

Séance n°1
Commission de suivi du rapport
entre les bénéfiques et les risques
des produits de santé

Compte rendu de la séance du 5 avril 2016

Approuvé le 21 juin 2016

Membres de la Commission présents :

Francis ABRAMOVICI
Pierre AMBROSI
Joël ANCELLIN
Sylvain BOUQUET
Pascale DUGAST
Lise DURANTEAU
Agnès FOURNIER
Bernard GLATT
Annie-Pierre JONVILLE-BERA
Véronique OLIVIER
Antoine PARIENTE
Marie-Christine PERAULT-POCHAT
Estelle POINTAUX
Claude SICHEL
Nathalie TEINTURIER
Philippe TRACOL

Membres de la Commission absents ou excusés :

Catherine DUMARTIN
Catherine SGRO

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Dominique MARTIN, directeur général
Patrick MAISON, directeur de la surveillance (SURV)

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

Mahmoud ZUREIK, directeur
Marie-Lise MIGUERES, responsable du pôle
Emilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Céline CHU, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie (ONCOH), équipe produits oncologie, hématologie, évaluateur
Nathalie DUMARCET, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares (INFHEP), chef de produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares
Elisabeth HERAIL, Service de déontologie de l'expertise, chef de service
Marc MARTIN, Direction ONCOH, chef de produits oncologie, hématologie
Véronique TONNAY, Direction ONCOH, équipe produits oncologie, hématologie, évaluateur vigilance
Violaine VERMILLARD, Direction INFHEP, équipe produits hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares (GASTRO), évaluateur vigilance

Autres participants :

Holi WARIN, société Ubiquis, rédactrice
Lisa BLIN, Films de l'Arche
Audrey MOTTIER, Films de l'Arche
Claude POUPARD, Films de l'Arche

Autres participantes invitées (en audioconférence) :

Docteur Véronique PINZANI-HARTER, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier pour le dossier relatif à la réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de trimébutine

Docteur Judith COTTIN, membre du Centre régional de pharmacovigilance de Lyon pour le dossier relatif à la réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de bromure de pinavérium

Ordre du jour réalisé

1	PRESENTATION DES MEMBRES (TOUR DE TABLE)	4
2	INTRODUCTION DU DIRECTEUR GENERAL DE L'ANSM	5
3	PRESENTATION DES MISSIONS ET DU REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION (INFORMATION)	7
4	POINT SUR LA DEONTOLOGIE DE L'EXPERTISE (INFORMATION)	10
5	ELECTION DU PRESIDENT (AVIS)	10
6	ELECTION DU VICE-PRESIDENT (AVIS)	11
7	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	11
8	DOSSIERS THEMATIQUES	12
8.1	Révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé (Information et avis)	12
8.1.1	Présentation du programme de sécurisation du risque (Information)	12
8.1.2	Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de trimébutine (Débridat®, Débricalm®, Transacalm® et Trimébutine®) ou de l'association trimébutine/ruscogénine (Proctolog®) (Avis).....	12
8.1.3	Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de bromure de pinavérium (Dicétel® et Pinavérium®) (Avis)	24
8.1.4	Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Desféral® 100 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable (mésilate de déféroxamine) (Avis)	28
8.1.5	Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Photofrin® 15 mg et 75mg (porfimère sodique) (Point reporté)	31
8.1.6	Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tenstaten® 50mg, gélule (ciclétanine) (Point reporté) 31	
8.1.7	Retour d'information des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion des mois de décembre 2015 et mars 2016 (Point reporté).....	31
9	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)	31

La séance est ouverte à 13 heures 05.

Le quorum est atteint avec 14 membres présents. Antoine Pariente rejoint la Commission au cours du point 1 et Lise Duranteau au cours du point 2, soit 16 membres présents.

Dominique MARTIN fait part de son plaisir d'ouvrir cette première séance de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé et d'accueillir ses membres.

1 Présentation des membres (tour de table)

Francis ABRAMOVICI, médecin généraliste libéral, précise qu'il participe à la rédaction de *Revue médecine*. Egalement psychothérapeute et menant des psychothérapies brèves, il souligne qu'il serait important de former les médecins généralistes à cette discipline. Il est membre du Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène. Il est pour la première fois membre de la présente Commission, au sein de laquelle il est intervenu ponctuellement comme expert externe.

Pierre AMBROSI est cardiologue hospitalier. Il s'occupe en particulier de greffes cardiaques. Il présidait la précédente Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé de l'ANSM. Il s'investit dans le domaine de l'évaluation depuis de nombreuses années, notamment à la Haute Autorité de Santé (HAS). Il a également présidé le Comité de validation des recommandations des bonnes pratiques de l'Afssaps.

Joël ANCELLIN, ingénieur biomédical hospitalier, présidait la Commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé. Il a régulièrement été associé par l'Agence aux travaux relatifs aux enjeux de matériovigilance.

Sylvain BOUQUET est médecin généraliste libéral. Il est membre du Collège de médecine générale et du Comité médicament de ce dernier. Il a été membre de la Commission de validation des recommandations de bonne pratique et de la Commission des conditions de prescription et délivrance de l'ANSM. Il est pour la première fois membre de la présente Commission.

Pascale DUGAST est pharmacien hospitalier. Elle a été membre de la Commission nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps et était membre de la précédente Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé de l'ANSM.

Agnès FOURNIER est épidémiologiste au sein du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif. Elle faisait partie du groupe de travail (GT) « études épidémiologiques des produits de santé » de l'ANSM.

Antoine PARIENTE rejoint la Commission.

Bernard GLATT, cardiologue interventionnel, indique qu'il est pour la première fois membre d'une Commission. Il est particulièrement intéressé par les dispositifs médicaux implantables (DMI).

Annie-Pierre JONVILLE-BERA est pharmacologue clinicien chef de service de pharmacologie. Elle est responsable du centre régional de pharmacologie (CRPV) de la région Centre. Elle a participé à la Commission nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps et est membre des groupes de travail « reproduction grossesse et allaitement » et « études épidémiologiques des produits de santé » de l'ANSM. Elle est pour la première fois membre de la présente Commission.

Véronique OLIVIER représente les associations d'usagers du système de santé. Elle est membre de l'Association française pour la prévention des allergies, agréée par le ministère de la Santé. Elle est pour la première fois membre de la présente Commission.

Antoine PARIENTE est médecin et pharmacologue, responsable du CRPV de Bordeaux. Il est coordonnateur d'une plate-forme de pharmaco-épidémiologie financée par l'ANSM. Il était membre de la précédente Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé de l'ANSM.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT est médecin pharmacologue et responsable du CRPV de Poitiers. Elle est également membre du groupe de travail « médicaments utilisés en oncologie et hématologie » de l'ANSM. Elle est pour la première fois membre de la présente Commission.

Estelle POINTAUX représente les associations d'usagers du système de santé. Elle est présidente de l'Association IRIS, association de patients atteints de déficit immunitaire primitif. Elle est infirmière libérale et pour la première fois membre de la présente Commission.

Claude SICHEL est médecin généraliste libéral. Il a longtemps contribué à la pharmacovigilance, puis a participé à la Commission de la transparence de la HAS.

Nathalie TEINTURIER, pharmacien d'officine, est conseiller ordinal à l'Ordre des pharmaciens. Elle a contribué à de nombreux groupes de travail dédiés à la qualité de l'acte pharmaceutique. Elle est pour la première fois membre de la présente Commission.

Philippe TRACOL est chirurgien orthopédiste libéral, expert en gestion des risques. Il gère l'organisme d'accréditation des chirurgiens orthopédistes et préside la commission de matériovigilance de la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFCOT). En octobre 2014, il a participé, en qualité d'expert externe, à une séance de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM pour un dossier concernant les prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal.

2 Introduction du directeur général de l'ANSM

Dominique MARTIN présente l'ANSM.

L'Etablissement a été créé en 1993, suite à la fusion d'une direction de l'administration centrale et d'un laboratoire national. Cette opération juridique dite de « démembrement », de création d'une agence avec une autonomie de gestion hors des administrations centrales, était inédite dans le domaine de la santé. La loi de 1998 a changé le nom de l'Etablissement et étendu son champ d'action à l'ensemble des produits de santé et notamment aux dispositifs médicaux. Très importante dans le domaine de la sécurité sanitaire, cette loi a également créé l'InVS. La proposition de loi sénatoriale afférente avait suscité un consensus de la part des parlementaires.

A la suite des Etats généraux du médicament convoqués en réponse à la crise du Médiator®, une loi de fin 2011 a étendu les missions de l'Agence et souligne la préoccupation en matière de surveillance. Le changement de nom, de l'Afssaps à l'ANSM, incarne le passage à une nécessaire nouvelle période.

L'ANSM est un établissement public administratif placé sous tutelle du ministère chargé de la santé et, implicitement, du ministère chargé du budget.

Sa gouvernance a été profondément modifiée. En particulier, le Conseil d'administration ne compte plus d'industriels, compte toujours des associations et, de manière inédite, trois députés et trois sénateurs.

Des comités d'interface ont en outre été créés, pour gérer les relations avec les parties prenantes : associations de patients et d'usagers, professionnels de santé et industriels du médicament, des dispositifs médicaux et des cosmétiques. L'industriel étant un usager, il faut poursuivre le dialogue avec lui, mais dans un cadre rénové.

Par ailleurs, contrairement à d'autres établissements sanitaires, l'ANSM n'utilise pas d'un pouvoir délégué, mais décide au nom de l'Etat. A ce titre, les décisions prises par le directeur général peuvent avoir des conséquences très importantes. Par exemple, la mesure de police sanitaire appliquée à la société Stallergenes a eu des conséquences majeures sur l'outil industriel, le service rendu aux patients... . De surcroît, l'Etablissement a depuis la loi de 2011, un pouvoir de sanctions financières qu'il commence à mettre en œuvre. L'ANSM compte un peu moins de 1 000 collaborateurs, effectif en baisse et réparti entre les sites de Saint-Denis, Lyon et Montpellier.

Son champ de compétences comprend les médicaments, les produits biologiques, les dispositifs médicaux, les produits biocides, les tatouages, les cosmétiques... . Au terme d'un débat public, il a été décidé que les cosmétiques continueraient de relever de la compétence de l'ANSM et non de celle de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Le directeur général souligne ensuite les quatre ambitions de l'ANSM. En premier lieu, l'Agence vise à garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur vie. Cet enjeu est majeur. Ensuite, l'Agence doit favoriser un accès rapide et équitable à l'innovation pour les patients, *via* des autorisations d'essai clinique, des autorisations de mise sur le marché (AMM), mais aussi des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) qui permettent d'encadrer l'utilisation hors AMM de certains produits. Par ailleurs, l'Agence doit également consolider ses liens avec ses parties prenantes. La relation avec les représentants des usagers du système de santé est bonne même si des progrès restent à faire. En revanche, le fonctionnement du comité d'interface avec les professionnels de santé est peu satisfaisant. En effet, si la relation avec les pharmaciens est plutôt aisée, elle est compliquée avec les médecins et plus encore avec les médecins généralistes. Or, mieux travailler avec les professionnels de santé est un axe majeur, notamment en vue de l'efficacité des modalités d'action de l'Agence. Enfin, le quatrième enjeu est de moderniser l'Agence, pour développer les systèmes d'information, les processus....

Les métiers de l'Agence ont trait à :

- l'évaluation et la réévaluation constante du rapport bénéfice/risque ;
- l'inspection dans le processus général de surveillance ;
- l'expertise juridique et réglementaire, notamment pour nourrir les décisions de l'Etablissement qui doit aussi gérer de nombreux contentieux ;

- l'information et la communication auprès du grand public et des professionnels de santé, sachant que seuls 49 % des médecins généralistes connaissent l'ANSM et ses missions.

Dominique MARTIN poursuit. L'Établissement est une agence de sécurité et d'innovation, de promotion et de recherche sur la sécurité des produits. L'ANSM finance des appels à projets et d'autres études (hors appels à projets), leviers importants qu'il faut préserver autant que possible alors que la contrainte budgétaire est croissante. Agence de partage de l'information, elle est par ailleurs partie prenante des décisions européennes en matière de régulation des produits de santé.

Il rappelle ensuite le caractère essentiel du respect de la déontologie, qui suscite des débats plus ou moins raisonnables. Il invite d'ailleurs les membres de la Commission à lire le rapport de la Cour des comptes sur les conflits d'intérêts. Contrairement à ce que la presse souligne et à ce que certains intitulés du rapport laissent penser, l'évolution générale des établissements y est jugée globalement satisfaisante, l'ANSM étant objectivement la mieux placée. Bien évidemment, des progrès restent nécessaires, mais le système n'est nullement en « faillite ». D'autres commentaires ou articles sont malheureusement si irrationnels et violents qu'il est difficile d'y répondre, déplore le directeur général. Ciblant le récent Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « Inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) », un article d'un quotidien national estimait ainsi que l'Agence devrait s'interdire de recourir aux membres d'une plate-forme de pharmaco-épidémiologie qu'elle finance. Il juge difficile de trouver une juste réponse et il lui paraît important de trouver collectivement une manière d'y réagir de manière responsable et mesurée.

Par ailleurs, l'Agence développe autant que possible l'expertise interne. Son organisation matricielle veut répondre au système en silo critiqué à l'occasion de l'affaire Médiateur®. Cette organisation est performante, mais suppose un investissement considérable. Elle comprend des directions par classe thérapeutique et des directions fonctionnelles, leurs interactions devant permettre la circulation et le traitement de l'information pour aboutir aux décisions nécessaires. L'Agence travaille par projets prioritaires.

S'agissant du Conseil d'administration, la présidente actuelle, Agnès Jeannet sera prochainement remplacée après validation par la Commission des affaires sociales du Sénat, puis par l'Assemblée nationale.

Le Conseil scientifique intervient notamment lors des appels à projets, mais aussi concernant toutes les orientations scientifiques de l'établissement.

L'Agence recourt également à une expertise indépendante. Les commissions consultatives sont des instances de gouvernance très importantes et novatrices créées par la loi de 2011. Leur nombre est passé de quatre à trois, par la fusion de deux anciennes commissions :

- Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé ;
- Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé ;
- Commission des stupéfiants et psychotropes.

Ces commissions constituent des interfaces indispensables vis-à-vis des parties prenantes.

Des comités techniques garantissent le lien avec les réseaux de vigilance. Des comités de la pharmacopée et des recours à l'expertise individuelle sont également autant de sources d'expertises importantes.

Il rappelle que depuis 2011, la gouvernance a été transformée et améliorée. Elle s'inscrit dans des principes déontologiques fondamentaux, en particulier de transparence. Cette dernière permet de prévenir au mieux les conflits d'intérêts. A ce titre, les Commissions dont les séances sont filmées, sont des espaces majeurs de transparence.

Par ailleurs, l'expertise technique, scientifique est complétée par l'expertise spécifique des associations d'usagers et celle des professionnels de santé. En matière de sécurité en effet, le dialogue entre le soignant et le patient est crucial. Pour sa part, l'Agence progresse en matière de communication, d'anticipation et de co-construction.

Bernard GLATT fait observer que le débat sur le CSST fait malheureusement suite à des événements dramatiques. Le rôle de la Commission est de faire en sorte que ce type d'événement ne se reproduise plus lors des essais cliniques. C'est la seule réponse à donner.

Dominique MARTIN convient partiellement de cette observation. Le rôle du CSST est d'analyser les causes de ce drame pour renforcer la sécurité des essais cliniques. Toutefois, tous les problèmes ne pourront être évités. L'environnement est en effet très complexe et objectivement dangereux, incluant 11 000 spécialités, des dizaines de millions de prescriptions... .

Antoine PARIENTE distingue deux sujets. Concernant les liens d'intérêts, aucune réponse immédiate n'existe. Une réflexion est cependant nécessaire, ainsi qu'une explicitation du mode de fonctionnement de l'Agence. Cette explicitation permettrait d'informer le public. Effectivement, il est dangereux de laisser une agence de santé publique être décrédibilisée par les médias. Par ailleurs, il est impossible d'éliminer chaque situation à risque. Les médicaments et les produits de santé en général sont d'ailleurs des outils de contrôle des risques sanitaires. Sans produits de santé, des risques très élevés se développeraient. Il espère que la Commission contribuera à limiter autant que possible les accidents.

Francis ABRAMOVICI indique que la presse utilise surtout des leviers irrationnels, ce qui crée une pression difficile à soutenir pour toutes les parties concernées. Il pointe une injonction contradictoire, entre principe de précaution d'une part et surmédicalisation, risque d'iatrogénie d'autre part. Il évoque à ce titre une annexe d'un rapport commandé par Lionel Jospin, indiquant que le principe de précaution appliqué à la santé ruinerait toute innovation.

Dominique MARTIN confirme que les enjeux d'équilibre entre bénéfices et risques sont au cœur de la mission de la Commission de suivi de l'ANSM.

Lise DURANTEAU rejoint la séance.

Lise DURANTEAU indique qu'elle est médecin praticien hospitalier endocrinologue et gynécologue. Elle a été chef de l'unité évaluation à l'Afssaps. Elle a été membre de la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS).

Dominique MARTIN quitte la séance.

3 Présentation des missions et du règlement intérieur de la Commission (Information)

Mahmoud ZUREIK indique que pour fonder ses décisions et garantir sa crédibilité, l'Agence doit s'entourer d'experts et prévenir tout conflit d'intérêts. Ces experts interviennent notamment dans le cadre de CSST, de comités techniques ou lors de consultations ponctuelles.

Les commissions sont devenues consultatives avec la réforme de 2012 : tous les dossiers ne leur sont plus obligatoirement soumis. Elles ont été créées pour trois années.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé traite :

- de certains protocoles de recherche médicale ;
- des autorisations temporaires d'utilisation-ATU (pour favoriser l'accès à l'innovation aux médicaments sans alternatives thérapeutiques) ;
- des recommandations temporaires d'utilisation-RTU (Baclofène® et Avastin® notamment) ;
- des AMM nationales, de moins en moins nombreuses.

Les compétences de la Commission d'évaluation initiale ont été récemment élargies pour intégrer la thérapeutique et la méthodologie.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé résulte de la fusion de deux Commissions, celle dédiée au suivi du rapport bénéfice/risque et celle relative à la prévention des risques.

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

- de l'élaboration et de l'analyse du plan de gestion des risques (PGR) des médicaments déjà autorisés, à l'exception des médicaments psychoactifs ;
- des modifications substantielles des AMM telles que les conditions de prescription et de délivrance ;
- de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de santé déjà sur le marché ;
- de la vigilance : pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie, erreurs médicamenteuses.... ;
- de la surveillance et du contrôle des dispositifs médicaux – domaine immense avec des enjeux de santé publique et de sécurité fondamentaux ;
- des arrêts de commercialisation des médicaments considérés comme indispensables ;
- des ruptures de stock pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

Durant les trois dernières années, les RTU avaient été confiées à la Commission d'évaluation initiale. Désormais, le suivi des RTU est confié à la présente Commission.

Enfin, l'élaboration des recommandations en vue de mesures de prévention et de réduction des risques liés à l'utilisation des produits de santé qui relevait de la quatrième Commission est également confiée à la présente Commission.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, quant à elle, s'intéresse à la pharmacodépendance, à l'abus et à l'usage détourné des produits psychoactifs, à la réévaluation du bénéfice/risque des médicaments psychoactifs... .

Il précise que la nécessité d'intégrer les compétences relatives aux dispositifs médicaux et la fusion de deux Commissions a porté le nombre de membres de la présente Commission de 14 à 18.

Claude SICHEL s'enquiert du rôle de la Commission d'évaluation initiale dans le cadre du processus européen d'AMM.

Mahmoud ZUREIK répond que les AMM centralisées européennes relèvent de l'Agence européenne. L'ANSM participe et se conforme aux décisions européennes et veille à l'accessibilité des médicaments. Lorsqu'une

tendance favorable à une AMM se dessine à l'échelle européenne, l'ANSM délivre souvent des ATU de cohorte ou nominatives.

Pascale DUGAST demande pour quelle raison le suivi des ATU n'est pas également confié à la Commission de suivi. En effet, certaines ATU perdurent pendant des années, sans études démontrant une suffisante efficacité.

Mahmoud ZUREIK confirme que des ATU peuvent durer des années, très souvent parce que le laboratoire n'a pas déposé de demande d'AMM. Un transfert à la Commission de suivi serait effectivement cohérent.

Patrick MAISON assure que ce sujet a été débattu. Le transfert du suivi des RTU a été jugé plus impérieux, puisque les produits sont déjà sur le marché et suivis dans leur indication initiale. En revanche, les conditions d'ATU sont plus proches des conditions d'essai thérapeutique que de celles de la vie réelle. Peut-être l'ANSM décidera-t-elle à terme de confier aussi le suivi des ATU à la présente Commission.

Sylvain BOUQUET demande si les membres de la Commission peuvent suggérer des produits à réévaluer.

Patrick MAISON répond par l'affirmative.

Emilie NENOFF répond que l'article 6 du règlement intérieur prévoit que les membres de la Commission peuvent proposer des sujets, avec l'accord de l'ANSM.

Marie Lise MIGUERES rappelle que le règlement intérieur a été remis sur table en séance. Elle invite les membres de la Commission à en prendre connaissance ultérieurement et à lui transmettre leurs commentaires et questions. Elle rappelle certains éléments d'organisation.

Elle affirme que le lien entre Président/Vice-Président et Secrétariat de la commission est essentiel. Les premiers, membres élus, contribuent au respect du règlement intérieur, au bon déroulement des débats, des avis et des votes. Le Secrétariat de la commission est assuré par le pôle « affaires scientifiques et coordination des instances (ASCI) ».

Les documents nécessaires aux séances sont mis en ligne sur la plate-forme extranet. La convocation est adressée une dizaine de jours avant la réunion ; l'ordre du jour huit à cinq jours avant. Ceux qui souhaitent porter un sujet à l'ordre du jour sont invités à le faire aussi tôt que possible, pour des raisons d'organisation. Les ordres du jour sont mis en ligne sur le site internet de l'Agence la veille de la séance.

En séance, le quorum (la moitié des membres en exercice) est essentiel, car il conditionne les votes et décisions tout au long de la séance. Si le quorum n'était pas atteint, la séance devrait être annulée.

Elle ajoute que toutes les séances sont enregistrées et filmées. Les extraits de vidéo liés aux avis sont publiés sur le site Internet de l'Agence, sous réserve du droit à l'image.

Les séances se déroulent toujours de la même manière :

- vérification du quorum et annonce des conflits d'intérêts ;
- déroulement de l'ensemble des points inscrits à l'ordre du jour ;
- présentation des dossiers par les services de l'Agence, avec éventuellement des auditions de personnalités extérieures après vérification des déclarations publiques d'intérêts et des liens potentiels ;
- votes à l'issue des débats, à main levée ou à bulletin secret, le vote du Président ou du Vice-Président étant prépondérant en cas d'égalité des voix.

Pour valider les comptes rendus de séance, les membres de la Commission sont invités à vérifier la teneur de leurs interventions, en particulier s'ils formulent des opinions minoritaires lors des votes.

En matière de prévention des conflits d'intérêts, la charte de déontologie et la réglementation sont appliquées. Le Secrétariat vérifie les déclarations publiques d'intérêts (DPI), qui doivent dater de moins d'un an. Il veille aux risques de conflits d'intérêts vis-à-vis des points inscrits à l'ordre du jour. Le cas échéant, le Secrétariat contactera l'intéressé pour vérifier les informations et la cohérence entre la DPI et la base de données publique Transparence-Santé. Les conflits d'intérêts qui n'ont pas été identifiés préalablement doivent être signalés en séance.

Le site Internet de l'ANSM permet de consulter les DPI des membres des Commissions (et du personnel de l'Agence). Des extraits vidéo, les ordres du jour, les comptes rendus approuvés sont mis en ligne.

Elle précise que les membres de la Commission ne peuvent revendiquer leur titre d'expert à des fins commerciales. Lors de leurs interventions publiques en outre, ils devront distinguer la communication institutionnelle de la Commission de leurs prises de position personnelle.

Emilie NENOFF ajoute que les données et documents à caractère préparatoire et mis en ligne sur la plate-forme Agora doivent rester confidentiels tant que l'Agence n'a pas formalisé sa décision.

Mahmoud ZUREIK précise qu'un vote à bulletin secret peut être organisé à la demande d'un membre de la Commission.

Bernard GLATT aimerait connaître les modalités de saisine de la Commission. Ensuite, il s'enquiert des outils qui permettraient aux membres de la Commission de fonder valablement leurs décisions.

Patrick MAISON annonce qu'il présentera ultérieurement le programme de révision/réévaluation des médicaments, qui a été élargi. Les propositions d'ordre du jour émanent des services de l'ANSM.

Emilie NENOFF fait savoir que conformément à l'article 1 du règlement intérieur, la Commission intervient lorsque l'ANSM a besoin de compléter son évaluation interne par une évaluation collégiale et pluridisciplinaire. Ce sont donc les directions métiers et produits qui proposent des sujets. Pour autant, les membres de la Commission peuvent proposer un thème à traiter.

Bernard GLATT aimerait savoir ce qui initie les travaux de l'ANSM.

Mahmoud ZUREIK répond que c'est l'Agence.

Bernard GLATT s'informe des modalités de prise en compte des sujets d'actualité critiques.

Mahmoud ZUREIK explique qu'un comité spécialisé s'est par exemple réuni à deux reprises concernant l'essai clinique de Rennes.

Pascale DUGAST rappelle qu'une évolution avait été observée lors de la précédente mandature : d'une période d'analyse de dossiers médiatisés vers une routine d'évaluation/réévaluation de produits dont l'AMM est lointaine. Par ailleurs, Elle invite l'Agence à informer les membres de la Commission des suites données à leurs avis. Ce retour d'information permettrait d'ailleurs de savoir si les données et documents ont toujours un caractère préparatoire et confidentiel.

Mahmoud ZUREIK admet que l'Agence doit progresser en matière de retour d'information.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA pense que même après officialisation de la décision de l'Agence, les documents préparatoires ne devraient pas être diffusés.

Mahmoud ZUREIK ajoute que les documents qui ont contribué à la décision de l'Agence sont consultables dans le cadre de la loi CADA.

Sylvain BOUQUET demande s'il lui est possible de solliciter préalablement l'avis d'experts qui ne font pas partie de la Commission.

Pierre AMBROSI demande si les documents préparatoires sont ensuite mis en ligne sur le site de l'Agence ou s'ils sont consultables sur demande.

Emilie NENOFF répond que tout administré peut demander à consulter les documents dans le cadre de la loi CADA.

Mahmoud ZUREIK précise que la décision est publiée, ainsi que le compte rendu concerné et certains extraits vidéo. Des publications éclairant les débats sont quelquefois mises en ligne.

Pierre AMBROSI demande si les votes sont filmés.

Emilie NENOFF confirme que les votes sont filmés. Ils sont nominatifs dans les comptes rendus, sauf si un membre demande un vote à bulletin secret. Les comptes rendus sont diffusés quelques jours après la séance durant laquelle ils ont été approuvés.

Bernard GLATT interroge sur les outils permettant aux experts de fonder leurs décisions.

Mahmoud ZUREIK indique qu'un bilan de l'activité de la Commission est régulièrement présenté. Un bilan de fonctionnement des Commissions est également présenté au Conseil d'administration. Sont exposés les thèmes traités, le nombre d'avis rendus par les Commissions, majoritairement suivis par le directeur général et la motivation à ne pas les suivre.

Antoine PARIENTE suggère aux membres de la Commission de vérifier les informations les concernant dans la base de données transparence santé car des erreurs y ont déjà été constatées.

Lise DURANTEAU fait ensuite observer que réévaluer tous les PGR serait une tâche immense. Elle demande ce qui motive leur réévaluation.

Patrick MAISON précise qu'il s'agit essentiellement de réévaluer des PGR de dossiers sensibles qui font l'objet d'un signal ou de réévaluer un dossier pour lequel la France est rapporteur à l'échelle européenne.

4 Point sur la déontologie de l'expertise (Information)

Elisabeth HERAIL insiste sur le fait que la déontologie constitue une importante obligation qui s'impose à la fois aux experts et à l'Agence. Les décisions rendues par l'ANSM ne doivent générer aucun doute pour garantir la confiance entre toutes les parties prenantes : citoyens, patients, professionnels de santé et experts. Au-delà des risques judiciaires, la sanction la plus grave a trait à la santé publique.

Elle souligne ensuite l'importance de la transparence et de la prévention des conflits d'intérêts. La transparence des liens est en effet primordiale. Les comptes rendus des séances des Commissions sont obligatoirement publiés.

Les intérêts représentés doivent être connus de tous. A ce titre, un lien d'intérêt n'est pas forcément un conflit d'intérêts. En revanche, certains liens d'intérêt, intenses, peuvent mettre en doute l'impartialité des décisions prises. Chaque DPI doit ainsi être actualisée, rendue publique et croisée avec les points inscrits à l'ordre du jour des séances pour identifier d'éventuels conflits d'intérêts. La Base de données Transparence Santé sur le site du ministère chargé de la santé, permet également de croiser les informations disponibles, dont les conventions et avantages offerts aux professionnels de santé par les industriels.

Elle invite les membres à vérifier les informations saisies par les laboratoires dans cette Base Transparence santé. En effet, une prestation de service peut y être déclarée, que l'Agence ne considère pas forcément comme un élément de conflit d'intérêts. En tout état de cause, il revient à l'expert de vérifier et de signaler toute erreur.

Par ailleurs, si un membre est en conflit d'intérêts de niveau 2, avec un point à l'ordre du jour, il doit quitter la séance. Ce départ est consigné dans le compte rendu.

De plus, un système d'incompatibilité est mis en place concernant les membres de commissions (ou de groupes de travail) et ceux-ci doivent signer un engagement d'indépendance. Ainsi, pendant la durée de son mandat, un membre ne peut avoir des liens financiers avec une entreprise. Ainsi à titre d'exemple, un expert d'une instance consultative ne peut être parallèlement consultant pour l'industrie pharmaceutique ou actionnaire d'un laboratoire.

Pour conclure, elle souligne que les experts réunis en Commission témoignent de la possibilité d'allier déontologie et compétence.

Mahmoud ZUREIK invite les experts à interroger toutes les fois que nécessaire le secrétariat de la Commission et le service de la déontologie.

Elisabeth HERAIL précise que la charte de déontologie de l'ANSM sera prochainement transmise aux membres des trois Commissions.

Mahmoud ZUREIK observe que les experts demandent parfois s'ils ont le droit de participer à des congrès.

Emilie NENOFF répond que les experts peuvent sans restriction participer à un congrès en qualité d'auditeurs.

Elisabeth HERAIL précise que la question est de savoir quel est le type de participation et si celle-ci entraîne un lien d'intérêt et que chaque cas doit être analysé en fonction du contexte et de l'intensité du lien d'intérêt éventuel.

Mahmoud ZUREIK indique qu'à court et moyen termes, l'Agence ne pourra pas financer la participation des experts aux congrès. Une réflexion d'ensemble reste nécessaire concernant le statut d'expert public, la valorisation de leur expertise dans leur carrière... .

Elisabeth HERAIL distingue les règles s'imposant aux experts de celles qui encadrent le personnel de l'Agence. A moins d'un intérêt majeur pour l'Agence, un collaborateur de l'ANSM ne peut participer à un congrès financé par un laboratoire. Les experts, quant à eux, peuvent participer aux congrès en qualité d'auditeurs et, s'ils y participent en tant qu'intervenant, ils doivent déclarer ce lien dans leur DPI.

5 Election du Président (Avis)

Mahmoud ZUREIK précise que messieurs Ambrosi et Glatt ont préalablement fait part de leur candidature à la présidence de la Commission. Il demande si d'autres membres souhaitent faire acte de candidature.

Bernard GLATT annonce qu'il retire sa candidature.

Pierre AMBROSI pense que ceux qui ont participé à la précédente mandature pourront témoigner de son attachement à la liberté d'expression de chacun. Il ajoute que la Commission n'a pas hésité à formuler des avis différents de ceux de l'ANSM. Aucun dérapage, ni en réunion ni dans la presse n'a été constaté durant la

précédente mandature. Il espère que les débats resteront courtois, constructifs et qu'ils permettront d'atteindre autant que possible un consensus.

Aucun membre ne sollicitant la parole, les bulletins de vote sont déposés dans l'urne.

*Vu le règlement intérieur de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé et notamment son article 3 ;
Vu la candidature déposée ;*

Il a été procédé par vote à bulletin secret à l'élection du président de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

- Nombre d'électeurs : 18 (18 voix)
- Nombre d'électeurs présents : 16 (16 voix)
- Nombre de votants : 16 (16 voix)
- Nombre de bulletins nuls : 0
- Nombre de bulletins blancs : 0
- Nombre de suffrages exprimés : 16

Nombre de voix obtenues pour Pierre AMBROSI : 16

Pierre AMBROSI est élu président de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé de l'ANSM par 16 voix.

6 Election du Vice-président (Avis)

Mahmoud ZUREIK indique que seul Joël Ancellin a fait part de sa candidature au poste de Vice-président de la Commission.

Joël ANCELLIN affirme qu'il est important que le sujet des dispositifs médicaux soit porté au sein de la Commission. En outre, son mandat lui paraît être la suite logique de son travail avec l'Agence depuis de longues années. Il déclare être profondément attaché à la matériovigilance depuis les années 1990. Il a été Vice-président de la Commission nationale de sécurité sanitaire des dispositifs médicaux de l'Afssaps et Président de la Commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé de l'ANSM.

*Vu le règlement intérieur de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé et notamment son article 3 ;
Vu la candidature déposée ;*

Il a été procédé par vote à bulletin secret à l'élection du vice-président de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

- Nombre d'électeurs : 18 (18 voix)
- Nombre d'électeurs présents : 16 (16 voix)
- Nombre de votants : 16 (16 voix)
- Nombre de bulletins nuls : 1 (1 croix)
- Nombre de bulletins blancs : 0
- Nombre de suffrages exprimés : 15

Nombre de voix obtenues pour Joël ANCELLIN : 15

Joël ANCELLIN est élu Vice-président de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé de l'ANSM par 15 voix.

7 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Marie Lise MIGUERES indique que Nathalie Teinturier est en situation de conflit d'intérêts de niveau 2 pour le dossier relatif au Desféral® du laboratoire Novartis. Madame Teinturier sera ainsi invitée à quitter la salle au moment où ce dossier sera traité. Elle précise que le tableau relatif à la classification des liens d'intérêts est transmis à chaque séance. La liste des DPI y est annexée.

8 Dossiers thématiques

8.1 Révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé (Information et avis)

8.1.1 Présentation du programme de sécurisation du risque (Information)

Patrick MAISON présente les deux principaux programmes relatifs aux médicaments, sachant que les missions de la Commission couvrent d'autres produits de santé.

Le programme de réévaluation du bénéfice/risque systématique des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005) arrive prochainement à échéance. Ce programme concerne les médicaments par voie systémique, avec prescription médicale obligatoire (PMO) et sans réserve médicale hospitalière. Une priorisation qualitative et quantitative a permis d'identifier et de hiérarchiser 161 substances à évaluer. Une quinzaine d'entre elles restent à évaluer.

Ce programme compte plusieurs phases : à l'issue de la première étape dite de révision de l'AMM (réévaluation faite par l'ANSM avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité), la question d'une réévaluation du bénéfice/risque est étudiée. Si le rapport bénéfice/risque reste favorable, l'opportunité d'une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) est toutefois analysée. Le cas échéant, le dossier est présenté à la présente Commission. L'Agence peut également décider d'une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque (avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires), le dossier passant à la Commission après cette réévaluation.

La phase de pré-instruction interne permet de sélectionner des sujets. Au terme de l'évaluation scientifique du risque et de l'efficacité, un groupe de travail interne procède à une analyse synthétique pour décider de l'opportunité d'une réévaluation. En l'absence de réévaluation, l'éventuel plan d'action est présenté à la Commission. Il précise que le calendrier des séances de la Commission peut ne pas concorder avec celui des travaux de l'Agence.

En cas de réévaluation, le laboratoire (titulaire de l'AMM) en est officiellement informé et est invité à transmettre les données nécessaires à la défense du bénéfice/risque de son produit. Dans ce contexte, le laboratoire peut parfois décider de cesser la commercialisation du produit. Toutes les données sont revues par un groupe de travail interne à l'ANSM, qui décide d'une proposition de rapport bénéfice/risque favorable ou non. Le dossier et la proposition sont présentés à la Commission par la direction en charge du produit. Un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) a nécessairement procédé à l'évaluation du risque.

Lors des trois dernières vagues de ce programme, environ 50 % des dossiers ont été présentés à la Commission et ont fait l'objet d'actions décidées en Commission. Pour cinq substances qui sont passées en Commission, les modifications de RCP n'ont pas encore été notifiées.

Deux des douze substances de novembre 2014 ne sont pas encore passées en Commission. Concernant les neuf substances lancées en mai 2015, aucune révision n'est terminée. Cette activité hautement prioritaire de l'ancien programme de révision /réévaluation continuera ainsi de nourrir l'ordre du jour de la nouvelle Commission de suivi.

Par ailleurs, le processus de pharmacovigilance est organisé autour de flux et de signaux détectés en interne, avec les CRPV ou *via* des études, rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) des laboratoires... L'activité de pharmacovigilance fait l'objet d'évaluations, d'actions. L'impact de certaines décisions est mesuré. Outre un pilotage de l'état d'avancement, une sécurisation scientifique est instaurée pour des dossiers jugés particulièrement sensibles, dont certains plans de gestion du risque qui seront à l'ordre du jour de la Commission.

Ainsi, la Commission étudiera des dossiers jugés sensibles par l'Agence, dans des domaines complexes ou concernant les réévaluations.

Il précise que du fait de la réglementation et du calendrier européen, des décisions auront été prises par l'Agence avant la séance la plus proche de la Commission. Le cas échéant, celle-ci sera informée et pourra proposer des compléments, mais ne pourra revenir sur ces décisions.

8.1.2 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de trimébutine (Débridat®, Débricalm®, Transacalm® et Trimébutine®) ou de l'association trimébutine/ruscogéine (Proctolog®) (Avis)

Le Docteur Véronique PINZANI-HARTER, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier, intervient en audio-conférence pour le dossier relatif à la réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de trimébutine.

Nathalie DUMARCET explique qu'un algorithme permet d'identifier des produits – dont les spécialités à base de trimébutine (TMB) - devant faire l'objet d'une réévaluation systématique du rapport bénéfice/risque. Préalablement à la réévaluation :

- les données ayant conduit à l'AMM ont été révisées ;

- la tolérance a été analysée *via* les données de la banque nationale de pharmacovigilance ;
- les PSURs disponibles ont été étudiés ;
- un questionnaire a été transmis à la Firme pour recueillir des données d'efficacité et de sécurité.

Le Débridat® se présente sous formes :

- orale, en comprimés de 100 et 200 mg, en suspension buvable (dont une forme spécifique chez l'enfant) ;
- injectable (intramusculaire ou intraveineuse) ;
- rectale et suppositoire, spécialité Proctolog®, en association avec de la ruscogénine (qui se présente aussi en crème).

Trente-six génériques sont commercialisés en France dont deux en prescription médicale facultative (PMF). La trimébutine est commercialisée dans d'autres pays européens. Des modifications substantielles du résumé des caractéristiques du produit (RCP) pourraient ainsi induire un arbitrage à l'échelle européenne. Les ventes tendent à diminuer. Environ 10 millions de boîtes ont été vendues en 2014. La forme intraveineuse représente environ 1 % des ventes.

Le service médical rendu (SMR) est faible pour le Débridat® en forme orale. Dans l'indication des troubles fonctionnels des voies biliaires, il n'est plus remboursé en forme orale depuis fin 2015. Par ailleurs, aucun SMR n'est défini pour le Débridat® en solution injectable, qui peut être rétrocédé mais n'est pas vendu en officine. Le SMR est jugé insuffisant pour les formes rectales, crèmes, suppositoires de Proctolog®.

Données d'efficacité

Deux libellés d'indication se chevauchent pour les formes orales : traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires d'une part et traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux d'autre part.

Les données de l'AMM étaient confortées par 10 études dont 5 versus placebo, sur des effectifs limités et avec les doses de l'AMM (300, voire 600 mg/jour). Les critères d'évaluation étaient très hétérogènes, mais un effet globalement supérieur au placebo est observé. Elle présente deux de ces études.

L'étude comparant la Trimébutine® au Duspatalin® date de 2014. Elle montre une amélioration de la douleur avec la trimébutine et la mébévérine. Aucune différence n'est observée entre les deux spécialités. Quelques limites méthodologiques sont observées.

Ensuite, une étude de 2013 compare la Trimébutine® 300mg au placebo pendant seulement deux semaines. Elle montre une diminution de la douleur sous Trimébutine® et une baisse moindre sous placebo. Une diminution des ballonnements est observée sous Trimébutine® et non sous placebo. Quelques limites méthodologiques sont également constatées, mais l'effet est jugé globalement favorable dans l'étude clinique.

Par ailleurs, les troubles fonctionnels des voies biliaires n'ont pas fait l'objet d'études.

Pour la voie injectable, deux indications existent, sans étude spécifique dans la première indication : traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires. Pour l'indication de traitement d'appoint de l'iléus paralytique post-opératoire et en préparation des examens radiologiques, trois études post-chirurgie ont été retrouvées, mais avec des doses différentes de l'AMM. Celle-ci prévoit une dose de 50mg contre 200, voire 400 mg dans les études. A ces doses, une reprise du transit est observée.

Chez l'enfant, trois études cliniques ouvertes ont été identifiées, avec des doses hétérogènes. La dose AMM est de 4,8mg/kg/jour. Pour la forme enfant, la pipette est graduée en kg. Des données attestent d'une disparition de la douleur, d'une amélioration symptomatique. Il est précisé que la prescription chez l'enfant représente de 6 à 8 % des prescriptions de Trimébutine®.

En crème et suppositoire, trois études versus placebo ont été trouvées pour la TMB alliée à la ruscogénine, pour l'indication suivante : traitement des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, des syndromes fissuraires, en particulier dans la crise hémorroïdaire. Une étude – limitée - n'est pas significative versus placebo pour les fissures anales. Une étude chez 55 patients pour l'anite hémorroïdaire montre une amélioration de la douleur. Enfin, une étude en post-hémorroïdectomie ne montre pas d'amélioration de la douleur, mais une diminution de la pression anale. Des problématiques de tolérance ont été constatées.

Nathalie DUMARCET poursuit sa présentation. Globalement, les recommandations des sociétés savantes américaines, anglaises ou françaises soutiennent la place de l'antispasmodique, dont la Trimébutine®, dans le traitement du syndrome d'intestin irritable.

Données de sécurité

En 2009, des cas de dépendance à la TMB ont été décrits, surtout liés à la forme injectable (11 cas sur 13 d'abus et dépendance). En 2011, trois cas d'intoxication graves ont été enregistrés, avec des signes de convulsions, tachycardie ventriculaire, dont l'un avec évolution fatale mettant en évidence des effets indésirables graves potentiels lors de surdosage.

La Trimébutine® a été commercialisée pour la première fois en mai 1969. Selon la base nationale de pharmacovigilance (initiée en janvier 1985), 45 % des effets indésirables (EI) sont du domaine des réactions

immunologiques ou cutanées. Les effets neurologiques représentent 11 % des EI et les troubles cardiaques 3 %.

40 % des EI pour la TMB seule sont situés dans le domaine dermatologique et immunologique alors que cette proportion est de 73 % sous TMB/ruscogénine.

Les laboratoires ont rapportés une proportion de 167/604 cas (27,6%) avec la TMB seule et 51/89 (57,3%) pour l'association avec la ruscogénine (dans ces mêmes domaines de toxicité).

Le RCP mentionne de rares atteintes cutanées.

Des actualisations ont été demandées afin de mieux étayer les réactions d'hypersensibilité, prurits, œdèmes de Quincke... .

Les effets indésirables immunologiques observés avec la TMB/ruscogénine sont des réactions anaphylactiques pouvant aller jusqu'au choc.

Parmi les effets indésirables cutanés, on retrouve des éruptions bulleuses, trois descriptions de pustulose exanthématique aiguë généralisée et des érythèmes survenant entre un et onze jours après le début du traitement.

S'agissant du cas particulier de l'association TMB/ruscogénine, les réactions cutanées et immunologiques peuvent être attribuées soit au principe actif (des tests étant positifs à la TMB) soit aux excipients à effet notoire contenus dans la forme crème (propylène glycol, l'alcool cetostéarique et le parahydroxybenzoate) soit à la ruscogénine qui est allergisante. La littérature décrit des cas de dermatose de contact après application de Proctolog®.

Concernant les troubles cardiaques, des données de pharmacodynamie chez l'animal montrent que la TMB a un effet dépresseur sur les canaux calciques et les canaux sodium. La base nationale de pharmacovigilance (BNPV) mentionne 19 cas, soit environ 3 % de l'ensemble des EI. Des cas de surdosage sont enregistrés avec la forme injectable, dont trois décès. Dans un cas de surdosage également, un enfant de deux ans a pris un demi-comprimé et a présenté une bradycardie. Un autre cas de bradycardie a été observé à une dose thérapeutique. Les laboratoires signalent 56 cas dont 48 considérés comme graves. La littérature rapporte un allongement du QTc chez une femme de 59 ans prenant une dose thérapeutique de TMB.

Concernant les troubles neurologiques et psychiatriques, des risques de somnolence, convulsions et confusions à forte dose ont été constatés. Une activité agoniste sur les récepteurs périphériques opiacés a été décrite. Le passage de la barrière hématoencéphalique n'a pas été étudiée, mais des cas de pharmacodépendance font penser à un passage, sachant que 13 cas d'abus et dépendance ont été observés. Dans la littérature, un cas d'intoxication avec myosis et coma réversible sous Naloxone interroge quant à l'effet de la TMB sur les récepteurs opioïdes centraux. Enfin, une étude de toxicité aiguë chez le chien montre un risque d'arrêt respiratoire par dépression respiratoire à une dose de 40mg/kg.

68 cas d'intérêt neurologique ont été retrouvés dans la BNPV (11 % des EI), avec des formes orales, la forme injectable, en surdosage et à dose thérapeutique. Il s'agit de crises d'épilepsie, de somnolence, d'apnée, de convulsions, de confusion. Un potentiel mésusage avec la forme injectable est observé.

En l'absence de données d'efficacité robustes chez l'enfant, les investigations ont porté sur les risques. Un risque d'erreur, d'administration et de surdosage avec toxicité cardiaque ou neurologique pourraient survenir chez le tout jeune enfant. Les membres de la Commission sont ainsi invités à débattre notamment de ce point : un enfant de moins de deux ans pourrait-il avoir des troubles fonctionnels du tube digestif méritant une prise de risque ? A des doses thérapeutiques, une cyanose avec bronchospasme a par ailleurs été constatée chez un enfant, une hypotonie avec un rechallenge positif, une bradycardie, un bloc AV et une bradycardie (dans le cadre d'un mésusage).

En conclusion, dans les troubles fonctionnels intestinaux, l'usage empirique est bien établi. Quelques études cliniques présentent une méthodologie moyenne, mais elles supportent l'indication. Les données afférentes sont extrapolées chez l'enfant. Toutefois, il n'existe pas de données robustes dans les troubles fonctionnels des voies biliaires, ni dans les manifestations douloureuses aiguës (pour la forme injectable), ni dans les iléus paralytiques (sachant qu'il s'agissait d'un traitement d'appoint par voie injectable). La forme rectale dans la crise hémorroïdaire ne présente pas non plus de données robustes. En revanche, une toxicité cutanée et immunologique a été constatée pour toutes les formes. Elle est surajoutée pour la forme suppositoire et la crème du fait des excipients et/ou de la ruscogénine. Une toxicité neurologique et cardiaque est en outre à craindre en cas de surdosage. Chez le petit enfant, le rapport bénéfice/risque doit être particulièrement étudié. Enfin, un mésusage et une dépendance sont possibles avec la forme injectable.

Nathalie DUMARCET poursuit. Le dossier a été présenté au groupe de travail (GT) de l'ANSM en charge des médicaments d'hépatogastroentérologie dans le cadre de la révision du B/R, puis de sa réévaluation. Les données apportées par le Laboratoire n'ont pas modifié les conclusions du GT. Concernant la TMB seule, pour les formes orales, le groupe a estimé que le bénéfice/risque était négatif dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires, surtout en l'absence de rationnel d'efficacité. En revanche, dans le traitement symptomatique des douleurs des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux (proche du syndrome d'intestin irritable, mais

que le Laboratoire n'a pas revendiqué), le rapport a été jugé positif sous réserve que le RCP soit modifié, en actualisant la rubrique des EI en matière de surdosage.

Elle interroge ensuite la Commission sur l'opportunité d'introduire une limite d'âge pour le jeune enfant. Selon le groupe de travail en charge des médicaments d'hépatogastroentérologie, le rapport bénéfice/risque est négatif chez l'enfant de moins de deux ans, et ce, au regard de la rareté des données d'efficacité et d'un risque potentiel.

Pour les formes orales en prescription médicale facultative (PMF), indiquées chez l'adulte dans le traitement symptomatique des troubles liés aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires, les troubles fonctionnels de voies biliaires n'ont pas été retenus. Le GT a pensé que l'indication dans les troubles fonctionnels du tube digestif pouvait être conservée, sous réserve d'adapter le RCP, comme pour les formes de prescription médicale obligatoire.

Pour la TMB seule par forme injectable, le GT a estimé que le rapport bénéfice/risque était négatif, surtout en raison du manque d'efficacité bien démontrée. Les cas de pharmacodépendance sont rares, mais existent néanmoins.

Pour les formes rectales, le GT a considéré que le rapport bénéfice/risque était négatif, du fait d'une efficacité mal démontrée et d'un risque cutané et allergique avéré.

Pierre AMBROSI demande s'il existe un réel problème de sécurité chez l'enfant de moins de 24 mois. Le nombre de cas d'EI graves paraît limité par rapport à une consommation élevée (6 à 8 % du total).

Véronique PINZANI-HARTER précise avoir ciblé le petit enfant de moins de 24 mois car cette tranche d'âge présentait les EI les plus graves et les risques d'erreur thérapeutique les plus élevés du fait des possibles confusions du fait des dosages en mg/kg. Les problèmes les plus graves ont été détectés lors de surdosages. Cela étant, aucun argument incontestable ne permet d'interdire le recours à ce produit. En revanche, l'on considère par principe que l'enfant de moins de deux ans ayant des troubles fonctionnels digestifs a souvent une pathologie organique sous-jacente, primordiale à diagnostiquer.

Pascale DUGAST aimerait des précisions concernant les erreurs liées aux surdosages. Elle demande s'il s'agit d'erreurs de prescription ou d'utilisation, d'administration du produit. La description du produit est en effet confuse : il est difficile de savoir s'il s'agit de millilitres, de milligrammes... .

Véronique PINZANI-HARTER explique que des parents ont donné un comprimé à un enfant au lieu de donner la forme adaptée aux petits. Elle ne dispose pas d'éléments de réponse concernant des erreurs liées à l'utilisation de pipettes ou à des erreurs de dilution. La plupart des dossiers datent des années 90, époque à laquelle les erreurs médicamenteuses étaient moins bien qualifiées.

Claude SICHEL fait observer que les sachets (environ 75 mg) n'ont pas été évoqués, alors qu'ils existent toujours. Des erreurs pourraient survenir dans leur utilisation pour les enfants.

Véronique PINZANI-HARTER répète que la forme utilisée n'était pas toujours précisée dans les dossiers de pharmacovigilance. Lorsque c'était le cas, ce sont la plupart du temps des granulés pour suspension buvable qui sont mentionnés.

Claude SICHEL distingue le flacon avec les granulés pour suspension de la forme sachets. Il pense qu'un certain nombre d'erreurs chez les enfants en bas âge est lié aux sachets.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA relève que la part pédiatrique des prescriptions est de 6 à 8 % tandis que la part pédiatrique des EI est de 13 %.

Sylvain BOUQUET fait observer que des mésusages et des surdosages sont souvent en cause.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA maintient que quelle que soit l'étiologie, les enfants ont plus d'EI rapportés à la prescription. Ensuite, quatre des cinq EI graves pédiatriques concernent des nouveaux nés de moins de 30 jours. Les modalités d'utilisation du produit méritent certainement d'être précisées. Elle s'enquiert de l'âge prévu dans l'AMM.

Nathalie DUMARCET répond qu'il n'y a pas d'âge dans l'AMM.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA souligne le profil de toxicité et affirme que l'erreur peut être prévenue en pédiatrie.

Francis ABRAMOVICI demande si une étude d'efficacité a été menée chez l'enfant. Il s'étonne de l'usage de cette substance - dont il doute de l'utilité - chez le tout-petit.

Nathalie DUMARCET indique que quelques données ont été trouvées dans trois études en ouvert.

Véronique PINZANI-HARTER ajoute que ces études concernent l'enfant de plus de deux ans.

Francis ABRAMOVICI pense qu'il n'est pas souhaitable de retenir des études en ouvert.

Nathalie DUMARCET confirme avoir fait preuve d'une grande vigilance concernant l'enfant. En effet, des cas graves chez les nouveau-nés ont été enregistrés.

Sylvain BOUQUET précise que la forme enfant est présentée en pipette dosée en kilogramme.

Pascale DUGAST distingue la forme nourrisson de la forme enfant.

Sylvain BOUQUET indique qu'une forme sachet existe pour les enfants à partir de 5 ans, à la dose d'un sachet deux fois par jour jusqu'à 15 ans.

Véronique OLIVIER craint que l'utilisation de la TMB ne cache une allergie à la protéine de lait de vache du nourrisson et ne retarde le diagnostic.

Véronique PINZANI-HARTER indique qu'elle ne peut répondre à ce sujet, qui est clinique. Des troubles digestifs isolés pourraient effectivement retarder le diagnostic. Si des manifestations dermatologiques s'y ajoutaient, les explorations devraient être approfondies.

Sylvain BOUQUET réaffirme que l'indication chez les moins de deux ans est problématique, du fait du manque d'études, du mésusage, des risques graves et des risques de masquer des pathologies autres.

Véronique PINZANI-HARTER confirme que comme discuté lors de la réunion du GT en charge des médicaments d'hépatogastroentérologie, de tels troubles chez un enfant de moins de deux ans ne sont pas anodins. Un diagnostic est nécessaire.

Pierre AMBROSI demande ensuite si la forme injectable est réellement à l'origine de problèmes de sécurité.

Véronique PINZANI-HARTER répond que la forme injectable est surtout problématique du fait des détournements par des toxicomanes recherchant un effet euphorique. En l'absence d'efficacité démontrée, la question de conserver la forme injectable se pose.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA demande si des EI graves (troubles du rythme ou convulsions) à doses thérapeutiques ont été constatés avec la forme injectable.

Véronique PINZANI-HARTER n'a pas noté de tels EI, mais vérifiera ce point (après vérification, pas d'observation retrouvée pour la forme injectable à doses thérapeutiques).

Agnès FOURNIER compare pinavérium et trimébutine, qui ont des indications similaires et toutes deux une efficacité limitée. La seconde est trois fois plus utilisée en termes de patients/année, mais les EI afférents sont six fois plus nombreux et les événements graves dix fois plus. 26 décès sont enregistrés avec la TMB tandis qu'aucun décès n'a été notifié pour le pinavérium. Elle juge ces données problématiques.

Lise DURANTEAU s'enquiert des alternatives thérapeutiques, en particulier chez l'enfant.

Nathalie DUMARCET fait état du Spasfon®, musculotrope qui n'a pas de limite d'âge. Aucun EI particulier n'a été noté, mais le Spasfon® n'a pas été réévalué. Cette réévaluation, si elle était effectuée, serait menée avec les gynécologues et les urologues.

Francis ABRAMOVICI pense que le report pourrait se faire sur la Viscéralgine® injectable et demande s'il existe des données concernant les EI afférents.

Nathalie DUMARCET répond par la négative. La Viscéralgine® n'a pas été réévaluée.

Francis ABRAMOVICI souligne qu'une étude bénéfice/risque serait utile dans ce domaine, la substitution pouvant impliquer la Viscéralgine®.

Véronique PINZANI-HARTER indique ne pas avoir de profil de toxicité particulière grave pour la TMB injectable. Seuls des cas de pharmacodépendance ont été notifiés.

Véronique PINZANI-HARTER quitte l'audio-conférence.

Pierre AMBROSI propose de distinguer la question pédiatrique de celle des formes injectable et orale chez l'adulte et enfin celle du Proctolog®.

Il suggère ainsi de débattre en premier lieu de l'indication chez l'enfant de moins de 24 mois.

Joël ANCELLIN et Philippe TRACOL déclarent s'abstenir à ce sujet.

Nathalie TEINTURIER invite à la prudence pour la forme enfant.

Claude SICHEL s'inquiète des erreurs possibles liées à la forme sachet : les parents peuvent en effet donner tout le contenu à l'enfant quel que soit son âge. Par ailleurs, lorsque les enfants sont hospitalisés pour une gastro-entérite, le Débridat® en soluté est systématiquement donné à leur sortie. L'alternative du Spasfon® lui paraît peu pratique sans connaître la dose adaptée aux enfants. Il affirme que pour l'enfant en bas âge, le diagnostic importe plus que le traitement. Le retrait de l'indication pour les moins de deux ans lui paraît envisageable.

Estelle POINTAUX pense que l'indication pourrait être revue au regard de l'importance des EI pour les enfants de moins de deux ans.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT se dit défavorable au maintien de l'indication chez l'enfant de moins de deux ans. Par ailleurs, les familles ne savent pas toujours utiliser correctement les pipettes, ce qui entraîne des mésusages pouvant expliquer des EI très étonnants dans des populations aussi jeunes.

Antoine PARIENTE déclare être défavorable au maintien de l'indication chez l'enfant de moins de deux ans eu égard à tout ce qui a été cité précédemment.

Véronique OLIVIER rappelle que ce médicament est très utilisé. Il soulage beaucoup les familles dans l'attente d'un diagnostic pour un enfant de moins de 24 mois. Elle note que les alternatives sont rares pour atténuer les douleurs des jeunes enfants. Sans donner le produit aux nouveau-nés, elle laisserait une possibilité de prescription pour le nourrisson, éventuellement à partir de la diversification alimentaire et après que d'autres pathologies aient été éliminées.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA fait observer qu'un traitement non pharmacologique peut être donné. Le médicament n'est pas le remède à tout, en particulier chez l'enfant. Elle est défavorable au maintien de l'indication chez les enfants de moins de deux ans. Par ailleurs, elle note que ce médicament est un agoniste enképhalinergique et stimulerait donc la motricité intestinale. Il ne devrait donc pas être prescrit après une gastro-entérite puisqu'il accélère le transit. C'est également un agoniste mu, un morphinique qui explique l'appétence des toxicomanes et le mésusage. Elle souligne ainsi qu'un morphinique est donné à des enfants.

Bernard GLATT indique être défavorable au maintien de l'indication chez l'enfant de moins de deux ans.

Agnès FOURNIER soutient aussi la suppression de cette indication.

Lise DURANTEAU souligne l'absence de données d'efficacité chez l'enfant de moins de deux ans alors que des EI graves ont été notifiés.

Pascale DUGAST déclare que le maintien du produit pour les moins de deux ans n'a été que peu justifié. Elle se dit favorable à la suppression de l'indication.

Sylvain BOUQUET relève des problèmes de mésusages, de surdosages et des erreurs notamment par les professionnels de santé puisque des bébés de trois jours sont concernés, à la maternité ou sûrement en unité kangourou ou en soins intensifs. Aucune étude ne démontre l'efficacité pour les enfants de moins de deux ans. Risquer des atteintes neurologiques et cardiaques pour soulager les parents lui paraît problématique. Il faut en effet soulager l'enfant, mais ses pleurs ne témoignent pas forcément d'une douleur. Le recours rapide au médicament peut présenter des risques importants. D'autres méthodes existent pour soulager l'enfant. Il ne voit pas l'intérêt de l'indication pour les enfants de moins de deux ans.

Francis ABRAMOVICI estime que le risque étant important, il ne faut pas le prendre, quelle que soit son origine (prescription ou administration). En l'absence de diagnostic et face à une douleur, il faut rassurer les parents et non pas forcément donner un autre produit. Il se dit favorable à la suppression de l'AMM pour les moins de deux ans et s'interroge même sur son maintien chez l'enfant au-delà de deux ans puisqu'aucune étude ne démontre l'utilité du produit.

Pierre AMBROSI se dit favorable à la suppression de l'indication pour les enfants de moins de deux ans. Selon un gastro-pédiatre qu'il a interrogé, cette suppression n'occasionnera pas de difficulté. Chez l'enfant de moins de deux ans en effet, il est préférable d'approfondir le diagnostic plutôt que de donner un médicament sans connaître l'origine de la douleur.

Pascale DUGAST signale que la suppression de l'indication pour les moins de deux ans induira probablement la suppression de la forme galénique 225 ml nourrisson-enfant.

Pierre AMBROSI note que la Commission ne souhaite pas que l'évaluateur quitte la salle lors du vote.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime à l'unanimité¹ que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de trimébutine (Débridat® et génériques) est défavorable chez l'enfant de moins de 2 ans.*

Pierre AMBROSI propose ensuite de débattre du retrait d'indication des formes associées à la ruscogénine. Il rappelle que la forme rectale est très allergisante et que des alternatives thérapeutiques existent.

Francis ABRAMOVICI indique que l'absence de produits efficaces dans ce domaine pose des difficultés quotidiennes. Il note que le rapport ne précise pas si cette forme est préférable à d'autres. Il s'interroge sur les risques de déplacement des prescriptions vers des produits plus iatrogènes. Eu égard au caractère iatrogène de cette forme associée, le rapport bénéfice/risque lui paraît défavorable.

Pierre AMBROSI demande si d'autres agents proctologiques comme la Titanoréine® sont moins dangereux.

Nathalie DUMARCET confirme que de nombreuses autres spécialités de forme rectale existent, dont l'Agence n'a pas évalué le rapport bénéfice/risque. La spécificité de ce produit tient à la présence de la ruscogénine, très allergisante et des autres excipients.

Sylvain BOUQUET précise qu'il n'utilise quasiment pas ce produit dont l'efficacité paraît moyenne. Il pense que le débat portera surtout les risques liés aux alternatives.

Pascale DUGAST fait savoir que le produit est radié de la collectivité depuis 2011. Elle affirme qu'elle tendrait à soutenir le retrait d'indication.

Lise DURANTEAU indique que sans démonstration d'efficacité et eu égard aux risques allergiques, elle ne verrait pas d'inconvénient à la suppression de l'indication.

Agnès FOURNIER souscrit à l'opinion générale.

Bernard GLATT pense que le rapport bénéfice/risque est défavorable.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA déclare ne pas être convaincue des risques. Selon elle en effet, les excipients à effet notoire cités ne sont pas allergisants. En revanche, elle est persuadée de l'absence d'intérêt thérapeutique par rapport aux alternatives thérapeutiques.

Véronique OLIVIER est favorable au retrait d'indication.

Antoine PARIENTE partage cette position.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT relève que la ruscogénine paraît problématique. Pour autant, elle n'a pas d'avis tranché concernant ce sujet.

Claude SICHEL rapporte qu'un patient a souffert d'une allergie directe prouvée à la TMB en local. Ce patient a malheureusement repris du Débridat® en comprimé et a refait une allergie. Depuis un à deux ans par ailleurs, le Proctolog® n'existe plus en pharmacie et les patients ne sont pas affectés de cette indisponibilité.

Nathalie TEINTURIER confirme la rupture de stock et l'existence d'alternatives, même si elles ne sont pas remboursées.

Philippe TRACOL note que le produit est peu efficace et présente des effets secondaires importants même si les accidents graves sont rares au regard du volume vendu. Il pense que l'on peut se passer de ce produit.

Joël ANCELLIN ne constate aucun intérêt à ce produit.

Pierre AMBROSI partage le sentiment général de la Commission. Néanmoins, il aurait souhaité une étude sur les risques liés aux reports.

Sylvain BOUQUET aimerait savoir si des crèmes proctologiques sont encore remboursées.

Nathalie TEINTURIER répond que même prescrits, ces produits ne sont pas remboursés.

Pierre AMBROSI met le projet d'avis au vote.

¹ Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de trimébutine et de ruscogénine sous forme rectale (Proctolog®) est défavorable, par 14 voix contre un rapport favorable et 2 abstentions², dans l'indication « Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, des syndromes fissuraires, en particulier dans la crise hémorroïdaire ».

Pierre AMBROSI indique qu'il est ennuyeux de supprimer une indication pour les formes injectables sur le seul argument que les études sont anciennes, n'ont pas le niveau de preuves actuelles et que les doses utilisées ne sont pas celles de l'AMM – comme dans ce dossier.

Philippe TRACOL précise ne pas être un spécialiste. Il observe toutefois que le produit semble efficace dans quelques cas, sous surveillance.

Nathalie TEINTURIER pense également qu'une utilisation sous surveillance hospitalière serait pertinente.

Claude SICHEL rapporte que le produit est utilisé en urgence à l'hôpital. Il en disposait également souvent dans sa trousse d'urgence, même s'il ne l'utilisait que rarement.

Estelle POINTAUX serait favorable au maintien, sous réserve d'une surveillance spécifique.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT explique que l'utilisation de la forme intraveineuse par les toxicomanes est problématique. Elle ajoute qu'il n'est pas utilisé aux urgences de son CHU.

Pierre AMBROSI demande si tous les opioïdes faibles devraient être supprimés.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT répond par la négative.

Nathalie TEINTURIER assure ne pas constater de détournements de cette forme injectable.

Antoine PARIENTE pense que restreindre l'accès serait intéressant si le problème se limitait au détournement du produit. Par ailleurs, il est peu convaincu de l'efficacité du produit.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA s'interroge sur les alternatives. Elle observe que le produit ne paraît pas très efficace et souligne la problématique de la toxicomanie. Elle note également trois décès avec la forme injectable, dont deux en intoxication poly médicamenteuse. Le produit est cardiotoxique et neurotoxique. Elle s'enquiert des avis des gastro-entérologues sur ce produit.

Nathalie DUMARCET précise que le groupe de travail en charge des médicaments de gastro-entérologie a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable. Elle rappelle que les indications revendiquées sont multiples : manifestations douloureuses aiguës, traitement d'appoint de l'iléus paralytique post-opératoire et en préparation des examens radiologiques et endoscopiques. Les seules données cliniques trouvées concernent le traitement d'appoint de l'iléus paralytique post-opératoire. Elle indique ensuite que le report se ferait probablement vers la Viscéralgine®.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA affirme qu'elle suivrait l'avis du groupe de travail.

Pierre AMBROSI indique que le gastro-entérologue qu'il a interrogé pensait que cette forme pouvait être utilisée ponctuellement. Il n'était pas aussi négatif que le groupe de travail.

Bernard GLATT rappelle que les études présentées comptaient respectivement 50, 60 et 62 malades. Les résultats concernent la reprise du transit à différents temps. Ces études, si elles étaient présentées aujourd'hui dans le cadre d'une demande d'AMM, ne permettraient pas de l'obtenir dans ces indications. Il formule un avis négatif quant à cette forme.

Agnès FOURNIER pense que le rapport bénéfice/risque est défavorable.

Pierre AMBROSI signale que la problématique sera identique pour tous les médicaments anciens, qui ont un niveau de preuve modeste. Il pense que ce serait faire preuve d'une grande sévérité que de formuler un avis défavorable sur cette base. Il rappelle qu'il est possible de demander au Laboratoire de mener une étude concernant l'efficacité du produit.

² Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.
Abstentions : Sylvain BOUQUET et Marie-Christine PERAULT-POCHAT

Agnès FOURNIER affirme que les études sur le pinavérium laissent penser que des effets secondaires mortels sont liés à l'utilisation du Débridat® et de ses génériques. Elle rappelle que le produit présente des risques et semble avoir une efficacité mal démontrée dans des indications pour lesquelles la vie des patients n'est pas en jeu.

Lise DURANTEAU considère que deux des indications, traitement des troubles des voies biliaires et traitement d'appoint de l'iléus paralytique post-opératoire, ne sont pas très pertinentes. Concernant les manifestations douloureuses aiguës, les données ne montrent pas une réelle efficacité. Le groupe de travail en charge des médicaments d'hépatogastroentérologie étant de surcroît défavorable à ce produit sous forme injectable, elle le serait aussi.

Pascale DUGAST indique être sensible aux propos du Président concernant les anciens produits. Le produit paraît être utilisé ponctuellement. Elle s'abstiendrait, mais ne retirerait pas l'indication. Un complément de preuves devrait être demandé au Laboratoire. Elle propose de formuler un avis pour chacune des indications revendiquées.

Sylvain BOUQUET confirme qu'il serait intéressant de demander des informations complémentaires. Les effets secondaires semblent liés au mésusage, à la toxicomanie. Les données paraissent limitées en post-opératoire. L'avis des chirurgiens pourrait d'ailleurs être sollicité. Par ailleurs, de très nombreux médicaments efficaces sont disponibles en urgence contre les douleurs abdominales. Il serait favorable à une analyse complémentaire afin d'évaluer la pertinence d'un maintien. Il ne supprimerait pas le produit d'emblée.

Francis ABRAMOVICI souligne que les rares études ne démontrent pas la pertinence clinique du produit, même s'il existe un effet statistique. Il se demande si c'est réellement l'injection du produit qui permet de lever l'iléus paralytique. Par ailleurs, les signes d'iatrogénie sont élevés. Au regard de ces éléments, des effets secondaires et d'une tendance à la sous-iatrogénie en France, il déclare qu'il serait favorable à une suppression de l'indication.

Philippe TRACOL signale avoir souvent utilisé ce produit autrefois lorsqu'il réalisait de la chirurgie digestive. Celle-ci a certes progressé, évitant ainsi les problèmes de transit. Il trouverait ennuyeux de supprimer un produit utilisé par les chirurgiens. Par ailleurs, il estime que le produit est inutile en matière de préparation des examens.

Claude SICHEL ajoute que le nombre de boîtes vendues n'équivaut pas forcément au nombre de boîtes utilisées.

Nathalie DUMARCET en convient et précise qu'il s'agit de données relatives aux hôpitaux. Par ailleurs, seule l'Italie commercialise le produit. En cas de suppression de la forme injectable en France, un arbitrage européen surviendrait. Les Etats-membres concernés par le Proctolog® sont l'Espagne, la Grèce et la Roumanie. Elle rappelle que lors de la réévaluation de la Dompéridone, l'Agence avait formulé un avis défavorable chez l'enfant. La Commission a en conséquence demandé une étude sur le Motilium® chez l'enfant.

Pascale DUGAST note que le produit est réservé à l'hôpital. Elle s'étonne d'un mésusage toxicomaniaque dans ce contexte.

Nathalie DUMARCET répond que du personnel infirmier était concerné par le mésusage.

Claude SICHEL répond que le produit n'est pas réservé.

Nathalie DUMARCET précise qu'il est rétrocedé.

Pascale DUGAST ajoute que si le produit est rétrocedé à l'hôpital, il n'est pas vendu en ville.

Sylvain BOUQUET note que si la Commission votait un rapport bénéfice/risque défavorable, une nouvelle enquête à l'échelle du PRAC serait réalisée, qui serait intéressante.

Pierre AMBROSI pense que les risques de détournement d'usage ne sont pas si importants si le produit est réservé à l'usage hospitalier. Par ailleurs, avant de supprimer ce médicament qui paraît ponctuellement utilisé, il aurait aimé une étude approfondie.

Nathalie DUMARCET fait observer qu'une étude demanderait beaucoup de temps.

La Commission décide de voter de manière distincte sur les deux indications revendiquées de la forme injectable.

Pierre AMBROSI soumet au vote la première indication de la forme injectable.

Claude SICHEL propose de scinder ce premier vote, concernant les troubles fonctionnels du tube digestif d'une part et les troubles des voies biliaires d'autre part.

Pierre AMBROSI met le projet d'avis au vote.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, s'abstient de répondre à la proposition suivante : « le rapport bénéfice/risque de la spécialité à base de trimébutine sous forme injectable (Débridat® 50mg/5 ml) est favorable dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif », par 1 voix pour, 4 voix contre et 11 abstentions³.

Pierre AMBROSI met au vote l'indication de la forme injectable pour le traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime que le rapport bénéfice/risque de la spécialité à base de trimébutine sous forme injectable (Débridat® 50mg/5 ml) est défavorable dans le « traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires », par 15 voix contre un rapport favorable et 1 abstention⁴.

Pierre AMBROSI invite la Commission à voter concernant l'indication de la forme injectable en traitement d'appoint de l'iléus paralytique post-opératoire, puis concernant l'indication préparation des examens radiologiques et endoscopiques.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, s'abstient de répondre à la proposition suivante : « le rapport bénéfice/risque de la spécialité à base de trimébutine sous forme injectable (Débridat® 50mg/5 ml) est favorable dans le traitement d'appoint de l'iléus paralytique post-opératoire », par 3 voix pour, 4 voix contre et 9 abstentions⁵.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime que le rapport bénéfice/risque de la spécialité à base de trimébutine sous forme injectable (Débridat® 50mg/5 ml) est défavorable dans l'indication « en préparation des examens radiologiques et endoscopiques », par 15 voix contre et 1 abstention⁶.

Sylvain BOUQUET souhaiterait que la Commission se prononce sur la pertinence d'une étude complémentaire pour les deux indications qui ont fait l'objet d'une abstention majoritaire.

Claude SICHEL rappelle que le produit est ancien, largement générique pour les formes comprimées. Il ne pense pas que le laboratoire fera une étude.

Pierre AMBROSI fait observer qu'il est arrivé que l'ANSM impose aux génériqueurs de participer à l'étude.

Nathalie DUMARCET précise que la forme injectable n'est pas « générique ».

Antoine PARIENTE rappelle que le groupe de travail en charge des médicaments d'hépatogastroentérologie s'est déjà exprimé.

³ Voix pour : Claude SICHEL

Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT

Abstention : Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Nathalie TEINTURIER, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN et Philippe TRACOL

⁴ Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL

Abstention : Joël ANCELLIN

⁵ Voix pour : Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL

Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER et Bernard GLATT

Abstentions : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT et Estelle POINTAUX

⁶ Voix contre : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL.

Abstention : Francis ABRAMOVICI

Pierre AMBROSI invite la Commission à voter concernant la pertinence d'une étude complémentaire.

*Vu le règlement intérieur de la Commission 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 9 voix (16 membres présents),
Concernant l'intérêt de demander au Laboratoire titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché de la spécialité à base de trimébutine sous forme injectable (Débridat® 50mg/5 ml) de réaliser une étude d'efficacité dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif, le résultat des votes est le suivant : 2 voix pour, 7 voix contre et 7 abstentions⁷.*

Pascale DUGAST s'étonne que la Commission refuse de demander une étude. Il importe en effet de pousser les industriels à faire des études.

Pierre AMBROSI convient de l'intérêt d'études complémentaires, mais en ciblant les indications les plus pertinentes. L'étude relative à l'iléus paralytique serait la plus judicieuse.

Philippe TRACOL estime qu'interroger la Fédération française de chirurgie digestive serait plus simple que de demander une étude.

Pierre AMBROSI confirme qu'une société savante pourrait en effet être interrogée. En tout état de cause, il manque une étude à la posologie de l'AMM.

Il invite ensuite la Commission à se prononcer sur l'opportunité de demander une étude dans l'indication traitement d'appoint de l'iléus paralytique post-opératoire.

*Vu le règlement intérieur de la Commission 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 9 voix (16 membres présents),
Concernant l'intérêt de demander au Laboratoire titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché de la spécialité à base de trimébutine sous forme injectable (Débridat® 50mg/5 ml) de réaliser une étude d'efficacité dans le traitement d'appoint de l'iléus paralytique post-opératoire, le résultat des votes est le suivant : 5 voix pour, 4 voix contre et 7 abstentions⁸.*

Pierre AMBROSI rappelle par ailleurs qu'il est proposé de limiter l'indication de la forme orale à l'adulte.

Sylvain BOUQUET demande s'il faut distinguer les enfants de 2 à 15 ans et les 15 ans et plus.

Pierre AMBROSI propose de regrouper les sujets.

Il met au vote le rapport bénéfice risque des formes orales dans le « traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux ».

Vu l'avis 2016-03 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé du 5 avril 2016,

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,

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, 2 voix contre et 3 abstentions⁹, que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de trimébutine sous formes orales (Débridat® et génériques), hors spécialités de prescription médicale facultative, est favorable dans le « traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux ».

Elle a également jugé que les modifications des rubriques suivantes des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes des notices sont nécessaires pour ces spécialités afin de tenir compte du rapport bénéfice/risque défavorable chez l'enfant de moins de 2 ans :

- *Rubrique 4.2 (Posologie) (formulations granulés) : suppression des posologies et modes d'administration chez l'enfant de moins de 24 mois ;*

⁷ Voix pour : Sylvain BOUQUET et Pascale DUGAST

Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Lise DURANTEAU, Bernard GLATT, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL et Nathalie TEINTURIER

Abstentions : Joël ANCELLIN, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT et Philippe TRACOL

⁸ Voix pour : Pierre AMBROSI, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Annie-Pierre JONVILLE-BERA et Philippe TRACOL

Voix contre : Lise DURANTEAU, Bernard GLATT, Claude SICHEL et Nathalie TEINTURIER

Abstentions : Francis ABRAMOVICI, Joël ANCELLIN, Agnès FOURNIER, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT et Estelle POINTAUX

⁹ Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL

Voix contre : Agnès FOURNIER et Bernard GLATT

Abstentions : Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET et Annie-Pierre JONVILLE-BERA

- *Rubrique 4.3 (Contre-indications) (formulations granulés) : ajout d'une contre-indication chez l'enfant de moins de 24 mois.*

Pierre AMBROSI met au vote le rapport bénéfice/risque du produit dans l'indication « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires ».

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de trimébutine sous formes orales (Débridat® et génériques), hors spécialités de prescription médicale facultative, est défavorable dans le « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires » par 15 voix contre un rapport favorable et 1 abstention¹⁰.*

Pierre AMBROSI invite la Commission à débattre de la prescription médicale facultative (PMF) qui concerne les spécialités à base de trimébutine vendues en libre accès (comprimés dosés à 100 mg).

Francis ABRAMOVICI trouverait utile de prévoir une prescription médicale car l'enfant à partir de deux pourrait prendre ce médicament.

Nathalie DUMARCET fait observer que la PMF est réservée à l'adulte.

Francis ABRAMOVICI fait valoir que l'adulte pourrait en donner à un enfant, comme les données d'iatrogénie l'ont montré.

Nathalie DUMARCET répond que le GT en charge des médicaments d'hépatogastroentérologie avait formulé un avis favorable pour l'indication chez l'adulte du traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif.

Pascale DUGAST relève que la boîte conseil compte 20 comprimés contre 30 pour la boîte vendue sur prescription. L'écart en termes de nombre de jours de traitement est ainsi limité entre les deux boîtes. Par ailleurs, le Débricalm® n'est plus commercialisé en conseil, contrairement au générique Mylan. Seules deux sociétés auraient ainsi plaidé pour le conseil. Elle demande si le conseil vise à réduire le nombre de consultations chez le médecin pour ce type de pathologie.

Pierre AMBROSI rapporte que selon un gastroentérologue, la TMB est 1000 fois moins dangereuse que le paracétamol qui est en vente libre.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA fait observer que la TMB a des effets indésirables graves à dose thérapeutique, contrairement au paracétamol.

Philippe TRACOL affirme que le transfert de prescription des parents à l'enfant est dangereux.

Sylvain BOUQUET indique que les généralistes seraient plutôt heureux de ne pas gérer d'emblée toutes les douleurs abdominales et gastro. Un tel afflux induirait accroître les délais de rendez-vous.

Nathalie DUMARCET explique avoir vérifié le risque de décès avec une boîte de 20 comprimés. Il s'est avéré nul. Or, pour retirer l'avis favorable à la prescription médicale facultative, des données positives montrant des risques identifiés sont nécessaires. Elle ne dispose pas de ces données.

Claude SICHEL confirme que le risque est limité.

Pierre AMBROSI invite la Commission à voter.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
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, 2 voix contre et 3 abstentions¹¹, que le rapport bénéfice/risque des spécialités de prescription médicale facultative (PMF) à base de trimébutine est favorable chez l'adulte dans le « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif ».*

Pascale DUGAST souhaite formuler deux réserves : les deux AMM doivent être harmonisées et la formulation ml/mg des formes granulées doit être revue dans tous les usages. Toute possibilité de confusion doit en effet être levée.

¹⁰ Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL
Abstention : Joël ANCELLIN

¹¹ Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL et Nathalie TEINTURIER
Voix contre : Agnès FOURNIER et Annie-Pierre JONVILLE-BERA
Abstentions : Bernard GLATT, Marie-Christine PERAULT-POCHAT et Philippe TRACOL

Claude SICHEL fait remarquer que la forme sachet, qui peut créer des mésusages, n'a pas été citée dans les avis.

Nathalie DUMARCET indique ne pas avoir identifié spécifiquement la forme sachet. Elle cite le libellé de l'AMM qui prévoit un sachet deux fois par jour à partir de cinq ans. Des pipettes graduées en kilogramme sont disponibles pour les plus petits.

Pascale DUGAST signale une autre forme.

Nathalie DUMARCET réaffirme que sont disponibles pour les enfants : le sachet, la pipette et le flacon (avec un godet dosé de 15 ml).

Claude SICHEL souhaiterait qu'il soit souligné que le sachet est réservé à l'enfant de plus de 5 ans ou de plus de 20 kg.

Nathalie DUMARCET confirme que ce point est précisé dans l'AMM.

Lise DURANTEAU préconise de supprimer l'indication voie biliaire et de revoir le RCP.

Emilie NENOFF fait remarquer que la Commission a déjà voté sur le rapport bénéfice/risque, sans ajouter de réserve relative à la modification du RCP. Elle demande si la Commission souhaite annuler le précédent vote pour se prononcer sur le rapport bénéfice/risque sous réserve de la modification du RCP.

Pierre AMBROSI demande si des membres de la Commission s'opposent à la modification du RCP et à la suppression du traitement des troubles fonctionnels de la voie biliaire.

Aucun membre de la Commission ne se manifeste.

8.1.3 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de bromure de pinavérium (Dicétel® et Pinavérium®) (Avis)

Le Docteur Judith COTTIN, membre du Centre régional de pharmacovigilance de Lyon, intervient en audio-conférence pour le dossier relatif à la réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de bromure de pinavérium.

Nathalie DUMARCET précise que la réévaluation a été menée avec le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon, et initiée au vu des résultats de l'algorithme systématique. Une première phase de révision a été menée en interne, suivie d'un courrier au laboratoire dont les données d'efficacité et de sécurité ont ensuite été intégrées.

Seul le princeps Dicétel® est concerné, en comprimés pelliculés de 50 mg et 100 mg. Aucune prescription médicale facultative (PMF) n'est prévue. Neuf génériques sont enregistrés et trois indications :

- traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux (de SMR faible et remboursé) ;
- traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires (SMR insuffisant et non remboursé) ;
- préparation au lavement baryté (SMR insuffisant et non remboursé).

La spécialité est également commercialisée dans d'autres pays européens. Les ventes en France diminuent régulièrement.

Données d'efficacité

Des études cliniques ont été menées dans le syndrome de l'intestin irritable et la colopathie fonctionnelle. Les critères d'évaluation sont hétérogènes. Globalement, des données supportent la spécialité dans les troubles du transit, l'inconfort intestinal et de l'inconfort intestinal lié aux troubles fonctionnels intestinaux. Le laboratoire considère que l'indication correspond d'un point de vue méthodologique au syndrome d'intestin irritable.

Une étude du laboratoire compare en 2015 Dicétel® au placebo pour des syndromes d'intestin irritable diarrhéique, avec une évaluation de la douleur abdominale et de la consistance des selles. Une amélioration des symptômes a été constatée, diminution de la douleur et/ou des selles diarrhéiques. Cet essai présentait des points faibles, mais des réponses cliniques ont été observées à quatre semaines.

S'agissant des troubles fonctionnels des voies biliaires, quatre études ont été trouvées :

- sans précisions de symptomatologie des patients ;
- en scintigraphie hépato biliaire, domaine relativement éloigné de l'indication ;
- dans l'échographie des voies biliaires ;
- en prémédication en cholangiographie.

Aucune donnée n'est ainsi disponible pour conforter l'indication des troubles fonctionnels des voies biliaires.

Pour la dernière indication, les lavements barytés ne sont quasiment plus pratiqués en France. En outre, les trois études identifiées concernent des doses différentes de celles de l'AMM (200 mg durant les trois jours qui précèdent l'examen). Ces études prévoyaient 200 et 300 mg en dose unique et 150 mg/jour durant sept jours avant l'examen. Enfin, les critères d'évaluation sont hétérogènes. Aucune donnée robuste ne soutient cette troisième indication.

Par ailleurs, la dose maximale de 300 mg par jour est à mettre en perspective avec la tolérance du produit. En réponse à la demande de justification transmise, le laboratoire a présenté trois études concernant la colopathie fonctionnelle (10 patients), le syndrome d'intestin irritable (43 patients) et la dyspepsie. La première étude était menée en ouvert et n'était pas comparative. La deuxième étudie le trouble du transit avec des marqueurs et la troisième est une étude observationnelle. Aucune donnée d'efficacité ne conforte la dose de 300 mg.

Comme pour la TMB, les sociétés savantes anglaises et américaines soutiennent la place de l'antispasmodique dans le syndrome de l'intestin irritable. Le pinavérium fait partie des antispasmodiques recommandés.

Données de sécurité d'emploi

134 cas ont été notifiés dans la base nationale de Pharmacovigilance (BNPV), dont 100 ont été retenus. Les principaux EI sont des :

- affections de la peau : éruptions cutanées, œdème de Quincke ;
- affections gastro-intestinales : œsophagite/ulcères œsophagiens, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales ;
- affections hépato-biliaires, peu nombreuses, mais avec des atteintes de type cytolytique (4 graves) ;
- poussées hypertensives.

Le CRPV a pointé la nécessité d'actualiser la rubrique 4.8 relative aux effets indésirables (EI) du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de demander au laboratoire de mieux surveiller les troubles hépatiques et les poussées hypertensives, qui ne sont pas répertoriées dans l'AMM. En outre, la rubrique pharmacodynamie ne mentionne pas d'effets cardiovasculaires.

Les Laboratoires ont fait état de 546 cas d'EI, en premier lieu des affections gastro-intestinales, puis des troubles généraux (inefficacité, malaise, douleur) et des affections de la peau. Les laboratoires conviennent d'ajouter le terme « œdème de Quincke » dans le RCP et de suivre les atteintes hépatiques et les risques de poussées hypertensives.

Le groupe de travail en charge des médicaments d'hépatogastroentérologie a conclu que le rapport bénéfice/risque du Dicéte[®] était positif sous réserve de quelques modifications du RCP pour l'indication traitement symptomatique des douleurs des troubles du transit, de l'inconfort intestinal lié aux troubles fonctionnels intestinaux. En l'absence de PMF, les troubles fonctionnels du trouble digestif n'apparaissent pas. En revanche, le rapport bénéfice/risque est négatif par manque de données d'efficacité dans les troubles fonctionnels des voies biliaires et dans la préparation au lavement baryté.

Pierre AMBROSI demande si le profil de sécurité est inquiétant, en particulier à la dose de 300 mg.

Judith COTTIN répond par la négative. Des affections cutanées et des atteintes hépatiques souvent en association avec d'autres médicaments ont été constatées, raison pour laquelle aucune modification n'a été demandée.

Francis ABRAMOVICI demande si les EI sont plus inquiétants à la dose de 300 mg qu'à celle de 200 mg. Il signale que l'on peut prescrire une dose de 300 mg au regard de la corpulence du patient.

Judith COTTIN explique que la posologie était renseignée dans seulement 52 cas. Elle n'a pas trouvé de signal inquiétant à des doses élevées.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA précise qu'il faut tenir compte du mécanisme d'action pour comprendre les EI. Elle demande s'il s'agit d'une structure d'inhibiteur calcique.

Judith COTTIN confirme que c'est le cas. La survenue de poussées hypertensives a paru d'autant plus étonnante.

Pascale DUGAST demande si les troubles digestifs sont liés à de mauvaises modalités d'administration.

Judith COTTIN répond par l'affirmative.

Francis ABRAMOVICI s'enquiert des posologies recommandées dans la Cochrane ou par les sociétés savantes américaines. Les études ne prouvent pas l'efficacité de la dose à 300 mg, mais une telle dose pourrait être pertinente en clinique.

Nathalie DUMARCET répond que les recommandations ne précisent pas de doses.

Francis ABRAMOVICI note que l'efficacité du produit est ancienne et d'ordre clinique. Il estime qu'il importe de faire attention à l'hypersensibilité. Par ailleurs, l'appellation symptomatologie fonctionnelle des voies biliaires n'existe plus. Enfin, il s'interroge concernant la dose car prescrire 300 mg hors AMM serait problématique.

Sylvain BOUQUET relève que le rapport bénéfice/risque diffère de celui du produit précédemment étudié. L'efficacité paraît relativement prouvée. Toutefois, aucun élément déterminant n'est disponible concernant la dose de 300 mg.

Pascale DUGAST annonce qu'elle serait favorable à la première indication et s'opposerait aux deux autres. Par ailleurs, elle demande que les modalités d'administration soient précisées dans le RCP afin que le médicament soit pris avec un grand verre d'eau au milieu du repas. Il faut en outre, comme pour tout médicament risquant de coller à la paroi œsophagienne ou stomacale, ne pas s'allonger dans les trente minutes suivant l'ingestion du médicament. Concernant le problème hépatique, le produit étant très fortement métabolisé par le foie, le RCP devrait en tenir compte. Enfin, elle souligne que le produit est très peu absorbé par voie digestive.

Judith COTTIN quitte l'audioconférence.

Nathalie DUMARCET pense qu'il serait possible de prévoir une modalité d'administration similaire à celle du Spagulax®.

Lise DURANTEAU soutient les recommandations du groupe de travail.

Agnès FOURNIER retient l'absence de risques inquiétants et serait favorable aux recommandations du GT.

Bernard GLATT souscrit également aux conclusions du GT.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA indique ne pas être inquiète des atteintes hépatiques, un médicament hépatotoxique étant associé dans deux des trois cas. Elle déclare aussi ne pas comprendre les poussées hypertensives. Cela étant, le profil bénéfice/risque lui paraît favorable au regard du nombre de cas notifiés et des données de vente. Peut-être le produit n'est-il pas très efficace, mais les EI ne sont pas très importants. Par ailleurs, elle n'a pas l'impression d'une toxicité dose-dépendante. Elle s'interroge sur le niveau de risque avec une dose de 300 mg.

Francis ABRAMOVICI ajoute que son intuition clinique confirme le caractère limité de ce risque.

Véronique OLIVIER pense que le médicament est utile. En revanche, elle ne saurait répondre à la problématique de la dose de 300 mg.

Antoine PARIENTE n'a pas non plus d'opinion arrêtée concernant la dose de 300 mg. Selon lui, les médicaments sont moyennement efficaces, et ce, de manière intermittente pour les troubles fonctionnels intestinaux. Il n'est pas certain que la posologie change ce fait.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT relève l'absence d'EI graves, de décès, et ce, même avec une posologie de 300 mg/jour. Elle demande ensuite si la dose toxique maximale a été calculée. Par ailleurs, elle laisserait la possibilité aux médecins de prescrire jusqu'à 300 mg/jour.

Estelle POINTAUX rejoint les avis précités. Elle n'interdirait pas la prescription à 300 mg/j.

Claude SICHEL souscrit aux propos de Francis Abramovici. Il ajoute que si un médecin prescrivait trois comprimés de 100 mg/jour, hors AMM, sa responsabilité serait indûment engagée.

Nathalie TEINTURIER soutient cette intervention. Si elle suivait une prescription à 300 mg hors AMM, sa responsabilité pourrait également être engagée. Elle conserverait donc la dose à 300 mg. Elle est favorable à la première indication.

Philippe TRACOL souscrit à ce qui a été dit. La dose à 300 mg ne présente pas de risque majeur et doit être maintenue, contrairement à l'indication pour le lavement baryté.

Joël ANCELLIN affirme être convaincu par ce qui est proposé. Il se dit surpris par l'écart entre risque vu par le fabricant et celui identifié par la pharmacovigilance. Il ne constate pas de risque grave.

Pierre AMBROSI partage l'opinion de la Commission et serait favorable au maintien de la dose à 300 mg à moins d'arguments robustes en défaveur de cette dose. Il propose d'organiser deux votes sur l'ensemble du rapport bénéfice/risque en premier lieu, en précisant la typologie des réactions d'hypersensibilité et en supprimant les deux dernières indications. Un second vote serait ensuite organisé concernant la posologie de 300 mg.

Agnès FOURNIER rappelle qu'une demande de modification du RCP avait été formulée.

Pierre AMBROSI demande si certains s'opposeraient à une telle modification.

Claude SICHEL explique qu'un produit prescrit aux femmes en cas d'arthrose fait l'objet d'une telle recommandation. A l'usage, il est apparu qu'elles ne prenaient pas le produit.

Pascale DUGAST estime qu'il revient au médecin et au pharmacien de convaincre le patient de prendre correctement le médicament. Elle insiste : les mentions au RCP devraient être harmonisées pour certaines classes de médicament. Les prescripteurs doivent être sensibilisés à leurs modalités d'administration spécifiques.

Pierre AMBROSI l'invite à proposer une formulation.

Pascale DUGAST affirme que comme pour les diphosphonates, il devrait être recommandé de prendre le médicament dans un grand verre d'eau, en position assise et sans s'allonger avant 30 minutes. Elle estime que ces modalités ne sont pas si contraignantes.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA se dit favorable aux recommandations spécifiques lorsque les risques sont facilement évitables évoquant les modalités de prise des cyclines. Elle signale que 15 ulcérations digestives à cause d'une mauvaise prise ont été enregistrées.

Sylvain BOUQUET précise que les diphosphonates embarquaient essentiellement une problématique de néoplasie de l'œsophage, et non d'ulcérations.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA objecte que les diphosphonates ulcèrent également l'œsophage.

Pascale DUGAST déclare qu'il faut prévenir les ulcérations qui peuvent l'être.

Pierre AMBROSI soumet au vote la proposition de modification du RCP.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹², l'ajout, dans la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes des notices des spécialités à base de bromure de pinavérium (Dicétel® et Pinavérium®), des termes suivants : « Les comprimés doivent être avalés en position assise, sans être croqués ni sucés, avec un grand verre d'eau au milieu du repas. Ne pas s'allonger pendant 30 minutes suivant la prise ».*

Pierre AMBROSI met ensuite au vote les propositions de l'Agence :

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité¹³, que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de bromure de pinavérium (Dicétel® et Pinavérium®) est favorable dans l'indication « Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux », sous réserve de préciser la typologie des réactions d'hypersensibilité immédiate (œdème de Quincke) dans la rubrique 4.8 (Effets indésirables) des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes des notices.*

Vu le règlement intérieur de la Commission 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 9 voix (16 membres présents),

Concernant la proposition de suppression de la posologie maximale de 300 mg/j de la rubrique 4.2 (Posologie et mode d'administration) des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes des notices des spécialités à base de bromure de pinavérium (Dicétel® et Pinavérium®) dans le traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux, le résultat des votes est le suivant : 1 voix pour, 8 voix contre et 7 abstentions¹⁴.

¹² Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PÉRAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

¹³ Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PÉRAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

¹⁴ Voix pour : Lise DURANTEAU

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité¹⁵, que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de bromure de pinavérium (Dicétel® et Pinavérium®) est défavorable dans les deux indications suivantes :

- « Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires » ;
- « Préparation au lavement baryté ».

Et souhaite la suppression de ces deux indications dans la rubrique 4.1 (Indications thérapeutiques) des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes des notices.

8.1.4 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Desféral® 100 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable (mésilate de déféroxamine) (Avis)

Nathalie TEINTURIER quitte la séance en raison d'un conflit d'intérêts de niveau 2 concernant ce point de l'ordre du jour.

Un EVALUATEUR indique que la déféroxamine (Desféral®) est un agent chélateur de fer indiqué dans :

- l'hémochromatose primitive non curable par saignées ;
- l'hémosidérose secondaire ;
- les intoxications martiales aiguës ;
- l'intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal dialysé ;

Elle a également des indications diagnostiques. Le test au Desféral® permet de dépister les surcharges ferriques et d'établir les diagnostics d'hémochromatose et d'intoxication aluminique.

Le Desféral® dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 1965.

Cette spécialité est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses.

Son service médical rendu (SMR) est important. Elle est autorisée dans quinze autres pays européens et aux Etats-Unis.

Le dossier d'AMM contient peu d'informations. En effet, les premières preuves d'efficacité reposaient sur une étude clinique menée en France avec une quarantaine de patients atteints d'hémochromatose primaire ou secondaire. Depuis, des données cliniques ont été publiées dans la littérature et des recommandations des sociétés savantes et de la Haute Autorité de Santé (HAS).

La déféroxamine fait partie des trois chélateurs de fer commercialisés. Elle est la seule utilisée par voie parentérale. Le déférasirox (Exjade®) et la déféripone (Ferriprox®) sont utilisés par voie orale et ont des indications thérapeutiques plus restreintes.

L'hémochromatose primitive non curable par saignées est une maladie génétique entraînant une absorption digestive incontrôlée du fer qui induit une surcharge en fer au niveau du foie, du cœur et des glandes endocrines. L'efficacité du Desféral® est bien établie dans cette indication.

Le Desféral® est une alternative à utiliser en seconde intention, dans les rares cas de contre-indication ou de non faisabilité de la saignée, notamment lorsque le réseau veineux est insuffisant lors de la soustraction veineuse. L'indication est recommandée par la HAS et par la Société française d'endocrinologie.

L'hémosidérose secondaire concerne des patients atteints d'une anomalie de l'hémoglobine telle que la bêta-thalassémie ou les patients drépanocytaires qui sont susceptibles de recevoir des transfusions sanguines fréquentes et peuvent souffrir d'une surcharge en fer. L'utilisation clinique est très documentée. L'arrivée des chélateurs de fer par voie orale a permis des essais randomisés, comparant leur efficacité avec le Desféral® comme traitement de référence. Ces essais n'ont pas remis en cause l'utilisation du Desféral® en première intention dans cette indication. Celle-ci est recommandée par les sociétés savantes comme la Fédération internationale de la thalassémie, l'American Heart Association. Le Desféral® en perfusion intraveineuse est recommandé en association avec la déféripone par voie orale pour les surcharges cardiaques aiguës en fer menaçant le pronostic vital.

Le Desféral®, chélateur d'anions trivalents, a également une indication dans les intoxications martiales aiguës et aluminiques. Il a aussi des indications diagnostiques. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour ces indications. Les données disponibles sont surtout celles publiées dans la littérature. Son utilisation comme antidote est documentée par un consensus européen en particulier dans l'intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal dialysé.

Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Sylvain BOUQUET, Bernard GLATT, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL
Abstentions : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER et Antoine PARIENTE

¹⁵ Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL

Entre 2008 et 2013, la consommation reste constante. L'utilisation du flacon à 5 grammes diminue tandis que celle du flacon à 2 grammes augmente.

Un EVALUATEUR indique que le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Angers a étudié le profil de sécurité de la déféroxamine en analysant notamment la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) de sa création au 17 octobre 2014 : 74 cas y ont été identifiés incluant 121 effets indésirables (EI), 45 cas graves, 23 cas non graves et 6 cas avec une gravité non déterminée. 20 cas étaient enregistrés chez des enfants de moins de 15 ans.

Les principaux EI rapportés sont majoritairement mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) : affections principalement oculaires, de la peau ou du tissu sous-cutané (prurit, urticaire ou réaction cutanée évocatrice d'une réaction d'hypersensibilité) et affections du système nerveux central (céphalées, névrites optiques, paresthésies).

Trois cas de décès ont également été retrouvés dans la BNPV : 1 cas dans un contexte de septicémie et de syndrome d'activation macrophagique, 1 cas de décès d'hypoxémie réfractaire et 1 cas de choc à la suite d'une erreur d'administration (la patiente a reçu 15 grammes en une heure).

Deux cas d'administration de plusieurs chélateurs de fer ont été retrouvés : 1 dysgueusie d'évolution inconnue sous association Desféral® et Exjade®, 1 cas de spondylodiscite et lithiases vésiculaires sous Exjade® et Desféral® (évolution favorable après traitement symptomatique et arrêt de Desféral®).

Le CRPV a également analysé les données issues des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2011 : 361 cas y ont été identifiés, dont 169 cas graves. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient des réactions au site d'injection et des troubles généraux, des perturbations biologiques, des atteintes oculaires et gastro-intestinales. Seize cas de décès ont été enregistrés. Trois cas de pancréatite ont également été trouvés, dont la causalité n'a pu être établie. Seize cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés, dont 5 avec Exjade® en traitement concomitant, sachant que l'association avec d'autres chélateurs de fer est contre-indiquée pour Exjade®. Dans ces cas, le rôle de la maladie sous-jacente ne pouvait être exclu. Enfin, 57 cas d'administration de plusieurs chélateurs de fer ont été notés, dont 42 cas graves. Un lien de causalité a été difficile à établir dans ces cas liés à l'association avec le chélateur concomitant ou successif.

Le CRPV a ainsi conclu que le profil de sécurité était semblable à ce qui était connu. En outre, la déféroxamine reste le traitement médicamenteux de première intention pour le traitement de la surcharge en fer. Aucun nouveau signal fort de pharmacovigilance n'a été identifié. Une majorité de cas est survenue lors d'une utilisation chronique de déféroxamine pour traiter une hémossidérose secondaire. Enfin, les EI sont souvent similaires aux complications attendues de l'hémossidérose dont la sévérité ne peut pas toujours être appréciée au vu des données disponibles.

Pour le CRPV, au vu des données disponibles et des données de toxicologie animale (notamment une étude *in vitro* menée sur des hépatocytes de rats suggérant que la déféroxamine pourrait être toxique en l'absence de surcharge en fer), la responsabilité de la déféroxamine dans les cas d'atteinte hépatique ne peut être totalement exclue.

Ainsi, le rapport bénéfice/risque du Desféral® resterait favorable sous réserve d'une modification du RCP, par l'ajout d'une mise en garde concernant la survenue d'élévation des transaminases en précisant que le lien de causalité avec la déféroxamine n'a pas pu être établi.

Philippe TRACOL indique que le Desféral® étant un médicament destiné à une maladie grave, il est logique que les effets secondaires soient importants. Il précise ensuite qu'une névrite optique en post-opératoire est grave et plus inquiétante qu'une élévation des transaminases. Il ne voit d'ailleurs pas l'intérêt de le mentionner dans le RCP. En tout état de cause, cette spécialité est tellement importante qu'il faut pouvoir la prescrire.

Estelle POINTAUX ne comprend pas pour quelle raison le risque lié aux transaminases est souligné.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT rapporte que la réserve concernant les transaminases avait paru importante à mentionner à cause des associations de médicaments. Cette réserve est déjà signalée dans les documents internes au Laboratoire. Il s'agit en l'occurrence d'en informer l'ensemble des cliniciens.

Antoine PARIENTE ne s'opposerait pas à l'introduction d'une telle réserve. Toutefois, il ne comprend pas l'intérêt de préciser que le lien de causalité n'a pas été établi.

Véronique OLIVIER se dit favorable aux conclusions. Toutefois, elle estime qu'il faut soit démontrer le lien de causalité, soit ne pas mentionner l'absence de lien.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA estime que le bénéfice est indiscutable.

Par ailleurs, elle estime que si les atteintes hépatiques sont avérées, il faut le préciser à la rubrique 4.8 du RCP relative aux effets indésirables et non dans la rubrique 4.4 relative aux mises en garde et précautions d'emploi. Elle indique que les patients ayant une surcharge ferrique sont nombreux et qu'un biais d'indication existe.

Par ailleurs, la phrase selon laquelle le lien de causalité n'a pu être établi est inutile.

Enfin, elle demande si l'hypercoagulabilité ne devrait pas être mentionnée à la rubrique 4.8. au vu des études Animales et de celles qui font état d'un développement des thrombus.

Bernard GLATT retient que le bénéfice du produit est indiscutable.

Agnès FOURNIER regrette la rareté des données concernant les conséquences de l'exposition chez les femmes enceintes. Elle demande si les études complémentaires indiquées dans le RCP à cet égard sont en cours.

Par ailleurs, elle relève dans le dossier qu'aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat et la souris. Or, le Centre antipoison du Québec précise que : « *le fabricant de déféroxamine soulève des inquiétudes quant à son utilisation durant la grossesse en rapportant des anomalies squelettiques chez le rat.* »

Un EVALUATEUR répond que les études ne sont pas suffisantes pour confirmer l'effet tératogène du Desféral®. Actuellement, la grossesse est mentionnée dans la rubrique 4.3 relative aux contre-indications. Il est aussi précisé à la rubrique 4.6 (grossesse et allaitement) que l'utilisation du Desféral® ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA rappelle que pour contre-indiquer, il faut des preuves formelles d'effet tératogène chez l'Homme. En outre, les problématiques de tératogenèse ne se posent plus après le deuxième mois de grossesse.

Antoine PARIENTE pense que la question est de savoir s'il faut mentionner dans le RCP que des effets tératogènes ont été constatés chez l'Animal. Toutefois, pour cela, il conviendrait de vérifier cet effet tératogène.

Pierre AMBROSI confirme qu'il serait important de vérifier les propos du Centre antipoison du Québec.

Lise DURANTEAU pense qu'au regard de la gravité de la maladie, aucun argument ne peut remettre en question son indication. Elle évoquerait exclusivement le signal d'élévation des transaminases à interpréter en fonction d'une maladie hépatique éventuellement associée.

Pascale DUGAST affirme que le rapport bénéfice/risque est incontestablement favorable. Par ailleurs, elle demande si les névrites optiques sont classées en affections du système nerveux central et/ou en affections oculaires.

Un EVALUATEUR répond qu'elles sont classées en affections oculaires dans le RCP, mais qu'elles le sont également dans les affections oculaires dans la BNPV.

Pascale DUGAST relève que les trois névrites sont à la fois mentionnées dans les 17 % d'affections oculaires et dans les 16 % du système nerveux central. Elle s'interroge donc sur un éventuel doublement des données.

Un EVALUATEUR répond qu'elle vérifiera.

Sylvain BOUQUET souligne que le rapport bénéfice/risque est indiscutable en raison de la gravité de la maladie. Il s'interroge toutefois sur les effets indésirables déclarés, qui sont aussi des effets de la maladie. Pour un patient ainsi traité et au regard d'une transaminase élevée, les cliniciens s'interrogeront sur une transformation cancéreuse et non sur l'effet du médicament.

Francis ABRAMOVICI aimerait des précisions concernant les associations, en particulier des formes comprimés. Il demande si l'Exjade® est prescrit en seconde intention si le Desféral® s'est avéré inefficace.

Un EVALUATEUR répond que l'Exjade® ne doit pas être utilisé en association avec d'autres chélateurs. Il est utilisé hors AMM. S'agissant du Ferriprox®, son association avec la déféroxamine est en cours d'évaluation à l'Agence dans le cadre d'une demande de variations. Cette association est intéressante pour les surcharges cardiaques. Cela semble confirmer les conclusions de l'American Heart Association. Elle espère un suivi hépatique avec l'association de deux chélateurs.

Pierre AMBROSI estime que le rapport bénéfice/risque demeure favorable. Toutefois, il doute de l'intérêt d'ajouter une mention concernant l'élévation des transaminases. Il propose de scinder le vote en deux parties.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité¹⁶, que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Desféral® (déféroxamine) est favorable.*

¹⁶ Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Claude SICHEL et Philippe TRACOL.

Sylvain BOUQUET demande si le projet d'avis suivant concerne à la fois la mention de l'élévation des transaminases et celle de l'absence de lien de causalité.

Marc MARTIN précise que la question de l'ajout de cette mention a été discutée durant l'instruction, le niveau de preuve étant faible. La mention a néanmoins été maintenue pour interroger la Commission et parce que des données précliniques laissaient penser à un lien avec la spécialité.

Pierre AMBROSI invite la Commission à rendre un avis concernant l'introduction d'une mention relative aux transaminases.

Vu le règlement intérieur de la Commission 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), concernant la proposition d'ajout, dans la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) du résumé des caractéristiques du produit et de la rubrique équivalente de la notice de la spécialité Desféral® (déféroxamine), de la mise en garde suivante concernant la survenue d'élévations des transaminases : « Des élévations des transaminases ont été rapportées sous déféroxamine », le résultat des votes est le suivant : 4 voix pour, 4 voix contre et 7 abstentions¹⁷.

Claude SICHEL demande si l'effet tératogène sera mentionné.

Pierre AMBROSI répond que la demande d'une révision des données de tératogénicité chez l'Animal a été prise en compte par l'ANSM.

8.1.5 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Photofrin® 15 mg et 75mg (porfimère sodique) (Point reporté)

L'examen de ce point est reporté.

8.1.6 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tenstaten® 50mg, gélule (ciclétanine) (Point reporté)

L'examen de ce point est reporté.

8.1.7 Retour d'information des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion des mois de décembre 2015 et mars 2016 (Point reporté)

L'examen de ce point est reporté.

9 Questions diverses (information)

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 18 heures.

Pierre AMBROSI
Président de la Commission de suivi du rapport entre les
bénéfices et les risques des produits de santé

¹⁷ Voix pour : Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT et Claude SICHEL
Voix contre : Pierre AMBROSI, Sylvain BOUQUET, Lise DURANTEAU et Philippe TRACOL
Abstentions : Francis ABRAMOVICI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Véronique OLIVIER et Estelle POINTAUX