risque a également été demandée conformément au plan de gestion des risques. Le CHMP a considéré que la DHPC devait également donner des informations sur les principales modifications des informations sur le produit découlant de cette harmonisation. En France, l'ANSM pourrait être amenée à demander aux titulaires de l'AMM de mener une étude d'impact de cette DHPC.

A l'issue de ce 2^e tour, les rapporteurs ont donc proposé un premier projet de RCP et de notice.

e. Finalisation et conclusions de l'arbitrage

Le CHMP a rendu un avis positif concernant les textes harmonisés proposés le 24 mars 2015 avec une décision de la commission européenne publiée le 5 juin 2015 (annexe 7).

Le principal changement a été la reformulation de l'indication ainsi que le repositionnement de nicorandil en deuxième ligne dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'angor stable.

Ainsi l'indication est passée de : « *traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres antiangineux* » à : « *indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique des patients atteints d'angine de poitrine (angor) stable qui sont insuffisamment contrôlés par les traitements antiangineux de première intention (tels que bêtabloquants et/ou inhibiteurs calciques) ou qui présentent une contre-indication ou une intolérance à ces traitements* ».

Le CHMP a également considéré que le rapport bénéfice/risque des spécialités Ikorel® et noms associés, et Adancor® et noms associés était considéré comme favorable.

5. La phase post-article 30

A la fin de la procédure d'arbitrage selon l'article 30, les AMM nationales doivent « basculer » en procédure de reconnaissance mutuelle. Il était donc nécessaire de désigner un Etat membre de référence (RMS). Sur proposition des laboratoires, la France a accepté d'assurer ce rôle.

Conformément à la législation pharmaceutique, des demandes de modification d'AMM de type IA_{IN} ont donc été déposées par les laboratoires afin de mettre en œuvre la décision communautaire relative à cette procédure d'arbitrage.

Les modifications visant à harmoniser la partie qualité pharmaceutique (non effectuée au cours de la procédure d'arbitrage) des dossiers d'AMM ont été déposées le 14 décembre 2015 pour la spécialité Adancor® et le 4 février 2016 pour Ikorel®. Ces procédures sont en cours d'instruction.

La DHCP a été diffusée le 30 novembre 2015 permettant d'alerter les professionnels de santé sur le risque d'ulcérations ainsi que sur les conclusions de l'arbitrage (voir annexe 9).

Des Plan de Gestion des Risques (PGR) sur le nicorandil ont été proposés pour les 2 spécialités autorisées en France : Ikorel® et Adancor®. Outre les mesures spécifiques relatives au recueil d'information concernant le risque d'ulcération, ces PGR incluent une étude de sécurité post-AMM (*Post Authorisation Safety Study ou PASS*), dont l'objectif vise à quantifier le risque d'ulcération chez les patients traités par nicorandil ainsi que les complications associées.

V. Conclusion

Le but d'un arbitrage selon l'article 30 de la directive 2001/83/CE est d'harmoniser le RCP la notice et l'étiquetage d'une spécialité autorisée dans différents pays via des procédures nationales permettant de mettre à disposition une information commune et favorisant par ailleurs l'enregistrement d'autres médicaments contenant la même substance active (génériques) au niveau européen. L'objectif initial n'est pas de revoir le bénéfice/risque ni la place du produit dans la stratégie thérapeutique.

Cependant, l'harmonisation nous amène tout de même à faire un point sur la littérature existante et les études qui supportent les allégations proposées par le titulaire de l'AMM.

Peut-on alors harmoniser les informations d'une spécialité sans revoir le bénéfice/risque ? L'exemple mentionné ci-dessus nous montre une révision du bénéfice/risque puisqu'il en a résulté des modifications majeures de l'information produit de spécialités à base de nicorandil. Ces modifications ont porté aussi bien sur la sécurité que sur l'efficacité. En effet, une revue actualisée des données a conduit, concernant la sécurité, à l'ajout, notamment, de contre-indications, de mise en garde et de précautions d'emploi, et concernant l'efficacité, à reconsidérer une indication majeure (prévention cardiovasculaire) jugée insuffisamment documentée, et à restreindre la seconde indication, plaçant ainsi le nicorandil en traitement de seconde intention (traitement symptomatique des patients atteints d'angine de poitrine).

On pourrait regarder cet arbitrage comme un cas particulier car les exemples de ce type ne sont pas fréquents avec les autres procédures d'arbitrage selon l'article 30 où seule la recherche du dénominateur commun entre les différentes spécialités autorisées a guidé l'instruction des dossiers par les autorités compétentes. Cependant il n'aurait pas été possible d'harmoniser l'information produit du nicorandil sans prise en compte des données disponibles lors de la revue des différentes rubriques du RCP. Cet arbitrage aura répondu aux attentes d'harmonisation de l'information sur le produit, avec comme plus-value, une révision majeure de l'information contenue dans les AMM permettant d'optimiser le bénéfice/risque de ce produit. De plus, il a fait l'économie d'un deuxième

arbitrage. En effet, s'il s'était limité à la stricte harmonisation de l'information sur le produit sans pousser l'évaluation à la revue extensive et actualisée des données de sécurité et d'efficacité, accompagnée d'une révision importante des informations correspondantes dans le RCP et la notice du produit, un autre arbitrage selon l'article 31 de la directive 2001/83/CE aurait été nécessaire afin de réévaluer les données de sécurité du nicorandil.

Cette procédure d'arbitrage selon l'article 30 pose la question de la stratégie dans le choix des produits qui y seraient éligibles. Nicorandil est un produit utilisé en Europe chez une population à risque (patients avec cardiopathie ischémique). Il serait utile que cet arbitrage vise en priorité ce type de produits. Plus largement, pour une meilleure cohérence de l'issue d'un tel arbitrage, il serait plus pertinent de considérer une classe de produits. Cependant, la base légale actuelle sur laquelle repose l'article 30 ne le permet pas contrairement aux arbitrages déclenchés selon l'article 31. A contrario, l'arbitrage selon l'article 31 n'a pas pour objectif d'harmoniser les spécialités autorisées en Europe.

Une réflexion concernant les classes de produits à harmoniser devrait être initiée au niveau européen. Une stratégie commune pourrait être ainsi mise en place afin de déterminer les classes de médicaments qui nécessiteraient une revue en profondeur de leurs AMMs par le biais de ces arbitrages.

Une telle stratégie ne pourrait émerger sans discussion sur une révision des textes réglementaires relatifs aux procédures d'arbitrage communautaire, dans l'intérêt des patients et plus largement des citoyens de l'Union européenne.

VI. Références Bibliographiques

- 1- Directive 2001/83/CE
- 2- Notice to applicant volume 2A – Chapter 3 : union referral procedures
- 3- http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMD_subgroups_working_groups/SPC_Harmonisation/SG_SPC_selection_criteria_Rev_1_Clean.pdf
- 4- http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMD_subgroups_working_groups/SPC_Harmonisation/WP_on_SmPC_harmonisation_Mandate.pdf
- 5- EMA : questions and answers on referrals-Q&A 8
- 6- VOLUME 2A Procedures for marketing authorization -CHAPTER 3 Union Referral Procedures- MAY 2014
- 7- http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev35_2015_06_clean.pdf
- 8- http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/PostReferral_Phase/CMDh_318_2014_Rev00_2014_09.pdf
- 9- http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Generics/CMDh_090_2003_Rev5_2013_07_clean.pdf
- 10- www.vidal.fr/recommandations
- 11- http://www.has.sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/liste_ald_maladie_coronarienne.pdf
- 12- Recommandations de la société européenne de cardiologie sur la coronaropathie stable. Réalités Cardiologiques # 297_ Novembre 2013
- 13- RCP d'Ikorel
- 14- Annexe II Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché
- 15- Commission de la transparence - Avis 4 novembre 2015- Adancor et Ikorel

VII. Annexes

Annexe 1: liste des produits à harmoniser entre 2006 et 2014

Liste des produits pour une harmonisation du RCP

En accord avec l'article 30(2) de la Directive 2001/83/CE, modifiée

Product Name	Active substance	MAH
2014		
Durogesic (transdermal patches)	fentanyl	Janssen - Cilag
Etopophos/Vepesid	etoposide phosphate	Bristol-Myers Squibb Holdings Limited
2013		
Haldol	haloperidol	Janssen - Cilag
Cymeven i.v.	ganciclovir	F. Hoffman – La Roche Ltd
Novantrone	mitoxantrone	MEDA Pharma GmbH & Co. KG
2012		
Sandostatin & Sandostatin LAR	octreotide	Novartis
Seroquel IR & XR	quetiapine	Astra Zeneca
Amoxil/Clamoxyl	amoxicillin	GSK
Ikorel	nicorandil	Sanofi-Aventis
Plendil	felodipine	Astra Zeneca
2011		
-		
2010		
Flolan	epoprostenol	GSK
Sandimmun/Neoral	ciclosporin	Novartis
Targocid	teicoplanin	Sanofi Aventis
Rocephin	ceftriaxone	Roche
2009		
Amitrex/Solian	amisulpride	Sanofi-Aventis
Arimidex	anastrozole	Astra Zeneca

Femara	letrozole	Novartis
Tavanic	levofloxacin	Sanofi-Aventis
2008		
Tazocin	piperacillin/tazobactam	Wyeth
Atacand/Blopress	candesartan	AstraZeneca/Takeda
Atacand Plus/Blopress Comp	candesartan/HCTZ	AstraZeneca/Takeda
Vaspace	cilazapril	Roche
Vaspace plus	cilazapril/HCTZ	Roche
Lipitor	atorvastatin	Pfizer
Kytril	granisetron	Roche
Diflucan	fluconazole	Pfizer
Zinnat/Zinacef	cefuroxime	GSK
2007		
Lescol	fluvastatin	Novartis
Diovan/Angiosan	valsartan/valsartan HCTz	Novartis
Topamax	topiramate	Janssen-Cilag
Seroquel	quetiapine	AstraZeneca
Famvir	famciclovir	Novartis
Valtrex/Zelitrex	valaciclovir	GSK
Meronem	meropenem	AstraZeneca
Fortum	ceftazidim	GSK
Protium	pantoprazole	Nycomed
Losec	omeprazole	AstraZeneca
2006		
Cozaar	losartan	MSD
Cozaar Comp/Hyzaar/ Fontzaar	Losartan + hydrochlorothiazide	MSD
Tritace/Cardace	ramipril	Aventis Pharma
Cardace Comp/Tirtazide	ramipril + hydrochlorothiazide	Aventis Pharma
Risperdal	risperidone	Janssen-Cilag
Efexor	venlafaxine	Wyeth
Zoloft	sertraline	Pfizer
Ciproxin	ciprofloxacin	Bayer
Augmentin	amoxicillin/clavulanic acid	GSK
Gemzar	gemcitabine	Lilly
Zyrtec/Reactine	cetirizine	UCB

Annexe 2: Modèle à utiliser pour l'inscription d'un/des produits sur la liste du CMDh en vue d'une harmonisation communautaire
Medicinal products for SPC harmonisation
under Article 30(2) of Directive 2001/83/EC, as amended

Nominating Member State:

Invented Name	INN	MAH	Significant differences in 4.1-4.4 (Yes/No)	Exclusivity period/date patent expiry	Use (H = Hospital, GP = General Practice and Hospital)	Active substance in MRP/ referrals (Yes/No)	Priority (1 = top priority)	Other relevant information
a.								
b.								
c.								
d.								
e.								
f.								
g.								
...								

Justification for each nomination:

I. What are the expected benefits of harmonisation?

.....

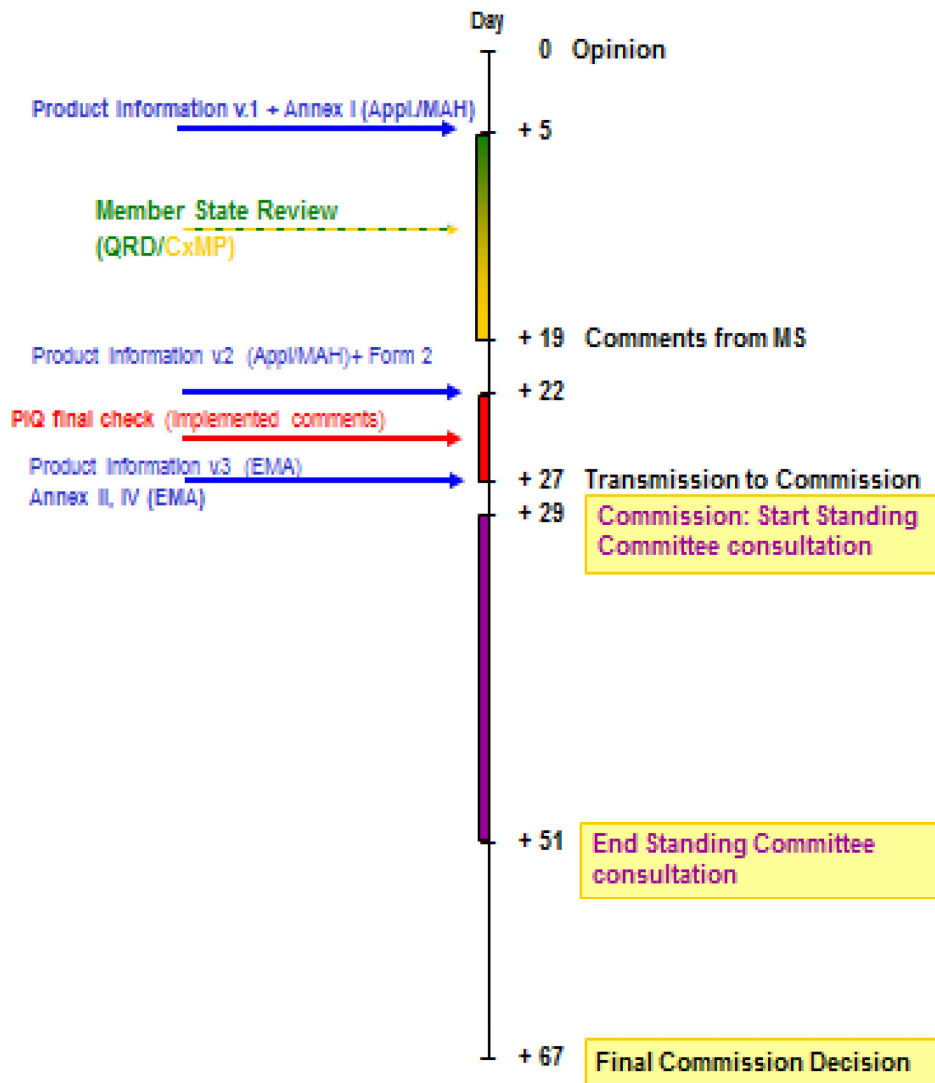
II. Please provide additional information on significant differences in sections 4.1-4.4 in the SPC.

.....

Annexe 3 : Calendrier d'un article 30

Day 0	Notification of a referral to the CHMP/EMA Secretariat
Day 1	First meeting of the CHMP following notification of referral. The CHMP discusses the question(s) referred during the plenary meeting. Rapporteur/(Co)-Rapporteur appointed/confirmed, as applicable Adoption of List of questions to be addressed by the MAHs/ applicant(s) and timetable
Clock stop	For the MAHs/applicant(s) to answer CHMP/PRAC List of questions
Clock re-start (day 2)	Following submission of responses (in accordance with published submission dates) (and if applicable including English SPC, Labelling and PL)
Day 20	Rapporteur and Co-Rapporteur(s) circulate their report on the written responses from the applicant(s)/Marketing Authorisation Holder(s) in parallel, if applicable, with the draft SmPC/Labelling/PL to be annexed to the opinion
Day 25	Comments from CHMP members on the (Co-)Rapporteur(s) assessment report(s) and draft SmPC/Labelling/PL (if applicable)
Day 30	Discussion at the CHMP : Adoption of the CHMP Opinion, or Adoption of List of outstanding issues to be answered by the applicant(s)/MAH(s) in writing and/or in oral explanation and timetable for the rest of the procedure
Clock stop	If necessary, for the applicant(s)/MAH(s) for the preparation and submission of written and/or oral explanations
Clock re-start	If necessary, following the submission of written explanations (in accordance with the published submission dates) and/or at the time of oral explanations
Day 60	Adoption of the CHMP opinion (with annexes as provided in Article 32 of Directive 2001/83/EC)

Timeline for Referrals *Post Opinion*



Annexe 5 : notification de l'arbitrage de nicorandil selon l'article 30

m Ref. Ares(2013)3696096 - 11/12/2013

**NOTIFICATION TO THE CHMP/EMA SECRETARIAT OF A
REFERRAL UNDER ARTICLE 30 OF DIRECTIVE 2001/83/EC AS
AMENDED**

FAX NUMBER + 44 20 75237051

This notification is a referral under Article 30 of Directive 2001/83/EC to the CHMP made by the European Commission.

THIS NOTIFICATION IS COPIED TO ALL MAH(s) AND ALL MEMBER STATES

Name(s) of particular medicinal product	Ikorel and associated names, see Annex I Dancor and associated names, see Annex I
INN of particular medicinal product	nicorandil
Pharmaceutical form(s)	Tablets
Strength(s)	10 mg, 20 mg
Route of administration(s)	Oral
Presentations	see Annex I
Marketing Authorisation Holder(s)	Sanofi-Aventis group of companies and associated companies, Merck group of companies and associated companies, see Annex I

Harmonisation of Summary of Product Characteristics (SmPC) for Ikorel and associated names and Dancor and associated names:

Rationale for the notification of the Article 30 referral

Ikorel was included in the list of products for SmPC harmonisation, drawn up by the CMDh, in accordance with Article 30(2) of Directive 2001/83/EC.

Having analysed the medicinal products included in such list, and after obtaining the Agency's agreement, the European Commission has decided to trigger a referral on the basis of Article 30(2) of Directive 2001/83/EC, to promote harmonisation of the authorisations granted for these medicinal products.

The CMDh carried out the task of identifying the divergences between the available SmPCs for this product and has come to the conclusion that the above-mentioned medicinal products do not have the same SmPC across all EU Member States, Iceland and Norway with respect to indications, posology and method of administration, contra-indications, and special warnings and precautions for use. The following examples constitute a non-exhaustive list.

Indications

There is currently one main indication for these products and that is the prevention and management of chronic angina pectoris, although the wording and level of detail differs between Member States. A second indication, that is, reduction in risk of acute coronary syndromes in patients with chronic stable angina and at least one other specified risk factor, is not included in all SmPCs.

Posology and method of administration

There are differences in Section 4.2 of the SmPCs across Member States. In some cases these differences are due to the differences in indications. There are differences in the maximum daily dose.

Contra-indications

The contraindications are generally consistent across SmPCs, although there are differences in wording.

Special warnings and precaution for use

There are some minor differences in the special warnings and precautions for use included in Section 4.4, and in the detail given with respect to these warnings/precautions.

Due to the divergent national decisions taken by Member States concerning the authorisation of the above-mentioned products, the European Commission notifies the EMA of an official referral under Article 30 of Directive 2001/83/EC, in order to resolve divergences amongst the nationally authorised SmPCs for the above-mentioned products and thus to harmonise its divergent SmPCs across the EU.

Sabine Jülicher

Head of Unit, Medicinal products -authorisations, EMA

Encl: Annex I

c.c.: T. Teixeira, T.Salmonson, A. Humphreys, M. Sennwitz

Annexe 6 : calendrier de la procédure d'arbitrage d'Ikorel et



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Adancor
EMA/CHMP/491506/2013

19 December 2013

Timetable of procedure

Referral under Article 30 of Directive 2001/83/EC


Triggered by the European Commission

Procedure no: EMEA/H/A-30/1380

Ikorel and associated names (nicorandil)
Dancor and associated names (nicorandil)

Start of procedure:	19 December 2013
Responses to list of questions	27 June 2014
Restart of the procedure	18 July 2014
Assessment report	10 September 2014
Comments from CHMP	15 September 2014
List of outstanding issues or CHMP opinion	September 2014 CHMP

Annexe 7 : spécialités concernées par l'arbitrage

 Ref. Ares(2013)3696096 - 11/12/2013

List of marketing authorisation holder(s) / applicant(s) for medicinal products

Article 30 referral - Ikorel and associated names (nicorandil) as well as Dancor and associated names (including duplicates marketing authorisations and applications maintained in parallel during lifecycle of the medicinal product)

¹ Marketing authorisation holder (MAH) - company in the Member State where the product **is authorised**

² Applicant - company having a pending marketing authorisation application for the particular product which has been already authorised in **at least one** Member State

³ (Invented) name - as registered/applied for in the respective official language of the Member State **(no strength or pharmaceutical form should be mentioned unless it is an integral part of the authorised name)**

⁴ As registered / applied for in the Member State, (please use English terms)

⁵ Please use EDQM standard terms (English)

⁶ Complete only if applicable (**ONLY** for liquids, creams and solid multidose forms, e.g. granules, powder etc – not for tablets and capsules)

Please use a separate row for each strength and pharmaceutical form. Please add rows as necessary.

Member State EU/EEA	Marketing authorisation holder ¹ company name, address	Applicant ² company name, address	(Invented) Name ³	Strength	Pharmaceutical form ⁴	Route of administration ⁵	Content (concentration) ⁶
Austria	MERCK Gesellschaft mbH Zimbagasse 5 1147 Wien Austria		Dancor 10 mg - Tabletten	10 mg	tablet	oral	
Austria	MERCK Gesellschaft mbH Zimbagasse 5 1147 Wien Austria		Dancor 20 mg - Tabletten	20 mg	tablet	oral	
Belgium							

Member State EU/EEA	Marketing authorisation holder ¹ company name, address	Applicant ² company name, address	(Invented) Name ³	Strength	Pharmaceutical form ⁴	Route of administration ⁵	Content (concentration) ⁶
Bulgaria							
Croatia							
Cyprus							
Czech Republic							
Denmark	Sanofi-Aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Horsholm Denmark		ANGICOR	10 mg	tablet	oral use	
Denmark	Sanofi-Aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Horsholm Denmark		ANGICOR	20 mg	tablet	oral use	
Estonia							
Finland							
France	Sanofi-Aventis France 1- 13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France		IKOREL 10 mg, comprimé sécable	10 mg	scored tablet	oral use	

Member State EU/EEA	Marketing authorisation holder ¹ company name, address	Applicant ² company name, address	(Invented) Name ³	Strength	Pharmaceutical form ⁴	Route of administration ⁵	Content (concentration) ⁶
France	Sanofi-Aventis France 1- 13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France		IKOREL 20 mg, comprimé	20 mg	tablet	oral use	
France	Sanofi-Aventis France 1- 13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France		NICORANDIL ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable	10 mg	scored tablet	oral use	
France	Sanofi-Aventis France 1- 13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France		NICORANDIL ZENTIVA 20 mg, comprimé	20 mg	tablet	oral use	
France	Merck Santé 37,Rue Saint-Romain 69379 Lyon Cedex 08 France		Adancor 10 mg, comprimé	10 mg	tablet	oral	
France	Merck Santé 37,Rue Saint-Romain 69379 Lyon Cedex 08 France		Adancor 20 mg, comprimé	20 mg	tablet	oral	
Germany							
Greece							
Hungary							

Member State EU/EEA	Marketing authorisation holder ¹ company name, address	Applicant ² company name, address	(Invented) Name ³	Strength	Pharmaceutical form ⁴	Route of administration ⁵	Content - (concentration) ⁶
Iceland							
Ireland	Sanofi-Aventis Ireland LTD Citywest Business Campus Dublin 24 Ireland		IKOREL	10 mg	tablet	oral use	
Ireland	Sanofi-Aventis Ireland Ltd Citywest Business Campus Dublin 24 Ireland		IKOREL	20 mg	tablet	oral use	
Italy							
Latvia							
Lithuania							
Luxembourg							
Malta							
Netherlands	Sanofi-Aventis Netherlands B.V. Kampenringweg 45 D-E Gouda Netherlands		IKOREL 10mg	10 mg	tablet	oral use	
Netherlands	Sanofi-Aventis Netherlands B.V. Kampenringweg 45 D-E Gouda Netherlands		IKOREL 20mg	20 mg	tablet	oral use	

Member State EU/EEA	Marketing authorisation holder ¹ company name, address	Applicant ² company name, address	(Invented) Name ³	Strength	Pharmaceutical form ⁴	Route of administration ⁵	Content (concentration) ⁶
Norway							
Poland							
Portugal	Merck, S.A. Edifício DUO Miraflores Alameda Fernão Lopes, nº 12 - 4º B, 1495-190 Algés Portugal		Dancor	10 mg	tablet	oral	
Portugal	Merck, S.A. Edifício DUO Miraflores Alameda Fernão Lopes, nº 12 - 4º B, 1495-190 Algés Portugal		Dancor	20 mg	tablet	oral	
Romania							
Slovak Republic							
Slovenia							
Spain							

Member State EU/EEA	Marketing authorisation holder ¹ company name, address	Applicant ² company name, address	(Invented) Name ³	Strength	Pharmaceutical form ⁴	Route of administration ⁵	Content (concentration) ⁶ -
Sweden							
United Kingdom	Aventis Pharma Limited One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS UK		IKOREL	10 mg	tablet	oral use	
United Kingdom	Aventis Pharma Limited One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS UK		IKOREL	20 mg	tablet	oral use	

Annexe 8 : décision de la Commission européenne



Bruxelles, le 5.6.2015
C(2015) 3938 final

DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 5.6.2015

concernant, dans le cadre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, les autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain «Ikorel et noms associés et Dancor et noms associés» contenant la substance active «nicorandil»

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 5.6.2015

concernant, dans le cadre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, les autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain «Ikorel et noms associés et Dancor et noms associés» contenant la substance active «nicorandil»

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain¹, et notamment son article 34, paragraphe 1,

vu l'avis de l'Agence européenne des médicaments, formulé le 26 mars 2015 par le comité des médicaments à usage humain,

considérant ce qui suit:

- (1) Les médicaments à usage humain autorisés par les États membres doivent répondre aux exigences de la directive 2001/83/CE.
- (2) Après le dépôt de plusieurs demandes d'autorisations de mise sur le marché introduites conformément à la directive 2001/83/CE pour du "Ikorel et noms associés et Dancor et noms associés", les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant l'autorisation de ces médicaments. Le 19 décembre 2013, la Commission européenne a saisi le comité des médicaments à usage humain conformément à l'article 30, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE.
- (3) L'évaluation scientifique du comité, dont les conclusions figurent à l'annexe II de la présente décision, montre que les décisions divergentes des États membres concernant les médicaments en question devraient être harmonisées.
- (4) Les mesures prévues par la présente décision sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

¹ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

A ADOPTÉ LA PRESENTE DECISION:

Article premier

Les États membres concernés modifient les autorisations nationales de mise sur le marché des médicaments visés à l'annexe I sur la base des conclusions scientifiques exposées à l'annexe II.

Article 2

Les autorisations nationales de mise sur le marché visées à l'article 1er sont modifiées sur la base des changements apportés au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage et à la notice figurant à l'annexe III.

Article 3

Les États membres tiennent compte des conclusions scientifiques énoncées à l'annexe II pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des médicaments contenant «nicorandil» qui ne figurent pas à l'annexe I.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente décision.

Fait à Bruxelles, le 5.6.2015

Par la Commission

Ladislav MIKO

Directeur général faisant fonction

AMPLIATION CERTIFIÉE CONFORME
Pour la Secrétaire générale,

Jordi AYET PUIGARNAU
Directeur du Greffe
COMMISSION EUROPÉENNE

FR

FR



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

30/11/2015

Nicorandil : Ne pas utiliser en traitement de première intention pour l'angor ; risque d'ulcérations et de complications – Arrêter le traitement par nicorandil en cas d'apparition d'ulcérations

Information destinée aux cardiologues, médecins généralistes, gastro-entérologues, dermatologues, gynécologues, ophtalmologues, ORL, chirurgiens maxillo-facial, radiologues, orthodontistes, parodontistes, dentistes, urgentistes, gériatres, médecins internistes, pharmaciens hospitaliers et d'officine.

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant des spécialités à base de nicorandil souhaitent vous informer des restrictions de l'indication, des modifications de la posologie et des contre-indications et des mises en garde supplémentaires pour les spécialités à base de nicorandil.

- **Résumé**

- Le nicorandil est désormais indiqué pour le traitement de l'angor stable uniquement chez les patients insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention tels que les bêtabloquants et/ou les antagonistes calciques.
- Le nicorandil peut causer de graves ulcérations de la peau, des muqueuses et de l'œil qui peuvent persister si le traitement n'est pas interrompu.
- Le traitement par nicorandil doit être arrêté si des ulcérations apparaissent quelle que soit leur localisation. Le patient devra consulter un cardiologue si l'arrêt du traitement par nicorandil aggrave les symptômes de l'angor.
- Les ulcérations gastro-intestinales peuvent conduire à des perforations, des hémorragies, des fistules ou des abcès.
- Les patients souffrant de maladies diverticulaires sont exposés à un risque plus élevé de formation de fistules ou de perforations intestinales.
- La prise concomitante d'aspirine, d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou de corticostéroïdes avec le nicorandil augmente le risque d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies.
- Le nicorandil est maintenant contre-indiqué en cas d'hypovolémie, d'œdème aigu du poumon et d'utilisation de stimulateurs de guanylate cyclase soluble tels que le riociguat.
- Le nicorandil doit être utilisé avec prudence en association avec des médicaments qui augmentent les taux de potassium, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère.

- **Informations complémentaires**

Cette lettre fait suite à la réévaluation par les agences européennes de réglementation des médicaments, du risque

d'ulcérations de la peau et des muqueuses avec le nicorandil ainsi que de ses indications. Les principales recommandations de ces réévaluations sont présentées ci-dessus et dans les informations complémentaires qui suivent.

- **Posologie**

La posologie usuelle est de 10 à 20 mg deux fois par jour. La posologie initiale habituelle est de 10 mg deux fois par jour, de préférence le matin et le soir. Il est recommandé d'augmenter progressivement la posologie en fonction des besoins, de la réponse et de la tolérance du patient, jusqu'à 40 mg deux fois par jour si nécessaire. Une dose initiale plus faible de 5 mg deux fois par jour peut être envisagée chez les patients particulièrement sujets aux céphalées (effet indésirable très fréquent du nicorandil causé par une vasodilatation cérébrale). **Ulcères**

En pratique clinique, des cas d'ulcérations et de complications associées ont été signalés suite à l'utilisation du nicorandil. Près des deux tiers des ulcérations gastro-intestinales signalées ont été considérés comme graves¹, les autres événements ont été considérés comme non graves. Presque tous les cas de perforations, fistules, abcès et hémorragies étaient graves et une hospitalisation pouvait être requise pour le traitement de ces complications. D'après les données réévaluées, les cas d'ulcérations gastro-intestinales induites par le nicorandil et les événements associés sont rares et les cas de conjonctivite, ulcération conjonctivale et ulcération de la cornée sont très rares.² Le mécanisme par lequel le nicorandil cause ces ulcérations n'est pas connu à ce jour.

- **Localisation des ulcères et délai d'apparition**

Des ulcères peuvent apparaître dans différentes parties du corps chez un même patient. Ces ulcères peuvent se développer en même temps ou successivement. Des ulcérations peuvent apparaître à n'importe quel moment au cours du traitement par nicorandil (y compris des années après le début du traitement).

- **Traitement des ulcères**

Les ulcères causés par le nicorandil ne répondent pas à un traitement classique, y compris la chirurgie. La seule manière de traiter ces ulcères est l'arrêt du traitement par nicorandil. La guérison des ulcères peut prendre des semaines ou des mois selon leur gravité.

- **Autres recommandations**

Le nicorandil doit être utilisé avec prudence dans les situations suivantes :

- chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV
- chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (prendre en compte le risque de méthémoglobinémie)
- chez les patients traités par dapoxétine (prendre en compte le risque de diminution de la tolérance orthostatique)

Les mises à jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice d'information pour le patient sont disponibles sur la Base de données publique des médicaments.

- **Déclaration des effets indésirables**

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

- **Information médicale**

Pour toute question ou demande d'information médicale complémentaire concernant l'utilisation de médicaments à base de nicorandil, contactez les laboratoires concernés.

- **Liste des spécialités à base de nicorandil disponibles sur le marché français**

Dénomination	Titulaires de l'autorisation de mise sur le marché
Adancor 10 mg, comprimé sécable	Merck Santé - Information médicale et Pharmacovigilance
Adancor 20 mg, comprimé	Tél : 0800 888 024 (Service & Appels gratuits)

Ikorel 10 mg, comprimé sécable Ikorel 20 mg, comprimé Nicorandil Zentiva 10 mg, comprimé sécable Nicorandil Zentiva 20 mg, comprimé	Sanofi - Aventis France - Information médicale et Pharmacovigilance Tél métropole : 0 800 394 000 (Service & Appels gratuits) DOM-TOM : 0 800 626 626 (Service & Appels gratuits)
Nicorandil Sandoz 10 mg, comprimé sécable Nicorandil Sandoz 20 mg, comprimé	Sandoz - Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 455 799 (N° vert)
Nicorandil Almus 10 mg, comprimé sécables Nicorandil Almus 20 mg, comprimé	Almus - Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 40 80 18 44
Nicorandil Biogaran 10 mg, comprimé sécable Nicorandil Biogaran 20 mg, comprimé	Biogaran - Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0811 907 917

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

¹ Source : cas déclarés spontanément par des professionnels de santé ou des consommateurs, ainsi que des cas émanant des autorités réglementaires, de la littérature, d'essais cliniques et de la veille post AMM. Un effet indésirable grave est un effet indésirable mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale

² Rare = $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$; très rare = $< 1/10\ 000$. La fréquence des ulcérations gastro-intestinales est basée sur un calcul de fréquence à partir d'études avec le nicorandil (n=1 152 sujets). En associant les ulcères gastro-intestinaux supérieurs (bouche) avec les ulcères gastro-intestinaux inférieurs (ulcérations de l'intestin grêle, ulcérations du gros intestin et ulcérations anales) sous un même terme ulcérations gastro-intestinales, la fréquence a été ajustée de très rare à rare. La fréquence des cas de conjonctivite, d'ulcération conjonctivale et d'ulcération de la cornée est basée sur la « règle de trois » appliquée aux données cliniques du nicorandil en prenant également en compte le taux de déclarations spontanées.

Annexe 10 : RCP harmonisé d'Ikorel

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IKOREL 10 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nicorandil 10 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

IKOREL est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angor stable insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention (tels que bêtabloquants et/ou antagonistes calciques).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie usuelle est de 10 à 20 mg deux fois par jour. La dose initiale habituelle est de 10 mg deux fois par jour, de préférence le matin et le soir. Il est recommandé d'augmenter progressivement la posologie en fonction des besoins, de la réponse et de la tolérance du patient, jusqu'à 40 mg deux fois par jour si nécessaire. Une dose initiale plus faible de 5 mg deux fois par jour peut être envisagée chez les patients particulièrement sujets aux céphalées.

Patients âgés

Il n'y a pas de posologie spécifique pour les patients âgés ; toutefois, comme pour tous les médicaments, il est recommandé d'utiliser la dose efficace la plus faible.

Patients insuffisants hépatiques et/ou insuffisants rénaux

Il n'y a pas de posologie spécifique pour les patients avec une insuffisance hépatique et/ou insuffisance rénale.

Population pédiatrique

IKOREL n'est pas recommandé chez les enfants car la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ce groupe de patients.

Mode d'administration

IKOREL est administré par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés matin et soir, en entier, avec un peu de liquide.

Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au nicorandil ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Choc (notamment choc cardiogénique), hypotension sévère, ou dysfonction ventriculaire gauche associée à une faible pression de remplissage ou à une décompensation cardiaque.
- Utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5, car ceux-ci sont susceptibles d'entraîner une baisse importante de la pression artérielle (voir rubrique 4.5).
- Utilisation de stimulateur(s) de la guanylate cyclase soluble (tels que le riociguat), car ceux-ci sont susceptibles d'entraîner une baisse importante de la pression artérielle (voir rubrique 4.5).
- Hypovolémie.
- Œdème aigu du poumon.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ulcérations

Des ulcérations gastro-intestinales, de la peau et des muqueuses ont été rapportées avec le nicorandil (voir rubrique 4.8).

Ulcérations gastro-intestinales

Des ulcérations à différents endroits du corps induites par le nicorandil peuvent survenir chez le même patient. Elles sont réfractaires au traitement et, dans la plupart des cas, répondent uniquement à l'arrêt du traitement par nicorandil. Si une ou plusieurs ulcération(s) apparaisse(nt), il convient d'arrêter définitivement le nicorandil (voir rubrique 4.8). Les professionnels de santé doivent être avertis de l'importance du diagnostic rapide des ulcérations induites par le nicorandil et de l'arrêt rapide du traitement par nicorandil en cas d'ulcérations. Sur la base des données disponibles, l'apparition des ulcérations peut intervenir peu après l'instauration du traitement par nicorandil mais également jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par nicorandil.

Des hémorragies gastro-intestinales secondaires à une ulcération gastro-intestinale ont été rapportées avec le nicorandil. Les patients traités de façon concomitante par de l'acide acétylsalicylique ou AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) présentent un risque accru de complications sévères telles que des hémorragies gastro-intestinales. La prudence est donc de rigueur lorsque l'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique ou d'AINS avec du nicorandil est envisagée (voir rubrique 4.5).

À un stade avancé, les ulcères peuvent évoluer en perforation, formation de fistule ou d'abcès. Les patients souffrant de maladie diverticulaire présentent un risque particulier de formation de fistule ou de perforation intestinale durant le traitement par nicorandil.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante du nicorandil avec des corticoïdes. La prudence est donc de rigueur lorsqu'une utilisation concomitante avec des corticoïdes est envisagée.

Ulcérations oculaires

De très rares cas de conjonctivite, d'ulcère de la conjonctive et d'ulcère de la cornée ont été rapportés avec le nicorandil. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes d'ulcérations de la cornée et doivent être surveillés attentivement. Si une ou plusieurs ulcération(s) se développent, le nicorandil doit être arrêté (voir rubrique 4.8).

Baisse de la tension artérielle

La prudence est recommandée en cas d'utilisation de nicorandil avec d'autres médicaments hypotenseurs (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Insuffisance cardiaque

En raison du manque de données, la prudence est recommandée en cas d'utilisation de nicorandil chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV.

Hyperkaliémie

Des cas d'hyperkaliémie sévère ont été très rarement rapportés avec le nicorandil. Le nicorandil doit être utilisé avec prudence en cas d'association avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium, particulièrement en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Agent déshydratant

Les comprimés sont sensibles à l'humidité ; les patients doivent être informés que les comprimés doivent être conservés dans leur plaquette jusqu'au moment de la prise. Outre les comprimés de nicorandil, chaque plaquette contient des comprimés de gel de silice sans principe actif dans une zone séparée identifiée utilisés comme agent déshydratant. Les patients doivent être informés qu'il ne faut pas ingérer ces comprimés. L'ingestion accidentelle de cet agent déshydratant est généralement sans conséquence ; toutefois, elle pourrait perturber le calendrier de prise des comprimés actifs.

Population pédiatrique

IKOREL n'est pas recommandé chez les enfants car la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ce groupe de patients.

Déficit en G6PD

IKOREL doit être utilisé avec prudence chez les patients avec un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Le nicorandil agit notamment grâce à son groupement nitrate organique. Le métabolisme des nitrates organiques peut entraîner la formation de nitrites susceptibles de déclencher une méthémoglobinémie chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante de nicorandil avec un inhibiteur de la phosphodiésterase 5, tel que le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil, est contre-indiquée car elle peut entraîner une baisse importante de la pression artérielle (effet synergique).

L'utilisation concomitante d'un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (tel que le riociguat) est contre-indiquée car elle peut entraîner une baisse importante de la pression artérielle.

Aux doses thérapeutiques, le nicorandil peut avoir un effet hypotenseur.

Si le nicorandil est utilisé de façon concomitante avec des antihypertenseurs ou d'autres médicaments ayant un effet hypotenseur (par ex. les vasodilatateurs, les antidépresseurs tricycliques ou l'alcool), l'effet hypotenseur pourrait être majoré.

La dapoxétine doit être prescrite avec prudence chez les patients sous nicorandil en raison d'une diminution possible de la tolérance orthostatique.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante de nicorandil avec des corticoïdes. La prudence est de rigueur lorsqu'une utilisation concomitante est envisagée.

En cas de prise concomitante avec un AINS, notamment l'acide acétylsalicylique, que ce soit en prévention cardiovasculaire ou à des doses anti-inflammatoires, le risque de complications sévères telles que des ulcérations gastro-intestinales, des perforations et des hémorragies est majoré (voir rubrique 4.4). La prudence est recommandée lorsque le nicorandil est associé avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Le métabolisme du nicorandil n'est pas significativement affecté par la cimétidine (un inhibiteur du CYP) ou la rifampicine (un inducteur du CYP3A4). Le nicorandil n'affecte pas la pharmacodynamique de l'acénocoumarol.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données concernant l'utilisation de nicorandil chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de IKOREL pendant la grossesse.

Allaitement

Des études effectuées chez l'animal ont montré que le nicorandil est excrété en petites quantités dans le lait maternel. Ne sachant pas si le nicorandil passe dans le lait maternel, l'administration de IKOREL n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Fertilité

Les données sur la fertilité sont insuffisantes pour estimer le risque chez l'homme (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

IKOREL a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En effet, comme avec d'autres vasodilatateurs, les effets hypotenseurs ainsi que les vertiges et la sensation de faiblesse induits par le nicorandil peuvent réduire l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cet effet peut être majoré en cas d'association avec l'alcool ou d'autres médicaments ayant un effet hypotenseur (par ex. des vasodilatateurs ou des antidépresseurs tricycliques) (voir rubrique 4.5). Les patients doivent donc être informés du fait qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines si ces symptômes se produisent.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les essais cliniques a été les céphalées, survenant chez plus de 30 % des patients, particulièrement pendant les premiers jours de traitement, et qui est responsable de la majeure partie des arrêts de traitement dans les essais cliniques. Une augmentation progressive de la posologie pourrait réduire la fréquence de ces céphalées (voir rubrique 4.2).

De plus, des effets indésirables graves, y compris des ulcérations et leurs complications (voir rubrique 4.4), ont été rapportés durant la surveillance après la mise sur le marché du nicorandil.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec le nicorandil sont présentées dans le tableau suivant par classe de systèmes d'organes (MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse				
Affections oculaires					Ulcère de la cornée, ulcère de la conjonctive, conjonctivite (voir rubrique 4.4)	Diplopie
Affections cardiaques		Augmentation de la fréquence cardiaque				
Affections vasculaires		Vasodilatation cutanée avec flush	Baisse de la pression artérielle (voir rubrique 4.4)			
Affections gastro-intestinales		Vomissements, nausées		Ulcérations gastro-intestinales (stomatite, aphtose, ulcère buccal, ulcère de la langue, ulcère de l'intestin grêle, ulcère du gros intestin, ulcère anal) (voir ci-dessous et rubrique 4.4)		Hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires					Atteintes hépatiques telles qu'hépatite, cholestase ou jaunisse	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Éruption cutanée, prurit	Angio-œdème, ulcérations de la peau et des muqueuses (principalement ulcérations périanales, ulcérations génitales et ulcérations péristomiales) (voir rubrique 4.4)	

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Myalgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Sensation de faiblesse				

Description de certains effets indésirables

Ulcérations gastro-intestinales

Des complications de type ulcération gastro-intestinale ont été rapportées, telles que perforation, formation de fistule ou d'abcès, entraînant parfois une hémorragie gastro-intestinale et une perte de poids (voir rubrique 4.4).

Informations complémentaires

De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés à des fréquences différentes dans l'étude IONA (Impact of Nicorandil in Angina [effet du nicorandil dans l'angor]), dans le cadre de laquelle le nicorandil a été utilisé en plus du traitement de référence chez des patients souffrant d'angor stable et présentant un risque élevé d'évènements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1).

	Fréquent	Peu fréquent	Très rare
Affections gastro-intestinales	Saignements rectaux	Ulcère buccal	Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Angio-œdème	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr

4.9. Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage, la symptomatologie attendue est une vasodilatation périphérique avec chute de la pression artérielle et tachycardie réflexe.

Prise en charge

Il est recommandé de mettre en place une surveillance de la fonction cardiaque et des mesures d'assistance. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, il est recommandé d'augmenter le volume de plasma en circulation par l'administration de soluté de remplissage. En cas de mise en jeu du pronostic vital, l'administration de vasopresseurs doit être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres vasodilatateurs en cardiologie, Code ATC : C01DX16

Mécanisme d'action

Le nicorandil, un ester du nicotinamide, est un vasodilatateur doté d'un double mécanisme d'action, qui entraîne une relaxation des muscles vasculaires toniques lisses à la fois au niveau veineux et artériel des vaisseaux.

Il possède un effet d'ouverture des canaux potassiques. Cette activation des canaux potassiques induit une hyperpolarisation des membranes cellulaires vasculaires s'accompagnant d'un effet myorelaxant artériel, et donc d'une vasodilatation artérielle et d'une réduction de la post-charge. De plus, l'activation des canaux potassiques entraîne une cardioprotection par reproduction du préconditionnement ischémique.

Grâce à son radical nitré, le nicorandil a également un effet relaxant sur la musculature vasculaire lisse, en particulier dans le système veineux, par une augmentation de la guanosine monophosphate cyclique intracellulaire (GMPc). Ceci entraîne une augmentation de la capacité vasculaire associée à une diminution de la précharge.

Effets pharmacodynamiques

Il a été démontré que le nicorandil exerce un effet direct sur les artères coronaires, à la fois sur les segments normaux et sténosés, sans entraîner de phénomène de vol coronaire. De plus, la réduction de la pression télédiastolique et de la tension pariétale induit une baisse de la composante extravasculaire de la résistance vasculaire. Il s'ensuit une amélioration de l'oxygénation du myocarde et une augmentation du débit sanguin dans les zones myocardiques poststénotiques.

De plus, le nicorandil a démontré une activité spasmolytique dans des études à la fois in vitro et in vivo et lève le spasme coronaire induit par la méthacholine ou la noradrénaline.

Le nicorandil n'a pas d'effet direct sur la contractilité myocardique.

Efficacité et sécurité clinique

L'étude IONA était une étude randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 5 126 patients âgés de plus de 45 ans souffrant d'angor stable chronique, traités par des traitements anti-angineux standards et présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires défini par l'un des éléments suivants : 1) antécédents d'infarctus du myocarde, ou 2) pontage coronaire, ou 3) coronaropathie confirmée par une angiographie ou une épreuve d'effort positive au cours des deux années précédentes, associé à l'un des critères suivants : hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG, dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 45 %, ou un diamètre télédiastolique de > 55 mm), âge ≥ 65 ans, diabète, hypertension, artériopathie périphérique ou maladie cérébrovasculaire. N'ont pas été inclus dans l'étude les patients recevant un traitement par sulfonylurées car il a été estimé que ces patients pourraient ne pas tirer de bénéfice du traitement ; (les sulfonylurées peuvent potentiellement fermer les canaux potassiques et donc avoir des effets s'opposant à certains de ceux du nicorandil). Le suivi de l'étude pour analyse du critère d'évaluation a duré entre 12 et 36 mois, avec une moyenne de 1,6 an.

Le critère d'évaluation principal composite (décès suite à une coronaropathie, infarctus du myocarde non fatal ou hospitalisation non programmée pour douleur thoracique d'origine cardiaque) a été atteint chez

337 (13,1 %) des patients traités par nicorandil à 20 mg deux fois par jour par rapport à 389 (15,5 %) des patients recevant un placebo (risque relatif 0,83 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,72 à 0,97 ; p = 0,014).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique est linéaire aux doses de 5 mg à 40 mg.

Absorption

Après administration orale, le nicorandil est rapidement et complètement absorbé au niveau du tube digestif, indépendamment de la prise d'aliments. La biodisponibilité absolue est d'environ 75 %. Il n'y a pas d'effet significatif de premier passage hépatique.

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes en 30 à 60 minutes environ. La concentration plasmatique (et l'aire sous la courbe [ASC]) est en relation linéaire avec la dose ingérée. L'état d'équilibre est atteint rapidement (en 4 à 5 jours) lors d'une administration orale répétée (selon un schéma de 2 prises par jour).

À l'état d'équilibre, le rapport d'accumulation (sur la base de l'ASC) se situe autour de 2 pour les comprimés à 20 mg 2 fois par jour et de 1,7 pour les comprimés à 10 mg 2 fois par jour.

Distribution

Dans la marge thérapeutique, les paramètres de distribution du produit dans l'organisme restent stables quelle que soit la dose.

Le volume de distribution du nicorandil après injection intraveineuse (IV) est de 1,04 l/kg de poids corporel. Le nicorandil n'est que faiblement lié aux protéines plasmatiques (fraction liée estimée autour de 25 %).

Biotransformation

Le nicorandil est principalement métabolisé au niveau hépatique par dénitration en une série de composés dénués d'activité cardiovasculaire. Dans le plasma, le nicorandil sous forme inchangée représentait 45,5 % de l'ASC radioactive, et le N-(2-hydroxyéthyl)-nicotinamide, métabolite hydroxylé représentait 40,5 %. Les autres métabolites représentaient les 20 % restants de l'ASC radioactive.

Le nicorandil est principalement éliminé par voie urinaire sous forme de métabolites, le produit parent constituant moins de 1 % de la dose administrée dans les urines humaines (0 à 48 heures). Le N-(2-hydroxyéthyl)-nicotinamide est le métabolite le plus abondant (environ 8,9 % de la dose administrée en 48 heures), suivi de l'acide nicotinique (5,7 %), du nicotinamide (1,34 %), du N-méthyl-nicotinamide (0,61 %) et de l'acide nicotinique (0,40 %). Ces métabolites représentent la principale voie de transformation du nicorandil.

Élimination

La diminution des concentrations plasmatiques s'effectue en deux phases :

- une phase rapide, avec une demi-vie d'environ 1 heure, représentant 96 % de l'exposition plasmatique ;
- une phase d'élimination lente survenant environ 12 heures après l'administration de la dose orale de 20 mg 2 fois par jour.

Après administration intraveineuse de 4 à 5 mg (perfusion de 5 min), la clairance corporelle totale était d'environ 40 - 55 l/heure.

Le nicorandil et ses métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire, l'élimination par voie fécale étant très faible.

Groupes de patients particuliers

Aucune modification cliniquement pertinente du profil pharmacocinétique du nicorandil n'a été établie dans les populations à risque telles que les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance hépatique ou les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Interactions pharmacocinétiques

Le métabolisme du nicorandil ne semble pas être modifié significativement par la cimétidine ou la rifampicine, qui sont respectivement un inhibiteur et un inducteur des oxydases microsomaux hépatiques à fonction mixte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas présenté de risque particulier pour l'homme.

Altération de la fertilité

Les études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effet sur la capacité d'accouplement des rats mâles ou femelles, mais une diminution du nombre de fœtus vivants et de sites d'implantation a été observée à doses élevées. Des modifications histopathologiques des testicules (diminution des cellules spermatogènes) ont été observées dans des études de toxicologie en administration répétée. D'autres études approfondies sur la toxicité testiculaire ont mis en évidence une diminution du débit sanguin dans les testicules et une réduction des taux sanguins de testostérone. Ces résultats suggèrent que la toxicité testiculaire due au nicorandil est associée à une diminution durable du débit sanguin provoquée par la réduction du débit cardiaque. À l'arrêt du traitement, une disparition de la toxicité testiculaire induite par le nicorandil a été observée après 4 semaines, ce qui indique que les changements observés sont réversibles.

Embryotoxicité et toxicité péri- et postnatale

Après administration de nicorandil marqué par un élément radioactif, de la radioactivité a été observée dans le placenta chez les rates gravides. Suite à l'exposition de nicorandil à des doses maternelles toxiques, un effet embryotoxique a été observé chez le rat et le lapin. Aucun effet tératogène (chez le rat et le lapin), ni développement physique ou comportemental pré- ou postnatal anormal (chez le rat) n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, amidon de maïs, acide stéarique, carboxyméthylcellulose sodique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous film thermosoudé (Alu/Alu).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82, AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 335 481-0: 30 comprimés sous film thermosoudé (Alu/Alu).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Leguessa - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.06.40.40 - Télécopie : 03.20.06.43.64
<http://www.pharmacie.univ-lille2.fr>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ROYE CLEMENCE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le

2	0
---	---

 /

0	1
---	---

 /

2	0	1	7
---	---	---	---

 à ...18.h.¹⁵... Amphithéâtre ou salle : CURIE

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : DHANANI

Prénom : ALBAN

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 06 DEC. 2016

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : PERROY

Prénom : ANNE-CATHERINE

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

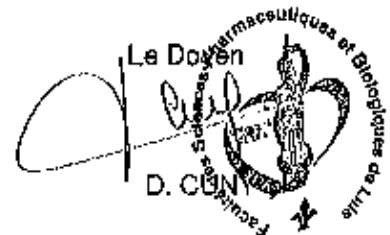
Date : 16 DEC. 2016

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017.

Nom : ROYE
Prénom : Clémence

Titre de la thèse : Arbitrage selon l'article 30 de la directive 2001/83/CE : l'exemple du Nicorandil

Mots-clés : Article 30, Directive 2001/83/CE, Harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, arbitrage, Nicorandil, Ikorel, Adancor

Résumé :

La construction de la législation pharmaceutique européenne a conduit à la création d'un nombre croissant de procédures réglementaires permettant aux autorités compétentes d'assurer une harmonisation de l'information sur les médicaments autorisés dans l'Union européenne. La procédure d'arbitrage selon l'article 30 de la Directive 2001/83/CE permet, non seulement d'harmoniser l'information sur les produits autorisés en Europe, mais également de maintenir cette harmonisation pour les produits concernés via le transfert de toutes les anciennes procédures nationales vers une procédure européenne de reconnaissance mutuelle (MRP). Cependant il n'est pas toujours aisé d'effectuer ce type d'harmonisation. Le cas concret du Nicorandil permet d'illustrer le type de problématiques rencontrées au cours d'un arbitrage selon l'article 30 de la directive 2001/83/CE.

Membres du jury :

Président : Madame Anne-Catherine PERROY, Professeur des Universités
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Université de Lille 2

Assesseur(s) : Monsieur Eric SERGHERAERT, Professeur des Universités
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Université de Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Alban DHANANI, Directeur Adjoint – Direction
INFHEP Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
(ANSM)