Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM - Séance du jeudi 5 janvier 2012

Au cours de la séance du 5 janvier 2012, la Commission d'AMM a notamment :

- eu retour d'information sur des dossiers examinés par le CHMP, comité scientifique de l'EMA (Agence européenne des médicaments) qui vont prochainement impacter la pratique en France - - discuté des conditions de prescription et de délivrance de certains médicaments.

La Commission a été informée des suites données à l'avis émis lors de la séance du 15 décembre 2011 concernant les produits ayant des dérivés de l'ergot de seigle comme substance active et dont le rapport bénéfice-risque a été considéré comme défavorable dans les indications neurologiques, cardiovasculaires et ophtalmologiques. Cet avis concerne 5 substances actives ou associations de substances actives correspondant à 32 spécialités (cf liste en annexe (12/01/2012) (18 ko)).
Ces produits étant présents dans plusieurs pays européens, l'Afssaps a décidé, conformément à la réglementation, de lancer une procédure d'arbitrage auprès de l'EMA sur l'utilisation de ces produits.

Propositions émises par le CHMP lors de sa réunion du 12 au 15 décembre 2011

Au cours de la séance du 12 au 15 décembre 2011, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments a rendu des avis et discuté de points concernant des médicaments commercialisés ou en cours d'évaluation au niveau de l'Union européenne (UE).

Avis favorables pour les autorisations de mise sur le marché de nouveaux médicaments

Zelboraf® (vemurafenib), laboratoire Roche, est un nouveau médicament indiqué dans le traitement des patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résécable, porteurs dans leurs tumeurs de la mutation BRAF V600. La présence d'une mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé avant le début du traitement.

En Europe, 60 000 nouveau cas de mélanome sont diagnostiqués chaque année. Il s'agit du 6e cancer le plus courant chez les hommes et le 7e chez les femmes. En Europe, environ 8300 hommes et 7600 femmes décèdent de ce cancer chaque année, ce cancer étant encore souvent diagnostiqué tardivement ; chez les patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résécable, le taux de survie à 5 ans est inférieur à 15%.

Zelboraf® (vemurafenib) est un nouvel inhibiteur de protéine kinase.
Lors des essais cliniques, le vemurafenib a été comparé, chez des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E et non préalablement traités, au traitement de référence, la dacarbazine.
Le vemurafenib a induit une amélioration de 4 mois de la survie sans progression (5,3 mois pour le vemurafenib comparé à 1,6 mois pour la dacarbazine) et de 3 mois environ de la survie globale (13,2 mois comparés à 9,9 mois respectivement). .
Le vemurafenib a également montré son efficacité dans une étude menée sur un seul groupe de patients présentant un mélanome au stade IV porteur d'une mutation BRAF V600 après échec d'au moins un traitement systémique préalable.
Le CHMP a également évalué les effets indésirables du vemurafenib ; il a considéré que bien qu'un risque de survenue d'une tumeur secondaire existe, le plus fréquemment à type de carcinome épidermoïde de la peau, l'importance de ce risque lors d'un traitement par vemurafenib pouvait être considéré comme faible. En effet, compte tenu des mesures mises en place pour minimiser ces risques et de l'information adéquate sur les risques, le CHMP a considéré que les carcinomes épidermoïdes pouvaient être gérés en pratique hospitalière, avec une surveillance étroite au cours du traitement (ces tumeurs pouvant le plus souvent être prises en charge par éxérèse), et que les bénéfices du vemurafenib en terme d'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale l'emportaient sur les risques.

Le vemurafenib est disponible en France en ATU de cohorte depuis le mois d'avril 2011 . Plus de 500 patients ont été traités dans ce cadre.

Esmya® (ulipristal acétate), laboratoire PregLem sous licence de HRA Pharma
Esmya® est un nouveau médicament indiqué dans le traitement préopératoire des symptômes

modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement est limitée à trois mois. Le principe actif est un modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone qui agit en inhibant la stimulation de la croissance par la progestérone. Les effets sont la diminution du saignement dû au fibrome, de l'anémie et de la taille du fibrome. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'aménorrhée, l'épaississement de l'endomètre et des bouffées de chaleur. Compte tenu des données disponibles relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité, le CHMP a donné un avis favorable à une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.
L'ulipristal est déjà commercialisé en France par le laboratoire HRA-Pharma comme contraceptif d'urgence sous le nom d'Ellaone®.

Vepacel® (virion entier, cultivé sur cellule Vero, inactivé), laboratoire Baxter
Vepacel® est un nouveau vaccin contre la grippe A de sous-type H5/N1. Il est indiqué dans les situations pré-pandémiques ou pandémiques. Les données montrent une réponse immunitaire appropriée chez des individus sains âgés de plus de 18 ans ainsi que chez des patients immunodéprimés ou atteints de maladie chronique suite à l'injection de deux doses de ce vaccin. Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions au point d'injection, des céphalées et de la fatigue. Compte tenu des données disponibles relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité, le CHMP a donné un avis favorable à une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

Avis favorables pour des extensions d'indications de médicaments

Galvus® (vildagliptine), laboratoire Novartis
Galvus® (vildagliptine) est un hypoglycémiant oral, sous la forme de comprimé, indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant ou à une glitazone. Il est désormais également indiqué en monothérapie chez les patients non contrôlés par un régime et l'exercice physique seuls, chez lesquels la metformine n'est pas appropriée à cause de contre-indications ou d'intolérance.

Procoralan® (ivabradine), laboratoire Servier
Procoralan® (ivabradine) est utilisé dans le traitement des symptômes de l'angor stable chronique (douleurs à la poitrine, à la mâchoire et au dos, provoquées par un effort physique et dues à des troubles de la circulation sanguine vers le cœur). Il est indiqué chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints d'une affection de l'artère coronaire (obstruction des vaisseaux sanguins alimentant le muscle cardiaque), qui présentent par ailleurs un rythme sinusal normal (battements cardiaques). Il est désormais également indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe II à V de la NYHA avec dysfonctionnement systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm.

Par ailleurs, une nouvelle contre-indication a été ajoutée : l'insuffisance cardiaque instable ou aiguë dépendant d'un stimulateur cardiaque pacemaker (fréquence cardiaque conditionnée exclusivement par le stimulateur cardiaque). A l'inverse, une contre-indication a été supprimée : insuffisance cardiaque des classes NYHA III-IV.

Avis défavorable pour l'extension d'indication de Norditropine® (somatropine)

Norditropine® (somatropine) est une copie de l'hormone de croissance humaine produite par la technique de l'ADN recombinant. Le CHMP a émis un avis défavorable pour l'indication chez les enfants atteints du syndrome de Prader-Willi. Le Comité a considéré que les données étaient insuffisantes. Notamment, l'étude observationnelle présentée pour appuyer la demande d'extension d'indication n'avait pas rempli les exigences méthodologiques.

Point sur les calendriers des arbitrages européens impliquant la France (cf diapositives) (12/01/2012) (84 ko).

Discussion sur les conditions de prescription et de délivrance de médicaments

Caprelsa® (vandetanib), laboratoire AstraZeneca AB

Caprelsa® est un nouveau médicament anticancéreux indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique. En l'absence d'alternative thérapeutique et compte tenu des données disponibles, le CHMP a donné un avis favorable à une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour ce médicament.

Chez les patients pour lesquels le statut « RET » de la mutation (mutation réarrangée au cours d'une transfection) n'est pas connu ou négatif les essais cliniques n'ont pas apporté des données d'efficacité complètes. Le laboratoire devra donc mener une étude portant sur environ 60% des patients amenés à recevoir le vandetanib au sein de l'UE. Cette étude comparera les effets du vandetanib selon que le statut « RET » est négatif ou positif et mesurera plus précisément le bénéfice obtenu en l'absence de mutation. Un plan de gestion des risques accompagne la mise sur le marché de ce médicament.

Le CHMP recommande que le traitement soit instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde, dans l'utilisation des médicaments anticancéreux et dans l'évaluation des électrocardiogrammes. **Dans ce contexte, la Commission d'AMM a proposé que la dispensation de ce médicament soit soumise en France à une prescription hospitalière, émanant d'un spécialiste en oncologie ou d'un médecin compétent en cancérologie ; la Commission recommande aussi une surveillance particulière pendant le traitement.**

En France le médicament est disponible depuis juillet 2010 dans le cadre d'ATU nominatives assorties d'un suivi des patients selon un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (16/11/2011) (350 ko). Plus d'une soixantaine de patients ont ainsi été traités.

Buccolam® (midazolam), laboratoire ViroPharma SPRL

Buccolam® (midazolam) est un médicament anticonvulsivant de la classe des benzodiazépines nouvellement indiqué dans le traitement des convulsions aiguës et prolongées des enfants épileptiques âgés de 3 mois à 18 ans. Conformément à l'avis favorable du CHMP de juin 2011, une AMM européenne a été octroyée le 5 septembre 2011 pour ce 1er médicament spécifique à l'usage pédiatrique (nouvelle forme pharmaceutique avec une voie d'administration différente et une nouvelle indication uniquement destinée à l'usage pédiatrique).

Cette procédure qui entre dans le cadre de la législation pédiatrique, permet de fait, l'octroi d'une AMM pour des médicaments déjà autorisés, alors qu'ils ne sont plus protégés par un brevet. Une nouvelle protection brevetaire de 10 ans est alors introduite afin d'inciter le développement de médicaments utiles chez l'enfant. La France a été étroitement impliquée dans l'évaluation européenne de ce dossier.

Pour déterminer les conditions de prescription et de délivrance adaptées à la mise sur le marché français de ce médicament, **la Commission nationale des Stupéfiants et des psychotropes et la Commission d'AMM ont été saisies. Ces deux commissions ont recommandé de réserver la prescription initiale de Buccolam® aux neurologues et aux pédiatres, avec un renouvellement possible par tout médecin dans un délai d'un an**. Par ailleurs, la possibilité d'usage en situation d'urgence par tout médecin devrait être autorisée.

Enfin, compte tenu des risques potentiels de mésusage, d'usage hors AMM ou de détournement d'usage, **ces deux commissions ont recommandé la prescription de ce médicament sur ordonnances sécurisées**. Elles ont également souligné la nécessité de **mettre en place, si possible, au niveau national des mesures additionnelles de gestion et de minimisation du risque, telles que le développement d'une formulation incluant un colorant, le développement d'un conditionnement sécurisé, l'enregistrement d'un conditionnement ne contenant qu'une seule dose, la diffusion de documents de minimisation du risque à destination des professionnels de santé et de l'entourage du patient et enfin la mise en place d'enquêtes sur l'utilisation du médicament en pratique**.

Téatrois® (tiratricol) ,laboratoire Theranol Deglaude

Teatrois® est l'unique spécialité commercialisée en France à base de tiratricol. Le tiratricol, métabolite mineur physiologique de la triiodothyronine, est un analogue de la triiodothyronine avec les propriétés pharmacodynamiques des hormones thyroïdiennes. Cette spécialité bénéficie d'une AMM nationale octroyée en 1974 et validée en 1997 pour un usage dans les situations nécessitant le freinage de la sécrétion de TSH, en particulier les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes et les cancers thyroïdiens différenciés.

A l'occasion de l'examen d'une demande du laboratoire d'actualisation de certaines rubriques de l'AMM, il a été mis en évidence que l'usage du tiratricol était validé dans des indications très spécifiques, différentes de celles des autres hormones thyroïdiennes et ne concernant qu'un petit nombre de patients. Dans ce contexte, la nécessité de recours à une prise en charge spécialisée des patients concernés a été soulignée et **la Commission a proposé en conséquence de restreindre la prescription de Teatrois® aux médecins concernés,**

c’est-à-dire les endocrinologues, les oncologues et les médecins compétents en cancérologie .

Demandes d’autorisation de mise sur le marché ou de modifications d’autorisation de mise sur le marché

La commission d’AMM a de plus examiné :

- des dossiers en procédure nationale : 22 demandes d’AMM génériques et 57 modifications d’AMM, l’identification du caractère générique d’un médicament, les modifications des annexes de l’AMM des spécialités à base de corticoïdes par voie nasale et par voie inhalée en application de l’avis du groupe de travail européen de pharmacovigilance de novembre 2010.
- des dossiers en procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle : 61 demandes d’AMM dont 34 pour des médicaments génériques, 72 modifications d’AMM et 9 renouvellements d’AMM,
- les dossiers des groupes de travail sur les médicaments homéopathique, sécurité virale, pharmaceutique, médicaments biologiques et issus des biotechnologies et la mise au format de 21 AMM.

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