

Numero unique de document :GT092013022

Date document : 03/10/2013

Direction : INFHEP

Pôle : Maladies Infectieuses

Personne en charge : Nathalie Morgensztejn

GT MEDICAMENTS DES MALADIES INFECTIEUSES – N° 2

Séance du 3 Octobre 2013 de 14h à 18h00 en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
ANTONINI Teresa	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
BARDOU Marc	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
BARRE Jérôme	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DELLA VALLE Christine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DOLLFUS Catherine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ESCAUT Lélia	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
IMBERT Christine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
IMBERT-MARCILLE Berthe-Marie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
KOUZAN Serge	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LE FAOU Alain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
OFFENSTADT Georges	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ROQUE AFONSO Anne-Marie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ROZENBAUM Willy	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SELLIER Pierre	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
TAYLOR Patricia	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VALNET RABIER Marie-Blanche	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VITTECOQ Daniel	Membre	<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	Adoption de l'ordre du jour			Non	
1.2	Adoption du CR			Non	

2.	Dossiers thématiques		
2.1	Tension en approvisionnement des spécialités à base de benzathine benzylpénicilline	Pour discussion	
2.2	Projet de communication envisagée par l'ANSM sur les quinolones/fluoroquinolones administrées par voie générale destinée aux professionnels de santé et aux patients	Pour information	
3.	Dossiers Produits – Substances (National)		
3.1	Sans objet		
3.2			
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)		
4.1	Sans objet		
4.2			
...			
5.	Tour de Table		

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Tension en approvisionnement des spécialités à base de benzathine benzylpénicilline
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	Sans objet
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

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
Sans objet

Présentation de la problématique

En raison de la tension en approvisionnement de la spécialité de référence à base de benzathine benzylpénicilline « EXTENCILLINE poudre et solvant pour suspension injectable » (dosages 0.6 MUI, 1.2 MUI et 2.4 MUI) des Laboratoires Sanofi-Aventis (problématiques industrielles, rationalisation de production) en France et compte tenu du caractère indispensable de cet antibiotique (en métropole, dans les DOM-TOM), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a souhaité effectuer un point d'information au Groupe de travail sur les médicaments des maladies infectieuses, avec présentation de la situation, discussion sur la problématique aujourd'hui rencontrée et sur les solutions potentielles à y apporter.

Les spécialités à base de benzathine benzylpénicilline constituent une formulation retard de pénicilline G (famille des bêta-lactamines) assurant une pénicillinémie prolongée après une administration unique, ce qui permet selon les libellés d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en vigueur en France une administration par semaine ou par quinzaine selon les indications thérapeutiques : prophylaxie des rechutes du rhumatisme articulaire aigu (RAA), traitement de la syphilis et du pian.

Discussion

Intérêt de la benzathine benzylpénicilline

Pendant cette séance il a été ré-insisté sur le fait qu'en termes d'intérêt, la benzathine benzylpénicilline demeure le traitement de référence de la syphilis. Pour le rhumatisme articulaire aigu (RAA), si une forme orale de pénicilline (pénicilline V) est utilisée, la formulation injectable de benzathine benzylpénicilline est la présentation pharmaceutique de recours notamment dans les DOM-TOM compte tenu notamment de l'observance requise par cette voie d'administration.

Problématiques

Au vu de l'actualité concernant l'épidémie de syphilis considérée comme toujours importante et pour laquelle un traitement est essentiel, et compte tenu de l'intérêt porté à poursuivre une prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu, la prise en charge thérapeutique habituelle des patients relevant de traitement par benzathine benzylpénicilline va être drastiquement impactée par la tension actuelle en approvisionnement (avec rupture de stock envisagée) de cet antibiotique.

La recherche de solutions à court et long termes est indispensable dans ce contexte très critique.

Recherche de pistes pour disposer d'une pénicilline G retard en France

La discussion a surtout porté sur la nécessité à disposer en France d'une pénicilline G retard pour la prise en charge des patients.

Une réflexion sur une identification potentielle d'une fabrication française par d'autres sites de fabrication a été évoquée.

Le repérage d'autres pénicillines G retard disponibles sur le marché étranger, européen et international, fait partie des actions à mener.

Ceci pourrait conduire à d'éventuelles importations permettant une possible mise à disposition exceptionnelle de spécialité sur le marché français à titre transitoire (quelques mois) dans l'attente de la mise en œuvre d'une solution pérenne (commercialisation en France d'une spécialité avec AMM). A noter toutefois que dans le cadre d'importations, les spécialités seraient mises à disposition par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, et ne pourraient pas être délivrées par des officines de ville.

Il faut souligner que toutes les spécialités à base de pénicilline G retard (benzathine benzylpénicilline) n'ont pas une composition pharmaceutique identique, la formulation « retard » pouvant être la résultante de constituants non semblables pour les médicaments concernés. Aussi si la production de certaines spécialités est affectée par une défection de fabrication portant sur certains constituants, d'autres spécialités peuvent ne pas l'être de façon superposable. Certaines spécialités sont de composition différente de celle composant la spécialité de référence française « EXTENCILLINE ».

En termes de recherches à l'étranger, un questionnement auprès des Etats-membres européens sur la disponibilité de pénicilline G retard dans leur pays a permis d'identifier des spécialités dont les présentations pharmaceutiques peuvent varier, certaines n'étant constituées que de « poudre », d'autres associant « poudre et solvant ».

La mise à disposition de ces potentiels médicaments candidats « étrangers » tient compte de différents facteurs, dont notamment l'analyse du dossier de qualité pharmaceutique de ces produits, les capacités de production par les sites de fabrication concernés pour des marchés autres que pour ceux initialement déterminés, les engagements à une mise à disposition sur le territoire français devant répondre à des exigences de sécurité.

Les recommandations actuellement en vigueur en France et à l'étranger, de même que la revue de la littérature permettent d'identifier l'ensemble des stratégies de prise en charge de la syphilis, du pian ou de la prophylaxie des rechutes du RAA, identifiant des molécules recommandées en première intention et celles proposées en alternatives, voire celles mentionnées selon le type de population de patients (eg femmes enceintes, patients allergiques) de même que celles recommandées selon le stade de la maladie. Il faut noter que les infections relevant d'un traitement par pénicilline G retard en France sont en écho des prises en charge constatées à l'étranger.

Si pour ces spécialités de l'étranger les dossiers d'AMM peuvent souvent être anciens et non actualisés de façon récente, leur maintien sur le marché à l'étranger par les autorités compétentes du pays et la connaissance de la prise en charge de patients relevant d'un traitement par pénicilline G retard dans ces contrées, peuvent cependant apporter un écho rassurant sur l'efficacité et la sécurité de ces dites-spécialités.

Discussion sur des antibiotiques autres que la benzathine benzylpénicilline

Compte tenu du contexte actuel, des antibiotiques de seconde ligne proposés au travers de l'ensemble des recommandations disponibles pourraient être ici considérés.

Une discussion s'est en outre ouverte sur l'intérêt de la mise en place éventuelle d'une étude dédiée permettant de conforter aujourd'hui l'activité de certains antibiotiques pour la prise en charge de la syphilis (eg pénicilline orale non retard).

Le Groupe de travail n'a pas envisagé à ce stade une information pour les professionnels de santé sur des recommandations de prise en charge par des alternatives autres que la benzathine benzylpénicilline dans ce cadre spécifique de tension en approvisionnement pour cet antibiotique.

Conclusion

Dans l'attente d'identification et de mise à disposition en France de spécialités à base de pénicilline G retard sans aléa majeur de fabrication impactant sur une disponibilité répondant à l'ensemble de la demande, les conduites à tenir suivantes ont été considérées :

-Le Laboratoire Sanofi-Aventis en concertation avec l'ANSM continue un contingentement afin de répondre au mieux aux demandes et minimiser les difficultés occasionnées pour les patients. En effet afin de préserver les stocks, la prescription des spécialités « EXTENCILLINE » doit être réservée aux seules situations cliniques pour lesquelles la possibilité d'utiliser des alternatives thérapeutiques ne serait pas adaptée au patient ; la possibilité d'une prescription d'antibiothérapie *per os* dans l'indication prophylaxie des rechutes de RAA doit être évaluée.

A ce stade, le Groupe de travail sur les médicaments des maladies infectieuses n'a pas souhaité identifier de situations précises où il conviendrait de réserver les unités restantes de benzathine benzylpénicilline en métropole et dans les DOM-TOM. A noter toutefois que si la tension en approvisionnement atteignait une situation très critique, le Groupe de travail a considéré que pour la prophylaxie des rechutes de RAA, la prescription de pénicilline V orale accompagnée d'une information spécifique notamment pour les DOM-TOM serait à envisager.

- Des contacts réguliers ayant lieu entre l'ANSM et les différents laboratoires pharmaceutiques concernés par une fabrication de benzathine benzylpénicilline, il a été jugé indispensable qu'une information portant sur l'évolution de la gestion de la situation soit délivrée aux professionnels de santé.

L'ANSM a réaffirmé son engagement à retrouver un approvisionnement pérenne en benzathine benzylpénicilline sur le marché français.

Question posée	Sans objet	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance	
Nom du dossier < nom >	Projet de communication envisagée par l'ANSM sur les quinolones/fluoroquinolones administrées par voie générale destinée aux professionnels de santé et aux patients
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	Sans objet
Horaire de passage	

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 type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>

	Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Sans objet

Présentation de la problématique

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) envisage une communication sur les quinolones/fluoroquinolones administrées par voie générale, destinée aux professionnels de santé et aux patients.

Cette communication fait suite à la ré-évaluation systématique récente des autorisations de mise sur le marché (AMM) des quinolones/fluoroquinolones administrées par voie générale, cette révision ayant conduit à la rédaction de rectificatifs des libellés d'AMM des spécialités concernées intégrant une information actualisée sur cette famille d'antibiotiques pour notamment harmoniser les précautions d'emploi et les mises en garde sur les risques liés à ces médicaments.

Pour les professionnels de santé, l'ANSM a souhaité insister sur le profil de sécurité d'emploi et le risque épidémiologique de ces antibiotiques. Concernant le profil de sécurité, les effets indésirables connus des quinolones/fluoroquinolones nécessitent des mesures restrictives d'utilisation chez certains patients et/ou une surveillance particulière (notamment tendinopathies, allongement de l'intervalle QT, photosensibilité), et imposent de sensibiliser les patients à certains effets en les informant sur les signes d'appels particuliers.

En outre, le risque épidémiologique de cette famille d'antibiotiques doit être pris en compte, notamment avec les données récentes de la résistance préoccupante aux quinolones de *Escherichia coli*, principal pathogène cible des infections urinaires, de même que de *Neisseria gonorrhoeae*, pathogène cible des infections génitales.

Pour les patients, l'ANSM a centré l'information sur certains risques liés à l'utilisation de ces antibiotiques, notamment ceux pour lesquels la connaissance et la compréhension par le malade lui-même vont contribuer à une meilleure prise en charge (eg tendinopathie, photosensibilité), tout en rappelant néanmoins la nécessité de prendre connaissance des éléments mentionnés dans la notice du médicament placée dans le conditionnement des spécialités pharmaceutiques, celle-ci fournissant une information exhaustive.

L'ANSM a souhaité une présentation des deux projets de documents devant le Groupe de travail Médicaments des maladies infectieuses avant finalisation et diffusion de cette communication.

Le Groupe de travail a jugé cette information d'intérêt et a proposé des modifications sur les deux textes, les révisions suivantes étant à souligner :

- Il a été jugé indispensable d'ajouter une information sur les infections dues à *Streptococcus pneumoniae*, pathogène cible d'infections respiratoires, les données incitant à mieux utiliser les quinolones.
- Compte tenu des propriétés pharmacocinétiques des quinolones, il a été estimé qu'il fallait introduire une information sur la place de la voie orale de ces antibiotiques ; en effet la voie orale est à privilégier dans la mesure où l'état du patient le permet, limitant ainsi l'administration de ces antibiotiques par voie injectable, voie injectable aujourd'hui abusivement utilisée en pratique.
- Il a été jugé nécessaire de mieux mettre en exergue les facteurs de risque de survenue de tendinopathie, notamment la prise de corticoïdes chez les sujets âgés.

Par ailleurs, des simplifications rédactionnelles ont été apportées aux deux textes.

Ces documents d'information destinés aux professionnels de santé et aux patients vont prendre en compte les éléments abordés par le Groupe de travail. Ils seront prochainement disponibles sur le site internet de l'ANSM.

Question posée	Sans objet	
Votes	Sans objet	
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance