

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion n°423 du 14 Juin 2007

SOMMAIRE

I. PROCES VERBAL DE LA COMMISSION N°422	2
II. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES.....	2
1. Anti-infectieux	2
2. Onco-Hématologie.....	2
3. Neurologie Psychiatrie Anesthésie.....	2
4. Cardio-Thrombose.....	2
III. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX.....	3
IV. POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI.....	3
1. Place de la TELITHROMYCINE dans les recommandations de Bonne Pratique en Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires.....	3
2. Rapports publics d'évaluation.....	4
3. REVLIMID : Point d'information sur l'évaluation du dossier, condition de prescription et de délivrance et plan de gestion des risques.	4
4. Viracept : Point d'information.....	5
5. Soumission chimique.....	6
6. Vaccin Hépatite B – sclérose en plaques : point d'information	8
V. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES	8
VI. PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:.....	9
FEUILLE D'EMARGEMENT	10

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n°423 du 14 Juin 2007

Abréviations utilisées dans les tableaux :	
AMM : Autorisation de mise sur le marché*	P.Nat : Procédure Nationale
P.R.M : Procédure de reconnaissance mutuelle	P.C : Procédure Centralisée
P.D.C. Procédure décentralisée	RQ : Renouveaulement Quinquennale :
DMI : Demande de modification de l'information scientifique de l'AMM	

Après vérification du quorum, le Président de la Commission d'AMM ouvre la séance.
Aucun conflit d'intérêt important de nature à faire obstacle à la participation aux débats n'a été relevé.

I. PROCES VERBAL DE LA COMMISSION N°422

Le procès verbal de la commission n°422 du 31 mai 2007 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité.

II. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES

Les dossiers suivants, ont été présentés à commission d'AMM et approuvés à l'unanimité :

1. *Anti-infectieux*

Le groupe de travail a participé à l'évaluation d'un dossier en procédure centralisée

2. *Onco-Hématologie*

ZOLADEX 3,6 mg, 10,8 mg , implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée	ASTRAZENECA	DMI	P.Nat
--	-------------	-----	-------

OXALIPLATINE MAYNE 5 mg/ml , poudre pour solution pour perfusion	MAYNE	DMI	PRM
---	-------	-----	-----

3. *Neurologie Psychiatrie Anesthésie*

EFFEXOR* LP 37,5 mg, LP 75 mg , gélule à libération prolongée	WYETH – LEDERLÉ	DMI	P.Nat
TREVILOR* LP 37,5 mg, LP 75 mg , gélule à libération prolongée			

*Un Rapport public d'évaluation est disponible concernant ces spécialités (cf IV Point d'information et de suivi)

4. *Cardio-Thrombose*

LOVENOX 6000 UI Anti-Xa/0,6 ml , solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie.	SANOFI AVENTIS	DMI	P.Nat
LOVENOX 8000 UI Anti-Xa/0,8 ml , solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie.			
LOVENOX 10 000 UI Anti-Xa/1 ml , solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie.			
LOVENOX 30 000 UI Anti-Xa/3 ml , solution injectable en flacon multidose.			

<u>LOPRIL 25 mg, 50 mg</u> , comprimé sécable	BRISTOL MYERS SQUIBB	DMI	P.Nat
<u>CAPTOLANE 25 mg, 50 mg</u> , comprimé sécable	SANOFI-AVENTIS	DMI	P.Nat
<u>ACTILYSE</u> , poudre et solvant pour solution injectable	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE	DMI	PRM

III. PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS¹ EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX

Dossiers présentés par le président de la commission

Les dossiers suivants, ont été présentés à la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité.

<u>DIASTABOL 50 mg, 100 mg</u> , comprimé	SANOFI AVENTIS FRANCE	DMI	PRM
<u>TERALITH 250 mg, comprimé sécable</u> <u>TERALITH LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée</u>	SANOFI-AVENTIS	DMI	P.Nat
<u>PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation</u> , comprimé sécable	MEDA PHARMA SAS	DMI	P.Nat
<u>PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable</u>			
<u>PARLODEL 5 mg, 10 mg, gélule</u>			
<u>BOTOX 100 unités allergan, 50 unités allergan, 200 unités allergan</u> , poudre pour solution injectable	ALLERGAN FRANCE SAS	DMI	P.Nat
<u>DYSPORT 500 Unités SPEYWOOD</u> , poudre pour solution injectable	BEAUFOUR IPSEN PHARMA	DMI	P.Nat

Dossiers étudiés par le Groupe de Travail PHARMACEUTIQUE

Dossiers étudiés par le Groupe de Travail MEDICAMENTS GENERIQUES

Dossiers étudiés par le Groupe de Travail PRECLINIQUE

Dossiers étudiés par le Groupe de Travail PHARMACEUTIQUE DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET DES PRODUITS ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES

IV. POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI

1. Place de la TELITHROMYCINE dans les recommandations de Bonne Pratique en Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires

Spécialités concernées

KETEK 400 mg, comprimé pelliculé (Lab. AVENTIS PHARMA)

LEVVIAX 400 mg, comprimé pelliculé (Lab. AVENTIS PHARMA)

DETTOL MED 4.8%, liquide pour application cutanée (Lab. RECKITT BENCKISER HEALTHCARE)

Debut 2007 une réévaluation européenne du rapport efficacité-sécurité d'emploi des spécialités KETEK/LEVVIAX 400 mg comprimé pelliculé (telithromycine) a conduit à une modification de leur libellé d'AMM en mars 2007. Les nouveaux libellés d'indications thérapeutiques de l'AMM tiennent désormais compte de notions épidémiologiques, permettant ainsi à chaque état européen de recommander une utilisation de la télithromycine selon sa situation épidémiologique infectieuse nationale. (Cf commission d'AMM 420 du 26 avril 2007)

¹ Seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

Compte tenu de ces nouvelles informations, l'Afssaps a réévalué la pertinence des messages concernant la télithromycine figurant dans ses Recommandations de Bonne Pratique « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires » (version 2005). (www.afssaps.sante.fr rubrique

Aussi, après une expertise spécifiquement menée pour chaque créneau d'indications thérapeutiques reconnu à cet antibiotique, il n'est pas apparu justifié de modifier les recommandations d'utilisation de la télithromycine en France, telles que diffusées dans les Recommandations de Bonne Pratique de l'Afssaps en 2005.

2. Rapports publics d'évaluation

VENLAFAXINE

EFFEXOR LP 37,5 mg, 75 mg, gélule à libération prolongée
TREVILOR LP 37,5 mg, 75 mg, gélule à libération prolongée

Une extension d'indication au trouble panique avec ou sans agoraphobie chez l'adulte a été octroyée pour les spécialités pharmaceutiques Effexor LP® et Trevilor LP®.

Le principe actif de ces deux médicaments est la venlafaxine, qui est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, et faible inhibiteur de la recapture de la dopamine.

Cette nouvelle indication fait l'objet d'un rapport public d'évaluation (Rappe) qui a été approuvé par la commission d'AMM, il sera disponible sur le site internet de l'Afssaps dans la rubrique documentation et publication.

3. REVLIMID : Point d'information sur l'évaluation du dossier, condition de prescription et de délivrance et plan de gestion des risques.

Rappel

La commission (CHMP) de l'agence européenne (EMA) a émis une opinion positive pour Revlimid (lenalidomide) dans le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu une ou plusieurs lignes antérieures de traitement. L'efficacité du revlimid a été établie par deux essais cliniques randomisés contrôlés en double-aveugle contre placebo.

Ces deux essais concordants ont établi le bénéfice, et les effets indésirables du lenalidomide (accidents thromboemboliques veineux en particulier) n'ont pas fait obstacle à une opinion positive.

La similarité chimique et pharmacodynamique entre lenalidomide et thalidomide et le fait qu'un effet tératogène du lenalidomide n'a pu être exclu ont justifié que soit appliqué un programme de prévention des risques calqué sur ce qui aurait été adopté pour du thalidomide.

Plan de Gestion des Risques

Le plan de gestion des risques (PGR) adopté pour lenalidomide par le CHMP a été présenté. Les objectifs du PGR sont les suivants:

- Mise en place d'un plan de prévention des grossesses visant à s'assurer que le produit n'est pas prescrit chez une femme susceptible de procréer à moins que toutes les mesures de contraception ne soient suivies. Ce plan de prévention des grossesses a été discuté au niveau européen avec les associations de patients atteints de myélome, de victimes du thalidomide et avec les experts en tératologie et oncologie. Il a été rappelé que par principe et en l'absence de preuves contraires, le lenalidomide et le thalidomide avaient été considérés comme également tératogènes avec pour conséquence que les mesures applicables au lenalidomide seraient mises en oeuvre pour le thalidomide.
- Information et prise en charge des effets indésirables liés à la myélosuppression et aux accidents thrombo-emboliques
- Obtention des informations complémentaires sur le profil de sécurité d'emploi à long terme avec la conduite d'une étude observationnelle incluant près de 1800 patients suivis pendant 2 ans.
- Suivi de l'utilisation hors AMM avec l'évaluation de la faisabilité de collecter des données relatives à l'indication au niveau national.

Le plan de minimisation inclut une lettre d'information aux prescripteurs et la mise à disposition d'outils d'information aux professionnels et aux patients (carnet patient).

Proposition du groupe de travail concernant les Condition de Prescription et délivrance de lenalidomide

Le traitement nécessite une surveillance médicale étroite du fait des risques graves identifiés ou potentiels. En particulier, la prévention du risque tératogène est indispensable chez les femmes traitées susceptibles de procréer. Aussi, chez ces femmes la prescription sera limitée à 1 mois de traitement ; un test de grossesse

mensuel devra être réalisé dans les 3 jours précédant la prescription. Une contraception devra par ailleurs être mise en place, sauf pour les femmes se déclarant abstinentes.

Le pharmacien sera tenu de vérifier la réalisation du test de grossesse et de délivrer le médicament dans les 7 jours suivant la prescription.

Compte tenu de ce qui précède et des contraintes fixées par le CHMP dans la future AMM européenne (en particulier en ce qui concerne le suivi des patients et le plan de gestion des risques), **le groupe a recommandé les conditions de prescription et de délivrance suivantes pour REVLIMID :**

- Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ;
- Surveillance particulière pendant le traitement : pour tous les patients, signature d'un accord de soins ; pour les femmes susceptibles de procréer : prescription limitée à 1 mois ; test de grossesse mensuel (dans les 3 jours précédant la prescription) ; délivrance dans les 7 jours après la prescription et après vérification de la réalisation du test de grossesse.

Discussion et avis de la commission d'AMM

Après discussion, la Commission d'AMM entérine l'ensemble des dispositions précitées sauf en ce qui concerne le circuit de dispensation au public qui fait l'objet d'une discussion spécifique.

Compte tenu de sa proximité chimique et pharmacodynamique avec le thalidomide et de la réintroduction prochaine de ce dernier sur le marché, **les membres de la commission sont favorables, dans un premier temps, à une inscription de REVLIMID sur la liste de rétrocession.**

Le contexte historique lié au thalidomide justifie une mise sur marché prudente de ces deux médicaments, ainsi qu'un usage thérapeutique restreint et encadré. En outre, une restriction de la dispensation aux seules pharmacies hospitalières facilitera dans un premier temps la formation des pharmaciens concernés mais aussi la réalisation d'enquêtes de prescription permettant de suivre et de contrôler l'utilisation réelle de ce médicament.

4. Viracept : Point d'information

Viracept (nelfinavir) est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de protéase. Il a obtenu une AMM selon une procédure européenne en 1998. Il est indiqué dans le traitement de l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans. Une forme comprimé et poudre orale sont disponibles.

Début Juin, l'Afssaps et l'EMA ont été informés d'une contamination de la substance active par une impureté chimique (ester d'éthyle de l'acide méthane-sulfonique). Cette impureté est connue pour être génotoxique, cancérigène et tératogène chez l'animal.

Cette contamination a été révélée par une odeur anormale du produit fini signalé par des patients au laboratoire en Mai 2007.

Cette contamination a justifié un rappel des lots de Viracept au niveau européen, dont la France. Le corps médical et les patients ont été informés par l'Afssaps et les laboratoires Roche de la nécessité d'arrêter dans les plus brefs délais le Viracept et de changer de traitement (6 Juin 2007 communiqué de presse, 7 Juin lettre aux prescripteurs, 8 Juin document questions/réponses patients voir site internet de l'Afssaps).

L'EMA a été en contact avec l'OMS pour l'informer de cette alerte.

Une inspection du site de fabrication de la substance active est en cours par l'EMA, pour clarifier l'origine du problème et dater la contamination.

A ce jour, la date de première contamination n'est pas établie. Il apparaît néanmoins, qu'en 2007, des taux importants d'impureté chimique ont été observés (>1000 ppm) alors qu'antérieurement des taux moins élevés sont rapportés (de 1 à 100 ppm). (l'analyse des lots depuis l'AMM est toujours en cours)

Un groupe ad hoc de toxicologues s'est réuni à l'EMA le 13 Juin, dans lequel l'Afssaps était représentée, pour tenter d'apprécier le niveau de risque.

Ce groupe a considéré que les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir de marge de sécurité. Par conséquent, des études complémentaires chez l'animal sont nécessaires pour pouvoir évaluer le risque chez les patients exposés. De plus, il a été admis que la femme enceinte (risque d'exposition *in utero*) et l'enfant (période de croissance vulnérable au regard du risque de développement de tumeurs) sont des populations particulièrement à risque.

5. *Soumission chimique*

Résultats 2005-2006 de l'enquête nationale Soumission chimique Création du groupe de travail « galénique et détournement de médicaments »

Enquête nationale Soumission chimique

La soumission chimique est définie comme l'administration de substances psychoactives, à l'insu de la victime, à des fins criminelles (viol, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vol).

La problématique de la soumission chimique a déjà été prise en compte dans la délivrance d'AMM de médicaments « à risque ».

En 1998, un colorant bleu et un pelliculage ont été ajoutés au Rohypnol® (flunitrazépam) afin de le rendre identifiable par une victime potentielle,

En 2004, la Commission d'AMM et la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes ont émis un avis défavorable à la mise sur le marché d'une molécule apparentée aux benzodiazépines, présentée sous une forme effervescente donc à dissolution très rapide et sans trace.

Historique

En 1997, à la demande de l'Agence du médicament, le Professeur Lagier a rédigé un rapport sur l'usage criminel des produits psychoactifs qui a conduit à la mise en place d'un groupe de travail interministériel piloté par la Direction générale de la santé (DGS).

Le Ministère de l'Intérieur d'une part, la DGS et la DHOS en collaboration avec l'Afssaps, d'autre part, ont ensuite diffusé, à la fin de l'année 2002, une circulaire visant à améliorer la prise en charge des victimes de soumission chimique.

En octobre 2003, l'Afssaps a mis en place une enquête prospective annuelle afin d'obtenir des données exhaustives sur les cas de soumission chimique en France. Cette enquête a en particulier pour objectif d'identifier les substances en cause, d'évaluer leurs effets et de définir les contextes des agressions et les modus operandi des agresseurs.

Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) est chargé du recueil et de l'évaluation des cas en collaboration avec les services hospitaliers, notamment les urgences médicales et médico-judiciaires, ainsi que les laboratoires d'analyses toxicologiques, les Centres régionaux de Pharmacovigilance et les Centres antipoison. Le CEIP de Paris, responsable de l'enquête, centralise et évalue les données recueillies depuis 2003.

Les résultats 2003-2005 ont fait l'objet d'une restitution auprès des différents acteurs concernés et sont disponibles sur le site internet de l'Afssaps.

Résultats 2005-2006

316 cas ont été recueillis entre avril 2005 et mai 2006 :

94 (30%) peuvent être considérés comme des cas de soumission chimique avérée c'est-à-dire lorsque la victime a été droguée à son insu à des fins criminelles et que la substance psychoactive a été formellement identifiée par analyse ;

64 (20%) sont des signalements ayant fait suspecter une soumission chimique sans que cela ait pu être confirmé par les analyses toxicologiques

98 (31%) ne correspondent pas strictement à la définition de la soumission chimique mais concernent des personnes ayant consommé, sous la menace ou volontairement, des substances psychoactives médicamenteuses ou non (alcool, cannabis,...) qui les ont fragilisées.

60 (19%) ne sont pas interprétables en l'absence d'éléments cliniques ou toxicologiques formels.

Cas de soumission chimique avérée

L'analyse des 94 cas montre que les victimes, âgées en moyenne de 33 ans, sont majoritairement des femmes (66% des cas) ainsi que des mineurs (16%). Les agressions rapportées sont le plus souvent des agressions sexuelles (43%) ou des vols (38%). Les femmes sont essentiellement victimes d'agression sexuelle alors que les hommes sont plus fréquemment victimes de vol. Les faits surviennent au domicile de la victime ou de l'agresseur, ou dans un lieu festif.

Les analyses toxicologiques révèlent que les substances les plus fréquemment utilisées sont les médicaments anxiolytiques et les hypnotiques : les benzodiazépines ou apparentés sont impliquées 77 fois sur 94. Sont également retrouvés des antihistaminiques (11 cas), des analgésiques morphiniques (6 cas). Les produits sont en général ajoutés à des boissons alcoolisées ou non. L'utilisation d'anesthésiques, et en particulier de GHB, est beaucoup plus rare (un cas). Les symptômes les plus souvent décrits chez les victimes sont une perte de mémoire, des troubles de la vigilance, des lésions traumatiques et des troubles de la vue. Dans 26% des cas, les victimes prenaient un traitement psychoactif susceptible d'accentuer les effets des substances utilisées par l'agresseur. La consommation volontaire d'alcool est rapportée dans 35% des cas et celle de cannabis dans 13% des cas.

Prise de produit sous la menace ou volontaire

Ces 98 cas ne correspondent pas strictement à la définition de la soumission chimique et peuvent être classés en 3 catégories.

Les personnes ont consommé une substance psychoactive sous la menace (11 cas). Il s'agit de femmes, âgées en moyenne de 32 ans, contraintes le plus souvent d'absorber, un médicament anxiolytique ou hypnotique (9 cas impliquant des benzodiazépines), avant de subir une agression sexuelle.

Les personnes ont consommé volontairement des médicaments psychoactifs prescrits ou non (31 cas). Ces médicaments sont essentiellement des anxiolytiques, des hypnotiques (22 cas de benzodiazépines) ou des antidépresseurs. Dans 20 cas, ils ont été associés à une consommation d'alcool, de cannabis ou de crack qui ont augmenté leurs effets sédatifs. Les agresseurs ont alors profité de l'état confus de la personne pour perpétrer le plus souvent une agression sexuelle à l'encontre de la victime qui est le plus souvent une femme dont l'âge moyen est de 36,5 ans.

Les personnes ont consommé volontairement des substances psychoactives non médicamenteuses (56 cas) ce qui les rend plus vulnérables face à des agressions. La majorité des victimes sont des femmes, plus jeunes (23 ans) que dans les autres cas de soumission chimique. Les agressions sont là encore majoritairement à caractère sexuel. Les substances retrouvées sont principalement l'alcool, le cannabis et l'ecstasy.

Actions mises en œuvre et perspectives

Ces résultats complets de l'enquête et ses développements futurs seront exposés et discutés avec les différents partenaires au cours d'une réunion qui se tiendra à l'Afssaps le 29 juin 2007.

Afin d'améliorer encore l'évaluation des cas, l'Afssaps a établi une liste indicative de laboratoires volontaires pour participer à l'enquête. Ils doivent disposer d'un niveau reconnu d'expertise et d'un matériel adapté aux exigences requises pour l'identification formelle des molécules en cause. Cette liste est diffusée sur le site Internet de l'Afssaps depuis le 1^{er} juin 2007.

Un groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments » rattaché à la Commission d'AMM va être mis en place à la rentrée (on entend par détournement ou usage détourné, l'utilisation volontaire d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique).

L'élaboration des recommandations galéniques pourra se faire selon 4 axes :

- l'injection intraveineuse de formes destinées à la voie orale (exemple : injection d'opiacés oraux)
- le détournement accidentel lié à des formes galéniques attractives induisant (par exemple absorption accidentelle par les enfants),
- le détournement des médicaments vendus pour de l'ecstasy (en raison d'un logo attractif),
- la soumission chimique.

Ainsi ce groupe de travail aura pour missions :

- d'engager une réflexion sur l'élaboration de pré-requis galéniques, en concertation avec l'industrie pharmaceutique, afin de tenir compte du risque de détournement d'un médicament dans son développement. Pour les médicaments à risque de soumission chimique cela voudra dire modifier sa composition en ajoutant par exemple, un colorant ou un amérisant afin de permettre à la victime potentielle d'identifier l'ajout d'une substance dans sa boisson à son insu,
- d'évaluer, au cas par cas, des médicaments identifiés comme les plus à risque de détournement en développement ou déjà commercialisés.

Un appel à candidature est actuellement diffusé sur le site de l'Afssaps : les experts recherchés sont des médecins, pharmaciens ou docteurs ès travaillant dans un CEIP, CRPV ou centre Anti poison, des toxicologues analystes, des galénistes, des médecins spécialistes de la douleur, des pédiatres et des anesthésistes.

La date limite de dépôt des dossiers est fixée le 6 juillet et un jury déterminera les experts retenus.

NB : sur suggestion de la Commission d'AMM, ont été ajoutés des pharmacocinéticiens dans la liste des profils recherchés.

6. Vaccin Hépatite B – sclérose en plaques : point d'information

Présentation des résultats d'une étude menée sur la cohorte neuropédiatrique KIDSEP portant sur le risque de récurrence de SEP (sclérose en plaques) chez l'enfant vacciné contre le VHB et ayant présenté un premier épisode démyélinisant central¹.

La cohorte nationale KIDSEP comprend tous les enfants de 16 ans ou moins, hospitalisés entre 1990 et 2003 dans la plupart des centres de neuropédiatrie français pour un premier épisode de démyélinisation centrale. L'évaluation du risque d'affection démyélinisante centrale chez l'enfant vacciné contre le VHB a été possible grâce au suivi prospectif de cette cohorte de 467 patients, suivi assuré depuis plus de 7 ans avec un taux de perdus de vue inférieur à 9%. Cependant, la période de suivi a été réduite en raison du fait qu'avant 1994, le taux de vaccination était faible d'où une diminution de l'effectif de sujets de 467 à 422.

Au total, 356 patients d'âge moyen 9,2 ans ont été sélectionnés pour cette étude. Une récurrence d'atteinte démyélinisante centrale, traduisant une SEP, a été observée chez 146 patients (41%) au cours d'un suivi de plus de 5 ans. Trente-trois d'entre eux (9,3%) avaient été exposés à un vaccin contre le VHB et 28 au vaccin anti-tétanique de référence.

Une analyse multivariée ajustée des données indique que le risque de récurrence, par rapport aux enfants non vaccinés de cette cohorte, n'augmente pas de manière significative que ce soit après vaccination contre le VHB ou contre le tétanos et ce, quelle que soit la période postvaccinale considérée.

A l'heure actuelle, deux études cas-témoins sont réalisées sur cette même cohorte KIDSEP :

- L'une d'entre elle a pour objectif l'évaluation du risque de SEP chez l'enfant vacciné contre le VHB. Les cas éligibles concernent les enfants chez lesquels une SEP a été diagnostiquée entre janvier 1994 et décembre 2003. Les témoins indemnes de SEP (12 au maximum pour chaque cas) ont été appariés avec les cas sur le sexe, l'âge (6 mois) et le lieu de naissance (code postal). La date index utilisée pour la comparaison des antécédents de vaccination était celle correspondant à la première poussée de SEP du cas. Les résultats de cette étude, en cours d'analyse, seront très prochainement publiés.
- L'objectif de la seconde étude est d'évaluer le risque d'encéphalomyélite aiguë chez l'enfant vacciné contre le VHB. Le recrutement des témoins est en cours.

Remarque

Au vu de ces données, la commission nationale de pharmacovigilance du 29 mai 2007 a proposé de revenir à un suivi de pharmacovigilance classique. En effet, les limites méthodologiques de la pharmacovigilance, dont l'objectif principal concerne avant tout la détection de signaux, ont été atteintes dans le cadre de cette enquête officielle.

La commission nationale de pharmacovigilance a jugé par ailleurs que ces données de pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologiques, évaluées depuis plus de 10 ans tant chez l'enfant que chez l'adulte, ne s'opposent pas aux recommandations en matière de vaccination contre le virus de l'hépatite B.

Pour mémoire, celles-ci ont été émises en novembre 2004 par les membres de la commission d'audition publique, organisée à la demande du ministre de la Santé et de la Protection sociale sur « Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques ».

V. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES

Les facteurs de la coagulation

Dans le cadre de la T2A (tarification à l'activité), la Commission n'a pas émis d'objection au protocole thérapeutique temporaire (PTT) des facteurs de la coagulation dans les situations suivantes :

- Induction d'un état de tolérance immune :
 - o Facteurs VIII (Octanate, Advate, Helixate Nexgen, Kogenate Bayer, Refacto, Recombinate)
 - o Facteurs IX (Betafact, Mononine, Octafix, Benefix).
- Traitement d'un événement hémorragique au cours d'une maladie de Willebrand acquise :
 - o Facteur de Willebrand humain.

Aucune utilisation hors-AMM relevant d'un protocole temporaire de traitement n'est identifiée pour les spécialités Feiba et Wilstart

Ces protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) seront diffusés sur le site de l'Afssaps dans la rubrique Tarification à l'activité.

¹ Mikaeloff Y et al. *Brain* 2007 Apr ; 130(Pt 4) : 1105-10.

VI. PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:

Demandes d'AMM ou de modifications d'AMM étudiées par la commission et concernant des médicaments en procédure de reconnaissance mutuelle.

- **FORMODUAL 100µG/6µG**, solution pour inhalation en flacon pressurisé (Lab. CHIESI)
- **FORMODUAL 100µG/6µG**, solution pour inhalation en flacon pressurisé (Lab. CHIESI)
- **FOSTOAIR** solution pour inhalation en flacon pressurisé (Lab. CHIESI)
- **AMISULPRIDE EG 50 mg, EG 100 mg EG 200 mg** comprimé sécable (Lab. EG LABO – LAB. EUROGENERICS)
- **AMISULPRIDE EG 400 mg**, comprimé pelliculé sécable (Lab. EG LABO – LAB. EUROGENERICS)
- **ANGELIQ**, comprimé enrobé
- **ALLURENE**, comprimé enrobé
- **AVADENE 1 mg/0,025 mg, 2 mg/0,050 mg**, comprimé pelliculé (Lab. SCHERING)
- **CHIROCAÏNE 0,625 mg/ml, 1,25 mg/ml**, solution pour perfusion (Lab. ABBOTT France)
- **CHIROCAÏNE 2,5 mg/ml, 5 mg/ml**, solution injectable/solution à diluer pour perfusion (Lab. ABBOTT France)
- **DIERGOSPRAY 4 mg/ml**, solution pour pulvérisation nasale (Lab. Novartis Pharma S.A.)
- **FLOXYFRAL 50 mg, 100 mg**, comprimé pelliculé (Lab. SOLVAY PHARMACEUTICALS)
- **FLUOXETINE MERCK 20 mg**, gélule (Lab. MERCK)
- **FLUOXETINE SANDOZ 20 mg**, comprimé dispersible sécable (Lab. SANDOZ)
- **TRAMADOL MERCK LP 100 mg, LP 150 mg, LP 200 mg**, comprimé à libération prolongée (Lab. MERCK)

Les dossiers ont été approuvés par les membres de la Commission sans modification.

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS
Réunion n°423 du 14 Juin 2007

FEUILLE D'EMARGEMENT

PRESIDENT

Daniel VITTECOQ

VICE-PRESIDENTS

Jean-François BERGMANN
Anne GAYOT

MEMBRES

Titulaires

Jérôme BARRE
Marie-Claude BONGRAND
Robert COHEN
Michel DETILLEUX
Bertrand DIQUET
Jean DOUCET
Christian JACQUOT
André KAHAN
Jean-Yves LE HEUZEY
François LIARD
Michel LIEVRE
Philippe MAINCENT
Daniel MARZIN
Jean OUSTRIN
Jean-Louis PRUGNAUD
Olivier REVEILLAUD
Christian RICHE
Michel ROSENHEIM

Suppléants

Véronique ANDRIEU
Philippe LECHAT
Sylvie LEGRAIN
Jean-Pierre LEPINE
Jean-Jacques MONSUEZ
Dominique TREMBLAY
Jean-Michel WARNET

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

Titulaires

Jean Paul GIROUD
Jean-Roger CLAUDE

Suppléants

Jean-Paul TILLEMENT
Joël GUILLEMAIN

DIRECTEUR GENERAL DE L'Afssaps OU SON REPRESENTANT
Sophie FORNAIRON

DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE OU SON REPRESENTANT
Nadine DAVID

INVITEES

Leem

Chrystel JOUAN-FLAHAULT
Anne CARPENTIER