

Numero unique de document : GT282014033
Date document : 26/06/2014
Direction : Evaluation
Pôle : Clinique AMM
Personnes en charge : L. Badis BENSaad / A. SAWAYA

GT 28 PMF – N° 2014-03

Séance du 22 mai 2014 de 10h à 13h en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
L. Badis BENSaad	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie DUMARCET	Evaluateur / ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Oussama KAMAL	Evaluateur / ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gismonde PLAN	Evaluateur / ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pierre NGUYEN	Evaluateur / ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascaline DANTAR	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florent DURAIN	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prosper EKODO	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe MONGES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> (par téléphone)	<input type="checkbox"/>	
Olivier REVEILLAUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-François TESTE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption discussion	: ou	Avis nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	EU Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction					
1.1	Ordre du jour		Pour adoption		Non	Non
1.2	Adoption du CR de GT 28 PMF – N° 2014-02		Pour discussion / adoption		Non	Non
1.3	Calendrier GT PMF 2014		Pour adoption		Non	Non

2. Dossiers Produits – Substances (National)						
2.1	MOPRALPRO 20 mg, comprimé gastro-résistant	OK/DP4	Pour discussion	Non	Non	
2.2	EAU OXYGENEE STABILISEE CODEX 10 VOLUMES GILBERT, solution pour application locale en flacon	OK/DP4	Pour discussion	Non	Non	
2.3	LIPOFEINE 5 %, gel	OK/DP4	Pour discussion	Non	Non	
2.4	SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE, crème rectale	OK/DP4	Pour discussion	Non		
2.5	SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE, suppositoire	OK/DP4	Pour discussion	Non	Non	
3. Tour de Table						

Déroulement de la séance

1. 1 Adoption de l'ordre du jour

Après l'accueil des participants et la vérification que le quorum est atteint, le secrétaire de séance ouvre la séance. Philippe MONGES qui n'a pu se déplacer à l'Agence participe à la réunion par conférence téléphonique.

Le secrétaire de séance rappelle aux membres que la séance est enregistrée (enregistrement audio), conformément à la réglementation. Par conséquent, il est nécessaire d'utiliser le micro pour prendre la parole.

Il procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'intérêt réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêts (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le gestionnaire de séance.

De même, il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance qui n'aurait pas été répertorié.

Le secrétaire de séance rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêts et au moins 1 fois par an, avant la date d'échéance de la précédente déclaration, même en l'absence de nouveaux éléments.

Il précise que conformément aux règles de fonctionnement des groupes, l'ensemble des déclarations publiques d'intérêts des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

1. 2 Adoption du CR de GT 28 PMF – N° 2014-02

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du compte rendu de séance du GT 282014-02. Ce compte rendu a été envoyé avec le programme de séance à tous les membres.

Le compte rendu est adopté à l'unanimité.

A ce sujet, un expert souhaite qu'il y ait un retour d'information sur les décisions concernant les dossiers discutés lors des GT PMF, en particulier la prise en compte ou pas des recommandations et des remarques émises par les membres au cours des discussions.

Le secrétaire de séance indique qu'il comprend bien cette demande. Il explique le circuit d'évaluation des dossiers discutés dans les groupes de travail et rappelle que conformément à la réglementation, l'avis du GT PMF reste

consultatif et n'est pas contraignant pour l'agence. Ainsi, sur la base des avis émis par les GT, il est de la responsabilité de la DP en charge du dossier de prendre la décision qu'elle estime adéquate et de la notifier au laboratoire concerné.

1. 3 Calendrier GT PMF 2014

Le secrétaire de séance rappelle que la prochaine réunion du GT PMF aura lieu le jeudi 3 juillet de 10h à 13h.

2. 1 Nom du dossier

MOPRALPRO 20 mg, comprimé gastro-résistant	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 37485
Numéro CIP	CIP 3400937532433 et CIP 3400937532662
Firme concernée	BAYER SANTE FAMILIALE
Nom de l'évaluateur	O. KAMAL
Horaire de passage	10h15

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Adéquation du développement avec les pratiques		<input 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"/>

Références documentaires

- o Product Information
- o Rapport clinique en vue de l'inscription sur la liste MDCO
- o Commentaires Résultats étude OMELIFE_MOPRAL PRO
- o Synthèse cas France 2012
- o 2013-03-Rapport_Mopralpro_Bon usage
- o Reco bonnes pratiques 2007 - antisecretoire-gastrique-argu
- o PSUR Omeprazole (18) 2010-04-16_2011-04-15
- o PSUR Omeprazole Otc (01) 2011-04-16_2012-04-15
- o PBRER Omeprazole (2) 16-Apr-2012 to 15-Apr-2013

Présentation de la problématique

Le laboratoire BAYER SANTÉ FAMILIALE a déposé une demande d'inscription sur la liste de médication officinale de leur spécialité **MOPRALPRO 20 mg, comprimé gastro-résistant**.

L'indication actuelle est la suivante : « *Traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien (RGO) (par exemple pyrosis, régurgitations acides) chez l'adulte* »

Les **conditionnements** revendiqués pour la mise en accès direct sont les boîtes de 7 et de 14 comprimés (code CIP : 34009 375 324 3 3 et 34009 375 326 6 2 respectivement).

Le principe actif de MOPRALPRO est l'**oméprazole**, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), exonéré en 2010 mais qui n'est pas présent sur la liste des médicaments de médication officinale.

L'indication pour laquelle cette spécialité est autorisée, figure dans l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF » de l'avis aux fabricants.

Selon le laboratoire, MOPRALPRO 20 mg, comprimé gastro-résistant peut répondre aux caractéristiques essentielles des médicaments de PMF disponibles en accès direct en officine :

- il s'agit d'un médicament non soumis à prescription médicale obligatoire. L'indication revendiquée pour le libre accès correspond à une indication figurant en Annexe I (groupe 3 (Troubles gastro-intestinaux) «Brûlures d'estomac, remontées acides») de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF.
- la formulation (principe actif, forme pharmaceutique) et le conditionnement de MOPRALPRO sont parfaitement compatibles avec le statut de médicament de médication officinale. En effet, la posologie et la courte durée de traitement (maximum 14 jours) sont adaptées à une utilisation autonome par le patient.
- l'information contenue dans la notice et l'étiquetage de MOPRALPRO est adaptée à la PMF et à l'accès direct en officine.
- MOPRALPRO comprimé gastro-résistant a fait l'objet de plusieurs publicités Grand Public approuvées
- d'un point de vue tolérance, 3 PSURs annuels couvrant la période allant d'avril 2010 à avril 2013 en France ont été rédigés, **6 cas de pharmacovigilance** ont été rapportés dont 2 cas graves non imputables à MOPRALPRO pour une exposition sur cette même période de plus de 1 million de cycles de traitement. Aucun signal majeur de PV et de sécurité d'emploi n'a été relevé. A noter également que l'analyse des données de PhV de l'oméprazole en OTC autorisé dans 25 pays ne révèle aucun fait nouveau marquant depuis son AMM et le rapport efficacité/effets indésirables reste très favorable
- par ailleurs, l'étude OMELIFE qui a tenté d'évaluer la délivrance et le bon usage de MOPRALPRO en vie réelle a montré qu'une délivrance conforme ou conforme avec des déviations mineures de MOPRALPRO pouvait être attendue dans une proportion assez importante de pharmaciens/patients (90% dans l'étude OMELIFE).

Néanmoins, l'Agence a émis des réserves sur les résultats de cette étude notamment en raison des déviations au protocole, le faible pourcentage de patients suivis à un mois et surtout à trois mois ainsi que les nombreuses données manquantes. Ainsi, les réserves émises par l'agence concernant cette étude n'ont pas été prises en compte par le laboratoire pour la soumission de cette demande.

Un expert note que malgré les limites méthodologiques de l'étude OMELIFE (en particulier les défauts liés aux perdus de vue), les conclusions du laboratoire restent en contradiction avec les résultats obtenus. En effet, il est marqué que 10% des pharmaciens délivrent le produit pour plus de 14 jours, que 17% des patients le prennent pour plus de 14 jours et que le taux de bon usage à 1 mois n'est que de 38%. Ces résultats sont contradictoires avec les conclusions positives présentées par le laboratoire.

Un expert rappelle néanmoins que les résultats de ce type d'étude demeurent intéressants car ils démontrent le bon usage des médicaments par les patients si ces derniers sont encadrés par le pharmacien. Même si le taux de bon usage n'est que de 38%, ce taux risque d'être encore plus faible si les patients utilisent ce produit sans information de la part du pharmacien. Il est indispensable que les pharmaciens continuent à encadrer l'utilisation de ce produit.

Un autre expert rappelle que les problèmes soulevés par cette demande sont identiques à ceux d'IPRAALOX 20 mg, comprimé gastro-résistant (cf. GT28201401). Les arguments avancés par le groupe pour justifier le refus de mise en accès direct pour IPRAALOX, à savoir : risque de perte de chance pour le patient et risque de retard au diagnostic d'une pathologie sous-jacente, doivent s'appliquer au MOPRALPRO 20 mg, comprimé gastro-résistant.

De même, il est rappelé que cette étude ne tient pas compte des refus de dispensation par les pharmaciens qui devraient être comptabilisés car il s'agit potentiellement de cas de mésusage si le produit avait été utilisé dans le cadre d'une automédication sans l'intervention du pharmacien.

Un expert souligne la nécessité de garder le produit derrière le comptoir pour éviter la survenue de certains effets indésirables. Par ailleurs, il rappelle que le pharmacien est en mesure de faire un « diagnostic » de RGO et surtout, d'exclure d'éventuelles pathologies sous-jacentes plus graves. De plus, le risque d'abus d'utilisation par le patient est amplifié par l'efficacité avérée du produit.

Il a aussi été soulevé les problèmes d'utilisation de ce produit dans les populations à risque (insuffisants rénaux, patients déshydratés, sous lithium).

Un expert estime que la délivrance doit rester sous le contrôle du pharmacien, derrière le comptoir car la prise en charge du RGO doit se faire de façon graduelle, en proposant d'abord un antiacide ou un produit à base d'alginate. Par ailleurs, compte tenu des risques d'interactions médicamenteuses possibles avec le produit, le conseil apporté par le pharmacien pour ce type de produit est important, même si les résultats de l'étude OMELIFE démontrent que le pourcentage de bon usage avec intervention du pharmacien n'est que de 38%.

De plus, il est important de rester cohérent avec les décisions du groupe concernant le produit IPRAALOX.

Enfin, il a été signalé qu'il serait intéressant de mettre en place une nouvelle étude de bon usage, similaire à l'étude OMELIFE mais mieux structurée d'un point de vue méthodologique. Ce type d'étude permettrait de comprendre et d'analyser les spécificités d'utilisation de ces produits.

Question posée 1	La demande de mise en accès libre de la spécialité MOPRALPRO® 20 mg, comprimé gastro-résistant est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6/6
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>A l'unanimité, les membres du groupe jugent que la demande de mise en accès libre de la spécialité MOPRALPRO 20 mg, comprimé gastro-résistant, n'est pas acceptable.</p> <p>En raison du risque de perte de chance pour le patient lié à la difficulté de l'autodiagnostic d'un reflux gastro-œsophagien par rapport à celui d'une autre pathologie œsogastroduodénale (œsophagite, ulcère gastroduodénal). L'accès direct de l'oméprazole s'accompagne du risque de retard au diagnostic d'une pathologie pouvant présenter des complications graves pour la santé du patient.</p> <p>De plus, les résultats de l'étude OMELIFE n'apportent pas d'éléments supplémentaires permettant de garantir une utilisation adéquate du produit dans l'indication ciblée. En plus des réserves méthodologiques soulevées par cette étude, et contrairement à ce qu'avance le laboratoire, il apparaît que les résultats de cette étude ne sont pas favorables car le taux de bon usage à 1 mois n'est que de 38%.</p> <p>Enfin, la prise en charge thérapeutique du RGO doit se faire de façon graduelle, en proposant d'abord un antiacide avant de passer aux IPP, considérés comme produits plus puissants. Cette prise en charge graduelle risque d'être court-circuitée si le produit est mis devant le comptoir car les patients auront tendance à prendre systématiquement cet IPP avec les éventuels risques d'effets secondaires que cela implique.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

2. 2 Nom du dossier	EAU OXYGENEE STABILISEE CODEX 10 VOLUMES GILBERT, solution pour application locale en flacon
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL15539
Numéro CIP	CIP 3400933160050 et CIP 3400933160111
Firme concernée	GILBERT
Nom de l'évaluateur	O. KAMAL
Horaire de passage	10h45

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Adéquation du développement avec les pratiques</i>		<input 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"/>

Références documentaires

- o Demande d'inscription sur la liste MDCO – Module 1 (F_-_Gt_358_Module_1_signé)
- o Demande d'inscription sur la liste MDCO – Module 2 (F_-_Gt_358_Module_2)
- o Demande d'inscription sur la liste MDCO – Module 5 (F_-_Gt_358_Module_5)
- o Projet d'annexes (F_Gt_358_projet_annexe_flacon)

Présentation de la problématique

Les LABORATOIRES GILBERT déposent une demande de mise en accès direct dans le cadre de la mesure « Médicaments de médication officinale » pour leur spécialité : **EAU OXYGENE STABILISEE CODEX 10 VOLUMES GILBERT, solution pour application locale en flacon.**

Les **conditionnements** revendiqués pour la mise en accès direct sont les flacons de 120 et 250 ml (code CIP : 3400933160050 et 3400933160111 respectivement).

L'indication revendiquée est la suivante :

- « *nettoyage de la peau érodée et des petites plaies* »
- « *Petites hémorragies capillaires par plaies superficielles* »

Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants, ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes »

Cette indication est proche de l'indication « Antiseptie ou nettoyage des petites plaies superficielles » figurant dans la rubrique Troubles cutanés de l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF » de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF.

Il est à noter que d'autres spécialités antiseptiques sont déjà inscrites sur la liste des médicaments en accès direct : ALCOOL MODIFIE COOPER / BIASEPTINESPRAID / CETAVLEX AQUEUX / CETAVLON / DETTOLPRO / DIASEPTYL / EOSINE COOPER / EXOSEPTOPLIX / HEXASEPTINE / MERCRYL / SEPTIVONSPRAY

Le principe actif contenu dans la spécialité est du peroxyde d'hydrogène stabilisé, dosé à 3%. L'eau oxygénée revendique une activité antibactérienne ainsi que des propriétés hémostatiques. Ce principe actif n'est pas présent dans la liste des médicaments de médication officinale.

Pour appuyer sa demande, le laboratoire apporte les éléments suivants :

- Les spécialités à base d'eau oxygénée stabilisée sont des solutions faiblement antiseptiques avec une action mécanique de nettoyage des plaies liée à leur effet effervescent et un pouvoir hémostatique.
- Ces spécialités sont dénuées de risques notoires, avec uniquement la sensation de quelques picotements sur la plaie comme effet indésirable mis en évidence dans le cadre d'une utilisation normale
- Les derniers PSURs ne mettent pas en évidence d'autres effets indésirables que ceux liés aux sensations de picotement et aux embolies gazeuses parfois fatales lors d'une utilisation hors AMM
- Les modalités de leur utilisation sont simples accompagnées de peu de risques d'interactions
- Ces spécialités ne sont pas contre-indiquées en cas de grossesse et d'allaitement
- L'information proposée dans les annexes est adéquate et adaptée à une mise en accès direct.

A l'appui de cette demande le laboratoire dépose un rapport clinique comportant des données d'efficacité et de tolérance (rapports PV et PSURs). de plus le laboratoire a déposé un projet d'annexes considéré comme adapté à un usage en libre accès, avec le rajout d'une contre-indication relevant d'une utilisation hors AMM à l'hôpital (décès suite au lavage d'un abcès pelvien).

Un expert souligne que le dossier mentionne clairement que ce produit est considéré comme un antiseptique de faible puissance caractérisé par une action limitée dans le temps. Par conséquent, la mise devant le comptoir et l'utilité de ce

produit par rapport à l'arsenal thérapeutique existant des antiseptiques est discutable. Par ailleurs, il note que l'utilisation de l'eau et du savon est suffisante pour la désinfection des plaies superficielles.

Un autre expert estime que la question de mettre devant le comptoir une solution faiblement antiseptique avec une activité plutôt bactériostatique que bactéricide par rapport à des spécialités dont l'activité antiseptique est plus largement démontrée, se pose. Toutefois, il estime que d'un point de vue strictement réglementaire, le produit répond aux conditions de mise en accès direct.

Il a été proposé de revoir (voire même de supprimer) la mention antiseptique que revendique le produit car il n'existe pas de preuves cliniques solides démontrant cette activité. Néanmoins, la demande de mise en accès libre avec l'indication, *nettoyage des petites plaies superficielles*, est acceptable à condition de supprimer la mention antiseptique.

Un expert rappelle qu'il n'existe aucune preuve clinique de l'activité antiseptique et hémostatique de l'eau oxygénée. Au contraire, il est clairement démontré que son activité antiseptique n'existe pas.

Un autre expert souligne qu'il s'agit plus d'un problème lié aux termes de l'AMM que de mise en libre accès. En effet, elle souligne que le produit est déjà en vente libre dans le commerce (au supermarché) notamment sous la marque mercurochrome.

Nathalie DUMARCET, rappelle que le sujet de ce groupe est de se prononcer sur la pertinence de la mise en accès direct de ce produit, même si la question de l'activité antiseptique du produit se pose et qu'il serait probablement nécessaire de réviser l'AMM pour rediscuter le rapport bénéfice/risque (B/R) de la spécialité.

Par ailleurs, cette demande ouvre un large débat sur la nécessité de réévaluer le rapport B/R de tous les antiseptiques.

Un expert souligne qu'il est nécessaire de profiter de ce type de demande pour procéder au toilettage de toutes les spécialités qui se revendiquent antiseptiques. Ainsi, une réévaluation du B/R de ces spécialités ainsi que la remise en question de leur définition comme médicament s'impose. De plus, il est nécessaire de ne pas favoriser les mauvaises habitudes des patients comme l'utilisation d'un ammonium quaternaire pour le nettoyage des plaies. Ce type de produit, comme l'eau oxygénée, qui risque de faire perdurer de mauvaises habitudes ne doit plus être proposé aux patients dans les officines.

Un autre expert rappelle que les flacons d'eau oxygénée vendus en pharmacie ne comportent aucun étiquetage et aucune notice. En effet, d'une manière générale l'eau oxygénée est considérée comme un produit officinal divisible (POD) qui ne nécessite pas d'avoir une notice. Il est vrai qu'il n'existe pas de problème de tolérance majeur lié à l'utilisation de ce produit.

Néanmoins, il a été noté qu'il existe une notice (une information) collée sur le flacon. En revanche, il est vrai que cette information se détache facilement du conditionnement.

Un expert souhaite que le groupe se positionne clairement en la faveur d'une demande de réévaluation du B/R, surtout que le risque d'apparition de résistance aux antiseptiques n'est pas négligeable.

Par ailleurs, compte tenu de la réticence des membres du groupe à accorder la mise en accès direct à un produit dont l'efficacité antiseptique n'est pas clairement prouvée, il est en faveur d'un compromis avec le laboratoire en acceptant la mise en accès direct sous réserve que ce dernier fournisse une étude qui apporterait la preuve de son efficacité antiseptique. De plus, l'acceptation de la mise en accès libre doit être conditionnée par la suppression de la mention antiseptique.

Le secrétaire de séance informe les membres de l'existence d'études pharmaceutiques pour ces produits afin de déterminer leur pouvoir antiseptique par rapport à des standards de la pharmacopée.

Il a été souligné que l'existence dans le commerce de solution à base d'eau oxygénée n'exonère pas de la nécessité de remettre en question la demande de mise en accès direct de cette spécialité. En effet, contrairement à ce produit, les spécialités vendues dans le commerce ne revendiquent pas sous un statut de médicament une indication d'antiseptie.

Un expert note une utilisation de ce produit comme un antiseptique au même titre que la Chlorhexidine dont l'activité antiseptique est clairement établie alors que les deux produits n'ont pas la même fonction et surtout la même efficacité. L'eau oxygénée n'a pas d'intérêt en accès libre car il est nécessaire de réorienter les patients vers de vrais antiseptiques. Il soulève également la mauvaise qualité du dossier de demande de mise en accès direct, avec des incohérences dans le RCP du produit comme la mention indiquant qu'il faut pulvériser le produit alors qu'il n'est pas marqué que le produit est présenté en spray. Il souligne également le manque d'information sur les problèmes de conservation du produit.

Nathalie DUMARCET et le secrétaire de séance précisent que la remise en question de la pertinence clinique et du B/R de ce produit doit se poser pour l'ensemble des antiseptiques et non seulement pour ce produit. Dans l'attente, il est

nécessaire de rester cohérent avec les décisions prises antérieurement au sujet de la mise en accès direct des antiseptiques.

Un évaluateur ANSM souligne que l'indication revendiquée (nettoyage de la peau érodée et des petites plaies) reste adéquate avec les propriétés pharmacodynamiques (solution faiblement antiseptique) figurant dans le RCP .

Deux experts estiment qu'il n'existe pas de preuves scientifiques à l'appui de l'indication « hémostatique » figurant dans l'AMM et qu'en conséquence, son maintien est discutable dans le cadre d'un accès direct.

Nathalie DUMARCET rappelle qu'il s'agit d'une indication validée par l'agence dans le cadre de l'AMM.

Question posée 1	La demande de libre accès pour la spécialité EAU OXYGENEE STABILISEE CODEX 10 VOLUMES GILBERT, solution pour application locale en flacon avec l'indication proposée est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6/6
Nombre d'avis favorables		3
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		2
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'issue du vote, il apparait que la majorité des membres juge que la demande de mise en accès direct avec l'indication revendiquée est acceptable. Toutefois, la majorité considère qu'une réévaluation du B/R des produits présentés comme antiseptiques parait nécessaire.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 expert n'est pas favorable à la demande de libre accès. 2 experts se sont abstenus.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Si oui, faut-il apporter des améliorations aux libellés proposés pour les annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) afin de les rendre compatibles avec la mise en accès libre ?	
2.1 Libellé de l'indication	Concernant l'indication hémostase : <i>Ce médicament est préconisé pour arrêter les saignements des petites plaies superficielles.</i>	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6/6
Nombre d'avis favorables		2
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		4
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	2 experts sont favorables au maintien de l'indication hémostase pour l'accès direct. Les 4 autres experts se sont abstenus.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance
2.2 Libellé des annexes	Concernant le reste du libellé	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6/6

Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, le groupe est favorable au reste du libellé proposé par le laboratoire pour la mise en accès direct.
<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par Échéance

2.3 Nom du dossier	LIPOFEINE 5 %, gel
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 31596
Numéro CIP	CIP: 3400937672160
Firme concernée	LABORATOIRES ARKOPHARMA
Nom de l'évaluateur	<i>O. Kamal</i>
Horaire de passage	11h15 à 12h00

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Adéquation du développement avec les pratiques</i>	<input 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"/>

Références documentaires	
<input type="checkbox"/>	Report of post-marketing experience-PSUR (536-postmark-exp1)
<input type="checkbox"/>	Projet de notice (fr-pl-proposal)
<input type="checkbox"/>	Projet de RCP (fr-spc-proposal)
<input type="checkbox"/>	Tableau comparatif des annexes (Tableau comparatif Avant Apres RCP notice étiquetage)

Présentation de la problématique
<p>Les LABORATOIRES ARKOPHARMA déposent une demande de modification de l'AMM en vue d'une mise en accès directe dans le cadre de la mesure « Médicaments de médication officinale » pour leur spécialité : LIPOFEINE 5%, gel. Il s'agit d'une spécialité à base de caféine dosée à 5%.</p> <p>Le conditionnement concerné par la demande de mise en accès direct est le tube de 190 g (CIP: 3400937672160)</p> <p>L'indication revendiquée est la suivante : « <i>Traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées localisées.</i> »</p> <p>Cette indication ne figure pas dans l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF » de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF. Par ailleurs, aucune spécialité revendiquant une indication similaire n'est référencée dans la liste des médicaments de médication officinale.</p> <p>Lipoféine est à base de caféine. Cette substance n'est pas présente toute seule dans la liste des médicaments de médication officinale. Néanmoins, en association, la caféine rentre dans la composition de certains médicaments par voie orale disponibles devant le comptoir (à la dose de 50 mg)</p>

Pour appuyer cette demande, le laboratoire présente un retour d'expérience clinique sous forme d'un rapport de sécurité reprenant les informations sur le produit depuis les 3 dernières années de commercialisation.

En se basant sur ce dernier, le laboratoire conclut que le rapport bénéfice/risque est totalement satisfaisant, et est en accord avec l'ensemble des données scientifiques disponibles. Il ajoute que la caféine présente un profil de tolérance par voie topique favorable. Aucun nouvel effet indésirable n'a été rapporté suite à l'utilisation de ce produit.

Le laboratoire dépose également un tableau comparatif (RCP/Notice/Etiquetage) ainsi qu'un projet d'annexes pour adapter les informations d'utilisation à une mise en accès direct.

Un expert estime que la durée de traitement proposée de 5 à 6 semaines n'est pas adaptée à l'automédication. Il rappelle néanmoins qu'il existe un effet minime prouvé de ce type de produits amincissants qui a été rapporté dans la littérature. Le souci est que cet effet n'apparaît qu'après plusieurs mois de traitement, ce qui n'est pas en ligne avec ce que propose le laboratoire.

Selon un autre expert, l'objectif du laboratoire est purement guidé par le marketing. Il considère que le laboratoire cherche à valoriser le statut de médicament de son produit dans le but de le différencier des produits cosmétiques concurrents.

Le secrétaire de séance rappelle que le passage devant le comptoir ne changera rien sur ce point car le laboratoire peut d'ores et déjà grâce au statut PMF faire de la publicité grand public de son produit.

Un autre expert estime qu'il est préférable que ce type de produit continue à être délivré en officine sous le contrôle du pharmacien pour éviter tout risque de dérives.

Il a été rappelé que dans l'absolu, la perte de chance pour les patients est très faible avec ce produit.

Cependant, les informations d'utilisation et les arguments fournis par le laboratoire sont très limités, en particulier concernant les zones précises d'application du produit. L'indication du produit est floue et expose à une mauvaise utilisation qui peut être accompagnée du risque de passage percutané du principe actif et surtout de l'alcool contenu dans la formulation. A ce sujet, et contrairement à la Percutaféine (autre spécialité à base de caféine 5% gel), il n'existe aucune précaution d'emploi/mise en garde en cas d'utilisation d'ESPERAL (disulfirame).

De même, il a été considéré que l'information accompagnant l'utilisation de DERMACTIVE MINCEUR, produit cosmétique contenant 5% de caféine, est beaucoup plus complète concernant les zones d'application (sur les cuisses et les hanches).

Un expert estime également que l'indication proposée pour ce produit reste floue et problématique dans le cadre d'une mise en accès direct car susceptible de provoquer des confusions avec d'autres pathologies adipeuse comme les lipodystrophies des antirétroviraux.

Question posée 1	La demande de libre accès pour la spécialité LIPOFEINE 5 %, gel avec l'indication proposée est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6/6
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres du groupe jugent que la demande de mise en accès libre de la spécialité LIPOFEINE 5 %, gel, est acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 expert s'est abstenu.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Si oui, faut-il apporter des améliorations aux libellés proposés pour les annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) afin de les rendre compatibles avec la mise en accès libre ?
-------------------------	---

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6/6
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>La majorité des membres du groupe juge que l'information proposée dans les annexes dans le cadre de la mise en accès direct est adéquate.</p> <p>Néanmoins, un expert propose d'apporter des précisions sur les zones d'application du produit, la dose journalière d'utilisation (de préférence en grammes ainsi que sur la quantité d'alcool contenu dans le produit.</p> <p>De même, le groupe propose de limiter la durée de traitement à 28 jours.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>	1 expert s'est abstenu.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

2.4 Nom du dossier	SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE, crème rectale
2.5 Nom du dossier	SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE, suppositoire
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	VNL 7214 et VNL 7215
Numéro CIP	CIP 3400937625845 et CIP 3400937626095
Firme concernée	LABORATOIRES COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE
Nom de l'évaluateur	<i>Oussama KAMAL</i>
Horaire de passage	12h00 à 13h00

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Adéquation du développement avec les pratiques</i>		<input 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"/>

Références documentaires	
<input type="checkbox"/>	Rapport clinique SEDO crème et suppositoire pour la demande de libre accès
<input type="checkbox"/>	Tableaux comparatifs et propositions annexes pour SEDO crème
<input type="checkbox"/>	SEDO suppositoire PSUR-01-07-2003 au 31-08-2008
<input type="checkbox"/>	Bibliographie - Benzocaine Topical Products: Sprays, Gels and Liquids - Risk of Methemoglobinemia

Présentation de la problématique

Les laboratoires COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE déposent une demande de mise en accès directe dans le cadre de la mesure « Médicaments de médication officinale » pour les spécialités **SEDORRHOÏDE CRISE HEMORROIDAIRE, crème rectale et SEDORRHOÏDE CRISE HEMORROIDAIRE, suppositoire.**

Le **conditionnement** revendiqué pour la mise en accès direct de la crème rectale concerne le tube de 30 g (CIP : 34009 376 258 4 5)

Le **conditionnement** revendiqué pour la mise en accès direct de la forme suppositoire concerne la boîte de 8 suppositoires (CIP 3400937626095)

SEDORRHOÏDE est une spécialité associant 4 principes actifs: Bromure de dodéclonium, Esculoside sesquihydraté Benzocaïne et Enoxolone. Cette association n'est pas inscrite sur la liste des médicaments de médication officinale. De même, il est à noter que 3 des 4 principes actifs (bromure de dodéclonium, l'esculoside sesquihydraté et benzocaïne) contenus dans la spécialité SEDORRHOÏDE CRISE HEMORROIDAIRE, ne figurent pas à ce jour sur cette liste, contrairement à l'énoxolone qui rentre dans la composition (seule ou en association) de certains médicaments disponibles devant le comptoir

L'**indication** proposée est la suivante :

- Indication figurant dans le RCP :

«*Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales en particulier dans la crise hémorroïdaire*»

- Indication figurant dans la Notice :

«**Crise hémorroïdaire**».

Cette indication figure dans la rubrique Troubles d'origine circulatoire de l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF » de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF, sous le libellé suivant : « **Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire** ». Il est à noter qu'aucune spécialité destinée au traitement des crises hémorroïdaires n'est à ce jour inscrite sur la liste des médicaments de médication officinale.

Selon le laboratoire, SEDORRHOÏDE CRISE HEMORROIDAIRE, peut répondre aux caractéristiques des médicaments de PMF disponibles en accès direct en officine. à cet effet, le laboratoire met en avant les arguments suivants :

- l'indication revendiquée correspond à une indication figurant dans l'Annexe I de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF
- la spécialité permet de soulager les symptômes de la crise hémorroïdaire en raison de son activité anesthésique locale (benzocaïne), anti-inflammatoire (enoxolone), antiseptique (bromure de dodeclonium) et vasculoprotectrice (esculoside).
- la durée maximale de traitement proposée d'environ 10 jours est adaptée à un médicament officinal car elle permet de soulager à court terme des symptômes de la crise hémorroïdaire.
- Une adaptation de la notice à l'utilisation du médicament en PMF est proposée afin de répondre de façon optimale aux conditions requises pour une spécialité de PMF en accès direct
- la délivrance de SEDORRHOÏDE CRISE HEMORROIDAIRE, crème rectale ne nécessite pas de prescription médicale et la publicité grand public est autorisée pour cette spécialité
- le rapport de synthèse périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période 2003 – 2008 n'a relevé aucun effet indésirable. Depuis la commercialisation de SEDORRHOÏDE CRISE HEMORROIDAIRE, crème rectale en 1976, seul 1 EI a été rapporté en 2001 (érythème généralisé).
- le risque de méthémoglobinémie connu avec certains anesthésiques locaux (benzocaïne, prilocaïne) n'a pas été rapporté avec la spécialité SEDORRHOÏDE CRISE HEMORROIDAIRE, crème rectale (le risque de méthémoglobinémie a fait l'objet d'une mise en garde de la FDA en 2011).

Par ailleurs, il est à noter que le dossier avait fait l'objet d'une discussion au sein du groupe de travail Nutrition-Hépatogastro (GTNHG N°83 de décembre 2012). Une analyse de la BNPV concernant la spécialité a été présentée par le CRPV de Toulouse. Des effets indésirables de type cutanés ont été relevés. Néanmoins, le CRPV de Toulouse a jugé que la demande de mise en accès direct est acceptable

Enfin, en plus des données cliniques d'efficacité et surtout de tolérance, le laboratoire dépose des projets d'annexes ainsi que des tableaux comparatifs des libellés proposés

Des clarifications sur la composition quantitative des produits en anesthésique ont été apportées pour chaque présentation, crème et suppositoire.

Un expert rappelle la possibilité d'une utilisation concomitante des deux présentations, crème et suppositoire en cas de crise hémorroïdaires et les risques de surdosage liés à une telle utilisation.

Par ailleurs, il estime qu'il est nécessaire de définir l'âge inférieur d'utilisation de ces produits étant donné que la pathologie peut se voir chez des enfants jeunes, à partir de l'âge de 8 ans.

Un autre expert rappelle qu'une utilisation concomitante est fréquente, et même indiquée dans certains cas. Il n'est pas rare qu'on propose aux patients d'enrober les suppositoires avec la crème pour atténuer les douleurs liées aux crises. Les risques de toxicité liée à un surdosage sont négligeables.

Un expert conseille l'utilisation de l'une ou de l'autre forme pharmaceutique, en fonction du type d'hémorroïdes. Le seul problème à soulever est lié au profil de certains patients qui malgré leur bonne connaissance des crises hémorroïdaires doivent néanmoins être encadrés par les pharmaciens.

Un autre expert revient sur les risques de surdosage liés à l'utilisation concomitante des deux présentations, crème et suppositoire. Il rajoute qu'aucune information n'est apportée par le laboratoire, ni dans le sens d'un risque de toxicité, ni dans le sens d'une absence de dangerosité.

A ce sujet, il a été rappelé qu'aucune notification n'a été relevée dans les rapports PhV indiquant un risque de toxicité accru lié à une utilisation combinée des deux spécialités.

Il a été estimé que la durée maximale de traitement de 10 jours proposée par le laboratoire semble excessive pour ce type de pathologie et doit être réduite.

Par ailleurs, il a été proposé de limiter l'utilisation de ces produits aux adultes compte tenu de la rareté de la pathologie chez les enfants. Une mention indiquant qu'il serait nécessaire de consulter un médecin en cas d'atteinte chez l'enfant est nécessaire car le diagnostic chez l'enfant nécessite un avis médical.

Question posée 1	La demande de libre accès de SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE, crème rectale et de SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE, suppositoire est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6/6
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, le groupe est favorable à la demande de mise en accès direct de la spécialité SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE, crème rectale et de SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE, suppositoire.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Si oui, faut-il apporter des améliorations aux libellés des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) afin de les rendre compatibles avec la mise en accès libre ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6/6
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		

<i>Avis majoritaires</i>	<p>A l'unanimité, le groupe est d'accord avec le nouveau libellé proposé pour la notice. Néanmoins, le groupe estime qu'il est nécessaire d'apporter les modifications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rajouter dans la rubrique « <i>Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales</i> » la nécessité de recourir à un avis médical avant utilisation chez l'enfant. - rajouter dans la rubrique « <i>Posologie</i> » une durée de traitement de 8 jours maximum et préciser la nécessité de consulter un médecin en cas d'absence d'amélioration. 	
<i>Avis minoritaires</i>	.	
Proposition d'action :	Par	Échéance