Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Point d'information sur les dossiers discutés en Commission d'AMM -Séance du jeudi 15 décembre 2011

Au cours de la séance du 15 décembre 2011, la Commission d'AMM a notamment :

- examiné le rapport bénéfice/risque de certains médicaments contenant des dérivés ergotés et indiqués en cardiologie, en neurologie et en ophtalmologie ;
- discuté de la mise à disposition du crizotinib en ATU de cohorte dans le traitement du cancer du poumon ;
- examiné les dossiers du groupe de travail sur les médicaments diagnostics ou radiopharmaceutiques.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments vasodilatateurs contenant des dérivés ergotés, indiqués en cardiologie, en neurologie et en ophtalmologie

Les médicaments vasodilatateurs appartiennent à des classes différentes et certains contiennent des dérivés ergotés.
Les études d'efficacité des vasodilatateurs étant anciennes, l'Afssaps a décidé de procéder à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces médicaments.

Les médicaments qui ont fait l'objet d'une réévaluation de leur rapport bénéfice / risque sont les suivants :

Hydergine® (AMM nationale, 1969), laboratoire Defiante Farmaceutica et Capergyl® (AMM nationale, 1984) laboratoire Therica, sont indiqués en neurologie dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) et/ou en ophtalmologie dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Sermion® (AMM nationale, 1973), laboratoire Sanofi Winthrop, et les génériques de la nicergoline sont indiqués en neurologie dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences), en cardiologie dans le traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs et en ophtalmologie dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Iskedyl® (AMM nationale, 1974), laboratoire Pierre Fabre Médicament, est indiqué en neurologie et en ophtalmologie dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire (voies orales) et proposé dans les rétinopathies aiguës d'origine vasculaire (voie injectable).

Vasobral® (AMM nationale, 1979), laboratoire Chiesi, indiqué en neurologie et en cardiologie dans le traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.
Les données d'efficacité de ces spécialités manquent de pertinence. Ces dérivés ergotés peuvent par ailleurs induire des réactions de fibrose au niveau cardio-thoracique ou rétropéritonéal. Ces effets sont très rares mais graves. **La Commission d'AMM a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable de ces médicaments**
.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments indiqués en neurologie (traitement de fond de la migraine) et en cardiologie (hypotension orthostatique, insuffisance veino lymphatique) et contenant des dérivés ergoté

La plupart des médicaments indiqués dans le traitement de fond de la migraine sont en cours de réévaluation de leur bénéfice/risque, la première phase concernant deux dérivés ergotés indiqués à la fois dans la migraine et en cardiologie ont été examinés.
Les médicaments qui ont fait l'objet d'une réévaluation de leur rapport bénéfice/risque sont les suivants :

- **Seglor® (** AMM nationale, 1977), laboratoire UCB pharma
- **DHE®** (AMM nationale de 1966), laboratoire Amdipharm
- **Ikaran®** (AMM nationale, 1977), laboratoire Pierre Fabre Médicament
- **Tamik®** (AMM nationale, 1979), laboratoire Institut Pharmaceutique de Recherche d'application et développement

Ces médicament sont indiqués en neurologie dans le traitement de fond de la migraine, et en cardiologie dans le traitement de l'hypotension orthostatique et dans l'amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique.
Les données d'efficacité de ces spécialités manquent de pertinence. Ces dérivés ergotés peuvent par ailleurs induire des réactions fibrosantes cardio-thoraciques ou rétropéritonéales. Ces effets sont très rares mais graves.
La commission d'AMM a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable de ces médicaments.
Le rapport bénéfice/risque de Desernil® (AMM nationale - 1961 - laboratoires Amdipharma) indiqué dans le traitement de fond de la migraine et de l'algie vasculaire de la face a également fait l'objet d'une réévaluation. Avant de statuer sur le rapport bénéfice/risque de cette spécialité, la Commission d'AMM a souhaité disposer de données complémentaires sur le risque de fibrose rétropéritonéale. Ce dossier sera à nouveau examiné lors d'une prochaine Commission d'AMM.

Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte du crizotinib dans le traitement du cancer du poumon

Le crizotinib est un nouveau médicament anticancéreux destiné au traitement du cancer du poumon. Il s'agit d'une thérapie ciblée car le crizotinib inhibe sélectivement le récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et ses variants oncogèniques.
La Commission d'AMM a émis un avis favorable à la mise à disposition précoce du crizotinib dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte , sur la base des résultats d'une étude de phase 2 au cours de laquelle un taux de réponse de 61% a été observé chez les patients présentant la mutation ALK et pré-traités. Dans le cadre de cette ATU de cohorte, le crizotinib est indiqué pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de type adénocarcinome avancé (localement avancé ou métastatique) chez des patients pré-traités présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

L'accès au traitement ne sera possible qu'après avoir documenté en biologie moléculaire l'existence de ce réarrangement dans la tumeur des patients. Ce test est disponible en France sans coût additionnel pour les patients ou pour les établissements prescripteurs dans 29

plateformes publiques régionales validées par l'Institut National du Cancer .

D'autres études de phase 2 et 3 sont actuellement menées avec crizotinib chez des patients atteints de CPNPC ALK positif, en première ligne de traitement ou après échec d'une première ligne de traitement.
Des ATU nominatives sont déjà octroyées par l'Afssaps, au cas par cas, depuis novembre 2010.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles de la vision, des nausées, une diarrhée, des vomissements, de l'œdème, une constipation et de la fatigue. Ont également été observés des neuropathies, une augmentation des enzymes hépatiques, une atteinte hématologique et des cas de pneumopathie interstitielle et des modifications à l'électrocardiogramme (allongement du QTc).

Dans ce contexte de mise à disposition précoce, une surveillance renforcée de tous les patients traités est mise en place selon un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations établi par l'Afssaps. Les données recueillies feront l'objet d'un rapport de synthèse trimestriel à l'Afssaps, dont le résumé sera diffusé aux professionnels de santé utilisateurs et publié sur le site internet de l'Afssaps.
Les débats se sont tenus en présence d'une représentante de la Ligue Nationale contre le Cancer.

Demandes d'autorisation de mise sur le marché ou de modifications d'autorisation de mise sur le marché

Par ailleurs, la commission d'AMM a également examiné les dossiers du groupe de travail sur les médicaments diagnostics ou radiopharmaceutiques.

L'Afssaps met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : Afssaps-info

Ce service leur permettra de recevoir immédiatement par e-mail les dernières informations de sécurité sanitaire.