

7 juillet 2011

Communiqué de presse

Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM Séance du jeudi 7 juillet 2011

Au cours de la séance du 7 juillet 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
- réévalué le bénéfice/risque des médicaments contenant de la nitrofurantoïne
- examiné des référentiels de bon usage des tumeurs cérébrales
- discuté de l'actualisation du Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) immunoglobulines intraveineuses (IV) et rougeole
- discuté des dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de modifications d'AMM de médicaments.

Propositions émises par le CHMP lors de sa réunion/séance de juin 2011

Au cours de sa séance du 20 au 23 juin 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

Buccolam[®] (midazolam), ViroPharma SPRL, 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.

Cette recommandation est la première du CHMP qui concerne une AMM pour une nouvelle forme pharmaceutique avec une voie d'administration différente (solution orale à administration buccale transmuqueuse en seringue préremplie) et une nouvelle indication uniquement destinée à l'usage pédiatrique. Cette procédure¹, qui entre dans le cadre de la législation pédiatrique, permet de fait, l'octroi d'une AMM pour des médicaments déjà autorisés², 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 de ce dossier.

Eurartesim[®] (dihydroartémisine + piperaquine), Sigma-Tau industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A., est indiqué dans le traitement du paludisme sans complications chez les adultes et les enfants. C'est la première fois que le CHMP rend un avis sur un médicament anti-paludéen.

Trajenta[®] (linagliptine), Boehringer Ingelheim International GmbH, est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie.

Votubia[®] (évérolimus), Novartis, est un médicament orphelin indiqué dans le traitement des patients âgés de 3 ans et plus, atteints d'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA, tumeur du système nerveux central) associé à une sclérose tubéreuse. L'EMA précise que l'avis positif concerne une AMM conditionnelle, accordée dans l'attente de données supplémentaires d'efficacité et de risque.

¹ Procédure PUMA (Pediatric Use Marketing Autorisation).

² Une autre spécialité contenant du midazolam est par ailleurs indiqué par voie injectable en anesthésie et pour la sédation en soins intensifs.

Suivi de la réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de nimésulide

Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé dans le traitement de certaines douleurs. Il est autorisé en France depuis 1995 et commercialisé notamment sous le nom de Nexen® depuis 1998. Nexen® et ses génériques ne sont délivrés que sur ordonnance.

Les médicaments contenant du nimésulide utilisés par voie orale ont fait l'objet d'une réévaluation européenne du rapport bénéfice / risque, notamment en raison d'un risque d'atteintes hépatiques, parfois graves, surtout en cas de prise prolongée et à doses élevées et de l'existence d'alternatives thérapeutiques dans les indications autorisées.

Après avoir évalué l'ensemble des données épidémiologiques, des observations de pharmacovigilance et des données bibliographiques disponibles, **le CHMP a conclu au maintien sur le marché de Nexen® et de ses génériques.**

Toutefois, **le CHMP a considéré que le rapport bénéfice / risque du nimésulide n'était favorable que dans les seules indications relevant d'un traitement de courte durée de la douleur** : traitement de la douleur aiguë (à court terme) et traitement des dysménorrhées primaires (règles douloureuses).

Le CHMP a en effet mentionné que **l'utilisation de ces médicaments dans le traitement de pathologies chroniques, comme l'arthrose, pourrait conduire à une utilisation prolongée, avec pour conséquence une augmentation du risque d'effets indésirables hépatiques. L'indication du traitement symptomatique de l'arthrose a donc été supprimée.**

Cette opinion n'a pas été soutenue par la France, qui considère que le rapport bénéfice / risque du nimésulide est défavorable pour l'ensemble des indications actuelles, au vu de l'augmentation du risque hépatique en comparaison avec les autres AINS actuellement disponibles.

L'opinion du CHMP a été envoyée pour adoption à la Commission Européenne. **Un recours devant cette Commission est possible pour les pays ne partageant pas l'opinion du CHMP.**

Pour rappel, un [courrier d'information relatif aux risques hépatiques des médicaments à base de nimésulide](#) avait été adressé aux professionnels de santé en mars 2011.

Suivi de la réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de pioglitazone

La pioglitazone est indiquée dans le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques. Le CHMP procède actuellement à une réévaluation du rapport bénéfice / risque de ce médicament et examine de nombreuses études pharmaco-épidémiologiques ainsi que l'ensemble des données précliniques et cliniques afin de déterminer si l'utilisation de médicaments à base de pioglitazone est associée à un risque accru de survenue de cancers de la vessie.

Cette réévaluation européenne a été lancée en mars 2011 à la suite du signalement spontané de plusieurs cas de cancers de la vessie.

Le CHMP analyse en particulier les résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique réalisée par la CNAMTS à la demande de l'Afssaps ayant confirmé que l'utilisation de la pioglitazone entraîne un risque faible de survenue de cancer de la vessie. Le CHMP rendra son avis définitif en juillet 2011, après examen des réponses aux questions qu'il a posées en juin à la CNAMTS.

Pour rappel, en France l'Afssaps a décidé le 9 juin 2011 de [suspendre l'utilisation des médicaments à base de pioglitazone](#) et invité les [professionnels de santé](#) à ne plus prescrire de médicaments à base de pioglitazone, les données de pharmacovigilance disponibles ainsi que les résultats de l'étude réalisée par la CNAMTS confirmant une faible augmentation du risque de cancer de la vessie chez les patients traités par pioglitazone.

Réévaluation du bénéfice/risque des médicaments contenant de la nitrofurantoïne

La nitrofurantoïne est un antibiotique indiqué dans le traitement des infections urinaires. Trois spécialités à base de nitrofurantoïne disposent d'une AMM nationale, il s'agit de Furadoïne®, Furadantine® et de Microdoïne®, qui sont autorisées depuis plus de vingt ans en France.

Furadoïne®, Furadantine® et Microdoïne® sont indiquées, chez l'adulte, dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme. Furadoïne® et Furadantine® sont également indiquées chez l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement préventif de la cystite récidivante et dans le traitement préventif des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive).

L'examen des données de pharmacovigilance, qui montrent un risque d'effets indésirables hépatiques (cytolyse hépatique, hépatite chronique, cirrhose) et pulmonaires (pneumopathies interstitielles, fibrose) parfois graves lors de traitements prolongés, a conduit l'Afssaps à engager une réévaluation du rapport bénéfice/risque de toutes les spécialités à base de nitrofurantoïne. Une [lettre d'information](#) sur le risque de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires lors de traitements prolongés avait d'ailleurs été adressée aux professionnels de santé en février 2011.

Compte tenu des données disponibles, **la Commission d'AMM**, en accord avec la Commission nationale de pharmacovigilance **a considéré que la sécurité d'emploi de la nitrofurantoïne n'était plus compatible avec l'utilisation prolongée, continue ou intermittente, de cet antibiotique dans le traitement préventif des infections urinaires récidivantes.**

En revanche, la Commission d'AMM a émis un avis favorable au maintien de l'AMM de la nitrofurantoïne dans le traitement curatif des cystites. Néanmoins son cadre en a été restreint (cystite documentée et en l'absence d'alternative par voie orale). Le rapport bénéfice/risque de la molécule dans cette indication reste favorable. Cet avis tient compte d'une part du faible taux de résistance acquise et de l'activité de la nitrofurantoïne vis-à-vis de bactéries multirésistantes³ et d'autre part d'une fréquence moindre des effets indésirables lorsque la durée du traitement est limitée.

Une information à destination des professionnels de santé accompagnera la diffusion de ces restrictions d'indication et du renforcement de l'information contenue dans le RCP et la notice sur les risques hépatiques et pulmonaires. De plus une mise au point sur la prise en charge antibiotique des cystites de l'adulte et de l'enfant est en cours d'élaboration afin notamment de définir la nouvelle place de la nitrofurantoïne dans la stratégie thérapeutique des infections urinaires.

Examen du référentiel de bon usage des tumeurs cérébrales

Les référentiels de bon usage donnent accès, en dehors de l'AMM, à des molécules innovantes de façon temporaire. Ce dispositif permet l'usage encadré de ces molécules (on parle de [Protocole Thérapeutique Temporaire](#), ou PTT), sans surcoût ni pour les patients ni pour les établissements hospitaliers. Il définit aussi une série de situations non acceptables qui contre-indiquent l'utilisation de ces molécules, et limite leur emploi à leur meilleure utilisation.

Le Référentiel de Bon Usage relatif aux tumeurs cérébrales a été présenté à la Commission d'AMM. Aucune situation relevant d'un PTT n'est identifiée. L'Afssaps rappelle qu'en novembre 2009, l'EMA avait donné un avis négatif concernant l'utilisation d'Avastin® dans les gliomes de haut grade en rechute, en raison des faiblesses méthodologiques de l'étude pivot. En l'absence de nouvelles données, l'Afssaps et l'INCa ne peuvent proposer un PTT dans cette situation.

Actualisation du Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) immunoglobulines IV et rougeole

En mars 2011, un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) a été accordé pour l'utilisation des immunoglobulines IV dans la prophylaxie de la rougeole chez des sujets à risque. En l'absence de données précises sur le taux d'anticorps anti-rougeole présents au sein des différentes spécialités commercialisées en France, la dose de 400 mg/kg a été proposée à partir de la posologie recommandée pour le traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs. A la demande de l'Afssaps, les laboratoires ont fourni des données concernant le taux d'anticorps anti-rougeole contenu dans les lots d'IgIV. **Il est dorénavant recommandé d'administrer une dose de 200 mg/kg en prise unique.**

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 :

³ Bactéries appelées Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) pouvant conduire à des impasses thérapeutiques.

- des dossiers en procédure nationale : 59 demandes d'AMM dont 53 demandes d'AMM génériques, l'identification du caractère générique de 8 AMM, 51 modifications d'AMM (données cliniques), et 2 renouvellements d'AMM
- des dossiers en procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle : 18 demandes d'AMM dont 16 pour des médicaments génériques, 30 modifications d'AMM (données cliniques)
- la mise au format de 30 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.

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