

Numéro unique de document : GT282015023

Date document : 21/09/2015

Direction : Evaluation

Personne en charge : Antoine SAWAYA

GT 28 Médicaments de Prescription Médicale Facultative – 2015-02

Séance du 9 juillet 2015 de 10h à 13h en salle A013

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
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"/>	<input type="checkbox"/>	
Olivier REVEILLAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-François TESTE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie DUMARCET	Chef produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sylvain GUEHO	Chef produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Veronique DEFFARGES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne FRAGNE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurence GIROD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Adrien INOUBLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine LARZUL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gismonde PLAN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine REIDIBOYM	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile ROCHE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Ordre du jour		Pour adoption		Non
1.2	Adoption courant l'été du CR du GT 28 PMF N°2015-01 par voie écrite		Pour information		Non

2. Dossiers Produits – Substances (National)					
2.1	PAMEZOL 20 mg, gélule gastro-résistante	LG	Pour discussion	Non	Non
2.2	NUROFEN 40 mg/ml ENFANTS ORANGE, suspension buvable NUROFEN 40 mg/ml ENFANTS FRAISE, suspension buvable	AI	Pour discussion	Non	Non
3	Dossiers Thématiques				
3.1	Arbre décisionnel « œil rouge »		Pour discussion	Non	Non
3.2	Arbre décisionnel « toux »		Pour discussion	Non	Non
3.3	Arbre décisionnel « mal de gorge »		Pour discussion	Non	Non
4	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. Il présente les excuses de Jean-François Teste qui ne peut pas participer à la réunion.

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, ni même de type 1.

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° 2015-01

Le secrétaire de séance informe les membres que compte tenu du court délai entre les 2 séances du groupe de travail, le compte rendu de séance du GT 282015-01 n'est pas encore finalisé. Il sera donc adressé aux membres dans les prochaines semaines pour commentaires et approbation par procédure écrite.

Dossier Produits - Substances

Dossier 2

2.1 Nom du dossier	PAMEZOL 20mg, gélule gastro-résistante
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Firme concernée	MYLAN
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	10h10 – 10h40

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

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

- Rapport d'expertise clinique.
- Projets d'annexes

Présentation de la problématique

La spécialité PAMEZOL 20mg gélule gastro-résistante, à base d'Esoméprazole et autorisée avec un statut de PMO, fait l'objet de la part du titulaire de l'AMM :

- d'une demande de délistage faisant référence à l'arrêté d'exonération du 11 Octobre 2013 (modifiant l'arrêté du 22 février 1990).
- d'une demande de modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice dont notamment, la modification de l'indication thérapeutique.
- d'une demande de modification des conditionnements autorisés, seules les boîtes de 7 et 14 comprimés sont conservées.

Cette spécialité avait été autorisée en référence à la spécialité INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant qui a un statut de PMO Liste II.

Pour sa demande, Le laboratoire propose de suivre le libellé des annexes de l'AMM d'une autre spécialité à base d'Esoméprazole : NEXIUM CONTROL comprimé gastro-résistant qui est un médicament sous statut PMF autorisé par procédure centralisée européenne par décision de la Commission Européenne en date du 26 Août 2013.

Le laboratoire ne verse ni données cliniques ni données de sécurité. Pour justifier la demande, le rapport d'expert du

laboratoire se base sur les informations du produit NEXIUM CONTROL issues de la décision de 26 Août 2013 de la Commission Européenne .

Un évaluateur ANSM présente la demande du laboratoire qui se base uniquement sur la décision européenne relative à Inexium Control sans fournir aucune autre donnée.

Un autre évaluateur ANSM rappelle que les IPP font l'objet d'études épidémiologiques décidées par l'Agence française. Ces études révèlent un mésusage important par les patients mais aussi un non respect du RCP de la part de certains pharmaciens qui délivraient ces médicaments pour une durée plus longue que celle recommandée. Le risque d'infarctus et le risque d'interactions médicamenteuses avec ces médicaments ont été évoqués.

Même si la présente demande ne porte pas sur le libre accès, un expert rappelle que le groupe de travail avait rejeté une demande de libre accès pour une spécialité contenant un autre IPP à savoir le Pantoprazole.

Un expert considère qu'il faut réactualiser les données de vigilance de ces spécialités, voire même reconsidérer leur statut PMF s'il s'avère vraiment nécessaire.

Un autre expert se prononce pour un traitement homogène de l'ensemble des médicaments de la classe des IPP.

Un expert précise que l'esomeprazole, la substance active de cette spécialité, est l'énantiomère actif de l'oméprazole et que le risque d'interactions médicamenteuses avec cet énantiomère est peut être plus accentué qu'avec l'oméprazole.

Les experts souhaitent avoir accès aux résultats détaillés de l'enquête sur les IPP.

Enfin, un expert considère qu'il faut adresser une communication ciblée à l'attention des pharmaciens au sujet des effets indésirables de cette classe.

Question posée	La demande du laboratoire est-elle suffisante en l'état sans données supplémentaires ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5/5
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		5
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du Groupe de Travail considèrent que les données fournies sont insuffisantes. Ils considèrent que le demandeur devra verser un rapport d'expert complet justifiant la demande ainsi que des données de pharmacovigilance récentes sur l'esoméprazole et un plan de minimisation de risques.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Dossier	
2.2 Nom du dossier	NUROFEN 40 mg/ml ENFANTS ORANGE, suspension buvable NUROFEN 40 mg/ml ENFANTS FRAISE, suspension buvable
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Firme concernée	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	10h40 – 11h15

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

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
<ul style="list-style-type: none"> Projet de modifications de la notice et de l'étiquetage Rationnel PSUR d'avril 2012 (période 01/03/2011 – 29/02/2012)

Présentation de la problématique
<p>Les laboratoires RECKITT BENCKISER HEALTHCARE France ont déposé une demande de modification de l'AMM en vue d'une modification des conditions de prescription et de délivrance de « Liste II » à « Médicament non soumis à prescription médicale » pour leurs spécialités : NUROFEN (ibuprofène) 40 mg/ml ENFANTS ORANGE, suspension buvable et NUROFEN (ibuprofène) 40 mg/ml ENFANTS FRAISE, suspension buvable.</p> <p>Les conditionnements concernés par la demande de mise en accès direct sont les flacons de 30 à 100 mL.</p> <p>L'indication actuelle est la suivante : « Indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée de douleurs légères à modérées. Indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée de la fièvre. »</p> <p>Aucune modification de l'indication n'est demandée. Il est à noter que s'agissant d'une procédure européenne, toute modification des annexes (en dehors des rubriques nationales) ne pourront se faire au seul niveau national.</p> <p>Par ailleurs, une modification des conditions de prescription et de délivrance de ces spécialités imposerait de modifier auparavant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées</p>

à la médecine humaine. En effet, celui-ci limite la concentration maximale exonérée en Ibuprofène à 2 g/100 ml, concentration inférieure à celle (4 g/ 100 ml) des spécialités faisant l'objet de cette demande.

Le laboratoire justifie sa demande par :

- l'existence d'autres spécialités, non listées, comparables en termes de posologie et de quantité de substance active par unité de vente ; notamment ADVILMED 2% suspension buvable et NUROFENPRO 2% suspension buvable :

- les doses maximales journalières des spécialités NUROFEN 40 mg/ml sont identiques ou inférieures. A celles fixées par les AMM des spécialités non listées citées ci-dessus chez les enfants de 20kg (6 ans) et de 30kg (12 ans)

- la quantité maximale d'ibuprofène (4 g) contenue dans un flacon de 100 ml de NUROFEN 40 mg/ml est identique à celle d'ADVILMED 2% suspension buvable (flacon de 200 ml).

- des données de sécurité issues du PSUR 01/03/2011-29/02/2012 dans lesquelles le laboratoire n'identifie pas d'éléments nouveaux.

Par ailleurs, la demande comporte des propositions de modifications de certaines rubriques de la notice et de l'étiquetage.

En l'état actuel de la demande du laboratoire et en cas de délistage de ces spécialités, elles auraient :

- **une concentration de 40 mg/ ml, soit 4 g/ 100 ml ou 4% ;**

- une quantité maximale de 4 g pour les flacons de 100 ml (ce qui correspond à la quantité maximale d'Ibuprofène remise au public admise par l'arrêté d'exonération) ;

- une dose quotidienne maximale de 3x200 = 600 mg chez les enfants de 6 à 9 ans (20 à 30 kg), et de 3x300 = 900 mg chez les enfants de 9 à 12 ans (30 à 40 kg) ;

- un espacement des prises de 6 à 8 heures.

Un évaluateur ANSM présente les données du dossier .

Il a été rappelé que les autres spécialités d'ibuprofène autorisées en PMF et commercialisées sont munies d'une seringue pour administration orale graduée en Kg ce qui facilite l'adaptation posologique à l'utilisation. En revanche, la spécialité Nurofen 40mg/ml objet de la demande se présente avec un dispositif d'administration à 2 embouts (cuillère de 5 ml et cuillère de 2.5 ml).

Plusieurs experts et évaluateurs ANSM font remarquer que le dispositif d'administration de cette spécialité n'est pas pratique dans son utilisation et ne permet surtout pas d'avoir des adaptations posologiques fines en fonction du poids du patient. Ainsi la dose délivrée avec cette spécialité est une dose standard par tranche de poids corporel de 10 kg. En conséquence, la posologie administrée est d'emblée la posologie maximale (elle est de 600 mg/j au lieu de 400 à 600 mg/j pour les enfants de 20 kg et de 900 mg/j au lieu de 600 à 900 mg/j pour les enfants de 30kg). Une dose maximale d'emblée peut éventuellement se concevoir sur prescription médicale mais elle est moins pertinente dans le cadre du conseil officinal .

Un évaluateur ANSM fait remarquer qu'il y a une tendance de certains laboratoires à engager les patients à prendre d'emblée des doses élevées. Il est noté aussi que les campagnes de publicité sont souvent axées sur les plus forts dosages.

Par ailleurs, les experts ont évoqué le risque de confusion entre le dispositif d'administration de cette spécialité et ceux

des autres spécialités d'ibuprofène avec comme conséquence, compte tenu de la différence de concentration de ces spécialités, un sous dosage ou un surdosage en ibuprofène.

Un expert considère que ce médicament peut être intéressant chez les personnes âgées, toutefois en prescription obligatoire et non en produit de conseil. Un autre expert précise que peu d'adultes sont concernés par ce médicament qui est plutôt destiné aux enfants.

Sur ce point, un expert considère que compte tenu que ce médicament est destiné aux enfants à partir de 6 ans et vu l'arsenal thérapeutique existant (dont des comprimés que ces mêmes enfants peuvent aussi prendre), ce médicament n'apportera rien de plus en cas de délistage mais augmentera le risque de confusion.

Enfin, un expert pointe le risque de banalisation de ces produits par la mention des arômes (fraise, orange....) même si ce problème n'est ni nouveau ni spécifique à cette spécialité.

Question posée	La demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses de l'ibuprofène par voie orale, pour une concentration maximale de 4 g pour 100 ml et pour une présentation correspondant à une quantité maximale de substance active remise au public de 4 g, est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5/5
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		5
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du Groupe de Travail rejettent la demande de délistage pour cette spécialité. Ils considèrent que le risque de confusion avec le dispositif d'administration est élevé. De plus, l'adaptation posologique n'est pas possible entraînant une posologie qui est d'emblée à la dose maximale.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance
Question posée 2	Les modifications apportées aux libellés des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) sont-elles acceptables ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		0
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
	Compte tenu de l'avis sur la première question, la deuxième question n'a pas été débattue ni mise au vote.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Dossier 3

3.1 Nom du dossier	Arbre décisionnel « Œil Rouge »
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Horaire de passage	11h15 – 13h00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

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"/>

Présentation de la problématique

Discussion sur la conduite à tenir en cas d'œil rouge. Cet arbre décisionnel est notamment destiné aux pharmaciens qui pourraient l'utiliser dans le cadre de leur activité de conseil en officine.

Le secrétaire de séance a introduit le sujet et expliqué le processus d'élaboration des arbres décisionnels qui s'inscrivent dans le cadre du plan d'actions proposé par le groupe de travail CSIS/CSF sur l'automédication (mesure 30 du CSIS). Ces arbres décisionnels à l'attention des pharmaciens d'officine ont pour objectif d'aider les professionnels concernés dans la prise en charge la plus appropriée de certaines pathologies dans le cadre de l'automédication.

Cette introduction a été suivie d'une longue discussion, à laquelle ont pris part les experts membres du groupe de travail ainsi que les évaluateurs de l'ANSM. La discussion a porté sur l'objectif de ces arbres et leur impact, les données sources utilisées ainsi que la méthodologie suivie pour leur élaboration, leur valeur « juridique » et la responsabilité de l'Agence.

Certains évaluateurs ANSM ont exprimé leur forte réserve sur le principe de la « validation » de ces arbres par l'Agence. En effet, une telle activité s'inscrit davantage dans les missions de la HAS.

De plus, ils soulignent que la présence d'experts spécialistes dans certaines pathologies fait défaut pour valider la pertinence de certains arbres décisionnels.

Par ailleurs, un évaluateur interne rappelle l'existence de la liste des INDICATIONS / PATHOLOGIES / SITUATIONS CLINIQUES NÉCESSITANT UN AVIS MÉDICAL issue de l'Avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative (Bulletin officiel de 2005), et souligne la nécessité que les arbres décisionnels soient en cohérence avec cette liste.

Malgré certains commentaires qu'ils ont eux-mêmes émis, notamment sur le niveau d'informations devant figurer sur ces arbres et certains produits qui y sont inscrits, tous les experts membres présents au groupe de travail ont exprimé leur bonne volonté à participer à ce travail afin d'atteindre l'objectif fixé.

Après cette longue discussion sur le principe de ces arbres, le débat scientifique sur le contenu du premier arbre étudié (œil rouge) a pu commencer. De nombreux échanges ont eu lieu sur différents points du projet soumis et des propositions de modifications ont été apportées.

Ainsi, les diverses propositions seront intégrées dans un nouveau projet qui sera discuté lors de la prochaine réunion.

3.2 Nom du dossier	
	Arbre décisionnel « Toux »
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Le sujet a été reporté faute de temps.	

3.3 Nom du dossier	
	Arbre décisionnel « Mal de gorge »
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Le sujet a été reporté faute de temps.	