Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM Séance du jeudi 13 octobre 2011

Au cours de la séance du 13 octobre 2011, la Commission d'AMM a notamment :

- réévalué le bénéfice/risque des spécialités à base de Chlorure de potassium (KCl) par voie intraveineuse
- réévalué le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de métoclopramide (Primpéran ®
et génériques) indiquées chez l'enfant et l'adolescent

- discuté de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la quinine dans l'indication des crampes musculaires
- eu retour d'information d'un dossier examiné par le CHMP, comité scientifique de l'EMA (Agence européenne des médicaments
- étudié des demandes d'AMM et de modification d'AMM pour des médicaments princeps et génériques

Réévaluation du bénéfice/risque des spécialités à base de Chlorure de potassium (KCl) par voie intraveineuse

En février 2011, l'Afssaps a été informée d'un cas grave d'erreur médicamenteuse survenu dans un établissement de santé et ayant conduit au décès d'une patiente après l'administration d'une ampoule de chlorure de potassium 10% (1g) par voie intraveineuse directe, par injection

trop rapide (en 5 minutes) et sans dilution.

Compte tenu de la gravité de ce cas, la commission d'AMM a suivi les recommandations du groupe de travail cardiologie-thrombose concernant les mesures à prendre afin de minimiser le risque que ce typed'erreur ne se reproduise :

- la réévaluation du bénéfice et des risques de l'administration par voie intraveineuse, même très lente, de KCl injectable diluée, sans l'utilisation d'une perfusion
- la mise à jour de l'information scientifique des AMM des spécialités concernées, notamment le mode d'administration et les précautions à prendre, ainsi que la modification des annexes (résumé des caractéristiques du produit, notice et étiquetage)
- une réflexion sur la pertinence de la mise à disposition de poches de KCl pré – diluées
- la réévaluation de l'étiquetage des ampoules de KCl

En conséquence, dans l'immédiat, **les annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) des spécialités concernées, à base de KCl administrées par voie intraveineuse seront modifiées.**

Réévaluation du bénéfice-risque des spécialités à base de métoclopramide (Primpéran® et génériques) indiquées chez l'enfant et l'adolescent

Le métoclopramide (Primpéran® et génériques) est un neuroleptique antagoniste de la dopamine qui prévient les vomissements. Les médicaments à base de métoclopramide disposent d'AMM nationales dont la première a été octroyée dans les années 60.

Il est disponible sous différentes formes pharmaceutiques (comprimé, solution buvable, suppositoire, solution injectable). Le métoclopramide est indiqué chez l'enfant et chez l'adulte dans les nausées et vomissements induits ou non par les chimiothérapies. Les indications et les posologies autorisées sont spécifiques selon la forme pharmaceutique, la population (adulte ou enfant) ou l'utilisation en oncologie ou hors oncologie.

Le métoclopramide peut être à l'origine d'effets indésirables neurologiques, notamment des troubles extrapyramidaux (tremblements, mouvements anormaux de la tête et du cou, etc.). Ces effets sont connus et mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice du médicament. En France, des enquêtes de pharmacovigilance ont montré la prépondérance des effets extrapyramidaux chez les enfants et un mésusage en pédiatrie

pouvant conduire à un surdosage apparaissant comme un facteur de risque important dans la survenue d'effets indésirables neurologiques. Afin de limiter le risque de survenue de ces effets neurologiques dans cette population plusieurs mesures ont été mises en œuvre sur le plan national. En novembre 2010, ces préoccupations nationales ont été renforcées par les conclusions de la procédure européenne d'évaluation des données pédiatriques recommandant : la suppression des indications dans les nausée s et vomissements non induits ou induits par les chimiothérapies en pédiatrie, quelque soit la forme, la non recommandation de l'utilisation du métoclopramide dans la population pédiatrique et la contre-indication chez le nouveau-né.

Ces conclusions ont conduit l'Afssaps à engager une réévaluation du rapport bénéfique/risque des spécialités à base de métoclopramide dans son utilisation chez l'enfant et l'adolescent. Les données disponibles montrent que le métoclopramide présente un profil de risque défavorable avec un risque augmenté de survenue d'effets neurologiques /extrapyramidaux dans la population pédiatrique, ce risque augmentant pour des doses élevées ou répétées. La démonstration clinique de l'efficacité du métoclopramide reste par ailleurs insuffisante.

L'existence d'alternatives thérapeutiques et le niveau de risque connu n'étant plus compatibles avec une utilisation dans la population pédiatrique au regard d'une efficacité peu établie, la Commission d'AMM a considéré que le rapport bénéfice/risque du métoclopramide n'était plus favorable dans cette population. Par conséquent, **la Commission d'AMM recommande d'étendre la contre-indication aux enfants en dessous de 18 ans pour toutes les spécialités à base de métoclopramide actuellement indiquées dans la population pédiatrique et de retirer du marché les spécialités uniquement à usage pédiatrique à savoir les spécialités Primpéran Nourrissons et Enfants 2,6mg/ml solution buvable et Primpéran Enfants 2,6mg/ml solution buvable**
.

Par ailleurs, la Commission d'AMM propose d'élargir la réévaluation de la balance bénéfice/risque chez l'adulte particulièrement chez le sujet âgé en raison notamment du risque d'effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires potentiellement graves.

Les professionnels de santé seront tenus informés de cette restriction d'utilisation dans la population pédiatrique et du projet de réévaluation du rapport bénéfice/risque chez l'adulte.

Suites de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la quinine dans l'indication des crampes musculaires

Des médicaments contenant de la quinine sont actuellement indiqués dans le traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles. Cette indication correspond aux crampes musculaires sans cause définie, survenant principalement la nuit et plus particulièrement chez le sujet âgé.

Hexaquine® (quinine associée à la vitamine B1), Quinine Vitamine C Grand® (quinine associée à la vitamine C) et Okimus ® (quinine associée à l'aubépine) disposent d'AMM nationales. La quinine, sous toutes ses formes, est soumise à prescription médicale obligatoire et est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses.

L'observation d'un risque d'effets indésirables graves allergiques et hépatiques a conduit l'Afssaps à réévaluer le rapport bénéfice/risque de toutes ces spécialités dans l'indication du traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles.

Les données d'efficacité et de sécurité issues des laboratoires titulaires, ainsi que les données de pharmacovigilance, ont fait l'objet d'un examen en Commission d'AMM du 23 juin 2011 . Avant de rendre un avis, la Commission d'AMM souhaitait avoir connaissance de données complémentaires plus précises concernant l'utilisation de ce produit en France. La Commission d'AMM du 21 juillet 2011 a considéré que **l'ensemble des données cliniques est en faveur de l'efficacité de la quinine dans la diminution du nombre de crampes** , même si cet effet n'est pas précisément quantifiable.

Suite à sa recommandation de maintien sur le marché des spécialités contenant de la quinine indiquées dans le traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles, la Commission d'AMM a néanmoins demandé des modifications de l'information médicale et de la notice de l'AMM de l'ensemble des spécialités concernées. **La Commission d'AMM a recommandé que les spécialités sus mentionnées soient désormais restreintes au traitement d'appoint de la crampe idiopathique nocturne de l'adulte après échec des mesures non pharmacologiques.**

Une communication auprès des professionnels de la santé sera entreprise afin de les informer des nouvelles modalités d'utilisation de ces produits et d'attirer leur attention sur les risques.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque du Revlimid®

Revlimid® (lenalidomide) est un médicament commercialisé par les laboratoires Celgene.

Il dispose d'une AMM centralisée depuis juin 2007 pour le traitement de patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu une première ligne de traitement. Cette indication a été obtenue sur la base de deux essais contrôlés qui avaient montré une prolongation de la survie globale.

Des essais menés dans une autre indication (myélome diagnostiqué récemment) ont montré un surcroît de cancers secondaires, presque quatre fois plus fréquents sous Revlimid® .

A la demande de la France, pays rapporteur, le CHMP a réexaminé les données disponibles de sécurité et d'efficacité disponibles, dont celles issues des essais cliniques à l'origine de l'alerte, afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque de Revlimid® dans l'indication enregistrée à ce jour.

Le CHMP a conclu, lors de sa séance du 23 septembre 2011, à un rapport bénéfice/risque toujours favorable mais recommande des mises en gardes aux prescripteurs et la modification du résumé des caractéristiques du produit.

La commission d'AMM est favorable à ces modifications et recommande donc que toute prescription individuelle tienne compte de la nouvelle information sur le risque accru de cancers secondaires.

Les professionnels de santé vont être informés de cette mise en garde contre le risque particulier que représenteraient des prescriptions hors-AMM dans un contexte de rapport bénéfice/risque non établi et à la lumière de ce risque nouvellement détecté.

Demande d'autorisation de mise sur le marché ou de modification d'autorisation de mise sur le marché

La commission d'AMM a de plus examiné :

- des dossiers en procédure nationale : 63 demandes d'AMM dont 54 demandes d'AMM génériques et 31 modifications d'AMM (données cliniques)
- des dossiers en procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle : 38 demandes d'AMM dont 37 pour des médicaments génériques, 23 modifications d'AMM (données cliniques)
- une demande de réévaluation du rapport bénéfice/risque, les dossiers des groupes de travail pharmaceutiques, du groupe de travail sur les médicaments utilisés en homéopathie, du groupe de travail sur les "médicaments à base de plantes."

L'Afssaps met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : Afssaps-info.

Ce service leur permettra de recevoir immédiatement par e-mail les dernières informations de sécurité sanitaire.