
Retour sur la séance du 3 octobre 2017 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé

L'ANSM a fait un point aux membres de la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* sur le passage en prescription médicale obligatoire des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine, ou de la noscapine¹, l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité Nalscue® (naloxone 0.9 mg/0,1 ml)² et sur les difficultés liées au changement de formule de la spécialité Levothyrox® (lévothyroxine sodique)³.

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 des mois de janvier à septembre 2017⁴

L'objet des **réunions** du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) **des mois de janvier à septembre 2017**, a été présenté aux membres de la Commission en se focalisant sur les procédures d'arbitrage et les signaux :

- ✓ procédure d'arbitrage concernant la **canagliflozine** et le **risque d'amputation des membres inférieurs** (orteils) et extension de la procédure aux **autres molécules de la classe des SGLT2 (dapagliflozine, empagliflozine)** : février 2017⁵
- ✓ nouvelle évaluation concernant l'utilisation du **valproate et dérivés chez les femmes enceintes et en âge de procréer** : février 2017
- ✓ évaluation du signal concernant le **dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel (Mirena, Jaydess) et signes d'anxiété, d'attaques de panique, de changements d'humeur, de troubles du sommeil et d'agitation** : juin 2017⁶
- ✓ évaluation concernant le risque **d'hyponatrémie** avec les **perfusions de solutés contenant des électrolytes ou du glucose** : juin 2017
- ✓ évaluation du signal de pharmacovigilance relatif aux **spécialités à base de docétaxel** : juin 2017
- ✓ arbitrage concernant les **produits de contraste contenant du gadolinium** : juillet 2017⁷
- ✓ arbitrage concernant le **risque de déclencher une réaction d'hypersensibilité**, avec certains **médicaments à base de méthylprednisolone** par voie injectable utilisés pour le traitement de réactions allergiques, chez les patients allergiques aux protéines de lait : juillet 2017

¹ <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-la-liste-des-medicaments-contenant-de-la-codéine-du-dextrométhorphan-de-l-éthylmorphine-ou-de-la-noscapine-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance-Point-d-Information>

² <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Spray-nasal-de-naloxone-Nalscue-actualisation-du-point-d-information-de-decembre-2016-Point-d-information>

³ <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information>
<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diversification-de-l-offre-de-specialites-a-base-de-levothyroxine-Point-d-Information>

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

⁵ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Quinolones-et-fluoroquinolones-SGLT2-selexipag-bendamustine-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-fevrier-2017-Point-d-Information>

⁶ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Zinbryta-daclizumab-docetaxel-inhibiteurs-de-mTOR-valproate-Mirena-Facteurs-VIII-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-juin-2017-Point-d-information>

⁷ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Valproate-et-derives-produits-de-contraste-contenant-du-gadolinium-methylprednisolone-par-voie-injectable-Zinbryta-daclizumab-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-juillet-2017-Point-d-Information>

Protocole standard Prion (PSP) : révision

Suite à l'apparition des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) et à l'identification des agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions) responsables de ces maladies, des mesures spécifiques pour le traitement des dispositifs médicaux réutilisables ont été mises en place en France entre 1994 et 2011 dans les établissements de santé afin de limiter le risque de transmission de ces agents.

Les produits utilisés pour l'inactivation doivent être conformes à une méthode de référence, le Protocole Standard Prion (PSP), mis au point puis publié en novembre 2011, sous l'égide de la Direction générale de la santé (DGS) et de l'ANSM en l'absence de référentiel normatif.

Ce protocole, articulé en deux phases d'étude (*in vivo* et *in vitro*), établi conformément à l'état de l'art en 2011, prévoyait son actualisation en fonction de l'évolution des connaissances.

Or, des techniques *in vitro*, émergentes en 2011, sont stabilisées depuis et permettent d'accéder à des niveaux de sensibilité plus importants.

C'est pourquoi, l'ANSM a lancé le processus d'actualisation du PSP en 2016.

Après auditions des différents acteurs et une consultation publique, le nouveau projet de PSP qui a été élaboré par l'Agence, a été présenté aux membres de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, pour avis.

Considérant les données présentées et notamment l'absence de norme concernant l'inactivation des ATNC, la nécessité d'un tel protocole pour l'inactivation des ATNC ou prions, l'évolution des connaissances scientifiques et notamment sur les modèles souche/animal et les techniques analytiques utilisées *in vitro* et 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* a rendu un avis favorable à la publication du nouveau protocole standard prion.

Par ailleurs, considérant l'objectif d'amélioration de la performance des produits et de la détection de signal, et la publication des rapports synthétiques (données sur les tests, méthodologie employée et résultats) et de la liste des produits et procédés conformes à la nouvelle version du PSP, la Commission a estimé que le nouveau système de transparence, proposé par l'ANSM, sur les données scientifiques, est utile.

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

Le nifuroxazide est un anti-infectieux intestinal commercialisé en France depuis 1964. Il est indiqué dans les diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomène invasif.

En France, les spécialités concernées sont Ercéfuryl® et ses génériques. Ces spécialités sont en prescription médicale facultative (PMF) ou en prescription médicale obligatoire (PMO) et sont indiquées chez l'adulte et l'enfant.

Le service médical rendu (SMR) par la spécialité Ercéfuryl® a été jugé insuffisant par la Commission de Transparence de la Haute autorité de santé (HAS) en 2006.

A la suite d'un cas marquant d'agranulocytose, une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte et les résultats de cette enquête ont été présentés au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) de l'Agence et au Groupe de travail en charge des médicaments d'hépatogastroentérologie en octobre 2016 qui ont considéré qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide était nécessaire.

Les résultats de cette réévaluation ont été présentés au groupe de travail en charge des médicaments d'hépatogastroentérologie en juillet 2017 et au groupe de travail révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ANSM en août 2017, avant d'être présentés à la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé pour avis.

Les données d'efficacité publiées portent sur un nombre limité de patients traités par nifuroxazide dans le cadre d'un essai clinique comparatif et l'amélioration clinique observée est modeste.

L'analyse des données de sécurité met en évidence que la plupart des effets indésirables graves sont de mécanisme immuno-allergique. Il s'agit de réactions d'hypersensibilité immédiate, dont certaines ont mis en jeu le pronostic vital (chocs anaphylactiques et œdèmes de Quincke), atteignant 1 fois sur 5 un enfant.

Considérant les données d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles et notamment la sévérité et l'imprévisibilité des effets indésirables graves qui peuvent être induits par les spécialités Ercéfuryl® et ses génériques, le risque de mésusage (utilisation pour diarrhée d'origine non bactérienne) de ces spécialités et le manque de données pharmacocinétiques spécifiques chez l'enfant, la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* souhaite que :

- les spécialités actuellement en prescription médicale facultative (PMF), passent en prescription médicale obligatoire (PMO),
- toutes les spécialités à base de nifuroxazide soient contre-indiquées chez l'enfant.

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

En revanche, aucune majorité ne s'est dégagée au sein de la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*, 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.

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

Le chlorhydrate d'isothipendyl pour application locale est un antihistaminique antiprurigineux pour usage local, indiqué dans le « *traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes* ».

Les spécialités concernées, commercialisées en France, sont Apaisyl® gel 0.75%, gel pour application locale et Sédermyl® 0.75%, crème. Ces spécialités, en prescription médicale facultative (PMF), sont réservées à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois.

Le service médical rendu (SMR) par ces spécialités n'a pas été évalué par la Commission de Transparence de la Haute autorité de santé (HAS).

A la suite d'un cas grave d'éruption papuleuse purpurique des membres et du tronc, extensive, confluyente, prurigineuse, avec atteinte du visage, associé à un œdème des lèvres en 2016, l'Agence a décidé d'engager une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Les résultats de cette réévaluation ont été présentés au groupe de travail en charge des médicaments de dermatologie et de produits cosmétiques le 8 juin 2017 et au groupe de travail révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ANSM le 24 août 2017, avant d'être présentés à la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé pour avis.

Les données d'efficacité portent sur des études anciennes avec la forme orale de chlorhydrate d'isothipendyl et sur un nombre limité de volontaires sains dans le cadre d'une étude qui a évalué l'effet de neuf antihistaminiques topiques versus placebo après injection intradermique d'histamine. L'amélioration clinique observée est modeste.

L'analyse des données de sécurité met en évidence que la plupart des effets indésirables graves sont cutanés à type de réactions phototoxiques et de réactions photoallergiques.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées et notamment le risque de réactions cutanées rares, mais graves induites par les spécialités pharmaceutiques à base de chlorhydrate d'isothipendyl (Apaisyl® gel 0.75%, gel pour application locale et Sédermyl® 0.75%, crème), et les alternatives thérapeutiques existantes mieux tolérées (dermocorticoïdes d'activité faible à base d'hydrocortisone), la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* a estimé que le rapport bénéfice/risque de ces spécialités est défavorable dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) « *traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes* ».

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

La spécialité pharmaceutique Ysomega® 1g est composée de triglycérides d'acides oméga 3 issus de l'huile de poisson.

Cette spécialité indiquée 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 pour fournir une réponse adéquate* », n'est pas soumis à prescription médicale (PMF).

Le service médical rendu (SMR) n'a pas été évalué pour cette spécialité, mais un avis concluant à un SMR insuffisant a été rendu par la Commission de Transparence de la Haute autorité de santé (HAS) en 2007 pour un produit similaire (Maxepa®). De même, le SMR d'Omacor® (médicaments dans l'hypertriglycéridémie) a été jugé insuffisant en 2013 confirmé en 2014.

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

⁸ La révision de l'AMM est dans un premier temps une réévaluation interne (ANSM) avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité. A l'issue de cette première étape, l'Agence peut considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et décider soit de ne rien faire, soit de prendre des mesures afin de mieux la maîtriser comme par exemple en demandant une modification de l'information, en mettant en 25/10/17

Les résultats de cette révision ont été présentés au groupe de travail révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ANSM en juin 2017, avant d'être présentés à la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé pour avis.

Les données d'efficacité disponibles montrent que le traitement par oméga 3 se pose uniquement comme un traitement secondaire et complémentaire à une prise en charge adéquate de la prévention secondaire de risque coronarien (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, IEC, ARAI).

Quant à leur efficacité dans le traitement des hypertriglycéridémies très élevées pouvant induire des pancréatites, les oméga 3 en contrôlant la triglycéridémie diminueraient la probabilité d'aboutir à une pancréatite.

Le profil de sécurité d'Ysomega® 1g montre peu d'effets indésirables.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées, aucune majorité ne s'est dégagée au sein de la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*, concernant le rapport bénéfice/risque de la spécialité Ysomega® 1g.

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

La méphénésine est un myorelaxant d'action centrale. Elle est utilisée depuis le milieu des années 40 pour son effet antispasmodique.

Les spécialités commercialisées en France sont Décontractyl® 500 mg, comprimé enrobé, indiqué chez l'adulte « *en traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses* » et Décontractyl baume®, pommade, indiqué dans le « *traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire de l'adulte* ».

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

Le service médical rendu (SMR) par ces spécialités n'a pas été évalué par la Commission de Transparence de la Haute autorité de santé (HAS).

La réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Décontractyl® 500 mg, comprimé enrobé s'inscrit dans le contexte de déclaration de plusieurs cas marquants graves d'hypersensibilité, de réactions locales et de malaise. Cette réévaluation a été étendue à la forme topique en raison de plusieurs autres cas marquants en 2015 et 2016.

Par ailleurs, suite à des signalements d'abus et de dépendances identifiés avec la forme orale de Décontractyl®, une enquête officielle d'addictovigilance a été réalisée en 2012.

Les résultats de cette réévaluation ont été présentés au groupe de travail révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ANSM en août 2017, avant d'être présentés à la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé pour avis.

Les données d'efficacité disponibles montrent un niveau de preuve faible pour les deux formes pharmaceutiques de la méphénésine. Le bénéfice clinique est surtout basé sur la pharmacologie et son mécanisme d'action.

En outre, il ne s'agit pas de traitement de première intention.

Concernant le profil de sécurité de la forme comprimé, le nombre de cas d'effets indésirables notifiés est relativement peu important, malgré une augmentation de la notification au cours des années récentes

Par ailleurs, la forme comprimé est marquée par la persistance d'un risque d'addiction depuis l'enquête d'addictovigilance.

Outre l'addiction, il existe un risque de malaise et d'effets neurologiques notamment en cas de surdosage ou d'addiction, de réactions anaphylactiques, d'effets cutanés parfois graves.

Concernant la forme topique (pommade), le nombre de cas est, comme pour la forme orale, relativement peu important, et les cas graves (réactions au site d'administration : principalement des érythèmes, prurit) sont moins nombreux que pour la forme orale. Un mécanisme allergique n'est pas exclu.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées et notamment les cas graves d'hypersensibilité, de réactions locales et de malaise, ainsi que les signalements d'abus et de dépendances

place une enquête ou un suivi. L'Agence peut aussi, après la révision, lancer une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative.

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

identifiés avec Décontractyl® 500 mg comprimé, la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*, a estimé 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* ».

Considérant notamment les réactions au site d'administration (principalement des érythèmes, prurit) et les sensations de brûlures, rapportées, la *Commission* a estimé que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Décontractyl baume®, pommade, est défavorable dans l'indication de l'AMM : « *traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire de l'adulte* ».

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