22/03/2012 - Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM - Séance du jeudi 8 mars 2012

Au cours de la séance du 8 mars 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 de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la pristinamycine
- rendu un avis sur l'ATU de cohorte Ismeline®
- étudié une présentation sur les génériques d'antibiotiques par voie injectable
- discuté des conditions de prescription et de délivrance
- étudié le bilan du suivi renforcé de la méthadone
- étudié des demandes d'AMM et de modification d'AMM pour des médicaments princeps et génériques.

Propositions émises par le CHMP lors de sa réunion de février 2011

Au cours de la séance du 13 au 16 février 2012, 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).

Réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'orlistat (Xenical® 120 mg et Alli® 60 mg)

Le rapport bénéfice/risque de l'orlistat, utilisé dans l'aide à la perte de poids chez les adultes obèses ou en surpoids (avec un IMC > 28) a été réévalué par le CHMP en raison de la survenue d'atteintes hépatiques graves. L'examen des données disponibles n'a pas permis d'établir que l'orlistat augmentait le risque d'atteintes hépatique ni de préciser le mécanisme d'action permettant d'expliquer cette hépatotoxicité. Ces cas demeurent très rares (une trentaine) au regard de l'exposition au produit, estimée à 53 millions de personnes dans le monde.
Le CHMP a donc jugé que le rapport bénéfice/risque de l'orlistat était toujours favorable.

Rasilex® (aliskiren) : nouvelles contre indications à la suite de l'arrêt de l'essai ALTITUDE

Rasilez® (aliskiren) est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) essentielle. En décembre 2011 la survenue d'événements cardio-vasculaires graves et d'altérations de la fonction rénale chez des patients diabétiques de type 2 a conduit à l'arrêt de l'essai clinique ALTITUDE et à l'envoi de recommandations aux prescripteurs. Le CHMP a revu les données disponibles pour ce médicament et recommande désormais la contre-indication de l'aliskiren chez les patients diabétiques de type 2 ou chez les patients insuffisants rénaux traités par deux autres classes d'anti-hypertenseurs : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARAII).

Par ailleurs la prudence est recommandée en cas d'association avec un IEC ou un ARAII chez tous les patients.

Les patients sous aliskiren ne doivent pas arrêter d'eux-même leur traitement mais prendre rendez-vous avec leur médecin pour réévaluer leur traitement.

Médicaments contre la tuberculose : révision des doses utilisées chez les enfants

En accord avec l'OMS et afin d'optimiser la prise en charge des enfants de plus de 3 mois atteints de tuberculose, les doses recommandées pour les antituberculeux ont été revues : éthambutol [20 (15-25) mg/kg], isoniazide [10 (10-15) mg/kg], pyrazinamide [35 (30-40) mg/kg], rifampicine [15 (10-20) mg/kg].

Par ailleurs, afin de faciliter l'observance, les industriels sont encouragés à développer des associations fixes adaptées à la pédiatrie, inexistantes à ce jour.

Levée de la suspension d'autorisation de Trasylol® (aprotinine) et restriction d'indication

Trasylol® (aprotinine) est un médicament destiné à traiter les syndromes hémorragiques et à prévenir les risques hémorragiques en chirurgie cardiaque, chez les patients à très haut risque de saignements. Il avait été suspendu en 2008 à la suite des premiers résultats de l'étude BART ayant montré une mortalité plus importante chez les patients traités par aprotinine. L'étude BART était destinée à comparer l'efficacité et la sécurité de l'aprotinine, de l'acide aminocaproïque et de l'acide tranéxamique chez 2331 patients devant subir une chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique et nécessitant une circulation extracorporelle.

Le CHMP a revu l'ensemble des données disponibles à ce jour et a constaté que les résultats de l'étude BART n'ont pas été retrouvés dans d'autres études. De plus ces données ont montré que le rapport bénéfice/risque de l'aprotinine était favorable dans une indication restreinte : en cas de pontage coronaire isolé chez un patient à très haut risque de saignement.

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

Le laboratoire GSK a obtenu un avis favorable pour le **vaccin Nimerix® contre la méningite** , chez les adultes et les enfants à partir de 12 mois. Il s'agit d'un vaccin conjugué tétravalent contre les sérogroupes A, C, Y et W135 de méningocoque comme le Menvéo®, déjà commercialisé par Novartis.

Le CHMP a recommandé l'octroi d'une AMM conditionnelle pour **Pixuvri® (pixantrone) dans le traitement du lymphome non hodgkinien**
après échec des autres traitements. Des données complémentaires sont demandées à la firme, CTI Life Sciences Ltd, chez les patients déjà traités par le rituximab. L'AMM sera révisée annuellement.
Le laboratoire ProStrakan a obtenu un avis favorable pour **Sancuso® (granisetron)** présenté sous forme de patch transcutané. Le granisetron était déjà disponible sous forme de comprimés et de solution injectable mais la forme patch permet son utilisation dans la **prévention des vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses**
chez les patients ayant des difficultés à avaler.

Piramax® est un nouveau **traitement du paludisme** destiné au pays du sud est asiatique. C'est une association fixe à base de pyronaridine et artesunate, un dérivé de l'artemisinine. La France a été le pays rapporteur de ce dossier bien que le médicament n'est pas destiné au marché européen. Cette procédure menée en coopération avec l'OMS permet de faciliter l'accès au traitement dans les pays émergents.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de pristinamycine

La pristinamycine est un antibiotique de la famille des streptogramines notamment actif sur Staphylococcus aureus et Streptoccus pneumoniae. La première AMM a été octroyée il y a environ 30 ans en France.
Trois spécialités à base de pristinamycine sont aujourd'hui disponibles en France : Pyostacine® 250 mg et 500 mg, comprimé et Pristam® 500 mg, comprimé (Sanofi Aventis).

Chez l'adulte et l'enfant les spécialités à base de pristinamycine ont un certain nombre d'indications : ORL et respiratoires basses, stomotalologiques, génitales, cutanées, ostéo-articulaire, prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

Les résultats d'une étude, demandée par l'Afssaps, dans l'angine chez l'adulte et l'enfant ont été largement en défaveur de la pristinamycine par rapport à l'amoxicilline (comparateur). Il s'agit donc d'un signal au plan de l'efficacité et non de la sécurité d'emploi de cet antibiotique. En conséquence de cette moindre efficacité, l'Afssaps a réévalué le rapport bénéfice/risque de cet antibiotique dan l'ensemble de ses indications.

A l'issue de cette ré-évaluation, la Commission d'AMM a émis un avis favorable au maintien de l'AMM avec nécessité d'une révision de son libellé. Plusieurs indications doivent en effet être

retirées de l'AMM, dans la mesure où elles reposent sur un niveau de démonstration très ancien. Il s'agit des infections odonto-stomatologiques, génitales, ostéo-articulaires et prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

Certaines indications peuvent être maintenues car leur niveau de démonstration clinique a été récemment actualisé. C'est le cas du traitement des sinusites aiguës, des exacerbations de bronchite chronique, des pneumonies de gravité légère à modérée et des infections de la peau et des tissus mous.

Cependant, la Commission a jugé nécessaire que le laboratoire mène des études complémentaires visant à renforcer le niveau de démonstration clinique.

Présentation d'une d'information résumant les actions entreprises par l'Afssaps sur les génériques d'antibiotiques par voie injectable

Comme annoncé en octobre 2011, l'Afssaps a engagé une réflexion générale sur les génériques d'antibiotiques par voie injectable .

Une présentation résumant les actions entreprises par l'Afssaps sur les génériques d'antibiotiques par voie injectable a été faite aux membres de la Commission. **Ces actions sont consultables**
et seront actualisées en tenant compte de tout nouvel élément pertinent.

Discussion sur les conditions de prescription et de délivrance

Zelboraf® (vemurafenib) du 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. Le CHMP a rendu un avis favorable à une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament lors de sa réunion de décembre 2011. L'information avait été relayée à la commission d'AMM lors de sa séance du 5 janvier 2012 .
Le CHMP recommande que le traitement par le vemurafenib soit initié et supervisé par un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.
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 ; une surveillance particulière pendant le traitement est en outre requise.

L'Afssaps rappelle que le vemurafenib est disponible en France dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis le mois d'avril 2011. A ce jour plus de 500 patients ont été traités dans ce cadre.

Esmya® (ulipristal acétate), du laboratoire PregLem France SAS 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. Le CHMP a rendu un avis favorable à une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament lors de sa réunion de décembre 2011. L'information avait été relayée à la commission d'AMM lors de sa séance du 5 janvier 2012 .
Compte tenu de l'indication restreinte, de la population cible et de la durée de traitement à ce jour validée, la Commission d'AMM préconise à ce stade de réserver la prescription d'Esmya® aux spécialistes en gynécologie médicale ou en gynécologie-obstétrique.
Pour mémoire, l'ulipristal est déjà commercialisé en France par le laboratoire HRA-Pharma comme contraceptif d'urgence, sur prescription médicale, sous le nom d'Ellaone®.

Signifor® (pasiréotide), du laboratoire Novartis est un nouveau médicament indiqué dans le traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas retenue ou en cas d'échec de la chirurgie. Le principe actif est un nouvel analogue de la somatostatine injectable, de forme hexapeptide cyclique.
Le pasiréotide a été désigné orphelin dans cette indication ; en effet, chez les patients pour lesquels la chirurgie ne peut pas être envisagée, ou a échoué, les autres traitements utilisés n'ont pas été validés (utilisation hors AMM).
Ce traitement n'étant pas efficace chez tous les patients, une réévaluation du traitement doit être envisagée après 2 mois ; il importe en effet d'interrompre rapidement le traitement en cas d'inefficacité. Le profil de risque est différent des autres analogues de la somatostatine ; il est notamment marqué par l'allongement de l'intervalle QT (dont le mécanisme reste à préciser par des essais complémentaires), les effets sur la glycémie et sur la fonction hépatique, qu'il convient de contrôler avant d'initier le traitement puis à intervalles réguliers
Compte tenu de ce qui précède et étant donné la prise en charge spécialisée des patients concernés, la Commission d'AMM recommande que la prescription de Signifor® soit réservée à ce stade aux spécialistes en endocrinologie ou en médecine interne ; une surveillance particulière pendant le traitement est en outre nécessaire.
Dificlir® (fidaxomicine), du laboratoire Astellas Pharma est un nouvel antibiotique indiqué chez l'adulte, dans le traitement des infections à Clostridium difficile, appelées également diarrhées associées à C. difficile.

La fidaxomicine appartient à la classe des antibactériens macrocycliques ; elle est bactéricide et inhibe la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase bactérienne.
Les traitements actuels des infections à C. difficile font appel en 1ère intention au métronidazole per os en cas de sévérité légère à modérée. En cas de forme sévère, de

contre-indication au métronidazole, d'échec au métronidazole ou de récidive, un traitement par vancomycine per os est pratiqué; à noter qu'en cas d'iléus ou de mégacôlon, la prise en charge s'appuie sur un traitement par vancomycine per os et métronidazole IV.

Dans le cadre des essais conduits à ce jour et versés au dossier d'AMM, la fidaxomicine a été comparée à la vancomycine orale dans des infections de formes légères à modérément sévères, et une non infériorité en termes de guérison clinique a été démontrée ; de plus, un taux de récurrences plus bas avec la fidaxomixine qu'avec le comparateur a été constaté; cependant, les données sont limitées ou absentes dans certaines situations (en cas de maladies inflammatoires de l'intestin, colites fulminantes, récidives d'épisodes) ou pour certaines catégories de patients (l'enfant, l'insuffisant rénal sévère, l'insuffisant hépatique modéré à sévère).

S'agissant d'un nouvel antibiotique, et dans l'attente non seulement de données complémentaires sur son utilisation dans certaines populations de patients et dans certaines situations, mais également d'un recul global plus important sur son profil bénéfice/risque, la Commission d'AMM estime nécessaire de restreindre dans un premier temps sa prescription afin de favoriser son bon usage dans le cadre limité actuel de l'AMM. Ainsi, elle propose à ce stade que Dificlir® soit soumis à prescription hospitalière, à l'instar de la vancomycine, à laquelle ce médicament a été comparé dans le cadre des essais cliniques.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque d'Ismeline® (guanéthidine)

La Commission d'AMM a émis un avis défavorable à l'utilisation en ATU nominative de la guanéthidine (Ismeline® 10 mg/ml, solution injectable) en blocs intraveineux dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie).

Bilan du suivi renforcé de la méthadone (gélule et sirop)

La méthadone AP-HP (sirop et gélule) commercialisée par les laboratoires Bouchara-Recordati est indiquée dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés (héroïne). La forme gélule est réservée aux patients traités par la forme sirop depuis au moins 1 an et stabilisés, notamment au plan médical et à celui des conduites addictives.

La toxicité et le risque de détournement et de mésusage de la méthadone ont conduit l'Afssaps à mettre en place, dès la commercialisation des gélules, un suivi renforcé assuré par les réseaux d'addictovigilance, de pharmacovigilance et de toxicovigilance pour les 2 formes : sirop (disponible depuis 1995) et gélule (disponible depuis 2008).

Le bilan de ce suivi est présenté chaque année à la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, à la Commission nationale de pharmacovigilance et à la Commission d'AMM.

Le bilan à 3 ans présenté à la Commission d'AMM n'a pas mis en évidence de signaux particuliers en pharmacovigilance.

En revanche, le risque d'intoxication pédiatrique demeure. Des cas d'intoxication accidentelle chez l'enfant ont ainsi été rapportés par le réseau de toxicovigilance. Dans la majorité des cas ils sont liés au retrait des gélules de leur emballage sécurisé par les patients ou à l'ouverture, à l'avance, des flacons de sirop munis d'un bouchon sécurisé. De même, la part de la

méthadone dans les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives reste importante. Enfin, son utilisation par des sujets naïfs (sujets consommant pour la première fois de la méthadone) tend à augmenter.
Les nouvelles mesures d'information qui ont été prises fin 2011 pour renforcer la communication auprès des parents traités par méthadone afin de minimiser le risque de prise accidentelle par les enfants ont également été présentées :

- fiche d'information patients pour la forme gélule (05/03/2012) (450 ko)
- fiche d'information patients pour la forme sirop (05/03/2012) (376 ko)

Après avoir pris l'avis des trois commissions, l'Afssaps a décidé de poursuivre la surveillance renforcée de la méthadone en toxicovigilance et en addictovigilance.

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 : 5 demandes d'AMM et 55 modifications d'AMM,
- des dossiers en procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle : 34 demandes d'AMM dont 31 pour des médicaments génériques, 75 modifications d'AMM et 16 renouvellements d'AMM,
- les dossiers des groupes de travail interactions médicamenteuses, médicaments de diagnostics et radiopharmaceutiques, pharmaceutiques, médicaments biologiques et issus des biotechnologies et les dossiers 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 s

Contacts : presse@afssaps.sante.fr
Axelle de Franssu – 01 55 87 30 33 / Manon Chevassut – 01 55 87 30 22

22/03/2012 - **[MED]** - Arrêt d'octroi d'ATU nominatives d'Ismeline® 10 mg/ml (guanéthidine monosulfate), solution injectable utilisée en bloc intra veineux dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) ou algodystrophie - Point d'information

Rappel sur l' Ismeline® (guanéthidine monosulfate)

La guanéthidine est une substance à propriété sympatholytique utilisée depuis 1999 dans le

cadre d'ATU nominatives délivrées à titre exceptionnel par l'Afssaps essentiellement à des spécialistes de la douleur et de l'anesthésie. Ce médicament était utilisé pour le traitement par bloc intraveineux du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) après échec des traitements médicaux et de la physiothérapie.

Le SRDC (algodystrophie) et les traitements

Le syndrome douloureux régional complexe ou algodystrophie est un syndrome douloureux caractérisé par un ensemble de symptômes (inflammation, sensations de brûlures) touchant des articulations et qui survient habituellement après un traumatisme. La physiopathologie de cette affection, qui faisait jusqu'alors intervenir une perturbation du système nerveux sympathique, est actuellement remise en cause ; d'autres mécanismes seraient impliqués. Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable sous traitement médical et physiothérapie. En cas d'échec, les prescripteurs avaient recours à des méthodes plus invasives dont notamment les blocs intraveineux à la guanéthidine.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'Ismeline® 10 mg/ml, solution injectable dans le SRDC

L'Afssaps vient de procéder à une nouvelle analyse des données publiées sur l'utilisation de la guanéthidine par bloc intraveineux dans le traitement du SRDC. Cette analyse ne permet pas de confirmer l'intérêt de l'utilisation de la guanéthidine dans cette indication.

Aussi, en l'absence de démonstration d'efficacité de la guanéthidine dans le SDRC alors qu'il existe un risque d'effets indésirables, l'Afssaps considère que le rapport bénéfice/risque d'Ismeline®10 mg/ml (guanéthidine monosulfate), solution injectable en bloc intraveineux dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie) n'est plus favorable et ne délivre plus d'ATU nominatives de cette spécialité.