

27 mai 2011

## Communiqué de presse

### Points d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM Séance du jeudi 26 mai 2011

Au cours de la séance du 26 mai 2011, 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
- fait le point sur les données disponibles sur la somatropine (hormone de croissance)
- fait le point sur la liste des médicaments qui peuvent être prescrits par les sages-femmes
- fait le point sur la sécurité d'emploi des spécialités Uvestérol D<sup>®</sup> et Uvestérol ADEC<sup>®</sup>
- réévalué le bénéfice/risque de la spécialité Paps<sup>®</sup> dans le cadre de la demande de renouvellement de l'AMM
- réévalué le bénéfice/risque de la spécialité Mépronizine<sup>®</sup>
- réévalué le bénéfice/risque du méprobamate.

### Propositions du CHMP concernant l'enregistrement de nouvelles molécules

Au cours de sa séance du 16 au 19 mai 2011, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu des avis et discuté de points concernant des médicaments commercialisés ou en cours d'évaluation au niveau de l'Union européenne.

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

Benlysta<sup>®</sup> (belimumab), Glaxo Group Ltd, est un anticorps monoclonal anti-BlyS, indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lupus érythémateux systémique très actif avec auto-anticorps positifs, en association aux traitements habituels.

Vibativ<sup>®</sup> (telavancin), nouvel antibiotique administré par voie injectable des laboratoires Astellas Pharma Europe B.V., est indiqué, uniquement en cas d'absence d'alternative, dans le traitement des patients adultes atteints de pneumonie nosocomiale, connu ou suspecté d'être causé par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Xgeva<sup>®</sup> (denosumab), laboratoires Amgen Europe B.V., indiqué dans la prévention des complications osseuses chez les patients adultes atteints de métastases osseuses de tumeurs solides.

Yervoy<sup>®</sup> (ipilimumab), laboratoires Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, indiqué dans le traitement des mélanomes avancés (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçus des traitements antérieurs.

Fampyra<sup>®</sup> (fampridine), laboratoires Biogen Idec Ltd, est indiqué pour améliorer la marche chez les patients adultes souffrant de sclérose en plaques avec un handicap à la marche.

#### Point sur Victrelis<sup>®</sup> (boceprevir)

Victrelis<sup>®</sup> (boceprevir), des laboratoires Merck Sharp & Dohme Ltd est indiqué dans le traitement des infections chroniques du virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1 (majoritaire en Europe) en association avec le peginterferon alpha et la ribavirine, chez les patients adultes qui n'ont pas encore été traités ou qui ont été en échec de traitement. Ce médicament qui a fait l'objet d'une procédure accélérée par le CHMP, a reçu un avis favorable. Victrelis<sup>®</sup> est le premier représentant d'une nouvelle classe pharmacologique des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

Une demande d'AMM pour un deuxième inhibiteur de protéase du VHC, l'Incivo® (telaprevir) des laboratoires Tibotec Janssen-Cilag, est actuellement en cours d'évaluation au niveau européen.

Pour ces deux dossiers évalués en procédure centralisée européenne, la France est Etat rapporteur ou co-rapporteur.

Depuis janvier 2011, l'Afssaps a mis à disposition Victrelis® (boceprevir) et Incivo® (telaprevir) dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour les patients mono-infectés cirrhotiques et prétraités par bithérapie.

Aujourd'hui la commission d'AMM a décidé d'étendre le cadre de l'ATU de cohorte de Victrelis® (boceprevir) aux patients cirrhotiques co-infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) et par le VIH pour lesquels la situation de besoin est importante.

L'Afssaps est très engagée dans l'évaluation des dossiers des traitements anti-hépatite C, sur le modèle de son implication dans le domaine du VIH. Par ailleurs, elle émet des avis scientifiques sur les plans de développement des traitements de l'hépatite C.

Comme pour le VIH, l'Afssaps travaille en collaboration étroite avec l'ANRS dans ce domaine pour permettre une optimisation des connaissances et du suivi de ces médicaments. A ce titre, l'observatoire ANRS CUPIC est un outil important. Enfin, l'Afssaps travaille en étroite relation avec les représentants de patients.

### **Point sur la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du buflomédil**

A la demande de la France, le CHMP a conduit une réévaluation du bénéfice/risque des médicaments contenant du buflomédil. Les médicaments contenant du buflomédil sont des vasodilatateurs périphériques mis sur le marché en 1974, destinés à traiter les symptômes de la claudication intermittente provoquée par l'obstruction des artères des membres inférieurs.

Le CHMP a considéré que les bénéfices de ces médicaments étaient faibles au regard des risques et recommande de ne plus utiliser les formes orales des médicaments contenant du buflomédil, dans l'attente de la réévaluation européenne des médicaments injectables contenant du buflomédil.

Pour rappel, en février 2011, lors de la réévaluation du buflomédil, l'Afssaps a jugé que son rapport bénéfice/risque était défavorable, en raison de sa faible efficacité et au regard du risque d'effets indésirables graves neurologiques et cardiaques, principalement dues à des surdosages volontaires ou accidentels malgré les mesures mises en place. En conséquence, l'Afssaps a [suspendu l'AMM des médicaments contenant du buflomédil](#) et a déjà procédé au rappel des lots présents sur le marché.

### **Actualisation des données sur les médicaments contenant de la somatropine (hormone de croissance synthétique).**

A la demande de la France, le CHMP a procédé à un nouvel examen des données de sécurité des médicaments contenant de la somatropine.

L'Afssaps avait saisi l'Agence européenne des médicaments sur ce sujet en décembre 2010 après avoir eu connaissance des [premiers résultats de l'étude SAGHE](#) « Santé Adulte GH Enfant », mise en place en octobre 2007, en partenariat avec la Direction générale de la santé (DGS) et l'Institut national du cancer (INCa). Les analyses réalisées dans la population de patients traités pour un retard de croissance montraient une surmortalité par rapport à celle observée dans la population générale. Le risque était plus élevé chez les patients ayant reçus de fortes doses, au-delà de celles autorisées dans les autorisations de mise sur le marché (AMM).

Au vu des données présentées et dans l'attente de résultats complémentaires, le CHMP considère que le rapport bénéfice de ces médicaments reste favorable, dans les indications et les dosages prévus dans l'autorisation de mise sur le marché.

L'Afssaps et la commission nationale rappellent donc, qu'au vu de ces éléments et conformément à ce qui avait été précisé par le Directeur Général de la Santé et le Directeur Général de l'Afssaps fin 2010 :

- l'importance de respecter strictement les indications de la somatotropine chez l'enfant dans les retards de croissance :
  - o du déficit en hormone de croissance
  - o du syndrome de Prader-Willi
  - o du syndrome de Turner
  - o de l'insuffisance rénale chronique
  - o des enfants nés petits pour l'âge gestationnel
- que dans ces indications, le bénéfice/risque du médicament est favorable
- l'importance de ne pas dépasser les doses maximales indiquées dans le résumé des caractéristiques du produit et de ne pas utiliser le produit en dehors de ces indications.

## **Actualisation de la liste des médicaments pouvant être prescrits par les sages-femmes**

Indépendamment de certains dispositifs médicaux ou examens, les sages-femmes sont autorisées à prescrire les médicaments nécessaires à l'exercice de leur profession. La liste des médicaments ou classes de médicaments concernés est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis de l'Afssaps.

L'exercice de la profession de sage-femme comporte la pratique des actes nécessaires au diagnostic, à la surveillance de la grossesse et à la préparation psychoprophylactique à l'accouchement, ainsi qu'à la surveillance et à la pratique de l'accouchement et des soins postnataux à la fois pour la mère et pour l'enfant. La loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) du 21 juillet 2009 a élargi les compétences dévolues aux sages-femmes. Depuis elles sont habilitées à réaliser des consultations de contraception et de suivi gynécologique de prévention, sous réserve d'adresser la femme à un médecin en cas de situation pathologique.

Dans ce contexte, afin d'adapter leurs droits de prescription à leurs nouvelles compétences, à l'évolution des pratiques gynécologiques et obstétricales et aux demandes de la profession de sage-femme, une proposition de modification de la liste des médicaments qu'elles peuvent prescrire (dernière actualisation en 2005) a été soumise à l'Afssaps.

Le projet de liste actualisée a été soumis à l'avis de la Commission d'AMM, en présence notamment de deux représentants du Conseil National de l'Ordre des sages-femmes et d'un gynécologue-obstétricien, compte tenu de la nécessité de débattre de certains points particuliers.

Avant d'émettre un avis pour procéder à l'actualisation de cette liste, la Commission d'AMM a jugé nécessaire d'approfondir certains points en lien avec les Groupes de Travail concernés et avec les représentants du Conseil National de l'Ordre des sages-femmes.

### **Uvestérol (Uvestérol Vitaminé ADEC® et Uvestérol D® 1500UI/mL)**

Uvestérol Vitaminé ADEC® est indiqué chez le nouveau-né (en particulier prématuré) et le nourrisson présentant un risque soit de déficit soit de malabsorption des vitamines A, D, E et C.

Uvestérol D® est indiqué dans la prévention et le traitement de la carence en vitamine D chez le nourrisson et l'enfant de moins de cinq ans, ainsi que chez les femmes enceintes ou qui allaitent et chez les personnes âgées. Ces 2 produits ont obtenu leur AMM respectivement en 1953 et en 1989 et sont commercialisés en France depuis respectivement 1956 et 1990 par les laboratoires Crinex.

Des cas de malaise ont été signalés lors de l'administration de ces produits. Malgré les rappels des recommandations d'administration de ces spécialités depuis [octobre 2006](#) et la mise à disposition par le laboratoire d'une nouvelle seringue pour administration orale plus adaptée pour faciliter l'administration, de nouveaux cas de malaises ont été signalés, en particulier chez les nouveau-nés prématurés et chez les nourrissons de moins de 1 mois.

Dans ce contexte et dans l'attente de la mise à disposition par le laboratoire de nouvelles formulations galéniques, la commission d'AMM recommande la mise en place de nouvelles actions correctrices afin de minimiser ce risque. Elle souhaite à ce titre que le laboratoire dépose un plan de gestion et de minimisation des risques comprenant notamment une révision des modalités d'information.

### **Réévaluation du bénéfice/risque de la spécialité Paps® dans le cadre de la demande de renouvellement de l'AMM**

La spécialité Paps® poudre pour application locale est indiquée dans le traitement d'appoint du prurit. Elle est autorisée en France depuis 1953 et commercialisée par les Laboratoires Richard depuis cette date.

Les experts de la Commission d'AMM ont considéré qu'à l'heure actuelle il n'existait pas de bénéfice avéré de la spécialité Paps® dans l'indication traitement d'appoint du prurit au regard des effets indésirables (graves) qui peuvent lui être associés.

La présence de terpènes (camphre, lévomenthol et huile essentielle de lavandin) peut entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions chez les personnes à risque telles que les adultes présentant des antécédents d'épilepsie, les enfants ou encore les nourrissons.

Par ailleurs, l'acide salicylique, l'acide borique et le sous-gallate de bismuth contenus dans la spécialité présentent également des propriétés de neurotoxicité.

De plus, l'acide borique - dont la teneur est particulièrement élevée (9%) dans cette spécialité - est classé dans la catégorie "substance à considérer comme reprotoxique chez l'homme", c'est à dire pouvant conduire à une atteinte testiculaire, une diminution de la fertilité mâle et femelle ou encore induire des malformations chez le fœtus.

Enfin, la forme poudre induit une imprécision de la quantité administrée qui présente un risque potentiel de surdosage.

Compte tenu de ces éléments, la Commission d'AMM a émis un avis défavorable à la demande de renouvellement de l'AMM de la spécialité Paps<sup>®</sup>.

## Réévaluation du bénéfice/risque de la spécialité Mépronizine<sup>®</sup>

La Mépronizine<sup>®</sup> est un somnifère qui était indiqué dans l'insomnie chez l'adulte. Elle contient 2 substances actives : le méprobamate (anxiolytique) et l'acéprométazine (phénothiazine) et est utilisée lorsque des benzodiazépines ne peuvent être prescrites. Elle est autorisée en France depuis 1986, et commercialisée par le laboratoire Sanofi Aventis France.

Ce médicament se présente sous forme de comprimés enrobés sécables et s'administre par voie orale.

A la suite d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament, l'Afssaps a restreint son indication à l'insomnie occasionnelle chez l'adulte lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable, a limité la durée de traitement, a déconseillé son utilisation chez le sujet âgé, et a demandé au laboratoire Sanofi-Aventis France de réduire le nombre de comprimés disponibles par boîte. En accord avec l'Afssaps, une [lettre d'information](#) a été adressée le 27 septembre 2010 aux professionnels de santé.

Ces mesures ont été prises en raison de la sévérité des intoxications volontaires et des effets indésirables graves observés avec la Mépronizine<sup>®</sup>, plus particulièrement dans la population âgée (chutes et états confusionnels notamment).

Dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance mis en place par l'Afssaps, l'analyse des dernières données de pharmacovigilance disponibles et des mesures déjà mises en œuvre met en évidence la persistance des risques d'intoxications volontaires graves et de mésusage, en particulier dans la population âgée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission d'AMM a voté contre le maintien de l'AMM de la Mépronizine<sup>®</sup>, en accord avec la Commission nationale de Pharmacovigilance.

## Réévaluation du bénéfice/risque du méprobamate (Equanil<sup>®</sup> 250 mg et 400 mg, comprimé enrobé et Méprobamate Richard<sup>®</sup> 200 mg et 400 mg, comprimé)

Les spécialités contenant du méprobamate seul étaient indiquées dans le traitement de l'« anxiété (en particulier prémédication, insomnie liée à l'anxiété) » et des « contractures douloureuses réflexes ». Elles sont autorisées en France depuis 1987 et commercialisées par le laboratoire Sanofi Aventis France et le laboratoire Richard.

En 2004, l'observation d'un risque de pharmacodépendance, de syndrome de sevrage grave (effets indésirables induits par l'arrêt de consommation du produit) et d'intoxications volontaires graves a conduit à restreindre l'indication de ces spécialités. La commission d'AMM avait effectivement considéré qu'il n'existait pas de bénéfice supérieur au risque dans l'usage du méprobamate dans l'anxiété et les contractures douloureuses réflexes mais que le méprobamate avait un intérêt dans le sevrage alcoolique. En conséquence l'indication de ces spécialités a alors été restreinte à « l'aide au sevrage chez le sujet alcoolo-dépendant, lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable ».

En 2007, afin de diminuer les risques d'intoxications volontaires avec les comprimés, des mesures de réduction des conditionnements ont été prises, effectives en juillet 2009. Une [lettre d'information](#) a été adressée le 29 juillet 2009 aux professionnels de santé afin d'accompagner cette mesure.

Dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance mis en place par l'Afssaps, l'analyse des dernières données de pharmacovigilance disponibles met en évidence la persistance des risques d'intoxication volontaire et de mésusage.

Compte tenu de ces éléments, la Commission d'AMM a voté contre le maintien de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités Equanil 250 mg et 400 mg ®, comprimé enrobé et Méprobamate 200 mg et 400 mg Richard, comprimé. La Commission d'AMM a également voté contre le maintien de l'AMM de la spécialité Equanil injectable 400 mg/5ml indiquée en deuxième intention dans les états aigus d'anxiété ou d'agitation.

Contacts : [presse@afssaps.sante.fr](mailto:presse@afssaps.sante.fr) – Axelle de Franssu – 01 55 87 30 33 / Magali Rodde – 01 55 87 30 22