

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

Séance du 24 mars 2015

30/03/15

---

### Retour sur la séance du 24 mars 2015

### de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices/risques des produits de santé

---

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

---

Les sujets discutés par le PRAC lors de sa réunion de janvier 2015, ont été présentés aux membres de la Commission :

Le PRAC a finalisé la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine, initiée en avril 2014 (procédure Article 31) à la demande de la Belgique au vu du risque de réactions d'hypersensibilité immédiate potentiellement graves et de réactions cutanées graves avec l'ambroxol.

Ces spécialités sont indiquées dans les troubles de la sécrétion bronchique de l'adulte ou dans le soulagement des maux de gorge.

Après évaluation des données, le PRAC a considéré que :

- ces spécialités sont associées à un risque augmenté d'hypersensibilité, déjà connu, et à un risque de réactions cutanées graves, tout en précisant qu'ils restaient faibles.
- le rapport bénéfice/risque de ces spécialités reste positif.

Il recommande une modification de l'information contenue dans le Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) et de la notice, afin d'informer les professionnels de santé et les patients de ce risque afin d'arrêter le traitement dès l'apparition des premiers symptômes de réaction cutanée.

Toutefois 9 pays, dont la France, ont exprimé une opinion minoritaire divergente, considérant que compte tenu de la faible démonstration de l'efficacité de l'ambroxol et de la bromhexine et au vu des risques de réactions d'hypersensibilité ou de réactions cutanées graves, les seules recommandations du PRAC paraissent insuffisantes.

Lors de la même réunion, un signal initié par la France suite à des cas d'arythmie cardiaque chez des patients traités par daclatasvir et/ou sofosbuvir a été discuté. Le Comité a demandé une analyse détaillée des cas d'arythmie cardiaque aux laboratoires concernés.

Lors de la **réunion du mois de février**, le PRAC a finalisé la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'hydroxyzine, initiée suite aux résultats de nouvelles études non cliniques suggérant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT à des doses plus faibles que celles initialement connues.

Les médicaments à base d'hydroxyzine sont indiqués en France dans les manifestations mineures de l'anxiété, la prémédication à l'anesthésie générale, le traitement symptomatique de l'urticaire chez l'adulte et l'enfant et les troubles du sommeil chez l'enfant de plus de 3 ans (en 2<sup>nde</sup> intention).

Après évaluation des données disponibles, le PRAC a recommandé la modification de l'information présente dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) afin de garantir un rapport bénéfice / risque favorable pour les spécialités contenant de l'hydroxyzine.

Le Comité a recommandé les restrictions d'utilisation suivantes :

- Contre-indication chez les patients ayant un QT long congénital ou acquis connu, chez les patients à risque d'allongement du QT et lors d'un traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptibles d'induire des torsades de pointes ;
- La dose maximale chez l'adulte doit être diminuée à 100 mg par jour ;

- La dose maximale chez l'enfant doit être de 2 mg / kg / jour jusqu'à 40 kg ;
- Non recommandation d'utilisation chez le sujet âgé du fait en particulier des risques liés aux effets anticholinergiques. Si le traitement est estimé nécessaire, la dose maximale sera de 50 mg par jour.

Les sujets discutés par le **PRAC en mars 2015** ont été présentés à la Commission :

Il a finalisé la réévaluation des médicaments à base de codéine utilisés chez l'enfant dans les toux sèches, initiée en avril 2014 à la suite de l'arbitrage européen concernant l'utilisation de la codéine chez l'enfant dans les indications antalgiques et suite au risque de dépression respiratoire chez les patients métaboliseurs rapides vis-à-vis du cytochrome CYP2D6.

Après évaluation des données disponibles, les membres du PRAC ont recommandé :

- contre-indication chez les enfants de moins de 12 ans,
- contre-indication au cours de l'allaitement,
- contre-indication chez les sujets connus pour être des « métaboliseurs ultra-rapides CYP2D6 »,
- non recommandation chez les enfants et adolescents entre 12 et 18 ans présentant des troubles respiratoires.

Le PRAC a aussi examiné un premier cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez un patient traité par Gilenya® (fingolimod) pour une sclérose en plaques (SEP) sans traitement antérieur par Tysabri® ou par un autre immunosuppresseur.

Ce cas a été rapporté chez un patient allemand traité depuis 4 ans par fingolimod et la LEMP a été détectée lors d'une IRM cérébrale de routine dans le cadre d'une étude et le traitement par Gilenya® a été immédiatement arrêté.

Le PRAC a recommandé l'envoi d'une lettre aux neurologues pour les informer de la survenue de ce premier cas de LEMP décrit dans un tel contexte chez un patient traité par Gilenya®.

### **Révision du rapport bénéfice/risque du Mytélase® (ambénonium)**

---

L'ambénonium, ammonium quaternaire parasymphomimétique, inhibiteur de la cholinestérase, est indiqué dans le traitement de la myasthénie. La myasthénie est une maladie orpheline se traduisant par une fatigabilité musculaire fluctuante pouvant être mortelle en raison de fausses routes alimentaires ou d'une paralysie des muscles respiratoires.

La spécialité concernée est le Mytélase®.

Cette substance active a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque, de juin à août 2014, dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation<sup>1</sup> des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005).

Le bénéfice clinique de l'ambénonium est manifeste malgré des données faibles issues d'études non-observationnelles. Il reste, avec les autres produits de la même classe pharmacologique, le traitement de première intention.

Son profil de tolérance est bien connu des médecins et des patients.

Des cas de bradycardie, de syndrome de Stoke-Adams, de bloc auriculo-ventriculaire, de troubles de conduction intra-cardiaque et d'arrêt cardiaque notamment en cas de surdosage de Mytélase® ont été rapportés,

Le Laboratoire titulaire a toutefois demandé des variations de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du Mytélase® dans le but de mieux informer les médecins et les patients sur le risque cardiaque. Les modifications du RCP et de la notice doivent porter sur :

- les mises en garde spéciales et précautions d'emploi ;
- les interactions médicamenteuses ;
- les effets indésirables ;
- le surdosage.

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 du Mytélase® (ambénonium), qu'elle a jugé favorable.

---

<sup>1</sup> 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.

## **Révision du rapport bénéfice/risque de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) à fortes doses, utilisé en oncologie et dans le traitement de l'endométriose (Dépo-prodasone 500 mg®, suspension injectable, Dépo-prodasone 250mg/5ml®, suspension injectable, Farlutal 500 mg®, comprimé et Farlutal 500 mg/2,5 ml®, suspension injectable)**

---

L'acétate de médroxyprogestérone (MPA) est un progestatif retard de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone. Il est autorisé en France dans les indications suivantes :

- contraception ;
- traitement de l'endométriose ;
- traitement hormonal de certains cancers hormono-dépendants (cancer du sein et de l'endomètre) ;
- traitement de la cachexie chez les patients atteints de cancer avancé.

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.

Ces quatre spécialités utilisées à fortes doses, en oncologie et dans le traitement de l'endométriose, ont fait l'objet d'une révision de leur rapport bénéfice/risque, de juin 2014 à mars 2015, dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005).

### Concernant les indications en oncologie :

Le service médical rendu (SMR) de ces spécialités est faible ou insuffisant selon l'indication (réévaluations par la Haute autorité de santé du 16 février 2011 et du 18 septembre 2013).

La MPA ne semble plus avoir de place dans le traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein, dans le traitement du cancer de l'endomètre hormono-dépendant ainsi que dans le traitement de la cachexie. Néanmoins, elle conserve un intérêt dans le traitement de l'adénocarcinome de l'endomètre hormono-dépendant en situation métastatique.

La revue des données de sécurité d'emploi n'a pas fait apparaître de nouveau signal de sécurité d'emploi.

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 l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), dans son utilisation en oncologie (cancer du sein et de l'endomètre), qu'elle a jugée favorable.

Toutefois, au vu des données d'efficacité issues de la révision, les indications de la MPA ne reflètent plus les conditions réelles d'utilisation de cette substance en oncologie.

La *Commission de suivi* a ainsi rendu un avis favorable à des modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) relatives aux indications thérapeutiques.

### Concernant l'indication dans l'endométriose :

L'endométriose est une pathologie gynécologique qui se caractérise par la présence de tissu semblable à l'endomètre en dehors de l'utérus. Plusieurs organes peuvent être touchés. La maladie peut être asymptomatique. Mais dans certains cas, elle provoque de fortes douleurs pelviennes (notamment au moment des règles) et/ou une infertilité.

La spécialité DEPO PRODASONE 250mg/5ml®, suspension injectable, administrée par voie intramusculaire profonde, est indiquée dans le traitement de l'endométriose (en plus des indications en oncologie). D'autres spécialités disposent également d'une indication dans l'endométriose (comme les progestatifs administrés par voie orale, les analogues de gonadotrophine ou encore les anti-progestérones-Danatrol®).

Selon l'avis de la Commission de transparence de la Haute autorité de santé (HAS) de septembre 2013, le service médical rendu par cette spécialité dans l'endométriose est considéré comme « insuffisant ».

Cependant, elle fait partie des thérapeutiques utilisées en France dans le traitement de cette pathologie (Recommandation de Bonne Pratique, AFSSAPS 2005<sup>2</sup>, Recommandations du CNGOF de 2006<sup>3</sup> et Revue Cochrane de 2012<sup>4</sup>). Bien qu'elle ne soit pas considérée comme un traitement de première intention dans l'endométriose, cette spécialité présente une alternative thérapeutique aux analogues de gonadotrophine (dont

<sup>2</sup> Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose) – Afssaps – décembre 2005

<sup>3</sup> Prise en charge de l'endométriose (2006) – CNGOF – recommandations pour la pratique clinique – www.cngof.asso.fr

<sup>4</sup> Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3.

la durée d'utilisation est souvent limitée en raison des effets sur la densité osseuse) ou au Danatrol® (associé à des effets indésirables androgéniques).

Le profil de sécurité de la MPA par voie intra musculaire dans l'endométriose correspond à celui des progestatifs en général et l'analyse des données de pharmacovigilance ne fait pas ressortir de risque particulier et n'apporte pas de faits nouveaux par rapport au profil de risque connu de la MPA.

En conclusion, DEPO PRODASONE 250mg/5ml®, suspension injectable représente une alternative thérapeutique chez des patientes qui ne pourraient pas s'astreindre aux contraintes et disciplines des autres traitements possibles de l'endométriose ou chez lesquelles les autres traitements ne pourraient permettre de contrôler les saignements.

Dans cette indication, la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* a jugé favorable le rapport bénéfice/risque de la spécialité Dépo-prodasone 250mg /5 ml® solution injectable (acétate de médroxyprogestérone).

### **Révision du rapport bénéfice/risque du Ferrostrane® 0,68% sirop (féredétate de sodium)**

---

Le féredétate de sodium est indiqué dans :

- le traitement de l'anémie par carence martiale
- le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée.

La spécialité concernée est le Ferrostrane® 0,68% sirop.

Le Ferrostrane est composé de féredétate de sodium 4,75g soit 0,68 g de fer pour 100ml de sirop et d'excipients à effet notoire (parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), sorbitol, éthanol).

Cette spécialité a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque, de novembre 2014 à février 2015, dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation<sup>5</sup> des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005).

Malgré des données d'efficacité peu nombreuses, on constate l'absence d'alternative comportant cette quantité de fer métal (et sans association) et/ou en terme de galénique (solution buvable ou sirop) pour les personnes ayant des difficultés à avaler et nécessitant un traitement par fer per os.

Concernant le profil de sécurité, l'analyse des effets indésirables rapportés au réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et enregistrés dans la base de pharmacovigilance (BNPV) depuis sa création en 1991 et jusqu'au 9 février 2015 a montré :

- un risque de surdosage et d'ingestion accidentelle chez des enfants ;
- un risque allergique en raison de la présence d'excipients à effet notoire (paraben ou d'ester de parahydroxybenzoate).

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 Ferrostrane® (féredétate de sodium), qu'elle a jugé favorable.

Toutefois, au vu des données de sécurité issues de la révision de la spécialité Ferrostrane®, elle a souhaité que les mesures de minimisation du risque suivantes soient prises :

- mise en place d'un bouchon-sécurité pour enfant ;
- mise en place d'une pipette ;
- ajout de la mention « excipients à effet notoire » dans la rubrique 2 « composition » du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

*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.*

<sup>5</sup> 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.