

Numero unique de document :GT012014013

Date document : 05/02/2015

Direction : DAJR

Pôle : Réglementaire

Personnes en charge :

Julie CAVALIER/Juliette DUBRUL

**Groupe de travail GT01**  
**Conditions de Prescription et de Délivrance des médicaments**

Séance du 6 mars 2014 de 14 h 30 à 17 h 30 en salle 1

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
AUBIN-AUGER Isabelle	Membre du GT	X		
BECCHIO Mireille	Membre du GT		X	
BENOIT-TRUONG Marianne	Membre du GT		X	
BOUQUET Sylvain	Membre du GT	X		
BROISSAND Christine	Membre du GT	X		
COLOMBINI Nathalie	Membre du GT	X		
DEPREUX Patrick	Membre du GT	X		
DUCATEL Gilles	Membre du GT		X	
GARD Claudine	Membre du GT		X	
KANIA Florence	Membre du GT	X		
MICHOT Véronique	Membre du GT	X		
VEYRAT Vivien	Membre du GT	X		
VOITURET Nicolas	Membre du GT	X		
CAVALIER Julie	Evaluateur réglementaire	X		
DUBRUL Juliette	Evaluateur réglementaire	X		
LALAUDE Sophie	Chef de pôle	X		
DUMARCET Nathalie	Chef de Produit	X		
YOLDJIAN Isabelle	Chef de Produit	X		
BATZ Arnaud	Evaluateur direction produit	X		
PELIBOSSIAN Anna	Evaluateur direction produit	X		

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication	Liens DPI
1.	<b>Introduction</b>				
2.	<b>Dossiers thématiques</b>				
	Présentation des différents cadres réglementaires de mise à disposition des médicaments en France				
3.	<b>Dossiers Produits – Substances (national)</b>				
3.1	Suite de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de certains dérivés ergotés : DESERNIL – méthysergide GYNERGENE CAFEINE – tartrate d'ergotamine+caféine		Pour information	NON	NON
3.2	Rétinoïdes administrés par voie systémique : acitrétine – isotrétinoïne - alitrétinoïne		Pour discussion	NON	NON
4.	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	Pilules de 3 <sup>ème</sup> et 4 <sup>ème</sup> génération – conclusions finales de l'arbitrage		Pour information	NON	NON
4.2	PROTELOS / OSSEOR – ranélate de strontium		Pour information	NON	NON
4.3	XOLAIR - omalizumab		Pour discussion	NON	NON
5.	<b>Tour de Table</b>				

## Déroulement de la séance

### 1. Introduction

#### 1.1 Vérification du quorum et des DPI

Le quorum est atteint.

Les DPI de chacun ont été examinées par le secrétariat avant la séance. Aucun conflit d'intérêt n'a été identifié concernant l'examen des dossiers prévus pour discussion par l'ordre du jour.

### 2. Dossiers thématiques

#### 2.1 Présentation des différents cadres réglementaires de mise à disposition des médicaments en France

Les différents cadres réglementaires de mise à disposition des médicaments en France ont été présentés aux membres du groupe.

### 3. Dossiers Produits – Substances (national)

#### 3.1 DESERNIL – méthysergide

##### GYNERGENE CAFEINE – tartrate d'ergotamine + caféine

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Augusto Fernandez / Julie Cavalier

#### Critères de passage

Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

#### Références documentaires

- *Compte-rendu du GT CPD du 12/12/2013*
- *Avis du CHMP du 20 février 2014 relatif aux spécialités à base de méthysergide*
- *Projet de modifications à apporter au RCP ainsi qu'à la notice des AMM à base de méthysergide tel qu'approuvé par le CHMP du 20 février 2014*
- *Compte-rendu de la réunion du 28 janvier 2014 de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé*

<b>Présentation de la problématique</b>	
Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces médicaments, des modifications seront apportées à l'information de l'AMM, notamment en ce qui concerne leurs indications thérapeutiques. Dans ce contexte, et tenant compte de leur profil d'efficacité et de sécurité d'emploi respectif, l'opportunité de restreindre leur prescription a été envisagée en parallèle. En particulier, la restriction de la prescription de ces médicaments aux neurologues a été débattue par les membres du GT CPD lors de sa réunion du 12 décembre 2013.	
<b>Question posée</b>	NA

<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Complément d'information</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concernant DESERNIL: Lors de sa réunion du 21 février 2014, le CHMP s'est prononcé en faveur du maintien des AMM des spécialités à base de méthysergide dans des indications très restreintes : traitement de fond des migraines sévères et algies vasculaires de la face, dans les deux cas en présence d'une résistance aux autres traitements disponibles. L'AMM sera également modifiée notamment concernant les rubriques « 4.2. Posologie et mode d'administration », « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 4.8. Effets indésirables » du RCP. Une lettre d'information sera adressée dans les plus brefs délais à l'ensemble des professionnels de santé concernés. Il est toutefois à noter l'indisponibilité actuelle de DESERNIL en France et ce, depuis plusieurs mois.</li> <li>• Concernant GYNERGENE CAFEINE : Le dossier a été présenté aux membres de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé lors de sa réunion du 28 janvier 2014. Concernant plus particulièrement les restrictions envisagées en matière de conditions de prescription et de délivrance, il a été proposé aux membres de se prononcer à l'égard d'une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et d'un renouvellement non restreint et ce, compte tenu d'une part de la restriction d'indication envisagée et d'autre part, du risque moindre de GYNERGENE CAFEINE en comparaison à d'autres dérivés de l'ergot de seigle utilisés au long cours. Au vu de l'ensemble des éléments présentés, les membres ont notamment souligné que la prise en charge de la migraine relève essentiellement de la médecine générale. En outre, l'accès et les délais d'attente potentiels pour une consultation par un neurologue sont une vraie problématique qu'il est nécessaire de prendre en compte. Enfin, des réserves ont été émises quant à la différence qui serait ainsi créée entre les conditions de prescription et de délivrance de GYNERGENE CAFEINE et des triptans. Dans ce contexte, les membres de la Commission se sont prononcés à l'unanimité contre la restriction des conditions de prescription et de délivrance proposée mais en souhaitant toutefois que d'autres pistes de réflexion soient explorées en vue de limiter le mésusage des médicaments utilisés dans le traitement de la crise de migraine.</li> </ul>

<b>3.2 Rétinoïdes administrés par voie systémique – isotrétinoïne et alitrétinoïne</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Nathalie Dumarcet / Juliette Dubrul

	<b>Critères de passage</b>	
	Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
	Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
	Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

<b>Références documentaires</b>
<i>Compte-rendu du GT CPD du 12.12.2013</i>

<b>Présentation de la problématique</b>	
Nouvelle discussion suite aux conclusions de la réunion du GT CPD du 12 décembre 2013 à la demande de certains membres n'ayant pu y assister.	
<b>Rappel de la question posée</b>	Compte tenu du profil de risque de ces spécialités ainsi que des données de suivi disponibles, vous paraît-il nécessaire/opportun de restreindre davantage les CPD des rétinoïdes? Si tel est le cas, une restriction de prescription aux spécialistes en dermatologie (prescription initiale ou non) vous paraît-elle adaptée?

<b>Avis relatif à la question posée</b>
Les conditions de prescription et de délivrance actuelles de l'isotrétinoïne et de l'alitrétinoïne ainsi que les principaux éléments de réflexion présentés lors de la réunion du 12 décembre 2013 sont brièvement rappelés.

<b>Spécialités à base d'isotrétinoïne</b>	
<i>Avis majoritaire</i>	<p>Concernant l'isotrétinoïne (CONTRACNE, CURACNE, ISOTRETINOINE TEVA, PROCUTA) et à l'instar de ce qui a été proposé pour l'acitrétine et l'alitrétinoïne, les éléments de réflexion ci-après déjà évoqués lors de la réunion du 12 décembre 2013 sont réaffirmés :</p> <p>1) Les membres confirment la nécessité d'améliorer en premier lieu l'information des professionnels de santé et des patients sur les contraintes liées au traitement, et notamment chez les femmes en âge de procréer, la nécessité de ne pas débuter une grossesse durant le traitement par isotrétinoïne ainsi que dans le mois suivant son arrêt.</p> <p>2) Les membres soulignent qu'à ce jour, en l'absence de visite médicale effectuée par les titulaires des AMM concernées auprès des médecins, la diffusion du carnet patiente tel que prévu par l'AMM n'est pas assurée. Par ailleurs, ils proposent que soit inséré de façon systématique au sein du carnet-patiente, un feuillet détachable qui serait transmis au médecin traitant pour l'informer de l'initiation chez sa patiente d'un traitement par isotrétinoïne.</p>

	<p>Ainsi, d'une manière générale, ils estiment nécessaire d'améliorer l'information des prescripteurs et dispensateurs sur le bon usage de cette spécialité, en insistant sur les conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'isotrétinoïne. De plus, il est à nouveau souligné qu'il appartient aux titulaires des AMM concernées de se conformer à ses obligations et de mettre à disposition des prescripteurs potentiels d'isotrétinoïne le carnet patiente tel que prévu par les AMM concernées.</p> <p>Concernant la nécessité ou non de réserver la prescription initiale de l'isotrétinoïne aux dermatologues, un nouveau vote est effectué pour répondre à la question suivante :</p> <p>Etes-vous favorable à une prescription initiale semestrielle de l'isotrétinoïne réservée aux dermatologues ?</p> <p>8 membres sont favorables (7 membres assistant à la réunion : C. Broissand, N. Colombini, P. Depreux, F. Kania, V. Michot, V. Veyrat et N. Voituret et 1 membre par courrier électronique : M. Becchio)</p>
<i>Avis minoritaires</i>	2 membres sont défavorables (S. Bouquet et I. Aubin).
<i>Conclusion</i>	En conclusion, le groupe recommande à la majorité que l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne soit réservée aux dermatologues avec un renouvellement possible tous les mois par tout médecin. La nécessité de poursuivre le traitement par isotrétinoïne devra être réévaluée par le dermatologue à l'issue d'une période de 6 mois, la durée d'une cure d'isotrétinoïne étant habituellement de 16 à 24 semaines.
<b>Spécialités à base d'alitrétinoïne</b>	
<i>Avis majoritaire</i>	Concernant l'alitrétinoïne (TOCTINO), les membres réaffirment également l'ensemble des éléments de réflexion évoqués lors de la réunion du 12 décembre 2013 et confirment recommander à l'unanimité que l'initiation d'un traitement par alitrétinoïne soit réservée aux dermatologues avec un renouvellement tous les mois non restreint. La nécessité de poursuivre le traitement par alitrétinoïne devra être réévaluée à l'issue d'une période de 6 mois par le dermatologue, la durée d'une cure de TOCTINO étant de 12 à 24 semaines.
<i>Avis minoritaires</i>	NA

<b>4. Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
<b>4.1 Pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération – conclusions de l'arbitrage</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Isabelle Yoldjian / Julie Cavalier

<b>Critères de passage</b>	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

Références documentaires
- Lettre aux professionnels de santé – février 2014
- Document d'aide à la prescription – contraceptifs hormonaux
- Liste des spécialités concernées par la réévaluation européenne des contraceptifs hormonaux combinés
- Projet de carte - patiente

Présentation de la problématique	
Conclusions finales de l'arbitrage sur les contraceptifs hormonaux dits de 3 <sup>ème</sup> et 4 <sup>ème</sup> génération – pour information	
Question posée	NA

Avis relatif à la question posée	
Complément d'information	<p>Un dossier complet est disponible sur le site de l'ANSM.</p> <p>En conclusion, les modifications des AMM et mesures d'information supplémentaires suivantes sont prévues.</p> <p>Afin de mieux informer les prescripteurs et les femmes des différences de risque entre les CHC, les AMM vont être modifiées concernant l'indication, les contre-indications et les précautions d'emploi des CHC concernés par la réévaluation. En particulier, une mise à jour des incidences de thrombose veineuse en fonction des données épidémiologiques les plus récentes est effectuée.</p> <p>Par ailleurs des documents éducationnels et d'information à destination des femmes et des professionnels de santé, établis au niveau européen, vont être adaptés au plan national.</p> <p>Il s'agit des documents suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>une lettre aux professionnels de santé concernés</u> : cette lettre a été diffusée le 12 février 2014 aux gynécologues, médecins généralistes, sages-femmes, pharmaciens et infirmiers, ainsi qu'aux centres de planification ou d'éducation familiale (CPEF) et aux centres de PMI ;</li> <li>- <u>un document d'aide à la prescription (« check-list »)</u> : ce document a été joint à la lettre précitée et sera diffusé par les laboratoires aux prescripteurs par tout autre moyen ; il est également disponible en ligne sur le site de l'ANSM ;</li> <li>- <u>carte-patiente</u> : ce document d'information sera inséré dans les boîtes des contraceptifs et attirera l'attention des patientes sur les risques thromboemboliques et signes/symptômes d'AVC, d'infarctus d'embolie pulmonaire ou de phlébite.</li> </ul> <p>Enfin, des études épidémiologiques complémentaires doivent être réalisées pour les CHC pour lesquels il n'existe pas de données ou des données insuffisantes concernant leur risque thromboembolique (chlormadinone en particulier).</p>

4.2 PROTELOS/OSSEOR – ranélate de strontium	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Arnaud Batz / Anna Pelibossian / Julie Cavalier

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>

**Références documentaires**

-Nouveau projet de RCP recommandé par le CHMP

-Mesures de minimisation du risque

-Compte-rendu du GT CPD du 06/06/2013

**Présentation de la problématique**

Conclusions finales de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de PROTELOS et OSSEOR – pour information

**Question posée**

NA

**Avis relatif à la question posée***Complément d'information*

Le ranélate de strontium est utilisé chez la femme ménopausée ou chez l'homme dans le traitement de l'ostéoporose afin de réduire le risque de fractures osseuses. Il est autorisé dans tous les pays de l'Union européenne et est commercialisé en France depuis janvier 2006. Depuis 2007, il fait l'objet en France d'une surveillance renforcée, notamment en raison des risques d'accidents thromboemboliques veineux et de réactions cutanées allergiques graves (DRESS). Du fait de ces problèmes de sécurité, la France avait initié, en 2011, une réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit. Les autorités de santé européennes avaient alors considéré que le rapport bénéfice/risque était favorable sous réserve de nouvelles contre-indications. Une lettre aux prescripteurs avait été adressée par l'ANSM faisant état de cette décision européenne en avril 2012.

En avril 2013, lors de l'évaluation européenne de routine du rapport bénéfice/risque de ce médicament, une augmentation du risque d'infarctus du myocarde s'ajoutant aux risques déjà identifiés (accidents thromboemboliques veineux et DRESS) a été mis en évidence. L'indication du ranélate de strontium a alors été restreinte au traitement de l'ostéoporose sévère et contre-indiqué aux patients à risque cardiovasculaire, avec renforcement des informations de sécurité présentes dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (contre-indications et précautions d'emploi). Toutefois, afin d'évaluer précisément l'impact des restrictions de la population cible du ranélate de strontium sur la diminution du risque cardiovasculaire et de s'assurer de l'efficacité du produit dans cette nouvelle population cible : ostéoporose sévère chez les sujets à risque élevé de fracture (femmes ménopausées et hommes), un arbitrage européen a été initié.

A l'issue de l'évaluation, les données disponibles ont montré que les restrictions d'indication et les nouvelles contre-indications permettent certes de réduire le risque cardiovasculaire mais la population pouvant bénéficier de ce traitement est difficilement identifiable. En effet, la population la plus à même de bénéficier d'un traitement ostéoporotique est également celle qui est à risque cardiovasculaire. Il est difficile d'établir si les mesures de minimisation des risques mises en place sont applicables dans la pratique clinique pour un traitement chronique.

Le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA) a donc recommandé la suspension des AMM lors de sa réunion de janvier 2014.

Ce médicament étant enregistré selon une procédure d'AMM centralisée, la recommandation du PRAC a été transmise au Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA.



Lors de sa réunion de février 2014, le CHMP a partagé l'évaluation des risques conduite par le PRAC mais n'a pas recommandé la suspension des AMM. Il préconise ainsi le maintien des AMM avec de nouvelles restrictions et précautions d'emploi, notamment :

- restriction d'indication aux seuls patients chez lesquels les autres traitements ne peuvent être envisagés (en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance par exemple)
- prise en compte et surveillance étroite des risques cardiovasculaires : avant de débiter le traitement, puis tous les 6 à 12 mois en routine.

En parallèle, le CHMP demande de renforcer le plan de gestion des risques:

- diffusion d'un matériel éducationnel destiné aux prescripteurs et aux patients : guide de prescription et liste des points à vérifier avant la prescription, carte d'alerte du patient ;
- conduite d'une étude d'impact de la mise en œuvre des mesures précitées de minimisation du risque.

<b>4.3 XOLAIR - omalizumab</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Nathalie Dumarcet / Julie Cavalier

<b>Critères de passage</b>	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

<b>Références documentaires</b>
<i>projet de RCP</i>

<b>Présentation de la problématique</b>	
Procédure centralisée Substance active : omalizumab Avis favorable du CHMP à l'extension d'indication thérapeutique : 23 janvier 2014 Titulaire : Novartis Pharma <u>Nouvelle indication validée</u> :	
Xolair est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.	
<b>Question posée</b>	Compte tenu de l'extension d'indication de XOLAIR dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1, vous paraît-il nécessaire/opportun de permettre la prescription de XOLAIR par les spécialistes en médecine interne ?

<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaire</i>	Le groupe confirme que l'extension d'indication de XOLAIR dans l'urticaire chronique nécessite d'autoriser sa prescription par les dermatologues dans cette affection. En outre, il estime à la majorité (6 avis favorables) que les internistes doivent également pouvoir le prescrire dans la mesure où un certain nombre de patients sont en pratique pris en charge par ces spécialistes. Cet ajout facilitera en outre une prise en charge adaptée dans les régions peu dotés en spécialistes, pour la mise sous traitement ou pour son renouvellement.
<i>Avis minoritaires</i>	2 avis défavorables