

Séance n°5
Commission de suivi du rapport
entre les bénéfiques et les risques
des produits de santé

Compte rendu de la réunion du 3 octobre 2017

Approuvé le 19 décembre 2017

Membres de la Commission présents :

Francis ABRAMOVICI
Pierre AMBROSI
Joël ANCELLIN
Sylvain BOUQUET
Pascale DUGAST
Catherine DUMARTIN
Lise DURANTEAU
Agnès FOURNIER
Bernard GLATT
Annie Pierre JONVILLE-BERA
Véronique OLIVIER
Estelle POINTAUX
Catherine SGRO
Claude SICHEL
Nathalie TEINTURIER
Philippe TRACOL

Membres de la Commission absents ou excusés :

Antoine PARIENTE
Marie-Christine PERAULT-POCHAT

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Patrick MAISON, directeur de la Surveillance

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances [ASCI]) :

Asma ALLAG, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire
Marie-Lise MIGUERES, responsable du pôle
Émilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances

Intervenants de l'ANSM :

Alice ARIBAUD, direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie (CARDIO), équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie, évaluateur pharmacovigilance

Eliane BEHANZIN, direction CARDIO, équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie, évaluateur

Ghania CHAMOUNI, direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE), représentante française au PRAC

Pascal DI DONATO, direction des dispositifs médicaux de diagnostic et du plateau technique (DMDPT), chef équipe produits dispositifs médicaux de bloc opératoire et de soins intensifs

Juliette DUBRUL, direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), évaluateur réglementaire

Nathalie DUMARCET, Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares (INFHEP), chef équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares

Gwennaëlle EVEN, direction CARDIO, chef équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie et stomatologie

Claire FERARD, direction de la surveillance (SURV), chef de pôle sécurisation

Virginie GAIFFE, direction DMDPT, équipe produits des dispositifs médicaux de bloc opératoire et de soins intensifs, évaluateur vigilances (matério)

Joséphine GERACI, direction DAJR, juriste

Françoise GOEBEL, direction CARDIO, équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie, évaluateur vigilances (pharmacovigilance)

Caroline LABORDE, direction SURV, suppléante de la représentante française au PRAC

Jean-Michel RACE, directeur CARDIO

Nathalie RICHARD, directrice-adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURO)

Véronique SETIN-PREVOTAT, direction CARDIO, équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie, évaluateur clinique

Thierry SIRDEY, directeur-adjoint DMDPT

Alexandre STOEHR, Direction INFHEP, équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares, évaluateur

Violaine VERMILLARD, Direction INFHEP, équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares, évaluateur vigilance (pharmacovigilance)

Autres participants :

Adeline JOUAN, société Codexa, rédactrice

Nicolas BOHIN, Films de l'Arche, technicien

Julie DUGUE, Films de l'Arche, technicienne

Claude POUPARD, Films de l'Arche, technicien

Autres participants invités (en audioconférence) :

Docteur Joseph HAJJAR, expert externe pour le dossier relatif au Protocole Standard Prion (PSP)

Autre participant auditionné [en audioconférence] :

Docteur Alexandra BOUCHER, responsable du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Lyon, pour le dossier relatif aux spécialités à base de méphénésine (Décontractyl® 500 mg, comprimé enrobé et Décontractyl baume®, pommade)

Docteur Françoise HARAMBURU, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux, pour le dossier relatif aux spécialités à base de méphénésine (Décontractyl® 500 mg, comprimé enrobé et Décontractyl baume®, pommade)

Docteur Marie WELSCH, responsable adjointe du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg, pour le dossier relatif à la spécialité Ysomega®, 1 g (triglycérides d'acides oméga-3)

Ordre du jour réalisé

1	POINTS D'ACTUALITES (INFORMATION)	4
1.1	Passage en prescription médicale obligatoire (PMO) des médicaments contenant de la codéine, du dextrométorphane, de l'éthylmorphine, ou de la noscapine	4
1.2	Autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité Nalscuc®	4
2	RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE COMITE POUR L'EVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE (PRAC) DE L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA) LORS DES REUNIONS DE JANVIER A SEPTEMBRE 2017 (INFORMATION)	4
2.1	Docétaxel : mesures de précaution en France suite à la survenue de cas d'entérocolites d'issue fatale	4
2.2	Procédure d'arbitrage sur l'utilisation du valproate et dérivés au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (article 31)	5
2.3	Réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de contraste contenant du gadolinium : finalisation	5
2.4	Arbitrage européen gliflozines : risque d'amputation du membre inférieur (orteils)	6
2.5	Médicaments à base de méthyprednisolone par voie injectable utilisés pour le traitement de réactions allergiques et risque chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache	6
2.6	Dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel et signes d'anxiété, d'attaques de panique, de changements d'humeur, de troubles du sommeil et d'agitation	6
2.7	Perfusion de solutés contenant des électrolytes ou du glucose et risque d'hyponatrémie	7
3	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	7
4	DOSSIERS THEMATIQUES	7
4.1	Surveillance et contrôle de certains dispositifs médicaux (Avis)	7
4.1.1	Protocole standard Prion (PSP) : révision (Avis)	7
4.2	Révision/réévaluation du rapport-bénéfice risque des produits de santé (Avis)	11
4.2.1	Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl® et génériques) (Avis)	11
4.2.2	Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de chlorhydrate d'isothipendyl (Apaisylgel® 0,75 %, gel pour application locale et Sédermyl® 0,75 %, crème) (Avis)	14
4.2.3	Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Ysomega®, 1 g (triglycérides d'acides oméga-3) (Avis)	16
4.2.4	Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de méphénésine (Décontractyl® 500 mg, comprimé enrobé et Décontractyl baume®, pommade) (Avis)	18
5	POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)	21
5.1	Levothyrox®	21
6	QUESTIONS DIVERSES	23

Monsieur Pierre Ambrosi, président, ouvre la séance à 13 heures 05.

Le quorum est atteint avec 13 membres présents, puis 16 membres (arrivée de Francis ABRAMOVICI et Sylvain BOUQUET au cours du point 2 puis de Lise DURANTEAU au cours du point 4.1.1).

1 Points d'actualités (Information)

1.1 Passage en prescription médicale obligatoire (PMO) des médicaments contenant de la codéine, du dextrométorphane, de l'éthylmorphine, ou de la noscapine

Nathalie RICHARD explique que, depuis l'arrêté du 12 juillet 2017 (J.O. du 16/07/17), les médicaments contenant de la codéine, du dextrométorphane, de l'éthylmorphine, ou de la noscapine sont soumis à prescription médicale obligatoire (PMO). Cette décision rapide fait suite à des cas d'abus et de détournements de ces produits par des jeunes adultes et des adolescents, ayant notamment causé deux décès. Ces cas ont été remontés par le réseau d'addictovigilance, mais également par les pharmaciens d'officine et les médecins.

Cette restriction d'accès a donné lieu à plusieurs communications de la part de l'Agence auprès du grand public et des professionnels de santé. Elle rappelle que l'Agence avait déjà publié plusieurs points d'information concernant le dextrométorphane lorsque les cas d'abus avaient été constatés, et avait communiqué en 2016 sur le « Purple Drank » (mélange de médicaments à base de codéine et de soda). Toutefois, ces actions de communication n'avaient pas entraîné les effets attendus en termes de diminution de la consommation.

1.2 Autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité Nalscue®

Nathalie RICHARD rappelle que l'ANSM a délivré le 28 juillet dernier une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la spécialité Nalscue® (naloxone 0.9 mg/0,1 ml). Cette spécialité à base de naloxone, est administrée par voie nasale en cas d'overdose aux opiacés. Ce traitement sera mis à disposition des patients, en premier lieu dans les mêmes conditions que pour l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte existant actuellement. L'étape suivante consistera à rendre cette nouvelle forme pharmaceutique disponible sans ordonnance par le biais des pharmaciens d'officine. La fixation du prix et l'évaluation par la Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) sont en cours.

Claude SICHEL demande si la délivrance sans ordonnance est confirmée.

Nathalie RICHARD confirme que l'objectif consiste bien à garantir une mise à disposition sans ordonnance par les pharmaciens d'officine. Elle précise toutefois que la formation des usagers de drogues sur l'utilisation du médicament et sur les overdoses aux opiacés est fondamentale. L'expérience des autres pays a en effet montré que ces formations entraînaient un bénéfice aussi important que l'utilisation de la naloxone elle-même.

Pascale DUGAST souhaite savoir comment les pharmaciens d'officine assureront le contrôle de ce produit.

Nathalie RICHARD répond que le rapport bénéfice/risque de Nalscue® est favorable, le médicament entraînant des risques et effets indésirables très limités. Le pharmacien d'officine disposera d'outils, dont l'élaboration est en cours, pour participer à la bonne connaissance par le patient de l'utilisation du produit.

Nathalie RICHARD quitte la séance.

Ghania CHAMOUNI et Caroline LABORDE rejoignent la séance.

2 Retour d'information des dossiers examinés par le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors des réunions de janvier à septembre 2017 (Information)

2.1 Docétaxel : mesures de précaution en France suite à la survenue de cas d'entérocolites d'issue fatale

Ghania CHAMOUNI explique que le Docétaxel® est un anticancéreux de la famille des taxanes, indiqué pour le traitement de cancers du sein, du poumon, de la prostate, des adénocarcinomes gastriques et des cancers ORL.

Après la survenue, en août 2016, de cas d'entérocolites d'issue fatale et d'une possible augmentation des effets indésirables rapportés, l'ANSM et l'Institut national du Cancer (INCa) ont recommandé d'éviter temporairement l'utilisation de cette spécialité dans les cancers du sein localisés et opérables. Une information en ce sens a été adressée aux professionnels de santé.

La France a demandé le lancement d'une procédure européenne, dont l'évaluation a eu lieu entre mars et juin 2017. Les analyses réalisées par l'European Medicines Agency (EMA) dans Eudravigilance sur 2015 et 2016 n'ont pas permis de mettre en évidence les raisons de ces décès. L'EMA en a conclu que le produit

pouvait continuer à être utilisé conformément aux recommandations de l'AMM. Les conclusions définitives du Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC), en juin 2017, ont recommandé de clôturer ce signal. Aucune mesure spécifique n'a été requise auprès des titulaires des AMM.

En France, l'INCa et l'ANSM ont publié, le 5 juillet 2017, un communiqué de presse dans lequel ils annonçaient la levée de leurs recommandations de non-utilisation, tout en appelant à un renforcement de l'encadrement des pratiques, probablement à compter du mois d'octobre 2017. Un avis d'expert sur la place du Docétaxel® dans le traitement du cancer du sein est attendu en ce sens.

Claude SICHEL demande si les cas constatés ne proviennent pas de l'utilisation d'un générique du Docétaxel®, plutôt que du princeps.

Ghania CHAMOUNI répond que les investigations menées par l'ANSM ne permettent pas de parvenir à cette conclusion.

Patrick MAISON confirme cependant que le signal de départ portait bien sur un médicament générique.

Agnès FOURNIER souhaite obtenir des précisions sur le profil de risque du Docétaxel®.

Patrick MAISON répond que les investigations n'ont pas fourni de nouveaux éléments sur le profil de risque qui est déjà connu. Un cluster de cas a été identifié temporairement et géographiquement, mais aucune explication n'a été identifiée, et ce phénomène ne semble pas s'être reproduit.

2.2 Procédure d'arbitrage sur l'utilisation du valproate et dérivés au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (article 31)

Ghania CHAMOUNI explique qu'une étude de cohorte rétrospective, réalisée à partir des données du Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM), a mis en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes en âge de procréer.

Par conséquent, en mars 2017, les premières discussions ont été entamées au PRAC, selon trois axes principaux. Une revue de l'ensemble des données disponibles sur l'efficacité des mesures de réduction du risque mises en place depuis 2014 a d'abord été menée. Une discussion a également porté sur la nécessité de contre-indiquer, au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace, des spécialités indiquées dans le traitement des accès maniaques des troubles bipolaires. Un débat a enfin porté sur l'éventuel besoin de mesures complémentaires de réduction du risque. Une première liste de questions a alors été adressée aux laboratoires.

Durant la réunion du PRAC de juin 2017, une nouvelle liste de questions a été rédigée afin d'obtenir des éléments sur le meilleur moyen d'informer les patients. Il a également été décidé de mettre en place deux groupes de travail, en neurologie et en psychiatrie, pour explorer les alternatives thérapeutiques dans les troubles bipolaires. Une première audition publique a enfin été décidée.

Le 6 juillet 2017, la France a modifié les AMM des spécialités Depakote® et Dépamide® et a mis en place des contre-indications pour les femmes enceintes ou en âge de procréer sans contraception efficace. Un pictogramme correspondant a accompagné cette contre-indication.

Lors de la réunion du 26 septembre 2017, la première audition publique a eu lieu en présence de patients, d'associations de patients, de pharmaciens et de médecins. Les intervenants se sont prononcés sur l'efficacité des mesures de réduction de risques mises en place.

Les prochaines étapes de l'arbitrage européen se dérouleront le 12 octobre, avec la tenue du *Scientific Advisory Group* Neurologie et Psychiatrie, et le 13 octobre, avec une réunion des différents intervenants.

Sylvain BOUQUET rejoint la séance.

2.3 Réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de contraste contenant du gadolinium : finalisation

Ghania CHAMOUNI indique que ces produits sont utilisés afin d'améliorer le contraste des images lors des procédures d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ils se décomposent en deux classes de produits, à savoir les produits linéaires et les produits macrocycliques.

Un arbitrage européen a été lancé en mars 2016. Dans ce cadre, une évaluation des données disponibles a mis en avant l'existence d'une accumulation dans les tissus et le cerveau, sans toutefois démontrer de conséquences cliniques liées à ces dépôts. Le groupe d'experts sollicité en septembre par l'EMA a quant à lui mis en évidence une différence dans ce risque d'accumulation entre les produits macrocycliques et les produits linéaires.

Ainsi, dans ses recommandations finales, en mars 2017, le PRAC a conclu que les données relatives à un effet à long terme restent limitées, mais qu'il existe une évidence suffisante sur le risque d'accumulation du gadolinium dans le cerveau lors des procédures d'IRM.

Les produits de type linéaire présentant une structure plus favorable à une accumulation dans les tissus organiques, le PRAC a proposé de suspendre quatre spécialités dans toutes leurs indications. Cette suspension ne s'étendait pas au Primovist®, qui peut être utilisé à faibles doses pour l'imagerie du foie en l'absence d'alternatives, ni au Magnevist® en intra-articulaire, dont la concentration en gadolinium s'avère environ 200 fois plus faible qu'en intraveineuse.

S'agissant des produits de type macrocyclique, aucune suspension d'AMM n'avait été recommandée, même si ces produits ont vocation à être utilisés à la dose la plus faible possible pour permettre le diagnostic.

Un laboratoire ayant fait appel de ces conclusions, le PRAC a désigné de nouveaux rapporteurs, qui ont présenté leur réévaluation en juillet 2017. Ils ont conclu à la nécessité de maintenir les recommandations formulées en mars 2017, à l'exception du Multihance®. Ce dernier pourrait ainsi être utilisé dans l'imagerie du foie dans le cas d'un besoin important de diagnostic. Cette décision a cependant été bloquée au niveau de la Commission européenne le 22 septembre.

2.4 Arbitrage européen gliflozines : risque d'amputation du membre inférieur (orteils)

Caroline LABORDE explique qu'un arbitrage européen a été lancé en avril 2016 sur la canagliflozine, en raison de la mise en évidence d'un taux d'amputation du membre inférieur deux fois plus important chez les patients traités par canagliflozine que dans le groupe placebo, dans un essai clinique. Aucun facteur de risque permettant d'identifier les patients concernés n'avait en outre été identifié. Le PRAC a décidé, en juillet 2016, d'étendre cette procédure d'arbitrage à la dapagliflozine et à l'empagliflozine.

Le PRAC en février 2017 a conclu à une augmentation du risque d'amputation du membre inférieur sous canagliflozine, sans que le mécanisme responsable en soit toutefois clairement identifié. Un effet de classe n'a pu être exclu. Le PRAC a donc recommandé un renforcement des conseils aux patients, notamment concernant les soins préventifs des pieds et le maintien de l'hydratation. Une mise à jour des informations des produits incluant les amputations a également été décidée, ainsi qu'une actualisation du plan de gestion de risque (PGR). Enfin, le PRAC a arbitré en faveur d'un recueil d'information sur les amputations, au travers d'un cahier d'observation dans les essais cliniques et d'un questionnaire de suivi pour les cas après mise sur le marché.

Francis ABRAMOVICI rejoint la séance.

2.5 Médicaments à base de méthylprednisolone par voie injectable utilisés pour le traitement de réactions allergiques et risque chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache

Caroline LABORDE explique que la présence de lactose dans certaines spécialités à base de méthylprednisolone est susceptible de déclencher une réaction d'hypersensibilité chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache, et donc d'aggraver la réaction allergique initiale pour laquelle ils étaient traités, conduisant ainsi à une augmentation inappropriée des doses injectées.

Un arbitrage européen a démarré en décembre 2016. Il a été demandé aux titulaires d'AMM de déposer de nouvelles spécialités sans protéines de lait avant juin 2019. Dans l'intervalle, diverses mesures de réduction des risques ont été mises en place, avec notamment une contre-indication chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache, une révision de la notice patients et de l'étiquetage, et l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé.

Pierre AMBROSI remarque que l'émergence du risque lié à des spécialités a perturbé certains centres hospitaliers, et indique ne jamais avoir décelé ce type de problème par le passé. Il souhaite savoir si des données de pharmacovigilance permettent de connaître l'ampleur de cette problématique.

Caroline LABORDE répond que le signal européen a été lancé après la survenue d'un très faible nombre de cas. La connaissance de ces données imposait cependant de prendre des mesures.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA confirme que des chocs surviennent occasionnellement lors de l'administration de méthylprednisolone, et qu'elle n'avait pas établi de lien avec une possible allergie aux protéines de lait avant l'alerte.

2.6 Dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel et signes d'anxiété, d'attaques de panique, de changements d'humeur, de troubles du sommeil et d'agitation

Caroline LABORDE explique qu'un signal a été déclenché par l'Allemagne après le lancement par une association de patients d'une pétition pour inclure dans la notice patient les effets de type anxiété, attaques de panique, modification de l'humeur, troubles du sommeil et agitation qui pourraient être associés à

l'utilisation de dispositifs intra-utérin contenant du lévonorgestrel. Une liste de questions a été envoyée aux titulaires d'AMM, et l'EMA mène une analyse exploratoire dans la base de pharmacovigilance européenne.

2.7 Perfusion de solutés contenant des électrolytes ou du glucose et risque d'hyponatémie

Caroline LABORDE explique qu'un signal a été lancé par le Danemark suite à six cas d'augmentations de la durée d'hospitalisation, d'atteintes cérébrales, voire de décès, survenus après la perfusion de solutés contenant des électrolytes ou du glucose.

Le PRAC a décidé d'harmoniser, dans un délai de six mois, les rubriques « posologie et au mode d'administration », « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « interactions », « fertilité, grossesse et allaitement », et « effets indésirables » des Résumés des caractéristiques des produits (RCP). Les RCP mentionneront ainsi la nécessité de surveiller la glycémie et les électrolytes, notamment dans certaines populations à risque telles que les enfants, les patients avec atteinte cardiaque, rénale ou hépatique ou les femmes enceintes. L'ANSM avait, parallèlement, publié un point d'information à ce sujet sur son site Internet en juin 2017.

Des informations complémentaires concernant les dossiers discutés au PRAC peuvent se trouver sur le site Internet de l'EMA.

Ghania CHAMOUNI et Caroline LABORDE quittent la séance.

3 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Concernant les membres de la Commission, une situation de conflit d'intérêts de niveau 2 a été retenue concernant Véronique OLIVIER sur le dossier « Révision du rapport-bénéfice/risque de la spécialité Ysomega®, 1 g (triglycérides d'acides oméga-3) » et Nathalie TEINTURIER sur les dossiers « Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl® et génériques) » et « Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de méphénésine (Décontractyl® 500 mg, comprimé enrobé et Décontractyl baume®, pommade) ».

Pascale DUGAST signale avoir été invitée, deux années auparavant, à un congrès MSD. Elle souhaite s'assurer que cette participation ne crée pas de conflit d'intérêts avec l'examen de produits fabriqués par le laboratoire Merck.

Emilie NENOFF répond que dès lors qu'elle n'a pas été rémunérée, il s'agit là d'un lien à déclarer, mais non susceptible de l'empêcher de siéger pendant les débats.

4 Dossiers thématiques

4.1 Surveillance et contrôle de certains dispositifs médicaux (Avis)

4.1.1 Protocole standard Prion (PSP) : révision (Avis)

Le docteur Joseph HAJJAR intervient en audioconférence.

Pascal Di DONATO, Thierry SIRDEY et un évaluateur rejoignent la séance.

UN EVALUATEUR explique que le prion emporte un risque de transmission des maladies de type Creutzfeldt-Jakob. Il s'agit d'un Agent Transmissible Non Conventionnel (ATNC), qu'il convient d'inactiver sur l'instrumentation chirurgicale réutilisable lors de certains actes. Une instruction ministérielle de 2011 fixe les conditions nécessitant cette inactivation. Il n'existe pas de norme concernant l'inactivation des ATNC.

Dans ce contexte, le Protocole Standard prion (PSP) a été rédigé en 2011 pour proposer une méthodologie de tests pour les produits et procédés destinés à inactiver les prions. Ce projet, financé par l'Etat, a été confié à des laboratoires de recherche, et coordonné par l'ANSM. Il se fonde sur une étude *in vivo*, menée avec des tiges en inox contaminées par une souche 263K testée sur un hamster syrien, et sur une étude *in vitro*, menée avec des tiges en inox et différentes souches.

Le prion est un agent non conventionnel, à la différence des bactéries et virus. Il s'agit d'une protéine, dont les comportements et les modes de transmission sont mal connus. Il est très résistant, et son niveau d'infectiosité varie fortement d'une souche à l'autre. Le peu de laboratoires de recherche compétents sur ce champ ont conclu des partenariats industriels.

L'ÉVALUATEUR précise par ailleurs que l'étude des souches suppose de savoir les reproduire, et donc de disposer d'un couple animal/souche adapté. Pour l'heure, le couple modèle résulte de l'association de la souche 263K avec le hamster syrien doré.

L'actualisation du PSP était prévue dès l'origine en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. En outre, plusieurs alertes ont été émises par des laboratoires de recherche sur de nouveaux couples testés depuis le premier PSP. Enfin, elle signale que tous les dossiers reçus à l'ANSM depuis 2011 n'étaient pas conformes à la méthodologie PSP. L'actualisation du protocole n'est donc pas due à un signal épidémiologique, les cas de maladie à prion restant assez stables, y compris pour les encéphalopathies spongiformes. Un pic du nombre de cas pourrait cependant survenir, les premiers cas d'encéphalopathies ayant été signalés en 1996.

La méthodologie appliquée en 2011 n'ayant pas été reproduite en raison de contraintes liées à la déontologie, une nouvelle méthodologie a été mise en œuvre. Un avant-projet de protocole a ainsi été élaboré sur la base du retour d'expérience sur le PSP original, avant une audition des différents acteurs français. Une réunion d'information et d'échanges regroupant les différentes parties prenantes s'est ensuite tenue le 29 juin 2016. Elle a permis d'élaborer une nouvelle version consolidée du PSP2, qui a été placée en consultation publique à l'automne 2016. Après analyse des retours, une nouvelle consultation a ensuite porté sur quelques points auprès des répondants concernés, à l'été 2017.

L'évaluateur précise que la réunion d'information du 29 juin 2016 a regroupé 32 participants, dont des fabricants, des laboratoires de recherche, des représentants des utilisateurs et des institutionnels. Elle a permis de mettre en avant le fait que les progrès réalisés concernant les études *in vitro* sont notables, mais ne permettent pas de s'affranchir des études *in vivo*. Le modèle de test sur tige pour modéliser l'instrumentation n'a en outre pas été remis en cause. De la même façon, le couple souche 263K/hamster syrien doré continue à faire consensus. Il a en revanche été demandé d'affiner le protocole pour le rapprocher des maladies humaines, et, à ce titre, d'ajouter une exigence de tests *in vivo* sur une souche humaine MM1, avec un *sourcing* unique pour l'ensemble des laboratoires. Des remontées ont également porté sur de nouvelles méthodes analytiques permettant d'améliorer la sensibilité des études *in vitro*.

La consultation publique a quant à elle mobilisé 10 répondants, et a donné lieu à 150 commentaires sur le document PSP. Il en est ressorti qu'aucun modèle utilisant la souche MM1 ne garantissait une méthodologie fiable. De nombreux commentaires ont porté sur des points purement techniques ou méthodologiques dans le détail du protocole. Ils ont donné lieu à des modifications du PSP, dont les principales consistent à conserver l'exigence d'une seconde étude *in vivo*, sur souche humaine mais sans contrainte sur le modèle précis, et à ajouter une exigence d'utilisation des techniques analytiques les plus sensibles en *in vitro*.

L'actualisation du protocole prévoyait également la définition d'un nouveau format de déclaration, garantissant une plus grande transparence des données. L'ANSM a en effet réceptionné des dossiers non conformes au PSP, mais dont l'évaluation, en l'absence d'experts dénués de conflits d'intérêts, s'est avérée ardue. Elle a donc souhaité mettre en place une solution permettant d'améliorer la détection de signal, avec l'affichage des tests, de la méthodologie employée et des résultats obtenus pour chaque produit ou procédé revendiquant l'inactivation des ATNC. Toute incohérence devrait ainsi donner lieu à une remontée de signal. L'ANSM espère également obtenir une réduction du nombre de dossiers non conformes, grâce à un format de déclaration plus détaillé et plus engageant sur les tests des fabricants. Le nouveau format de déclaration devrait en outre permettre les comparaisons entre fabricants et aider les utilisateurs à choisir les produits de façon éclairée.

Le nouveau PSP finalisé comporte ainsi :

- une étude *in vivo* supplémentaire, sur une souche de prion humain ;
- une étude *in vitro* supplémentaire sur une souche de prion humain ;
- des exigences augmentées sur la technique analytique employée en *in vitro* ;
- de nouvelles modalités de déclaration et de transparence.

L'évaluateur aborde enfin les modalités de transition entre les deux protocoles. Pendant trois ans, les produits actuellement inscrits sur la liste resteront conformes au PSP en vigueur. Une nouvelle liste, composée de produits conformes au PSP2, sera ensuite constituée à mesure que les dossiers parviendront à l'ANSM. Passé le délai de trois ans, seuls les produits ayant démontré leur conformité au PSP2 seront inscrits sur la liste des produits et procédés inactivants.

Deux questions sont posées à la Commission :

« *Etes-vous favorable à la publication de ce projet ?* »

Estimez-vous que le nouveau système de transparence sur les données scientifiques est utile à la détection de signaux et favorise ainsi la surveillance du marché ? »

Pascale DUGAST souhaite savoir qui a participé à l'analyse du dossier.

L'ÉVALUATEUR cite notamment la Société française des Sciences de la Stérilisation. En revanche, la Société française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) ne s'est pas prononcée dans ce cadre.

Joseph HAJJAR peut cependant affirmer, en tant qu'ancien président de la SF2H, que cette dernière est parfaitement informée du processus en cours, même si elle n'intervient pas sur ce sujet qui ne relève pas de sa compétence directe.

Pierre AMBROSI lui demande si un consensus existe à propos du document présenté à la Commission.

Joseph HAJJAR confirme que ce protocole a été conçu dans le cadre d'une large consultation, et avec un très haut degré de transparence.

Lise DURANTEAU rejoint la séance.

Pierre AMBROSI souhaite savoir si la publication de ce document revêt un caractère d'urgence.

Joseph HAJJAR explique que le protocole est attendu par les professionnels, qui doivent pouvoir se référer à un document attestant de la qualité des tests fournis par les industriels. Le premier Protocole avait en outre vocation, dès l'origine, à évoluer avec la progression des connaissances scientifiques.

Pierre AMBROSI demande si des cas d'infections survenues en dépit du respect des procédures recommandées par le protocole ont été répertoriés.

Joseph HAJJAR observe qu'il est difficile de répondre à cette question, en raison de la durée d'incubation des maladies concernées. Il ne lui est pas possible d'affirmer que des cas de contamination sont survenus. L'objectif du Protocole consiste à prendre les précautions nécessaires pour éviter les transmissions.

Philippe TRACOL note toutefois que, depuis une vingtaine d'années, la perspective de décès des suites de la maladie de Creutzfeldt-Jakob a conduit des professionnels de santé à détruire leurs instruments, en appliquant des procédures de stérilisation à 120 °C, en utilisant de l'acide peracétique pour les endoscopes ou en menant des procédures de dépistage extrêmement chronophage. Ainsi, il s'interroge sur la proportionnalité coûts/efficacité des procédures mises en place.

Joseph HAJJAR rappelle que l'acide peracétique est un désinfectant, qui n'inactive pas le prion. Par ailleurs, les malades ne subissent pas de tests biologiques. Ils sont simplement interrogés pour savoir s'ils présentent des signes cliniques potentiellement évocateurs d'une encéphalopathie spongiforme transmissible, puis, le cas échéant, examinés par un neurologue qui détermine s'ils sont potentiellement porteurs de la maladie. L'instruction de 2011 a largement entériné ces pratiques, et les inactivants n'entraînent plus de conséquences sur les instruments médicaux.

Pascale DUGAST relève que les procédures utilisées pour apporter la preuve du pouvoir inactivant des produits sont menées à température ambiante. Or, ces produits sont utilisés dans des laveurs-désinfecteurs, et sont donc portés à des températures pouvant atteindre 55 ° C.

Joseph HAJJAR répond que les industriels sont tenus de proposer des produits testés dans une utilisation conforme aux conditions de terrain pratiquées par les établissements de santé.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA souhaiterait obtenir des précisions sur le lien effectué entre la détection de signal et le système de transparence sur les données.

L'EVALUATEUR explique que le formulaire de déclaration proposé avec la nouvelle version du PSP permet à l'industriel de détailler les tests effectués. Si le produit concerné est reconnu comme inactivant, ces formulaires seront publiés. S'agissant de la souche humaine testée *in vivo*, les industriels restent pour l'heure libres de recourir à divers tests. L'ANSM publiera ces tests sur son site Internet, ce qui permettra de créer une veille entre les différents laboratoires et fabricants, et donc de faciliter la détection de signal.

Joël ANCELLIN regrette que le nombre minimal d'animaux à inclure dans les tests ne soit pas défini de manière précise.

Il souligne par ailleurs que le niveau de traçabilité actuel des instruments ne permet pas de garantir que ces derniers ont bien été stérilisés selon ce protocole. Il jugerait dommageable de mettre à jour le protocole sans aborder la thématique plus large des circuits de stérilisation globaux et de la traçabilité.

Pascale DUGAST souhaite savoir si l'ANSM projette d'inspecter, *a posteriori*, les produits testés.

Pascal DI DONATO confirme que l'Agence investiguera sur tout signal faisant état d'un mode de preuve non conforme au Protocole.

L'EVALUATEUR ajoute que les produits et procédés concernés sont des dispositifs médicaux marqués CE et, à ce titre, font l'objet d'un suivi spécifique.

Joseph HAJJAR quitte la séance en audioconférence.

L'évaluateur, *Pascal DI DONATO et Thierry SIRDEY quittent la séance.*

Francis ABRAMOVICI propose d'ajouter une préconisation selon laquelle l'instruction de 2011 devrait être enrichie d'une mention sur la traçabilité des instruments. Il précise ne pas être en mesure de formuler un avis d'expert sur ce dossier.

Sylvain BOUQUET se déclare également incompetent dans ce domaine.

Pascale DUGAST serait favorable à la publication du Protocole actualisé. En revanche, elle observe que la seconde question posée à la Commission laisse entendre que le nouveau système de transparence serait destiné à éclairer les laboratoires pharmaceutiques, alors qu'il paraîtrait plus utile qu'il permette aux acheteurs hospitaliers d'acquiescer une meilleure connaissance des produits.

Catherine DUMARTIN se dit également favorable au projet d'actualisation du Protocole. S'agissant de la seconde question, elle jugerait elle aussi préférable d'abandonner le terme de « *détection de signaux* », qui pourrait entraîner une confusion avec la thématique « *vigilance* ». Il s'agit en réalité d'assurer une remontée de l'information sur la qualité des tests effectués, de la part des laboratoires fabriquant les produits ou réalisant les tests vers l'ANSM, et donc de favoriser la surveillance du marché et la concurrence entre les laboratoires.

Lise DURANTEAU envisage de se prononcer favorablement sur la première question, et de s'abstenir sur la seconde.

Bernard GLATT, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL rejoignent cet avis.

Agnès FOURNIER se déclare incompetente sur ce dossier. Elle souhaite toutefois savoir si le site Internet de l'ANSM donnera accès aux rapports complets des études réalisées, ou à un rapport synthétique.

Emilie NENOFF répond qu'une synthèse des tests effectués sera publiée sur le site Internet de l'ANSM. L'Agence gardera en sa possession les rapports exhaustifs.

Véronique OLIVIER est favorable à la première question, mais souhaiterait que la seconde soit reformulée.

Claude SICHEL est favorable. Il demande cependant si une réévaluation du nouveau Protocole pourrait intervenir à terme, en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques sur le sujet.

Joël ANCELLIN, bien que favorable à la publication du Protocole actualisé, craint que les industriels exploitent le système de transparence envisagé à des fins de marketing, et exprime donc une certaine réserve quant à la seconde question.

Pierre AMBROSI reconnaît que le rapport « *bénéfice/risque* » de la transparence n'a pas réellement été évalué.

Catherine DUMARTIN estime que ce système pourrait s'avérer positif, dans la mesure où il favorisera l'émulation entre industriels, qui seront encouragés par la publicité des résultats à recourir aux laboratoires et aux modèles les plus reconnus.

Pascale DUGAST souhaite savoir en quoi le système de transparence instauré s'avérera nouveau.

Pascal DI DONATO et l'évaluateur rejoignent de nouveau la séance.

Pascal DI DONATO explique que le système de transparence englobera toutes les informations alertant l'ANSM et apportant des éléments sur diverses problématiques, comme le choix du couple animal/souche. Il s'agira d'un système de remontée d'informations plus efficient, qui améliorera la visibilité des experts, des utilisateurs des produits, des autorités compétentes, etc.

Catherine SGRO demande si une réévaluation des produits utilisés, après quelques années, pourrait être envisagée afin d'éviter que chaque acteur continue à utiliser ses propres techniques.

Pascal DI DONATO assure en effet que le PSP2 aura vocation à évoluer en fonction des remontées d'informations et de l'évolution des connaissances scientifiques. L'amplification de l'accès aux données devrait favoriser ce processus. Aucun calendrier précis n'a cependant été fixé en la matière.

Pascal DI DONATO et l'évaluateur quittent la séance.

Pierre AMBROSI soumet au vote le projet d'avis.

Considérant l'absence de norme concernant l'inactivation des agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions),

Considérant la nécessité d'un tel protocole pour l'inactivation des ATNC,

Considérant les données présentées sur le nouveau projet de protocole standard prion (PSP),

Considérant l'évolution des connaissances scientifiques et notamment sur les modèles souche/animal et les techniques analytiques utilisées in vitro,

Considérant la nécessité de tests in vivo sur souche humaine,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré rend, par 15 voix pour et 1 abstention¹, un avis favorable à la publication du nouveau protocole standard prion (PSP).

Pierre AMBROSI soumet au vote le second projet d'avis.

Considérant les données présentées,

Considérant l'objectif d'amélioration de la performance des produits,

Considérant l'objectif d'amélioration de la détection de signal,

Considérant la publication des rapports synthétiques contenant des données sur les tests, la méthodologie employée et les résultats,

Considérant la publication de la liste des produits et procédés conformes à la nouvelle version du protocole standard prion (PSP),

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré estime, par 11 voix pour et 5 abstentions², que le nouveau système de transparence sur les données scientifiques, proposé par l'ANSM et tel que prévu dans le protocole standard prion révisé, est utile.

4.2 Révision/réévaluation du rapport-bénéfice risque des produits de santé (Avis)

Nathalie TEINTURIER sort de la salle en raison d'une situation de conflit d'intérêts de niveau 2 sur le dossier « Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl® et génériques) ».

4.2.1 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl® et génériques) (Avis)

Nathalie DUMARCET et un évaluateur rejoignent la séance.

Nathalie DUMARCET indique que le nifuroxazide appartient à la famille des nitrofuranes. Il présente une structure proche de la nitrofurantoïne et est commercialisé depuis 1964, son princeps étant Ercéfuryl®. De nombreux génériques ont été commercialisés depuis, avec, au 25 janvier 2016, 18 spécialités identifiées dont 6 inscrites sur liste et 12 accessibles en prescription médicale facultative (PMF), pour lesquelles la durée maximale de traitement est limitée à trois jours.

La Haute autorité de santé (HAS) a évalué le service médical rendu (SMR) de ces spécialités en 2000 puis en 2006, et a conclu à deux reprises à un SMR insuffisant. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) font l'objet d'une procédure nationale, mais, le nifuroxazide est commercialisé dans d'autres pays d'Europe.

Elle précise que l'indication de ces spécialités, en prescription médicale obligatoire (PMO) comme en prescription médicale facultative (PMF), concerne les diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne. La suspension buvable est disponible pour les enfants à partir de deux ans, en complément de la réhydratation.

¹ Voix pour : Francis ABRAMOVIĆI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

Abstentions : Sylvain BOUQUET.

² Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, et Claude SICHEL.

Abstentions : Francis ABRAMOVIĆI, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL.

Les données de ventes en France font apparaître une diminution des ventes après les avis rendus par la HAS sur le SMR. Cette diminution des spécialités en PMO a toutefois été compensée par une augmentation de la vente des spécialités hors liste, ce qui suggère le développement d'un phénomène d'automédication. Au total, 140 millions de boîtes en prescription ont été vendues entre 1983 et 2015, contre 26 millions de boîtes en automédication.

Les données d'efficacité proviennent tout d'abord de deux études randomisées étudiant les effets des spécialités contre placebo chez l'adulte. L'étude de Bourrée de 1989 porte sur 88 adultes présentant une diarrhée aiguë. Elle a mis en évidence une baisse de la durée de la diarrhée d'une journée, ainsi qu'une réduction du nombre de selles pendant les deux premiers jours de traitement. Or, elle rappelle que l'objectif du traitement vise avant tout à éviter les complications de la diarrhée, c'est-à-dire la déshydratation et la dénutrition. La deuxième étude, menée par la même équipe en 1987, portait sur la prévention de la diarrhée, et ne correspond donc pas à l'AMM.

Une étude randomisée contre probiotique chez l'adulte a également été menée en 2016, sur 169 patients. Elle met en évidence une durée moyenne de traitement équivalente dans les deux groupes, mais un nombre de selles moindre dans le groupe traité.

L'étude d'Augerie de 1982 portait sur des enfants âgés entre 1 et 18 mois, et donc non concernés par l'AMM.

Enfin, des études observationnelles ont été menées. La première a été menée en 1995 sur 2 000 sujets, auxquels un questionnaire a été distribué à l'aéroport. Une autre, datant de 1991, concernait des enfants âgés de moins de deux ans. D'autres études très spécifiques portaient sur des traitements en cancérologie, hors AMM.

Elle signale donc que les études d'efficacité sont principalement concentrées sur des critères non robustes. Aucune étude bactériologique et aucune comparaison avec des antibiotiques ne sont disponibles.

Des alternatives thérapeutiques existent sous la forme de ralentisseurs du transit, d'anti-sécrétoires intestinaux, d'argile, ou de probiotiques. En cas de diarrhée d'origine infectieuse, la mise en place d'un traitement antibiotique probabiliste à base de fluoroquinolones ou d'azithromycine est recommandée. Chez l'enfant, le traitement passe avant tout par la réhydratation précoce, grâce à l'administration de solutés de réhydratation orale.

D'après les recommandations de la Société française de gastroentérologie, le traitement de la diarrhée aiguë repose sur une diète hydrique, des ralentisseurs du transit, des antispasmodiques en cas de douleurs, et éventuellement des antiseptiques intestinaux, dont l'utilité n'est toutefois pas démontrée. La Société de Pathologie infectieuse de Langue française recommandait en 2016 de corriger avant tout la déshydratation, puis de réduire l'intensité de la diarrhée en poursuivant les apports alimentaires. L'administration d'antisécrétoires reste possible, mais leur efficacité n'est que peu validée. Enfin, le Haut conseil de Santé publique, dans son bulletin du 6 juin 2017, déconseille les antidiarrhéiques moteurs. Il cite les probiotiques, qui peuvent être prescrits en complément de la réhydratation chez l'enfant. Les pansements et antiseptiques intestinaux ne sont pas cités. Pour le traitement antibiotique, une antibiothérapie empirique avec une fluoroquinolone ou un macrolide est indiquée.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA signale 645 effets indésirables, dont 45 % d'effets indésirables graves, en 32 ans de commercialisation. Ces effets graves concernent 110 hommes et 173 femmes, ou encore 222 adultes et 51 enfants de moins de quinze ans. La guérison survient dans la quasi-totalité des cas. Le nombre de manifestations immuno-allergiques, cutanées et hématologiques tend à prouver que cet antibiotique présente un effet systémique.

97 effets indésirables graves immuno-allergiques ont été répertoriés, dont 26 chocs anaphylactiques, 28 œdèmes de Quincke, et 20 urticaires. Les effets indésirables graves cutanés correspondent principalement à des éruptions cutanées. S'agissant des effets indésirables graves hématologiques, 33 cas sont suffisamment documentés et présentent le nifuroxazide comme unique suspect, dont cinq cas de thrombopénie, deux cas d'agranulocytose, trois syndromes hémolytiques et urémiques, et deux cas d'anémie hémolytique. Parmi les autres cas d'effets indésirables graves, cite 24 atteintes hépatiques graves, un cas de convulsions, deux pancréatites, trois cas de malformations et un cas de pneumopathie interstitielle diffuse dans le cadre d'un traitement chronique.

Trois cent cinquante-sept cas d'effets indésirables non graves dont des urticaires, des œdèmes de Quincke, des eczéma, des photosensibilités ou des chromaturies ont en outre été comptabilisés.

A l'échelle européenne, très peu de cas sont rapportés dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR). Des interrogations existent quant à un mésusage de ces produits en cure discontinue, et quant à un éventuel effet génotoxique et carcinogène.

Elle ajoute que 17 % des effets indésirables graves concernent les enfants. Elle précise que la moitié des effets indésirables graves ne sont pas listés dans le RCP. Sur les 166 millions de patients traités durant la période observée, l'incidence des effets indésirables graves reste donc faible, mais ce constat doit être nuancé par le fait que pour la majorité, les cas restent non documentés, et par un phénomène d'automédication

marqué. La survenue de ces cas s'avère en outre d'autant plus problématique que les effets immunoallergiques ne peuvent pas être prévenus. Enfin, le RCP des médicaments mentionne une absence d'effet systémique, qui ne paraît pas avérée.

Pierre AMBROSI s'interroge sur le risque de report vers d'autres médicaments qu'entraînerait une inscription de ces spécialités en PMO.

Sylvain BOUQUET estime que les patients se reporteraient probablement sur les quinolones, qui présentent un risque pour les jeunes femmes.

Francis ABRAMOVICI remarque que les médicaments à base de nifuroxazide restent très peu prescrits par les médecins. Ils sont consommés en automédication, avec de nombreux cas de mésusage, et leur accessibilité en vente libre paraît surprenante au vu des effets secondaires décrits. La question du report se posera toutefois nécessairement en cas de passage en PMO. Il serait favorable à une suppression de la prescription de ces médicaments pour l'enfant. En revanche, leur utilisation chez l'adulte peut être indiquée dans certains cas, ce qui rend très délicat un positionnement sur ce sujet.

Claude SICHEL prescrit ce produit relativement fréquemment, notamment dans le cadre de voyages en Asie du Sud-Est ou en Amérique centrale. Ces médicaments entraînent peu d'effets secondaires, et permettent de réels succès dans certains cas. Ils ne peuvent donc pas être considérés comme complètement inutiles. Il confirme en outre que le report s'effectuera mécaniquement vers les quinolones.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA relève toutefois qu'aucune étude ne prouve l'efficacité de ce médicament. A ce titre, il présente des effets indésirables qui rendent choquante sa libre circulation.

Sylvain BOUQUET observe que le problème rencontré avec ce médicament provient avant tout de son utilisation pour soigner des diarrhées sur lesquelles il n'exerce aucun effet, et au risque de report vers des antibiotiques présentant des effets secondaires aussi graves. Il confirme cependant être défavorable à un passage sur PMO.

Agnès FOURNIER estimerait important d'établir le profil de risque des médicaments vers lesquels les patients seront susceptibles de se diriger si la prescription devient obligatoire pour le nifuroxazide.

Lise DURANTEAU demande si le RCP a été actualisé pour prendre en compte les données de sécurité présentées à la Commission, ce qui pourrait limiter l'ampleur de l'automédication. Elle se prononcerait, en tous les cas, en faveur d'un retrait de ce médicament pour l'enfant.

Nathalie DUMARCET répond que le RCP a été rédigé en 2016. Le laboratoire propose effectivement d'y apporter des améliorations, notamment dans sa rubrique Effets indésirables.

Catherine SGRO souhaite savoir si les sociétés savantes ont été consultées.

Nathalie DUMARCET répond par la négative. Le groupe de travail en charge des médicaments en gastroentérologie a en revanche été sollicité sur ce dossier et n'a pas trouvé de place pour ce médicament dans la stratégie thérapeutique de la diarrhée aiguë.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA souhaite obtenir des précisions sur l'incidence de l'Europe sur ce dossier.

Nathalie DUMARCET explique que d'autres pays européens prescrivent ce médicament. Un éventuel arbitrage sur un rapport-bénéfice/risque négatif devrait donc être pris à l'Europe. Dans un premier temps, il est donc plutôt proposé, à l'échelon national, de passer ces spécialités en PMO et d'interdire leur usage chez l'enfant.

Catherine DUMARTIN souhaiterait qu'à l'occasion du passage en PMO, il soit rappelé aux professionnels de santé que la majorité des diarrhées est d'origine virale et ne doit pas faire l'objet d'une prescription d'antibiotiques.

Nathalie DUMARCET et l'évaluateur quittent la séance.

Pierre AMBROSI soumet au vote le premier projet d'avis.

*Considérant les données d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles et présentées,
Considérant le risque de mésusage des spécialités Ercéfuryl® et ses génériques,*

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, souhaite, par 13 voix pour et 2 abstentions³, que les spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl® et génériques), actuellement en prescription médicale facultative (PMF), passent en prescription médicale obligatoire (PMO).

Elle souhaite par ailleurs qu'un rappel soit effectué auprès des professionnels de santé sur les recommandations sur la prise en charge des diarrhées présumées d'origine infectieuses et qu'une information du grand public soit réalisée en ce sens sur les sites de conseils aux voyageurs.

Pierre AMBROSI soumet ensuite le deuxième projet d'avis au vote.

Vu le règlement intérieur de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé et notamment son article 11-4 qui prévoit que le résultat des votes est acquis à la majorité des voix des membres présents (les abstentions, les votes blancs et les votes nuls sont comptabilisés), soit 8 voix (15 membres présents),

Considérant le service médical rendu (SMR) par cette spécialité jugé insuffisant par la Commission de Transparence de la Haute autorité de santé (HAS) en 2006,

Considérant les données d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles et présentées et notamment la sévérité des effets indésirables graves induits par les spécialités Ercéfuryl® et ses génériques,

Concernant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl® et génériques) dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché, après en avoir délibéré, le résultat des votes de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, est le suivant : 2 voix pour un rapport bénéfice/risque favorable, 6 voix contre et 7 abstentions⁴.

Francis ABRAMOVICI et Pascale DUGAST expliquent leur abstention par le très faible nombre d'effets indésirables répertoriés, et par l'absence d'études fournissant des données d'efficacité sur ces spécialités.

Pierre AMBROSI soumet au vote le troisième et dernier projet d'avis.

Considérant les données d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles et présentées,

Considérant le manque de données pharmacocinétiques spécifiques chez l'enfant,

Considérant les réactions indésirables graves imprévisibles qui peuvent être induites par les spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl® et génériques),

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, souhaite, par 14 voix pour et 1 abstention⁵, que les résumés des caractéristiques du produit des spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl® et génériques), soient modifiés en rubrique 4.3. (Contre-indications) en ajoutant une contre-indication chez l'enfant.

4.2.2 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de chlorhydrate d'isothipendyl (Apaisylgel® 0,75 %, gel pour application locale et Sédermyl® 0,75 %, crème) (Avis)

Nathalie TEINTURIER rejoint la séance.

Nathalie DUMARCET et un évaluateur rejoignent la séance.

Nathalie DUMARCET explique qu'Apaisylgel® et Sédermyl®, spécialités à base de chlorhydrate d'isothipendyl, sont des antihistaminiques H1 de première génération indiqués dans le traitement symptomatique local du prurit, en particulier des piqûres d'insectes. Ces spécialités peuvent être administrées aux adultes et aux enfants de plus de 30 mois, pendant cinq jours au maximum.

³ Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, et Philippe TRACOL.

Abstentions : Agnès FOURNIER et Bernard GLATT.

⁴ Voix pour : Joël ANCELLIN et Claude SICHEL

Voix contre : Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Bernard GLATT Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER et Estelle POINTAUX

Abstentions : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Agnès FOURNIER, Catherine SGRO, et Philippe TRACOL.

⁵ Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, et Philippe TRACOL.

Abstention : Pascale DUGAST.

Elles ont été introduites en 1942 et disposent d'autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 1980 pour Apaisylgel® et depuis 1981 pour Sédermyl®. Ces spécialités sont commercialisées dans d'autres pays d'Europe. Elles sont librement en prescription médicale facultative (PMF). Le Service médical rendu (SMR) n'ayant pas été évalué, elles ne sont pas remboursables.

Un cas marquant d'effet indésirable a été déclaré en 2016, conduisant à une réévaluation du rapport-bénéfice/risque.

Nathalie DUMARCET présente les données d'efficacité : Aucune étude clinique n'évalue l'efficacité du chlorhydrate d'isothipendyl administré par voie topique dans le traitement du prurit.

Il existe une étude menée en 1965, dont la méthodologie s'avère complexe à comprendre.

Les huit publications parues entre 1957 et 1960 portaient sur l'administration d'isothipendyl par voie orale.

Plusieurs alternatives médicamenteuses en topique existent. Il s'agit tout d'abord d'autres antihistaminiques, mais également de corticoïdes de faible activité, dont certains sont disponibles en PMF. Des anesthésiques locaux peuvent également être proposés.

Elle précise par ailleurs qu'Apaisyl® est une marque « ombrelle », qui comprend également des dispositifs médicaux soulageant les effets des piqûres d'insectes, comme Apaisyl® après piqûre roll-up ou le Baby Apaisyl® crème apaisante après piqûre.

Les données de sécurité ressortant de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) concernant Apaisylgel® font état de 66 cas d'effets indésirables, dont 14 graves. Douze de ces cas concernent des atteintes cutanées graves (ayant entraîné des hospitalisations), qui correspondent à des eczémas, urticaires, dermatoses, éruptions papuleuses purpuriques, ou érythèmes du visage et des mains. Huit cas de réactions de photosensibilité avec explorations photobiologiques ont également été comptabilisés.

Les données de sécurité concernant le Sédermyl® font ressortir 20 cas d'effets indésirables, dont 6 graves (5 atteintes cutanées).

Les données fournies par les laboratoires font quant à elles état de 43 cas d'effets indésirables, dont 4 cas graves pour Apaisylgel®.

En conclusion, ces traitements ne présentent aucune efficacité démontrée et des cas de photosensibilité ont été notés. En outre, il existe des alternatives thérapeutiques.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA estime cependant qu'un report vers un traitement par corticoïdes s'avérerait gênant. Elle souhaite savoir si les cas de photosensibilité répertoriés correspondent à des cas de photo-toxicité sur la zone d'application, ou à des cas de photo-allergie.

L'EVALUATEUR répond que, d'après les données communiquées par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rennes, les réactions constatées étaient localisées.

Claude SICHEL souhaite des précisions sur l'étude de 1965.

Nathalie DUMARCET indique ne pas être parvenue à comprendre la méthodologie appliquée dans le cadre de cette étude, dont les résultats sont en outre considérés comme non significatifs.

Catherine SGRO s'enquiert des autres crèmes antihistaminiques disponibles sur le marché.

Nathalie DUMARCET répond que le Phenergan® se trouve en cours de réévaluation, tandis que le Butix® devrait être interrompu prochainement. Au-delà, il existe des dispositifs médicaux.

Pascale DUGAST remarque que, si Apaisylgel® était conservé, l'existence de la gamme « ombrelle » devrait être remise en cause, car elle semble dangereuse.

Patrick MAISON confirme qu'un travail est en cours, au sein de l'ANSM, sur les marques « ombrelles » et les erreurs médicamenteuses liées à la confusion de noms. La Commission de suivi sera sollicitée en novembre sur ce sujet.

Claude SICHEL ne pense pas que les médecins prescrivent Apaisyl®.

Sylvain BOUQUET confirme. Par ailleurs, un report vers les traitements à base de corticoïdes lui paraît peu probable, dans la mesure où les patients devraient se reporter sur Baby Apaisyl® ou Apaisyl® roll-on. La suppression d'Apaisylgel® ne lui semble donc pas comporter de risque.

Francis ABRAMOVICI ajoute que les corticoïdes sont, sauf à doses très légères, délivrés sur prescription médicale. Ce traitement peut en outre être indiqué pour les enfants à la peau fragilisée. Apaisylgel®, en revanche, entraîne des effets secondaires locaux non négligeables.

Nathalie DUMARCET remarque que certains corticoïdes de classe III sont accessibles en PMF.

Nathalie DUMARCET et l'évaluateur quittent la séance.

Pierre AMBROSI soumet au vote le projet d'avis.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées,

Considérant le risque de réactions cutanées rares, mais graves induites par les spécialités pharmaceutiques à base de chlorhydrate d'isothipendyl (Apaisylgel® 0.75%, gel pour application locale et Sédermyl® 0.75%, crème),

Considérant les alternatives thérapeutiques existantes mieux tolérées,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, par 11 voix pour et 5 abstentions⁶, que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de chlorhydrate d'isothipendyl (Apaisylgel® 0,75%, gel pour application locale et Sédermyl® 0,75%, crème) est défavorable dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) « traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes ».

Le rapport bénéfice/risque ayant été jugé défavorable à la majorité des membres présents, la question portant sur la modification du résumé des caractéristiques du produit devient sans objet.

4.2.3 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Ysomega®, 1 g (triglycérides d'acides oméga-3) (Avis)

Véronique OLIVIER quitte la séance en raison d'une situation de conflit d'intérêts de niveau 2 concernant ce dossier.

Gwennaëlle EVEN et deux évaluateurs rejoignent la séance.

Le Docteur Marie WELSCH, responsable adjointe du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg, intervient en audioconférence.

Un EVALUATEUR explique que la spécialité Ysomega® est commercialisée sous la forme de capsules dosées à 1 g. La substance active est un mélange de triglycérides d'acides oméga-3 (acides gras essentiels polyinsaturés issus de l'huile de poisson). Ces triglycérides font l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée européenne.

Ysomega® dispose d'une AMM en France depuis avril 2005. Le médicament est indiqué dans le traitement des hypertriglycéridémies endogènes, isolées ou prédominantes, chez des patients à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante.

La posologie recommandée est d'une capsule trois fois par jour, au moment des repas. Ysomega® a été initialement déposé comme générique du Maxepa®, qui n'est plus commercialisé. Cette spécialité est accessible en PMF. Une alternative est commercialisée en France sous la marque Omacor®. Ysomega® fait l'objet d'une révision de son rapport-bénéfice/risque dans le cadre du programme de révision systématique des anciennes AMM nationales.

L'analyse des données de vente du produit fait apparaître une forte diminution de l'exposition depuis 2011.

S'agissant des données d'efficacité, les données fournies dans le cadre de l'AMM s'avèrent limitées et anciennes. Elles reposent cependant sur des essais cliniques et des études épidémiologiques ayant démontré l'efficacité des oméga-3 sur la diminution des taux de triglycérides, ainsi que sur la littérature. Le caractère cliniquement significatif de cette diminution n'est cependant pas toujours clairement établi, même s'il est reconnu que la diminution du taux de triglycérides est corrélée à une diminution du risque cardiovasculaire.

L'efficacité du médicament dans le traitement du risque cardiovasculaire lié à l'hypertriglycéridémie a notamment été étudiée dans le cadre de trois essais. L'essai randomisé Gissi Prevenzione, publié en 1999 et portant sur 11 324 patients, a ainsi démontré qu'Omacor® permettait une diminution de la morbi-mortalité en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde. Les études de Roncaglioni, en 2013, et de Kromhout, en 2010, n'ont en revanche pas montré d'effets significatifs du traitement par oméga-3 sur la morbi-mortalité.

⁶ Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Bernard GLATT, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL.
Abstentions : Pascale DUGAST Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Estelle POINTAUX, et Catherine SGRO.

La diminution du taux de triglycérides présente également une efficacité dans le traitement des hypertriglycéridémies très élevées pouvant induire des pancréatites. Ce point n'a cependant pas fait l'objet d'étude spécifique.

La Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) n'a pas rendu d'avis spécifique sur Ysomega®. Elle a en revanche conclu, en 2007 et en 2014, à un SMR insuffisant pour Omacor® et Maxepa®. La HAS a en outre publié en 2017 une stratégie de prise en charge des principales dyslipidémies, dans laquelle elle recommande, en cas d'hypertriglycéridémie sévère, de consommer des oméga-3, sous forme de poissons gras ou de supplémentation.

De la même façon, le consensus relatif à la prise en charge des dyslipidémies de l'adulte, publié en septembre 2016, propose lui aussi l'utilisation d'oméga-3 en cas de persistance d'une hypertriglycéridémie supérieure ou égale à 5 g/L. Les Sociétés européennes de cardiologie et d'athérosclérose recommandent également la consommation d'oméga-3 en produit de prescription, tout comme la FDA, en complément de mesures diététiques.

Les données de sécurité d'emploi ont été analysées par le CRPV de Strasbourg. Il ressort des données issues des PSUR que, depuis la commercialisation du produit, 14 déclarations ont été recueillies. Elles font état de 22 effets indésirables, dont aucun cas grave. Les effets sont variés et appartiennent à différents SOC. En l'absence d'imputabilité ou de fréquence, la conclusion s'avère généralement impossible. Un seul cas d'augmentation des triglycérides est mentionné dans la BNPV, et deux publications de la littérature font état d'interactions possibles entre l'huile de poisson et les AVK. Elle souligne donc qu'aucun signal de sécurité ne ressort des données actuellement disponibles.

L'évaluation européenne du PSUSA oméga-3 a quant à elle donné lieu à des propositions d'ajout dans le RCP :

- en 4.4 : une mise en garde en cas d'allergie connue aux poissons ;
- en 4.8 : des effets indésirables relatifs au prurit, à l'urticaire et aux rougeurs, avec une fréquence indéterminée.

L'évaluateur conclut que, depuis l'octroi de l'AMM, aucune modification des données cliniques n'a impacté l'information produit, en dehors des mises à jour réglementaires. Ysomega®, dans la prise en charge des hypertriglycéridémies, présente un intérêt purement complémentaire, et n'a pas vocation à se substituer aux traitements de référence. Enfin, aucun signal de sécurité n'a été détecté. Le rapport-bénéfice/risque apparaît donc positif dans l'indication de l'AMM. La place des oméga-3 reste un complément à une thérapeutique conventionnelle, et ne nécessite donc pas un passage en réévaluation du rapport-bénéfice/risque.

Marie WELSCH rejoint le constat exprimé concernant les données de sécurité. Elle exprime en revanche quelques nuances concernant le rapport-bénéfice/risque, dans la mesure où les répercussions cliniques de la diminution des triglycérides ne sont pas démontrées. S'agissant du RCP, elle s'étonne de l'utilisation du terme de « *rougeurs* », et du fait que les dysgueusies ne soient pas mentionnées parmi les effets indésirables.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA souhaite savoir si le groupe CARDIO s'est prononcé sur Ysomega®.

Gwennaëlle EVEN répond par la négative, très peu de modifications étant intervenues depuis l'AMM. En revanche, il a rendu un avis relativement favorable sur Omacor®.

Marie WELSCH signale que les sociétés savantes se sont toujours appuyées sur le fait que ce médicament pouvait être utilisé à titre complémentaire, et nullement en première ligne.

Gwennaëlle EVEN assure que l'ANSM partage cet avis.

Lise DURANTEAU souhaite obtenir des précisions sur une éventuelle indication du médicament dans le traitement des hypertriglycéridémies sévères, en prévision des pancréatites.

Marie WELSCH répond qu'aucune indication n'est revendiquée à ce sujet par le laboratoire. Les mesures diététiques restent en première ligne.

Marie WELSCH quitte l'audioconférence.

Gwennaëlle EVEN et les évaluateurs quittent la séance.

Pierre AMBROSI soumet au vote le projet d'avis.

Vu le règlement intérieur de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé et notamment son article 11-4 qui prévoit que le résultat des votes est acquis à la majorité des voix des membres présents (les abstentions, les votes blancs et les votes nuls sont comptabilisés), soit 8 voix (15 membres présents),

Considérant les données d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles et présentées,

Concernant le rapport bénéfice/risque de la spécialité Ysomega® 1g (triglycérides d'acides oméga-3), dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) traitement « des hypertriglycéridémies endogènes, isolées ou prédominantes, chez des patients à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate », le résultat des votes de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est le suivant : 7 voix pour un rapport bénéfice/risque favorable, 1 voix contre et 7 abstentions⁷.

4.2.4 Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de méphénésine (Décontractyl® 500 mg, comprimé enrobé et Décontractyl baume®, pommade) (Avis)

Nathalie TEINTURIER quitte la séance en raison d'une situation de conflit d'intérêts de niveau 2 concernant ce dossier.

Véronique OLIVIER rejoint la séance.

Le Docteur Alexandra BOUCHER, responsable du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Lyon, intervient en audioconférence.

Le Docteur Françoise HARAMBURU, représentante du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Bordeaux, intervient en audioconférence.

Un EVALUATEUR explique que la réévaluation du rapport bénéfice/risque a été initiée après plusieurs cas marquants de pharmacovigilance et des signalements de cas d'abus et de dépendance. Elle précise que Décontractyl® 500 mg comprimé enrobé est un myorelaxant d'action centrale, qui a obtenu un visa en 1949 et une validation de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1998. Il est indiqué dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses, à raison de trois prises quotidiennes d'un ou deux comprimés.

Décontractyl baume®, quant à lui, contient de la méphénésine et du nicotinate de méthyle. Il s'agit d'un rubéfiant à usage topique, disposant d'un visa depuis 1955 et d'une AMM validée en 1996. Cette forme existe également en Italie et avec un principe actif supplémentaire en Belgique et au Luxembourg⁸. Le médicament est indiqué pour le traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire de l'adulte.

Ces deux spécialités sont sur prescription médicale facultative (PMF).

L'évaluateur ajoute que les ventes de comprimés en France ont connu une forte augmentation à compter de 2012. Les ventes de Décontractyl baume® restent quant à elles stables depuis 2010.

S'agissant de la forme orale, les données d'efficacité sont fondées sur deux études cliniques. L'étude de De Sèze de 1949 porte sur 31 cas cliniques et a mis en évidence une atténuation de la douleur et de la rigidité pour 55 % des patients. L'étude d'Eisinger de 1976 conclut quant à elle à une amélioration de la douleur chez 60 % des 21 patients couverts. L'effet est principalement fondé sur le blocage de la transmission de signal neuronal aux neurones moteurs. Décontractyl® n'est toutefois pas cité dans la stratégie de prise en charge des lombalgies de la Haute autorité de santé (HAS).

Les alternatives existant en France sont les traitements antalgiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que d'autres myorelaxants bénéficiant d'indications similaires, comme le Miorel® et le Lumirelax®.

Pour la forme topique, les données d'efficacité proviennent d'une étude randomisée contre placebo réalisée en 1989, portant sur 141 patients, et dont le critère de jugement était basé sur la rigidité et l'intensité de la douleur. Aucune différence statistiquement significative par rapport au placebo n'est apparue à l'issue de cette étude, même si une tendance à l'amélioration de la rigidité a été constatée. Les effets indésirables relevés incluaient des sensations de brûlure et des cas d'érythème.

Les alternatives existant en France sont les crèmes Lumirelax® et Srilane®.

⁷ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Agnès FOURNIER, Estelle POINTAUX et Philippe TRACOL.

Abstentions : Sylvain BOUQUET, Lise DURANTEAU, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Catherine SGRO, Claude SICHEL et Nathalie TEINTURIER.

Voix contre : Francis ABRAMOVICI.

⁸ Après la présentation en Commission de suivi, une note d'information a été envoyée aux membres du CMDh afin de vérifier la disponibilité de la méphénésine dans leur pays : l'Italie n'a plus d'AMM; la Belgique a une AMM pour Algipan (méphénésine + Nicotinate de méthyle et glycol salicylate) et l'ANSM n'a pas reçu de réponse du Luxembourg au 15/12/17.

Françoise HARAMBURU présente les données de sécurité :

1) du laboratoire jusqu'en décembre 2015 :

- Pour la voie orale, le laboratoire a recueilli 225 cas d'effets indésirables, dont 36 % graves. Ces cas concernent principalement des affections psychiatriques, des lésions et intoxications, ou encore des troubles du système nerveux. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des abus de drogues et de médicaments, des cas de pharmacodépendance, des surdosages volontaires, des malaises, ou des sensations vertigineuses. Le laboratoire a recensé 211 cas d'hypersensibilité et 78 cas d'addiction, dont 32 transmis par l'ANSM.

- Pour la voie topique, 418 cas d'effets indésirables ont été déclarés, dont 5 % graves. Les SOC (System Organ Class) les plus fréquents étaient les anomalies au site d'application, ou encore les affections de la peau. Neuf pour cent des cas sont survenus chez des enfants, alors que ce médicament est réservé à l'adulte.

2) des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) jusqu'au 31 juillet 2016 :

116 cas d'effets indésirables, dont 46,5 % graves ont été recueillis pour la voie orale. La méphénésine était le seul médicament suspect dans 71 % des cas. Les SOC les plus fréquents étaient les affections du système nerveux, de la peau, ainsi que des troubles généraux. Le nombre de cas répertoriés a fortement augmenté depuis 2010.

Pour la forme topique, 139 cas liés au Décontractyl Baume®, ont été recueillis. Ils concernent majoritairement des femmes. Vingt-quatre cas concernant des enfants ont cependant été répertoriés. Décontractyl® baume était le seul médicament suspect dans plus de 90 % des cas, avec une imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable dans la grande majorité des cas.

3) des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) jusqu'au 31 juillet 2016 :

20 cas avaient été enregistrés jusqu'en 2012 (date du rapport de l'enquête d'addictovigilance), et 39 nouveaux cas ont été signalés depuis. Ils concernent essentiellement des femmes, âgées en moyenne de 38,2 ans, ayant des niveaux de consommation pouvant atteindre 144 g/j.

Parmi les autres outils des centres d'addictovigilance, on retrouve :

14 « divers autres signaux » (DivAS) : il s'agit essentiellement de signalements par des pharmaciens de demandes fréquentes ou anormales

3 décès dans l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) dont 1 dans lequel la méphénésine a été estimée co-responsable du décès.

1 cas dans l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) en 2015

2 cas dans l'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) en 2014.

La littérature ne met en avant aucun effet pharmacologique connu sur le système nerveux central pouvant expliquer une addiction. Aucune étude n'a été menée sur le potentiel addictif de la méphénésine. S'agissant de la forme orale, on retrouve dans la littérature un cas de choc anaphylactique, deux cas d'addiction avec décès, et une série de six cas français. La forme topique a quant à elle été associée à 2 cas d'érythème polymorphe, 1 cas de dermatose de contact, et 2 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

L'EVALUATEUR précise que le laboratoire a proposé, pour la forme comprimé, de modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) :

- la rubrique 4.2 spécifierait que le traitement ne doit pas dépasser 3 g/j pendant 4 jours ;
- la rubrique 4.4 mettrait en garde sur les cas d'abus et de dépendance ;
- la rubrique 4.8, relative aux effets indésirables, serait complétée.

Une mise à jour du RCP a également été proposée par le laboratoire concernant la forme topique. La rubrique 4.6, notamment, déconseille désormais l'utilisation du médicament pendant la grossesse.

Gwennaëlle EVEN conclut pour la forme comprimé de Décontractyl® qu'au vu de la persistance du risque d'addiction lié à ce médicament, de sa faible efficacité, de son profil d'effets indésirables et de l'existence d'alternatives, le rapport bénéfice/risque est considéré comme négatif, malgré les mesures de réduction du risque.

De la même façon, Décontractyl Baume® ne démontre qu'une faible efficacité au regard de son profil d'effets indésirables, notamment des cas pédiatriques alors que cette spécialité est réservée à l'adulte. Son rapport bénéfice/risque est donc considéré comme négatif.

Pierre AMBROSI s'enquiert de l'ampleur réelle du problème d'addiction auquel il est fait référence.

Alexandra BOUCHER explique que, Décontractyl® étant disponible sans prescription médicale, ce phénomène reste probablement sous-évalué. Au-delà de son ampleur, l'inquiétude provient de la persistance voire de l'amplification du signal constatée depuis 2012. Au-delà des cas de pharmacovigilance, la méphénésine apparaît dans l'ensemble des outils d'addictovigilance, y compris dans l'enquête recensant les décès, ce qui n'était pas le cas en 2012.

Elle souligne par ailleurs que les décès retrouvés dans la littérature sont survenus après un usage chronique et concernaient probablement des personnes dépendantes, dans un contexte d'usage abusif. Si la quantification du phénomène reste délicate, les signaux forts se multiplient.

Pierre AMBROSI souhaite savoir si l'imputabilité du médicament dans ces décès est forte.

Françoise HARAMBURU répond que, dans un des cas recensés, les dosages sanguins et capillaires réalisés ont montré que Décontractyl® était le seul traitement utilisé par la personne, et que sa consommation avait augmenté au cours des semaines précédant le décès.

Francis ABRAMOVICI regrette que ce produit soit prescrit systématiquement par les services d'urgence et par certains jeunes médecins en ville. Décontractyl® entraîne des effets indésirables graves. Il estime ainsi qu'il n'a plus sa place dans la pharmacopée actuelle.

Claude SICHEL rejoint ces propos et remarque que l'augmentation des prescriptions est liée à la disparition du tétrazépam. Il ajoute que l'utilisation de Décontractyl® est assez largement conseillée par les kinésithérapeutes et les ostéopathes.

Sylvain BOUQUET alerte toutefois sur le risque de report vers le diazépam (Valium®), qui présente des effets indésirables non négligeables, notamment s'agissant du risque addictif.

Pascale DUGAST souhaite savoir pourquoi l'ANSM s'est prononcée, en 2011, en faveur d'une délivrance du Décontractyl baume® en PMF. Elle juge cette décision d'autant plus étonnante que le baume se caractérise par un passage par la voie systémique assez fort.

Gwennaëlle EVEN se renseignera.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA s'interroge sur le mécanisme d'action déclenchant l'addiction.

Françoise HARAMBURU répond qu'aucune étude n'a été menée sur le potentiel addictif de la méphénésine. Aucune donnée précise n'est donc disponible sur ce point.

Alexandra BOUCHER ajoute que les données chez l'Animal sont très peu nombreuses également.

Pierre AMBROSI souhaite s'assurer qu'une suppression de ce médicament ne générerait pas un report massif de la part des paramédicaux ou de l'automédication vers les AINS, dont les effets indésirables sont importants.

Francis ABRAMOVICI assure que les AINS sont déjà très largement prescrits aux urgences, auxquelles les patients souffrant de lombalgies s'adressent parfois, en raison d'une organisation des soins problématique.

Gwennaëlle EVEN explique que l'ANSM étudie le rapport bénéfice/risque absolu des médicaments.

Claude SICHEL confirme que la méphénésine n'offre qu'un bénéfice aléatoire et non prouvé.

Pierre AMBROSI demande si l'ANSM a envisagé le passage du Décontractyl® en prescription médicale obligatoire (PMO), plutôt qu'un rapport bénéfice/risque négatif.

Gwennaëlle EVEN confirme. Les données d'efficacité et de sécurité l'ont cependant amené à conclure à un rapport bénéfice/risque négatif.

Pascale DUGAST considère qu'il reviendra à la communauté médicale de séparer l'usage d'un anti-inflammatoire de celui d'un décontracturant.

Gwennaëlle EVEN confirme que ce sujet fera l'objet d'une discussion entre l'ANSM et les professionnels de santé.

Alexandra BOUCHER et Françoise HARAMBURU quittent l'audioconférence.

Pierre AMBROSI réitère sa crainte d'un report vers les AINS.

Sylvain BOUQUET assure que ces derniers sont déjà très largement prescrits. En revanche, afin d'éviter un report vers les benzodiazépines, il lui semble important de faire preuve de davantage de pédagogie sur le traitement des lombalgies.

Pierre AMBROSI soumet au vote le premier projet d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées,
Considérant les cas graves d'hypersensibilité, de réactions locales et de malaises,
Considérant les signalements d'abus et de dépendances identifiés avec Décontractyl® 500 mg comprimé, qui s'amplifient depuis 2012,*

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, par 14 voix pour et 1 abstention⁹, que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Décontractyl® 500 mg comprimé est défavorable dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'adulte « en traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses ».

Pierre AMBROSI soumet au vote le second projet d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées,
Considérant les réactions au site d'administration (principalement des érythèmes, prurit) et les sensations de brûlures, rapportées, concernant notamment des enfants par transfert passif après application chez la mère.*

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité¹⁰, que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Décontractyl baume®, pommade, est défavorable dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : « traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire de l'adulte ».

Pierre AMBROSI explique que la différence entre ses deux votes s'explique par le caractère plus marqué des problèmes de sécurité avec la forme baume.

Pascale DUGAST souhaite que l'ANSM mène une réflexion pour permettre à la Commission de se positionner sur le rapport bénéfice/risque des médicaments, sans devoir prendre en considération les reports possibles sur d'autres produits.

Patrick MAISON explique que l'ANSM évalue séparément le rapport bénéfice/risque de chaque produit, sans établir de stratégies thérapeutiques.

Pierre AMBROSI propose qu'un bilan sur les reports liés aux décisions de la Commission soit dressé dans un délai d'un ou deux ans.

Patrick MAISON confirme que cette surveillance est systématiquement exercée et que ses résultats pourront être présentés à la Commission.

Jean-Michel RACE rejoint la séance.

5 Point d'actualité (Information)

5.1 Levothyrox®

Jean-Michel RACE rappelle que l'enquête de pharmacovigilance de 2010 avait mis en évidence une variabilité entre les princeps et les génériques, mais également au sein d'une même spécialité. Ce constat avait amené à conclure à un défaut de stabilité des spécialités contenant de la levothyroxine. Un élargissement des spécifications avait par conséquent été décidé, avec la possibilité de surdoser le médicament jusqu'à 110 µg. Parallèlement, le CTPV avait recommandé, en 2012, de demander aux laboratoires de retravailler leur formulation afin de resserrer les spécifications.

Les laboratoires Merck ont donc modifié les excipients utilisés, en remplaçant le lactose par du mannitol, tout en ajoutant 0,85 mg d'acide citrique anhydre. Cette modification a été annoncée aux sociétés savantes et aux associations de patients en septembre 2016. Le *switch* vers la nouvelle formule est intervenu entre avril et juin 2017.

Cette mise en œuvre s'est accompagnée d'actions de communication auprès des professionnels de santé, ainsi que de trois *mails* successifs, et de la mise à disposition d'une fiche explicative à destination des pharmaciens.

⁹ Voix pour BR défavorable : Francis ABRAMOVICI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, et Philippe TRACOL.
Abstention : Pierre AMBROSI

¹⁰ Voix pour BR défavorable : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, et Philippe TRACOL.

A compter de la fin du mois de juin, des patients se sont plaints d'effets indésirables. Une pétition lancée sur Internet a pris une grande ampleur durant l'été et s'est accompagnée d'une ample couverture médiatique et sur les réseaux sociaux. Les déclarations d'effets indésirables sur le portail des vigilances se sont également multipliées.

Ce mouvement médiatique important met en difficulté les CRPV, qui doivent prendre en compte, traiter et analyser l'ensemble des déclarations qui leur sont remontées. Il convient notamment de savoir si les effets indésirables proviennent de déséquilibres hormonaux. Dans ses communications, l'ANSM conseillait en effet, en dépit de la bioéquivalence prouvée dans les études, de surveiller la TSH des personnes sensibles, c'est-à-dire des personnes présentant des objectifs de TSH précis, comme les personnes substituées après une intervention pour un cancer de la thyroïde, les femmes enceintes, ou encore les personnes âgées souffrant de problèmes coronariens. L'analyse des CRPV aura vocation à mettre en évidence l'éventuelle existence d'un autre signal.

Il souligne en outre que l'absence d'alternative au Levothyrox® a probablement amplifié le phénomène, d'où la décision d'ouvrir le marché à d'autres spécialités. Le princeps des laboratoires Sanofi, déjà commercialisé en Allemagne et en Espagne, devrait ainsi être rendu disponible d'ici la mi-octobre. Par ailleurs, un retour partiel à l'ancienne formule, limité dans le temps et en volume, a été décidé. Le générique proposé par Biogaran étant lui aussi soumis aux nouvelles spécifications demandées au laboratoire Merck, sa commercialisation a été interrompue en fin d'année 2016. Il devrait revenir sur le marché en fin d'année 2018, avec des spécifications resserrées.

Pierre AMBROSI souhaite savoir si les effets indésirables déclarés sont homogènes et présentent un lien avec un éventuel déséquilibre hormonal.

Jean-Michel RACE explique que l'analyse des déclarations remontées ne montre pas de différence qualitative notable dans les effets indésirables notés entre l'ancienne et la nouvelle formulation.

Claude SICHEL demande si le médicament contient, outre l'acide citrique et le mannitol, d'autres excipients qui pourraient expliquer les effets constatés.

Jean-Michel RACE confirme que la spécialité contient cinq ou six excipients. Seuls les deux excipients cités ont cependant été ajoutés.

Bernard GLATT croyait savoir que toute modification de la molécule devait donner lieu à une réévaluation de la tolérance, même sans modification du principe actif.

Jean-Michel RACE explique que tel n'est pas le cas. Ce type de variation implique une étude de bioéquivalence, mais pas une étude de tolérance.

Claude SICHEL rapporte que de nombreux patients lui ont fait état de céphalées, de troubles digestifs, ou encore de douleurs musculaires, qui ne semblent pas pouvoir être attribués aux déséquilibres hormonaux évoqués précédemment.

Jean-Michel RACE ne nie pas la nécessité d'étudier l'existence d'un signal ne présentant pas de lien avec un déséquilibre hormonal, et, plus largement, d'écouter les patients pour définir le dosage optimal. Il conviendra de réévaluer la situation avec la mise à disposition de l'ancienne formule.

Lise DURANTEAU rappelle tout de même que la grande majorité des patients concernés n'a pas rencontré de difficultés avec le passage à la nouvelle formule.

Jean-Michel RACE abonde en ce sens. Il précise que 3,3 millions de personnes sont traitées sous hormones thyroïdiennes.

Catherine SGRO demande si le resserrement des spécifications n'aurait pas justifié la mise en place d'une étude de biodisponibilité complète, plutôt qu'une étude de bioéquivalence.

Jean-Michel RACE assure qu'une étude de bioéquivalence correspond à une étude complète de biodisponibilité.

Pascale DUGAST s'interroge sur la durée de péremption du produit actuel. Dans sa formulation ancienne, le Levothyrox® est assujéti à une durée de péremption de deux ans, pour prendre en compte le fait que sa concentration chute après cette durée, ce qui peut générer des phénomènes de surdosage au moment de la consommation d'un nouveau médicament dosé à 100 µg. Or, ce décalage n'avait pas été convenablement expliqué aux professionnels de santé. Elle souhaite donc savoir si la durée de péremption sera maintenue à deux ans, et si des garanties existent pour assurer le respect des intervalles de dose tels que 95 µg/105 µg.

Jean-Michel RACE répond que la durée de péremption est pour l'heure de 24 mois. Le laboratoire déposera cependant une demande pour qu'elle soit portée à trois ans. L'ANSM demandera que des contrôles de stabilité soient effectués pour s'assurer que le dosage respecte les intervalles de 95 µg/105 µg.

Pascale DUGAST aurait jugé intéressant que les CRPV relèvent les dates de péremption des lots impliqués dans ces cas d'effets indésirables signalés, pour connaître le dosage précis des produits concernés.

Jean-Michel RACE assure que les numéros de lots consommés sont demandés par les CRPV au moment des déclarations. Il juge cependant que les médicaments sont généralement utilisés à une date plus proche de la date de délivrance que de la date de péremption.

Estelle POINTAUX et Véronique OLIVIER quittent la séance.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA remarque que les signes cliniques ne s'installent qu'après un délai relativement long, ce qui ne permet pas de retracer avec précision les dates de consommation. Au vu des volumes de déclarations et de la relative imprécision des informations généralement remontées par les patients, elle craint en outre qu'il ne soit pas possible de mener rapidement une analyse objective pertinente.

Jean-Michel RACE quitte la séance.

Philippe TRACOL quitte la séance.

Bernard GLATT s'enquiert des enseignements que l'ANSM tire de cette situation, notamment concernant la prise en compte des déclarations des patients.

Patrick MAISON répond que l'Agence réfléchit aux moyens dont elle pourrait se doter pour mieux détecter ce type d'alertes, notamment sur les réseaux sociaux, et pour améliorer sa communication. Elle évaluera également le nouveau portail de déclaration d'effets indésirables.

6 Questions diverses

Aucune question diverse n'est soulevée.

Le Président clôt la séance à 17 heures 15.