

ANNEXE I

LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES DES MEDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE ET LES DEMANDEURS DANS LES ETATS MEMBRES

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Demandeur	(Nom de fantaisie) Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Italie		Warner Chilcott UK Limited, Old Belfast Road, Millbrook, Larne, County Antrim, BT40 2SH Le Royaume-Uni	Actocalcio D3	35 mg + 1000 mg/880 IU	comprimés pelliculés + granulés effervescents	voie orale
Espagne	PROCTER AND GAMBLE PHARMACEUTICALS IBERIA, S.L. WTC Almeda Park, Ed. 1, 2 ^a pl. Plaça de la Pau s/n 08940 Cornellà de Llobregat (Barcelona) Espagne		Acrelcombi	35 mg + 1000 mg/880 IU	comprimés pelliculés + granulés effervescents	voie orale
Suède	Warner Chilcott UK Limited, Old Belfast Road, Millbrook, Larne, County Antrim, BT40 2SH Le Royaume-Uni		Fortipan Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	comprimés pelliculés + granulés effervescents	voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Fortipan Combi D et noms associés (voir annexe I)

Le risédronate de sodium est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse et dont il a été montré qu'il augmente la masse osseuse et la résistance biomécanique du squelette. Le traitement par des agents anti-résorption comme les bisphosphonates, associé à une thérapie hormonale de substitution par des oestrogènes, permet de prévenir ou de réduire la perte osseuse liée à l'ostéoporose post-ménopausique. En général, le traitement par des bisphosphonates s'accompagne également d'un apport de calcium, pour soutenir la reminéralisation du squelette, et de colécalciférol (vitamine D₃), qui augmente l'absorption du calcium. Le requérant a présenté une demande de reconnaissance mutuelle de l'autorisation de mise sur le marché accordée par la Suède en 2006 pour Fortipan Combi D, un produit d'association consistant en comprimés enrobés de 35 mg de risédronate de sodium et en granulés effervescents de 1000 mg de carbonate de calcium et 880 UI de colécalciférol. La procédure a débuté en novembre 2009 et les indications faisant l'objet de la demande sont le *«traitement de l'ostéoporose postménopausique, pour réduire le risque de fractures vertébrales»* et le *«traitement de l'ostéoporose postménopausique établie, pour réduire le risque de fractures de la hanche»*. L'administration concomitante de calcium entrave significativement l'absorption du risédronate et doit donc être évitée. L'activité des bisphosphonates se maintient pendant des périodes prolongées et ne nécessite donc pas de prises en continu. Par conséquent, la posologie proposée est de un comprimé de risédronate le jour 1, suivi d'un sachet de calcium/colécalciférol quotidiennement du jour 2 au jour 7, en répétant cette séquence de 7 jours chaque semaine.

Un État membre concerné (EMC) a exprimé des inquiétudes quant à des risques potentiels graves pour la santé publique liés à l'absence de preuve d'efficacité, en particulier en ce qui concerne les revendications d'un bénéfice supérieur par rapport aux produits individuels et une meilleure observance par rapport au traitement standard. La procédure a par conséquent été transmise au CMD(h), puis au CHMP au titre de l'article 29, paragraphe 4, en avril 2010. L'EMC a soulevé des objections, estimant que le rapport bénéfice-risque de Fortipan Combi D est défavorable et a présenté des arguments précis en objection à la demande.

Données présentées par le demandeur

Le CHMP a pris acte des données soumises dans la demande initiale. Le module 2 contenait le résumé général de la qualité, ainsi que des documents présentant les résumés de qualité cliniques et non cliniques. Le module 3 contenait la documentation pertinente pour le comprimé enrobé de risédronate, ainsi que pour les granulés effervescents de calcium-colécalciférol, tant pour la substance médicamenteuse que pour le produit médicamenteux. Le module 4 contenait trois études précliniques portant sur le risédronate. Le CHMP a convenu que la pharmacologie et la toxicologie du calcium et du colécalciférol sont bien établies, que les associations de ces deux produits sont utilisées dans le monde entier en pratique clinique depuis de nombreuses années et que l'expérience chez l'homme remplace les données non cliniques. Vingt-huit références d'articles non cliniques appropriés ont également été présentées. Le module 5 contenait des études pivots cliniques et des rapports d'études portant sur le comprimé de risédronate 35 mg et sur le produit calcium plus colécalciférol, ainsi que l'étude pivot pour l'approbation du nouveau comprimé

hebdomadaire de risédronate 35 mg, dans laquelle les patients recevaient une co-administration de calcium et de vitamine D, ainsi que 46 références d'articles cliniques pertinents. En conclusion, le CHMP a considéré que le demandeur avait présenté toutes les données pertinentes et nécessaires à l'appui d'un dossier complet de demande au titre de l'article 8, paragraphe 3.

Classification comme cas exceptionnel

Le CHMP a estimé que le pack de médicaments associés comprenant du risédronate et du calcium plus colécalciférol constituait un «cas exceptionnel», en raison de la posologie problématique et du risque d'interaction interdisant la prise concomitante conformément à la ligne directrice relative aux produits d'association (CHMP/EWP/240/95).

Bénéfice pour la santé publique et amélioration de l'observance

Conformément à la ligne directrice relative aux produits d'association (CHMP/EWP/240/95), «les packs de produits d'association ne doivent être acceptables que dans des cas exceptionnels, lorsque la posologie du traitement et/ou l'observance apportent des bénéfices clairs en terme de santé publique, compte tenu des justifications requises exposées au paragraphe 5 de la présente ligne directrice». Le CHMP était d'avis que le pack de produits d'association simplifiera le dosage correct des produits, par comparaison avec les produits individuels, réduisant ainsi le risque d'interactions. Le CHMP a estimé que cela représentait un bénéfice clair en termes de santé publique. De ce fait, le CHMP n'a pas estimé que la démonstration de l'amélioration de l'observance constituait une exigence absolue pour l'approbation de ce produit d'association.

En conclusion, le CHMP a considéré que toutes les objections soulevées par le membre concerné en cause avaient être traitées de façon satisfaisante et qu'elles ne doivent pas empêcher l'autorisation du produit. Le CHMP était d'avis que la demande peut être approuvée.

Motifs de l'avis positif

Considérant que

- les données présentées dans le fichier produit de demande initiale d'autorisation de mise sur le marché ont été considérées comme étayant suffisamment la demande d'autorisation de mise sur le marché;
- le CHMP était convaincu que ce produit apportait des bénéfices clairs pour la santé publique et une amélioration de l'observance,

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure, comme mentionné dans l'annexe III pour Fortipan Combi D et les noms associés (voir annexe I).

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Les versions valides du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice sont celles approuvées lors de la procédure de coordination de groupe.