

Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé

Séance du 24 novembre 2015

09/12/15

Retour sur la séance du 24 novembre 2015 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices/risques des produits de santé

Retour sur les réunions de juillet à novembre 2015 du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

L'objet de la **réunion** du PRAC **du mois de juillet 2015**¹, a été présenté aux membres de la Commission :
Le PRAC a démarré un arbitrage, à la demande de la Commission européenne, sur les vaccins contre le papillomavirus humain (HPV) (GARDASIL® et CERVARIX®) et les risques de survenue du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) et du syndrome de tachycardie posturale orthostatique (STPO). L'objectif était d'identifier si de nouvelles données étaient disponibles et donc de s'assurer de la nécessité ou non de modifier les mesures actuelles de minimisation des risques (modifications des résumés des caractéristiques des produits). Les évaluations précédentes n'ont pas permis d'établir une relation de causalité entre ces syndromes et la vaccination, le mécanisme physiopathologique de ces deux syndromes demeurait inconnu.

Les conclusions de l'évaluation finale ont été présentées lors de la **réunion du mois de novembre 2015**² :
La revue des données disponibles et les conclusions d'un groupe d'experts consultés sur le sujet ont conduit le PRAC à conclure que les éléments disponibles ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre les vaccins HPV et la survenue de SRDC ou STPO. Par ailleurs, la revue n'a pas mis en évidence de taux de survenue de ces deux syndromes dans la population vaccinée supérieurs à ceux attendus dans cette tranche d'âge.
Par conséquent, le PRAC ne recommande aucune modification de RCP et de notices de ces vaccins, ni de recommandation d'utilisation.
Néanmoins, ce profil de sécurité d'emploi de ces vaccins continuera à faire l'objet d'une surveillance attentive.

Les discussions sur l'arbitrage concernant la spécialité Tysabri® (natalizumab) se sont poursuivies lors de la **réunion du mois de septembre 2015**³. Cette spécialité est connue pour être associée à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Des mesures ont déjà été mises en place pour encadrer ce risque : mention dans le RCP, prise en compte dans le plan de gestion des risques, mise en place d'un guide de prescription, d'un formulaire lors de l'instauration du traitement et lors de sa poursuite, information du patient...

Toutefois, les données scientifiques sur le sujet évoluant rapidement, le PRAC, à l'initiative de la Commission européenne, a jugé nécessaire en mai dernier de débiter une revue des données disponibles à ce jour sur le risque de LEMP. L'objectif de cette revue était, en effet, d'évaluer si les mesures actuellement en place nécessitent d'être mises à jour ou renforcées au vu de l'ensemble des données disponibles.

Les facteurs de risques déjà identifiés ont été confirmés. En revanche les données ne permettaient pas de conclure de manière définitive sur la nécessité de modifier le RCP avec l'introduction de nouvelles mesures de minimisation des risques (notamment des seuils d'anticorps antivirus JC, des IRM plus fréquentes...). Il est ainsi apparu nécessaire de compléter les informations actuellement disponibles par une liste complémentaire de questions au laboratoire afin de préciser ou de clarifier certains points et ainsi d'affiner les mesures de minimisation des risques à envisager. Les prochaines discussions sont prévues pour le PRAC du mois de décembre 2015.

¹ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC>

² <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC>

³ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC>

Lors de sa réunion du **mois de novembre 2015**⁴, le PRAC a poursuivi l'évaluation de l'impact du risque de pneumonie sur le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) par corticoïdes inhalés, démarrée au mois de mai. Cet arbitrage avait été initié par la Commission européenne afin de déterminer si des modifications de l'information produit et des recommandations complémentaires devraient être mises en place pour encadrer ce risque.

A l'issue des discussions, il ressort que ce risque existe pour l'ensemble de la classe. En revanche, il n'est pas déterminé s'il existe des différences intra-classes pour ce risque de pneumonie et les données disponibles ne permettent pas d'y répondre.

Il est donc apparu que quelques questions complémentaires devaient être résolues avant de finaliser cette évaluation.

Les prochaines discussions sont attendues au PRAC de mars 2016.

Révision du rapport bénéfice/risque des spécialités Rubozinc® 15mg, gélule, Effizinc® 15mg, gélule, Granions de zinc® 15mg/2ml, solution buvable en ampoule (gluconate de zinc)

Le gluconate de zinc administré par voie orale agit sur la composante inflammatoire de l'acné, selon un mécanisme d'action mal connu.

Les trois spécialités concernées, commercialisées en France sont les suivantes :

- Rubozinc® 15 mg, gélule : traitement de l'acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne et de l'acrodermatite entéropathique ;
- Effizinc® 15 mg, gélule : traitement de l'acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne et de l'acrodermatite entéropathique ;
- Granions de zinc® 15mg/2ml, solution buvable en ampoule : traitement de l'acné inflammatoire macrokystique et/ou nodulaire.

Elles sont en prescription médicale facultative (PMF).

Cette substance active a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation⁵ des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005).

Les données d'efficacité et de sécurité ont été présentées à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*.

L'avis de la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* a donc été sollicité sur le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de gluconate de zinc (Rubozinc®, Effizinc® et Granions de zinc®) qu'elle a jugé favorable dans l'indication « Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne ». De plus de rapport bénéfice/risque des spécialités Rubozinc® et Effizinc® a été jugé favorable dans l'indication « Acrodermatite entéropathique ».

Toutefois, elle a jugé que des modifications des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes des notices étaient nécessaires et notamment des rubriques suivantes :

- 4.4. (*Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*) avec un rappel de la nécessité de prendre les gélules avec une quantité suffisante d'eau.
- 4.8. (*Effets indésirables*) avec l'ajout des éruptions cutanées, urticaire, hypocuprémie et l'actualisation du libellé sur les manifestations gastro-intestinales.

La *Commission* souhaite par ailleurs que l'ensemble du RCP, y compris l'indication de la spécialité Granions de zinc® soit harmonisé avec celui des spécialités Rubozinc® et Effizinc®.

Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Estracyt® 140mg, gélule (estramustine phosphate)

L'estramustine est un antinéoplasique qui associe un effet cytotoxique et un effet antigonadotrope.

En France, cette substance est actuellement autorisée dans l'indication suivante: « traitement des cancers prostatiques hormonorésistants. Ce médicament ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention du cancer de la prostate ».

⁴ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC>

⁵ La révision de l'AMM est dans un premier temps une réévaluation interne (ANSM) avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité. A l'issue de cette première étape, l'Agence peut considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et décider soit de ne rien faire, soit de prendre des mesures afin de mieux la maîtriser comme par exemple en demandant une modification de l'information, en mettant en place une enquête ou un suivi. L'Agence peut aussi, après la révision, lancer une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative.

A ce stade, les dossiers peuvent être soumis non seulement à l'avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque, mais également au niveau du PRAC selon le caractère national ou européen de la réévaluation.

La spécialité concernée est l'Estracyt® 140 mg, gélule.

Cette substance active fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation⁶ des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005).

Les données d'efficacité et de sécurité ont été présentées à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*.

Dans un premier temps, l'avis de la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* a été sollicité sur le rapport bénéfice/risque de la spécialité Estracyt® 140 mg, gélule (estramustine phosphate), qu'elle s'est abstenue de juger.

En effet, la population traitée par estramustine est en nette diminution depuis 2008 pour atteindre un nombre de patients en 2013 très faible. La Commission s'est interrogée sur un éventuel mésusage de cette spécialité et n'est pas parvenue à déterminer les caractéristiques de la population traitée.

Elle a toutefois demandé la réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'estramustine phosphate (Estracyt® 140 mg, gélule).

Révision du rapport bénéfice/risque de la médroxyprogestérone (MPA), dans son utilisation en Oncogynécologie (cancer du sein et de l'endomètre) : suites données à l'avis 2015-05 du 24/03/15 relatif à la modification des RCP)

Par avis du 24 mars 2015 (n°2015-04), la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* a jugé favorable le rapport bénéfice/risque de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA)⁷ à fortes doses dans son utilisation en oncologie (cancer du sein et de l'endomètre).

Toutefois, suite aux données d'efficacité issues de la révision du rapport bénéfice/risque, présentées à la Commission le 24 mars 2015, montrant que les indications de la MPA ne reflètent plus les conditions réelles d'utilisation de cette substance en oncologie, la *Commission* a rendu un avis favorable (n°2015-05) à la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP), sous réserve de l'avis du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et de l'Institut National du Cancer (INCa).

L'INCa et le CNGOF ont ainsi confirmé par avis en date des 1^{er} et 6 juin 2015, la pertinence des propositions de modification du RCP de l'acétate de médroxyprogestérone dans son utilisation à fortes doses en Oncologie (dans le cancer du sein et de l'endomètre).

Ainsi, la balance bénéfice/risque est considérée comme positive sous réserve que la section 4.1 du RCP soit mise à jour de la façon suivante :

- Suppression de l'indication « traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormono-dépendants »,
- Suppression de l'indication « traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé.»
- Remplacement de l'intitulé de l'indication « traitement hormonal des cancers du sein hormonodépendants » par « Traitement hormonal du cancer du sein métastatique, après échec des modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant »

⁶ La révision de l'AMM est dans un premier temps une réévaluation interne (ANSM) avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité. A l'issue de cette première étape, l'Agence peut considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et décider soit de ne rien faire, soit de prendre des mesures afin de mieux la maîtriser comme par exemple en demandant une modification de l'information, en mettant en place une enquête ou un suivi. L'Agence peut aussi, après la révision, lancer une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative. A ce stade, les dossiers peuvent être soumis non seulement à l'avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque, mais également au niveau du PRAC selon le caractère national ou européen de la réévaluation.

⁷ Les spécialités concernées sont : Dépo-prodasone 500 mg®, suspension injectable (IM) : cancer du sein et de l'endomètre ; Dépo-prodasone 250mg/5ml®, suspension injectable (IM) : cancer du sein et de l'endomètre ; endométriose ; Farlutal 500 mg®, comprimé : cancer du sein et de l'endomètre ; cachexie ; Farlutal 500 mg/2,5 ml®, suspension injectable (IM) à libération prolongée : cancer du sein et de l'endomètre.

- Remplacement de l'intitulé de l'indication « traitement hormonal des adénocarcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée » par « traitement hormonal du cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique »
- Remplacement de l'intitulé de l'indication « traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie » par « traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV »

Réévaluation nationale de la spécialité Tensionorme®, comprimé sécable (résérpine/bendrofluméthiazide)

La résérpine exerce un effet antihypertenseur probablement par déplétion périphérique des stocks de catécholamines. Elle lève ainsi les résistances artérielles périphériques. Cet effet s'accompagne de bradycardie.

Le bendrofluméthiazide est un diurétique thiazidique. L'effet antihypertenseur exercé est en relation avec la déplétion sodée des parois artérielles. Pharmacologiquement, le bendrofluméthiazide agit au niveau du segment cortical de dilution.

L'association résérpine/bendrofluméthiazide est indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA).

La spécialité concernée est Tensionorme® : résérpine (0,10 mg) et bendrofluméthiazide (2,5 mg).

Cette association de principes actifs a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation⁸ des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005) qui a été suivie par une réévaluation.

Tensionorme est inscrite sur la liste II des substances vénéneuses.

L'association résérpine/bendrofluméthiazide n'est à ce jour pas commercialisée en Europe, hormis en France.

Les données d'efficacité du Tensionorme® sur la baisse de pression artérielle (PA) et son profil de sécurité ont été présentés à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*. Aucun nouveau signal de sécurité d'emploi n'est apparu. Les effets rapportés sont essentiellement des effets attendus des diurétiques thiazidiques.

Au vu de ces données, la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*, s'est abstenue sur le rapport bénéfice/risque de la spécialité de Tensionorme® (Résérpine 0,10 mg / Bendrofluméthiazide 2,5 mg).

Elle n'a en outre pas souhaité se prononcer sur les propositions de modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes de la notice.

La *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* a en revanche demandé à ce qu'une étude descriptive de la population recevant un traitement par Tensionorme® (Résérpine 0,10 mg / Bendrofluméthiazide 2,5 mg) soit menée.

Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Urispas®, comprimé pelliculé (chlorhydrate de flavoxate)

Le chlorhydrate de flavoxate est un antispasmodique musculotrope sans effet anticholinergique aux doses thérapeutiques utilisé pour traiter la pollakiurie et l'incontinence urinaire.

Il est actuellement indiqué dans le traitement de l'impériosité urinaire chez la femme avec ou sans fuite, exclusivement en cas de vessie instable, à l'exclusion des incontinences d'effort.

La spécialité concernée est Urispas® comprimé pelliculé. Elle est en prescription médicale facultative (PMF).

⁸ La révision de l'AMM est dans un premier temps une réévaluation interne (ANSM) avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité. A l'issue de cette première étape, l'Agence peut considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et décider soit de ne rien faire, soit de prendre des mesures afin de mieux la maîtriser comme par exemple en demandant une modification de l'information, en mettant en place une enquête ou un suivi. L'Agence peut aussi, après la révision, lancer une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative. A ce stade, les dossiers peuvent être soumis non seulement à l'avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque, mais également au niveau du PRAC selon le caractère national ou européen de la réévaluation.

Cette substance active fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation⁹ des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005).

Les données d'efficacité et de sécurité ont été présentées à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé*.

Dans un premier temps, l'avis de la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé* a été sollicité sur le rapport bénéfice/risque de la spécialité Urispas® (chlorhydrate de flavoxate), qu'elle a jugé favorable.

Elle a cependant demandé que les effets indésirables suivants soient ajoutés au résumé des caractéristiques du produit (RCP) et aux rubriques équivalentes de la notice : érythème, réaction d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke), augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL et GGT) et de la bilirubine et leuco-neutropénies (dans l'attente de la revue des cas par le Laboratoire).

Toutefois, la Commission a souhaité que soit précisée la fréquence rare des cas d'augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

Arrêt de commercialisation de la spécialité Galactogil® granulés

Galactogil® est une spécialité contenant notamment du Galega officinalis (extrait aqueux sec des parties aériennes fleuries).

Elle est indiquée dans le traitement d'appoint de l'insuffisance de sécrétion lactée. *Les extraits de Galega et de malt auraient des propriétés galactogènes, le malt posséderait des qualités nutritives et énergétiques et le phosphate tricalcique permettrait de compenser les pertes en calcium et phosphore au cours de l'allaitement prolongé [extrait du dossier d'AMM].*

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a rendu le 7 juin 2010 l'avis suivant sur la sécurité d'emploi du Galega officinalis dans les compléments alimentaires :

- Données relatives à la sécurité de Galega officinalis très insuffisantes, notamment en ce qui concerne l'identification des composés toxiques (en particulier les alcaloïdes dérivés de la guanidine, typiques de Galega officinalis), leur répartition dans la plante, leur métabolisation après ingestion (notamment leur passage dans le lait maternel) et leurs effets toxicologiques
- Très grande incertitude sur le risque toxicologique lié à l'utilisation de l'extrait de Galega officinalis chez la femme allaitante et indirectement chez le nouveau-né, conduisant à une réserve majeure sur la sécurité d'emploi de la préparation

Suite à cet avis, l'ANSM a demandé au laboratoire titulaire de l'AMM (Laboratoires IPRAD-PHARMA) de transmettre une synthèse des données d'efficacité et de sécurité d'emploi.

L'évaluation de ces données a conduit à conclure à un rapport bénéfice/risque défavorable de Galactogil® dans le traitement d'appoint de l'insuffisance de sécrétion lactée.

Le laboratoire a cessé la commercialisation du produit depuis le 18 septembre 2015.

Les avis rendus par les Commissions consultatives de l'ANSM constituent un des éléments pris en compte dans la décision du Directeur général de l'ANSM. Les avis des Commissions ne préjugent pas des décisions de l'ANSM. Ce texte est un relevé des principales conclusions des dossiers inscrits à l'ordre du jour et ne constitue pas le compte-rendu de la séance qui sera publié prochainement.

⁹ La révision de l'AMM est dans un premier temps une réévaluation interne (ANSM) avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité. A l'issue de cette première étape, l'Agence peut considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et décider soit de ne rien faire, soit de prendre des mesures afin de mieux la maîtriser comme par exemple en demandant une modification de l'information, en mettant en place une enquête ou un suivi. L'Agence peut aussi, après la révision, lancer une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative. A ce stade, les dossiers peuvent être soumis non seulement à l'avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque, mais également au niveau du PRAC selon le caractère national ou européen de la réévaluation.