

Séance n° 6  
Commission de suivi du rapport  
entre les bénéfiques et les risques  
des produits de santé

---

Compte rendu de la réunion du 19 décembre 2017

Approuvé par voie électronique le 17 avril 2018

---

**Membres de la Commission présents :**

Francis ABRAMOVICI  
Pierre AMBROSI  
Joël ANCELLIN  
Sylvain BOUQUET  
Pascale DUGAST  
Lise DURANTEAU  
Agnès FOURNIER  
Bernard GLATT  
Véronique OLIVIER  
Estelle POINTAUX  
Claude SICHEL  
Nathalie TEINTURIER  
Philippe TRACOL

**Membres de la Commission absents ou excusés :**

Catherine DUMARTIN  
Annie Pierre JONVILLE-BERA  
Antoine PARIENTE  
Marie-Christine PERAULT-POCHAT  
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 des situations d'urgence, des affaires scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances [ASCI]) :**

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

**Intervenants de l'ANSM :**

Ophélie BROCA, direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares (INFHEP), évaluateur pharmacovigilance  
Nathalie DUMARCET, direction INFHEP, chef équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares  
Fanny FILLEY, direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles (ONCOH), équipe produits hématologie, immuno-transplantation et néphrologie, évaluatrice clinique

Marie GADEYNE, direction ONCOH, équipe produits hématologie, immuno-transplantation et néphrologie, évaluatrice pharmacovigilance

Carole GILLES, direction INFHEP, équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares, évaluateur clinique

Caroline LABORDE, direction de la surveillance (SURV), suppléante de la représentante française au PRAC  
Carole LE SAULNIER, directrice des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)

Chabha OULD-YAHIA, direction ONCOH, équipe produits hématologie, immuno-transplantation et néphrologie, évaluatrice clinique

Jean-Michel RACE, directeur des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie (CARDIO)

Caroline SEMAILLE, directrice INFHEP

#### **Autres participants internes ANSM :**

Peggy CHOCARNE, direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles (ONCOH), chef équipe produits hématologie, immuno-transplantation et néphrologie,

Annabelle PAGE, Direction de la surveillance (SURV), pôle sécurisation, évaluateur sécurisation

Véronique TONNAY, direction SURV, pôle sécurisation, évaluateur sécurisation

#### **Autres participants externes :**

Adeline JOUAN, société Codexa, rédactrice

Thierry MARCOS, société 3.0 Production, technicien

Marien ZILLER, société 3.0 Production, réalisateur

#### **Autre participant auditionné en audioconférence :**

Docteur David BOCCARA, Hôpital Saint-Louis, pour le dossier relatif à la spécialité Flammazine®, crème (Sulfadiazine argentique)

Docteur Véronique PINZANI-HARTER, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier, pour le dossier relatif à la spécialité Flammazine®, crème (Sulfadiazine argentique)

Docteur Émilie SBIDIAN, Hôpital Henri Mondor, pour le dossier relatif à la spécialité Flammazine®, crème (Sulfadiazine argentique)

# Ordre du jour réalisé

<b>1. ÉVOLUTION DU ROLE ET DES MISSIONS DE LA COMMISSION</b>	<b>4</b>
<b>2. MODIFICATION DU REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION</b>	<b>4</b>
<b>3. POINTS D'ACTUALITES (INFORMATION)</b>	<b>5</b>
<b>4. RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE COMITE POUR L'EVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE (PRAC) DE L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA) LORS DES REUNIONS D'OCTOBRE A DECEMBRE 2017 (INFORMATION)</b>	<b>7</b>
<b>5. APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 3 OCTOBRE 2017</b>	<b>8</b>
<b>6. ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)</b>	<b>8</b>
<b>7. DOSSIERS THEMATIQUES</b>	<b>8</b>
<b>7.1. Vigilance et surveillance des produits de santé (par exemple les mesures à prendre suite à des signaux de vigilance, des erreurs médicamenteuses ou des usages non conformes de produits de santé ou suite à des études de pharmacoépidémiologie)</b>	<b>8</b>
7.1.1. Lariam® 250mg, (Méfloquine) : Mesures de réduction des risques (Avis)	8
<b>7.2. Révision/réévaluation du rapport-bénéfice risque des produits de santé (Avis et information)</b>	<b>13</b>
7.2.1. Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Flammazine®, crème (Sulfadiazine argentique) (Avis)	13
7.2.2. Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité chloraminophène 2 mg®, gélule (chlorambucil) (Avis)	19
7.2.3. Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Hydréa 500 mg®, gélule (hydroxycarbamide) (Information)	21
<b>8. QUESTIONS DIVERSES</b>	<b>22</b>

Le Président ouvre la séance à 13 heures 09.

Le quorum est atteint avec 10 membres présents, puis 12 (arrivée de Claude SICHEL et Nathalie TEINTURIER au cours du point 1), puis 13 (arrivée d'Agnès FOURNIER au cours du point 2) puis 12 (départ d'Estelle POINTAUX au cours du point 3).

## 1. Évolution du rôle et des missions de la Commission

Dominique MARTIN précise que ce point s'inscrit dans la perspective du renouvellement de la composition de la Commission en 2019. La réflexion sur ce sujet lui semble devoir être guidée par deux considérations. Tout d'abord, les Commissions consultatives de l'ANSM constituent des lieux d'interface avec le monde extérieur, dont l'action a vocation à s'inscrire dans la vie réelle. Or, il peut exister une différence entre le produit lui-même et son acceptation par les patients et le public en général. Cet écart tient notamment à l'évolution des relations entre les usagers, les professionnels de santé et les institutions de régulation. Il souligne donc la nécessité, pour l'ANSM, de s'ouvrir davantage vers la société civile. Dans ce contexte, la Commission de suivi pourrait intégrer des personnalités qualifiées dans divers domaines, tels que les sciences humaines et sociales.

Le directeur général explique ainsi qu'il conviendrait d'avoir acté les principes généraux de la composition de la nouvelle Commission en 2018 et propose dans ce but de créer un groupe de réflexion, afin d'échanger de façon collective sur ce sujet.

Par ailleurs, le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) est en cours de réorganisation, avec notamment la disparition annoncée du Comité technique de pharmacovigilance tel qu'il existe dans sa forme actuelle.

D'autres changements peuvent intervenir de façon plus immédiate, comme l'a montré l'organisation de la séance commune entre la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé et la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques sur la problématique des marques ombrelles et des étiquetages des médicaments. Ce mode de fonctionnement présente un grand intérêt, d'autant que les auditions des parties prenantes ont été rendues publiques par leur diffusion en direct sur Internet. Il se dit favorable au développement de ce mode de transparence.

Une autre possibilité consistera à créer des Commissions *ad hoc* (dites mixtes) regroupant un certain nombre de membres de deux ou trois commissions consultatives et se réunissant pour traiter d'un sujet particulier, en tant que de besoin. Il donne pour exemple le cas du Baclofène® qui sera le premier sujet traité par une Commission *ad hoc* au premier semestre 2018.

Claude SICHEL et Nathalie TEINTURIER rejoignent la séance.

## 2. Modification du règlement intérieur de la Commission

Carole LE SAULNIER explique que cette modification du règlement intérieur fait suite à un avis du Conseil scientifique et une délibération du Conseil d'administration, qui ont approuvé le principe de la création de commissions *ad hoc* (dites mixtes). Ces dernières accueilleront, en fonction des besoins, la moitié ou un tiers des membres de chacune des deux ou trois Commissions consultatives. Le Président de chaque Commission en désignera les participants, et les Présidents s'accorderont pour désigner le Président et le ou les Vice-Président de ces instances *ad hoc*. Les obligations de transparence et de déontologie resteront inchangées.

Pierre AMBROSI souligne l'intérêt d'inclure, dans la Commission de suivi, une grande diversité de compétences. La présence d'un pédiatre ou d'un gynécologue à même d'apporter un éclairage spécifique sur des dossiers incluant fréquemment une dimension pédiatrique ou gynécologique, lui semble particulièrement importante.

Bernard GLATT demande si une représentation des patients est prévue au sein de ces Commissions *ad hoc*.

Dominique MARTIN confirme qu'il reviendra aux présidents de chaque Commission de s'assurer que les principales catégories de membres y sont représentées.

Il ajoute que chaque commission *ad hoc* sera créée de façon temporaire, pour traiter d'un thème précis, en une ou plusieurs séances. Une fois ce thème traité, la Commission disparaîtra.

Bernard GLATT relève que la Commission de suivi est amenée à étudier des molécules et spécialités pharmaceutiques très variées. Il demande s'il serait envisageable d'organiser des séances thématiques par spécialité ou spécialités proches afin de permettre à la Commission de faire appel à des experts en vue de les éclairer sur ces dossiers.

Dominique MARTIN répond qu'il est difficile de définir des ordres du jour thématiques, pour des raisons de calendrier d'évaluation des différents dossiers, mais que la Commission peut auditionner des experts externes. La Commission lors de sa prochaine mandature pourra aussi s'élargir à de nouvelles compétences ou à des compétences transverses.

Francis ABRAMOVICI remarque que la Commission s'interroge régulièrement sur les stratégies thérapeutiques alternatives susceptibles d'être mises en œuvre par les praticiens du fait de ses décisions. Il lui semblerait donc pertinent qu'elle puisse être éclairée par une expertise plus large sur la perception des traitements.

Dominique MARTIN abonde en ce sens. Il relève d'ailleurs que le rôle de l'ANSM évolue, de celui d'une agence dédiée aux produits, à celui d'une agence s'attachant aussi à analyser l'utilisation des produits par les patients. Les travaux incluraient non seulement le produit, mais aussi sa prescription, son usage et son acceptabilité.

Sylvain BOUQUET observe que la Commission dispose de peu de retours sur ses décisions, leur impact en termes de reports de consommation, leur efficacité, et leur application concrète.

Dominique MARTIN répond que la très grande majorité des avis de la Commission sont suivis. Il admet la nécessité de systématiser davantage les retours sur les décisions de la Commission. En revanche, s'agissant de l'impact de ces dernières, les analyses qui pourraient être menées porteraient plutôt sur le long terme. Concernant les évolutions de la Commission, il retient le principe de la constitution d'un groupe de réflexion, qui se réunira début 2018.

*Agnès FOURNIER rejoint la séance.*

*Carole LE SAULNIER et Dominique MARTIN quittent la séance.*

*Jean-Michel RACE rejoint la séance.*

### **3. Points d'actualités (Information)**

Jean-Michel RACE évoque le dossier relatif au Lévothyrox®. Il indique que le Comité de suivi du Ministère chargé de la Santé est toujours en place. La première réunion a eu lieu en novembre, la suivante en décembre. Il a été présidé en partie par Agnès Buzyn. Ces réunions ont essentiellement porté sur l'ouverture des alternatives thérapeutiques à la spécialité Lévothyrox®. La diversification de l'offre devrait en effet permettre aux patients ressentant des effets secondaires de disposer d'alternatives, notamment en termes d'excipients utilisés.

Cinq alternatives sont en cours de mise à disposition :

- L'Euthyrox® (Merck) a été réintroduit de façon limitée au début du mois d'octobre : le laboratoire effectuera une nouvelle livraison aux officines en décembre, de façon à permettre le renouvellement des ordonnances ;
- La L-Thyroxine Henning® (Sanofi) est désormais disponible pour l'ensemble des dosages, et connaît une augmentation significative de ses ventes. Elle est pour l'heure importée, son autorisation de mise sur le marché (AMM) nationale se trouvant en cours d'examen ;
- Un générique, le Thyrofix® (uni-pharma kleon tsetis pharmaceutical laboratories), dispose d'une AMM et est commercialisé depuis quinze jours environ ;
- Une forme capsules molles, le Thyrosint®, fait l'objet d'une demande d'AMM ;
- La solution buvable L-Thyroxine® (Serb) connaît une augmentation de ses ventes, même si cette forme est avant tout destinée aux enfants de moins de six ans ou aux patients souffrant de troubles de la déglutition ou de gastrostomies.

S'agissant des poursuites judiciaires en cours, il indique qu'aucune décision n'a encore été prise au fond.

Pierre AMBROSI suggère de randomiser les patients ayant déclaré des effets indésirables après le passage à la nouvelle formule, afin de mieux évaluer la réalité de ces effets indésirables.

Jean-Michel RACE répond que l'ANSM a entamé une étude de pharmaco-épidémiologie, afin d'analyser les comportements médicaux des patients et leur éventuelle évolution après le passage à la nouvelle formule. La Société française d'endocrinologie (SFE) réfléchit à l'élaboration d'un protocole semblable à celui évoqué par le Président. Il précise toutefois que cette étude interviendrait tardivement, et qu'il pourrait s'avérer difficile de trouver des patients utilisant toujours la nouvelle formule alors qu'ils ont déclaré des effets indésirables.

Jean-Michel RACE annonce par ailleurs que l'arrêt de commercialisation du Cytotec® (misoprostol), à la demande du laboratoire, interviendra au 1<sup>er</sup> mars 2018. Il rappelle que cette spécialité dispose d'une AMM

dans le traitement et la prévention des ulcères gastro-duodénaux et que ses ventes sont devenues, dans ce domaine, relativement confidentielles. Cette spécialité est cependant utilisée, à plus de 95 %, hors AMM, dans des indications de gynécologie-obstétrique, à savoir les interruptions volontaires de grossesse (IVG) médicamenteuses, le déclenchement du travail à terme, les évacuations de fausses couches spontanées, ou les interruptions thérapeutiques de grossesse.

Sylvain BOUQUET précise que le misoprostol (Gymiso® et Cytotec®) est vendu sous deux conditionnements. Le premier contient deux comprimés dans la boîte, tandis que Cytotec® en contient 60. Alors que ces spécialités contiennent la même molécule, au même dosage, elles sont vendues au même prix.

Jean-Michel RACE répond que le retrait du Cytotec® étant imminent, la question du coût n'a plus lieu d'être. Il poursuit en indiquant que des alternatives au Cytotec® disposant d'une AMM en gynécologie, existent : Gymiso® et MisoOne®.

Dans le cadre de l'accès aux soins, les professionnels de santé exerçant dans les domaines de la gynécologie et de l'obstétrique ont été réunis en novembre, pour réfléchir à la façon d'assurer la meilleure transition possible. Le premier travail a consisté à s'assurer que les laboratoires disposant d'une spécialité ayant une AMM en gynécologie seraient capables de pallier le retrait du Cytotec®, ce qui sera bien le cas, y compris pour les utilisations hors AMM (déclenchement du travail à terme, évacuations de fausses couches spontanées et interruptions thérapeutiques de grossesse).

*Estelle POINTAUX quitte la séance.*

*Caroline SEMAILLE et Caroline LABORDE rejoignent la séance.*

Jean-Michel RACE précise que l'ANSM a formulé plusieurs recommandations, et estime notamment qu'il convient que deux titulaires d'AMM soient présents sur le marché français, afin d'écartier les monopoles et les risques de rupture de stock. Il a d'ailleurs été demandé aux laboratoires de disposer de deux sites de production.

Par ailleurs, un produit est actuellement évalué. Il s'agit d'un dosage plus adapté au déclenchement du travail.

Enfin, une réunion se tiendra le 21 décembre avec les professionnels de santé sur les modalités d'évolution des AMM. En matière d'IVG, il existe en effet une différence entre les dernières recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et les AMM. Un travail sera donc mené pour passer à nouveau en revue les données d'efficacité et de tolérance et faire évoluer les AMM. S'agissant de l'interruption thérapeutique de grossesse et des expulsions de fausses couches spontanées, un processus de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pourra en outre être envisagé.

Pascale DUGAST note qu'une RTU supposerait de passer en rétrocession, *via* l'hôpital.

Jean-Michel RACE le confirme. Cette restriction pourrait générer des difficultés, notamment pour les expulsions de fausses couches spontanées.

Sylvain BOUQUET relève que, parmi les utilisations hors AMM du misoprostol, figure également la pose de stérilet.

Jean-Michel RACE explique ne pas avoir cité cette utilisation, car il s'avère, après consultation des sociétés savantes, que l'utilisation du misoprostol dans cette indication ne présente pas d'intérêt particulier. Il confirme que, s'il est décidé que cet usage hors AMM n'a pas lieu d'être, il conviendra de prendre les mesures nécessaires pour le décourager.

Pascale DUGAST souligne que dans le cadre d'une RTU, le pharmacien hospitalier peut uniquement la demander sur la base d'une dispensation à un patient.

Jean-Michel RACE le confirme. Il ajoute qu'alors que Cytotec® disposait d'une indication en gastro-entérologie et pouvait donc être vendu à n'importe quelle patiente, sur ordonnance, Gymiso® et MisoOne® seront restreints à un usage professionnel. À l'heure actuelle, lorsque des femmes se rendent en pharmacie pour se procurer ces spécialités, certains pharmaciens refusent de leur délivrer, tandis que d'autres les délivrent en les faisant payer à la patiente. Une communication sera donc rapidement diffusée sur ce sujet auprès des médecins.

Par ailleurs, s'agissant des vasoconstricteurs, le Ministère de la Santé étudie la question du listage de ces produits. Il a déjà décidé, depuis le 18 décembre, d'une interdiction de publicité grand public pour les médicaments contenant de la pseudoéphédrine par voie orale et nasale.

Pascale DUGAST s'enquiert de la raison de cette résistance.

Jean-Michel RACE ne la connaît pas. Il précise qu'un débat porte actuellement sur la mise en place d'un programme de prescription par des pharmaciens d'officine. En Suisse, par exemple, les pharmaciens sont habilités à distribuer certains médicaments nécessitant une prescription, à condition de respecter un algorithme de décision et de consulter le dossier patient.

Il évoque enfin le dossier Mirena®, dispositif intra-utérin (DIU) à base de lévonorgestrel. L'ANSM s'est rapprochée de l'association qui avait soulevé la problématique des effets indésirables, du laboratoire et du CNGOF, afin de rédiger une notice explicative. Les femmes potentiellement concernées suivraient ainsi une première consultation et disposeraient d'une notice complète avant d'obtenir une prescription de Mirena®.

Patrick MAISON indique que dans le cadre de l'élargissement de l'obligation vaccinale chez les enfants de moins de deux ans, à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2018, de trois à onze valences, l'ANSM participera à l'accompagnement de cette politique vaccinale. Cet accompagnement s'articulera autour de quatre axes :

- l'approvisionnement en vaccins : un suivi particulier des stocks sera inclus dans l'obligation vaccinale ;
- la question des adjuvants : l'ANSM publiera une synthèse des connaissances disponibles, ainsi qu'un document explicatif destiné au grand public ;
- une surveillance renforcée en termes de pharmacovigilance sur les vaccins et leurs effets potentiels, ainsi qu'une étude pharmaco-épidémiologique menée à partir des données de l'Assurance maladie ;
- une communication, via le site Internet de l'ANSM, sur la disponibilité des produits, les adjuvants, et la surveillance mise en place.

#### **4. Retour d'information des dossiers examinés par le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors des réunions d'octobre à décembre 2017 (Information)**

##### **Dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel**

Caroline LABORDE avait évoqué, lors de sa précédente séance de la Commission, les dispositifs intra-utérins contenant du lévonorgestrel (Mirena®, Jaydess® et autres) et les risques d'anxiété, d'attaques de panique, de changements d'humeur, de troubles du sommeil et d'agitation qu'il était susceptible de provoquer. Le signal avait été déclenché par l'Allemagne, en réaction à une pétition lancée par une association de patients. L'évaluation du signal a été finalisée lors de la réunion du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) de novembre 2017. Le PRAC a estimé qu'il n'existait pas suffisamment de preuves pour supporter une association entre l'utilisation d'un dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel et une anxiété isolée, une attaque de panique, des troubles du sommeil ou une agitation. Les troubles de l'humeur ont quant à eux été considérés comme liés à la dépression ou à l'humeur dépressive déjà mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Aucune action n'a donc été envisagée, et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) devra poursuivre une surveillance de routine.

Un deuxième signal portait sur le lien entre les mêmes dispositifs intra-utérins et les arthralgies. Une demande de revue cumulative avait été demandée aux titulaires d'AMM dans le cadre du PSUR (*Periodic Safety Update Report*) précédent. Lors de la réunion du PRAC de novembre, il a été considéré qu'il n'existait pas suffisamment de preuves suggérant une association entre l'utilisation d'un tel dispositif et la survenue d'arthralgies. L'analyse complémentaire réalisée par l'EMA révélait en outre que les cas restaient limités géographiquement et dans le temps. Il a donc été décidé que ces cas constituaient probablement un artefact, et ne nécessitaient pas d'actions complémentaires.

##### **Arbitrage : Revue de l'utilisation d'ESMYA® (ulipristal 5 mg)**

Caroline LABORDE rappelle que la spécialité Esmya® 5mg, comprimé (ulipristal) est indiquée dans le traitement des fibromes utérins. Quatre cas d'atteinte hépatique sévère, dont trois ayant nécessité une transplantation, et deux survenus en France, ont conduit cette dernière à lancer le signal initial. Après une première évaluation par le PRAC en septembre, le rapporteur a considéré qu'un lien pouvait exister. Une procédure d'arbitrage a été déclenchée pour évaluer l'impact de ces cas sur le rapport bénéfice/risque de la spécialité.

Une liste de questions a été transmise au titulaire de l'AMM afin qu'il revoie les effets hépatiques, détermine le mécanisme possible de ces atteintes, se prononce sur d'éventuelles mesures de réduction de risques, et discute le rapport bénéfice/risque. La prochaine discussion au PRAC interviendra en mars 2018.

Elle signale par ailleurs qu'une autre spécialité à base d'ulipristal est disponible. Elle est dosée à 30 mg et indiquée dans la contraception d'urgence. A ce jour, aucune atteinte hépatique sévère n'a été rapportée avec cette spécialité.

La procédure d'arbitrage permettant aux États membres de prendre des mesures nationales de précaution en attendant sa finalisation, est en cours de discussion en France. La réalisation d'un bilan hépatique avant la

mise sous traitement serait envisagée, ainsi qu'une sensibilisation des professionnels de santé et des patientes en cas de survenue de symptômes tels qu'ictère, nausées, vomissements ou asthénie.

**Augmentation du risque potentiel d'erreur médicamenteuse associé à l'extraction de l'insuline contenue dans les stylos pré-remplis ou dans les cartouches pour stylo rechargeable, en cas de dysfonctionnement du dispositif d'administration, conduisant à des hypo ou hyper glycémies**

Caroline LABORDE explique que ce signal a été déclenché après la notification de 56 incidents par la Grande-Bretagne. Il est désormais clairement recommandé de ne pas aspirer l'insuline, mais d'utiliser une ampoule ou un nouveau stylo en cas de dysfonctionnement du dispositif d'administration. Une communication pourra être décidée par chaque État membre. En France, cette possibilité est en cours de discussion.

*Caroline LABORDE quitte la séance.  
Un évaluateur rejoint la séance.*

## **5. Approbation du compte rendu de la séance du 3 octobre 2017**

*Le compte rendu de la séance du 3 octobre 2017 est approuvé à l'unanimité<sup>1</sup>.*

## **6. Annonce des conflits d'intérêts (Information)**

*Concernant les membres de la Commission, aucune situation de conflit d'intérêt de niveau 2 n'a été retenue pour cette séance.*

*Concernant les experts externes auditionnés, aucune situation de conflit d'intérêt de niveau 2 n'a été retenue pour cette séance.*

## **7. Dossiers thématiques**

### **7.1. Vigilance et surveillance des produits de santé (par exemple les mesures à prendre suite à des signaux de vigilance, des erreurs médicamenteuses ou des usages non conformes de produits de santé ou suite à des études de pharmacoépidémiologie)**

#### **7.1.1. Lariam® 250mg, (Méfloquine) : Mesures de réduction des risques (Avis)**

Patrick MAISON relève que ce dossier s'inscrit dans le propos du Directeur général sur le rôle sociétal de l'ANSM et de la Commission.

UN EVALUATEUR explique que la spécialité Lariam® est un antiparasitaire à usage systémique, composé de chlorhydrate de méfloquine. Cette spécialité indiquée dans la chimioprophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée de paludisme chimiorésistant, et dans le traitement des accès simples de paludisme contracté en zone de résistance à la chloroquine, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1985.

S'agissant de la prophylaxie, la Haute Autorité de Santé (HAS) a jugé en 2017 que le service médical rendu (SMR) était important en Guyane.

La seule spécialité commercialisée en France est le Lariam®. En revanche, des génériques le sont en Europe et dans le Monde. Quarante millions de patients ont été exposés au traitement depuis sa commercialisation.

Lariam® fait l'objet d'une surveillance tous les trois ans, au niveau européen.

Les recommandations françaises et internationales préconisent trois spécialités chimioprophylactiques possibles dans les zones de résistance à la Nivaquine : la Malarone®, (atovaquone/proguanil) ayant obtenu son AMM en 2001, le Doxypalu® (doxycycline) ayant obtenu son AMM en 2001, et le Lariam® (chlorhydrate de méfloquine). Ces trois spécialités présentent des inconvénients et avantages spécifiques :

- le Lariam® peut être utilisé chez l'enfant de plus de 15 kg et chez la femme enceinte, mais est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents neuropsychiatriques. Il présente l'avantage d'être administré à la posologie d'un comprimé par semaine ;
- la Malarone® peut être utilisée chez l'adulte et l'enfant de plus de 11 kg, et est contre-indiquée pour les patients présentant une insuffisance rénale aiguë et les femmes enceintes. Ce traitement présente un coût relativement élevé et est administré à la dose d'un comprimé par jour ;
- le Doxypalu® est contre-indiqué chez les enfants de moins de huit ans et les femmes enceintes. Il s'avère moins onéreux que le Lariam®, mais est administré quotidiennement.

<sup>1</sup>Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.



L'EVALUATEUR poursuit : Les ventes de Lariam® ont diminué d'environ 70 % en dix ans. Le produit représente désormais, moins de 5 % des ventes dans la prophylaxie du paludisme.

S'agissant de l'efficacité du produit, une revue de Santé Canada de juin 2017, une revue Cochrane 2017 et les conclusions de l'évaluation du rapport bénéfice/risque par le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) en octobre 2017 confirment la place de la méfloquine dans la chimioprophylaxie du paludisme.

Le profil de tolérance du chlorhydrate de méfloquine se caractérise par la prédominance d'effets indésirables (EI) neuropsychiatriques tels qu'anxiété, hallucinations, paranoïa, dépression, cauchemars ou insomnie. Il est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents de dépression, d'anxiété, de psychose, et d'idées suicidaires. En raison de la longue demi-vie du médicament, certains EI, tels que dépression, vertiges ou pertes d'équilibre, peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement. En cas d'apparition d'effets indésirables neuropsychiatriques, il est recommandé d'arrêter immédiatement le traitement et de consulter son médecin pour mettre en place une prophylaxie alternative.

Les informations de sécurité contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice ont été progressivement renforcées. Dès 1987, les premières publications relatives à des cas liés à des troubles neurologiques sont sorties, et les RCP ont été modifiés en conséquence. Deux enquêtes de pharmacovigilance ont été conduites en France. Celle de 1991 a conduit à la contre-indication du produit chez les patients présentant des antécédents de troubles neuropsychiatriques, tandis que celle de 2003 a porté sur le risque suicidaire.

Au niveau européen, le PRAC a réévalué le rapport bénéfice/risque et les données de sécurité en 2013, à la suite de quoi, l'ANSM a adressé, au même titre que l'ensemble des Etats membres, un courrier aux professionnels de santé afin de leur rappeler le profil de tolérance, et rédigé des documents de réduction du risque. En février 2014, la PRAC a confirmé la persistance de réactions neuropsychiatriques plusieurs mois après l'arrêt du traitement pour quelques patients. Les mesures de réduction du risque incluent une lettre et un guide destinés aux professionnels de santé, ainsi qu'une carte-patients directement intégrée dans le conditionnement.

La base nationale de pharmacovigilance (BNPV) fait état de 839 cas d'effets indésirables rapportés depuis la commercialisation du Lariam®, dont 287 rapportés dans le « system organ class » (SOC) « affections psychiatriques ». A l'échelle mondiale, environ un voyageur sur 10 000 présente des troubles neuropsychiatriques graves. Depuis le début de commercialisation du Lariam®, 40 000 effets indésirables ont été recensés parmi lesquels 10 000 sont considérés comme sérieux. Ils se répartissent principalement de la manière suivante :

- 28,5 % d'affections psychiatriques ;
- 17,2 % d'affections du système nerveux ;
- 10,7 % d'affections gastro-intestinales.

L'ANSM a, dans le cadre de la réévaluation des données par le PRAC, réexaminé les données relatives à la méfloquine sur les trois années précédentes. Il en ressort que l'augmentation du taux de notification des cas neuropsychiatriques constatée au niveau européen, ne l'est pas en France.

En décembre 2016, l'Association d'Aide Aux Victimes des Accidents des Médicaments (AAVAM) a annoncé une action de groupe concernant le Lariam®. L'ANSM a donc revu les données de sécurité du chlorhydrate de méfloquine. Par la suite, en septembre 2017, le journal *Marianne* a publié un article titré « *Lariam®, l'antipaludique de tous les dangers* ».

Cette médiatisation a conduit l'ANSM à rappeler que le profil de sécurité de cette molécule était connu, qu'il convenait d'interrompre le traitement et de consulter un médecin en cas de symptômes neuropsychiatriques, que les données de sécurité du produit étaient suivies au niveau national et européen, que des outils de réduction du risque existaient, et que le produit n'avait pas fait l'objet d'une interdiction pour raisons de sécurité (arrêts de commercialisation pour raisons commerciales, notamment dus à l'existence de génériques dans certains pays).

Elle conclut que les données de sécurité du chlorhydrate de méfloquine sont connues depuis 30 ans. Sa place dans l'arsenal thérapeutique reste reconnue dans les recommandations françaises et internationales. Il fait l'objet d'un suivi rapproché et de mesures de réduction des risques. Par ailleurs, en France, les ventes de Lariam® représentent une très faible part dans la chimioprophylaxie du paludisme. L'évaluation des données d'efficacité et de sécurité ne met pas en évidence de nouveaux signaux, et conclut à l'absence de remise en cause du rapport bénéfice/risque.

Néanmoins, pour tenir compte du contexte sociétal, l'ANSM propose, en plus des mesures européennes et nationales déjà mises en place, de :

- mieux expliciter la place de la méfloquine en prophylaxie du paludisme ;
- rappeler les risques et la place de la molécule ;
- poursuivre la surveillance du produit.

Pierre AMBROSI s'enquiert des mesures d'information destinées aux médecins généralistes, le Lariam® étant principalement prescrit par ces derniers.

L'EVALUATEUR répond que la lettre aux prescripteurs a principalement ciblé les médecins généralistes et les centres d'accompagnement aux voyageurs. Un guide de prescription a également été rédigé, et une carte-patient a été incluse dans les boîtes de Lariam délivrées aux patients.

Caroline SEMAILLE précise que les documents d'informations sont envoyés chaque année aux médecins généralistes par le laboratoire.

Sylvain BOUQUET indique ne jamais avoir reçu ces documents. Il rappelle que la malaria constitue la première cause de mortalité au monde. Par ailleurs, il remarque que les informations relatives au risque de paludisme ne sont généralement disponibles que par pays et non par zone d'endémie, ce qui ne constitue pas une échelle suffisamment fine.

Caroline SEMAILLE confirme qu'il importe de prescrire la bonne prophylaxie, en fonction de la zone d'endémie. Ces zones étant susceptibles d'évoluer, les sites Internet constituent une importante source d'information. L'ANSM s'efforcera donc de répertorier l'ensemble des informations disponibles sur Internet et d'évaluer les éventuels besoins de mise à jour. Elle signale d'ailleurs que les recommandations françaises, publiées annuellement par le Haut Conseil de Santé publique (HCSP), placent le Lariam® en troisième position, mais pas de manière suffisamment explicite. S'agissant du risque de paludisme à l'intérieur de chaque pays, elle invite les professionnels de santé à consulter les recommandations du HCSP, qui sont très précises.

Pascale DUGAST relève qu'il est recommandé au patient de consulter son médecin dès l'apparition de signes. Or, ces derniers n'apparaissent pas nécessairement avant le départ du patient. Il paraîtrait donc nécessaire de permettre au patient de disposer d'un produit de substitution.

Par ailleurs, le coût de ces produits dissuade certains patients de les acheter. Elle s'interroge donc sur une éventuelle prise en charge de ces traitements par la Sécurité sociale.

Caroline SEMAILLE admet que la Malarone®, qui constitue la grande majorité des prescriptions, ne représente pas toujours une option financièrement raisonnable. Elle précise cependant que l'ANSM n'a pas d'influence sur le prix des médicaments. Elle pourrait en revanche soulever cette problématique auprès de la Haute autorité de santé (HAS).

Pascale DUGAST demande s'il serait possible de connaître le coût du paludisme en France, ainsi que sa comparaison avec le coût théorique du remboursement des traitements préventifs.

Caroline SEMAILLE répond que ça n'est pas de la compétence de l'ANSM et qu'en raison de l'absence de remboursement par l'assurance maladie, une étude pharmaco-épidémiologique serait impossible à mener.

L'EVALUATEUR précise que l'Italie, qui était le pays rapporteur au PRAC, n'a pas décelé de nouveaux signaux de sécurité, alors même que ce pays se caractérise par un niveau élevé d'utilisation du Lariam®.

Lise DURANTEAU constate que deux des trois traitements disponibles sont contre-indiqués pour les femmes enceintes, ce qui suggère qu'en l'absence de contraception, le Lariam® resterait conseillé. Les risques liés au Lariam® restant relativement limités elle s'interroge sur le fait de privilégier de façon aussi radicale la Malarone®.

Caroline SEMAILLE rappelle que les recommandations ne font pas partie du ressort de l'ANSM. Au regard du profil de risque du Lariam®, ses alternatives thérapeutiques doivent être, dans la mesure du possible, privilégiées.

Lise DURANTEAU craint que ces recommandations sous-estiment le nombre de femmes sans contraception, qui peuvent, au moment du départ, oublier cette possibilité.

Caroline SEMAILLE assure que l'hypothèse envisagée ne vise nullement à supprimer le Lariam®. Il s'agit simplement, dans un contexte sociétal fort, d'insister à nouveau sur les mesures de réduction du risque associées à ce traitement, dont la place reste bien reconnue.

Lise DURANTEAU conseille tout de même d'insister davantage sur le risque lié à l'utilisation des deux autres molécules en cas de grossesse.

L'EVALUATEUR indique que la Malarone® n'est pas contre-indiquée en cas de grossesse, mais simplement déconseillée, en raison du manque de données disponibles.

Francis ABRAMOVICI relève que, dans leur pratique quotidienne, les médecins généralistes sollicités pour prescrire ce traitement n'ont pas toujours le temps d'assurer une consultation longue, ni même, parfois, de voir tous les membres de la famille. Il conviendrait donc d'informer la population sur le fait qu'une consultation en cas de voyage ne présente pas un caractère anodin, et qu'elle nécessite, pour le médecin, de vérifier précisément les zones concernées afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

Caroline SEMAILLE confirme que l'ANSM pourra insister, dans son point d'information, sur l'importance d'une consultation pour les voyageurs.

Sylvain BOUQUET ajoute qu'il conviendrait également que les patients se renseignent, en amont de la consultation, sur les zones précises dans lesquelles ils se rendent.

Véronique OLIVIER relève que la carte destinée aux patients dans le conditionnement reste vague quant aux troubles, mais aussi qu'elle conseille de contacter son médecin en cas de troubles. Or, ce n'est pas nécessairement possible pendant un voyage. Elle proposerait donc d'y adjoindre une liste des troubles constatés, avec une échelle, afin que le patient puisse procéder à une autoévaluation et éventuellement décider d'arrêter son traitement.

Caroline SEMAILLE conçoit l'intérêt d'un tel outil d'auto évaluation, mais explique qu'il est complexe et que ce type d'ajout devrait être validé à l'échelle européenne.

Bernard GLATT s'enquiert des délais constatés entre la prise du médicament et l'apparition des troubles.

Caroline SEMAILLE répond que ces délais sont très variables.

Claude SICHEL s'enquiert de la durée moyenne du traitement.

L'EVALUATEUR répond que les données disponibles ne permettent pas de connaître la durée de traitement. Un des avantages du Lariam® réside d'ailleurs dans le fait qu'il peut être utilisé de façon hebdomadaire, ce qui garantit *a priori* une meilleure observance.

Claude SICHEL remarque que les patients se présentent fréquemment en cabinet avec des guides de voyages conseillant l'utilisation de Lariam®. S'agissant de la Malarone®, il confirme avoir rencontré des patients préférant prendre le risque de se dispenser de traitement plutôt que d'en assumer le coût. Enfin, il rappelle que le Doxypalu® est contre-indiqué en cas d'exposition au soleil. Il rejoint par ailleurs Francis ABRAMOVICI sur la nécessaire information à réaliser auprès des patients.

Nathalie TEINTURIER témoigne elle aussi du fait que certaines familles se rendant en officine refusent d'acheter de la Malarone®, en raison de son prix.

Philippe TRACOL souhaite savoir si les troubles neuropsychiatriques peuvent survenir chez tous les patients, ou uniquement chez ceux présentant des antécédents.

L'EVALUATEUR répond qu'ils peuvent survenir chez tous les patients, selon une temporalité très variable.

Claude SICHEL demande s'il existe une corrélation entre la durée du traitement et l'apparition des troubles psychiatriques.

Caroline SEMAILLE explique que les cas sévères concernent principalement des patients ayant continué à consommer du Lariam® malgré l'apparition de troubles.

Joël ANCELLIN souhaite savoir si Lariam® a été prescrit à des patients qui auraient dû se voir fournir une autre molécule.

Caroline SEMAILLE indique qu'il n'est pas possible, en l'absence de remboursement des prescriptions, de décrire la population concernée.

Joël ANCELLIN s'enquiert de la procédure à suivre pour un patient qui constate l'apparition de troubles durant son voyage, et qui n'est pas en mesure de consulter son médecin.

Caroline SEMAILLE recommanderait en premier lieu d'utiliser des dispositifs de prévention, comme la moustiquaire ou les produits répulsifs.

Francis ABRAMOVICI remarque que ces préconisations dépendent fortement des spécificités de chaque situation. Cette finesse dans les conseils à apporter doit faire l'objet d'une prise de conscience, y compris par les voyageurs et le Ministère des Affaires étrangères.

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

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées pour la spécialité Lariam® 250mg, comprimé sécable,*

*Considérant les mesures de réduction du risque et de surveillance mises en place au niveau européen et national,*

*Considérant le rapport bénéfice/risque positif du chlorhydrate de méfloquine (Lariam® 250mg, comprimé sécable),*

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, approuve, à l'unanimité<sup>2</sup>, les mesures de réduction du risque et de surveillance suivantes de la spécialité Lariam® 250mg, comprimé sécable, proposées par l'Agence :*

- *inciter les recommandations françaises, incluant les sites de conseils aux voyageurs, à mieux expliciter la place de la méfloquine en prophylaxie ;*
- *faire un point d'information pour rappeler les risques et la place de la molécule dans la chimioprophylaxie du paludisme, relayé par les sociétés savantes ;*
- *poursuivre la surveillance du produit au niveau national et européen.*

Sylvain BOUQUET suggère de mieux informer les patients sur le risque réel, en leur communiquant par exemple les coordonnées de l'Institut Pasteur le plus proche du lieu de leur séjour. Il insiste en outre sur la nécessité de fournir aux médecins généralistes les moyens nécessaires pour identifier facilement et précisément les zones à risques, par le biais d'une cartographie précise.

Pascale DUGAST souhaiterait que la Commission demande une comparaison entre le coût du paludisme le coût de la prophylaxie, et soulève la question du coût de la prise en charge par la Sécurité sociale au regard de ce coût. Elle souligne en outre que le remboursement permettrait de mener des études à partir du Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM).

Pierre AMBROSI propose d'alerter la Haute autorité de santé sur les disparités de coûts de traitement et sur le frein à l'observance que peut générer le prix élevé de ces traitements.

Francis ABRAMOVICI souhaite que l'ANSM insiste sur les conseils spécifiques requis dans le cadre d'un voyage dans un pays impaludé, et sur la nécessité d'organiser une consultation spécifique et individuelle.

Pascale DUGAST ajoute que toute information de ce type devrait être accompagnée de recommandations sur les mesures de réduction du risque de piqûre.

Véronique OLIVIER insiste sur la nécessité de clarifier la carte-patient incluse dans la boîte de médicament. La mention « ne pas continuer le traitement », par exemple, n'est pas nécessairement perçue de façon aussi claire que la mention « arrêter le traitement ».

Caroline SEMAILLE répond que les autorités françaises ne peuvent pas modifier unilatéralement cet outil.

Claude SICHEL relève en outre que la manifestation d'un trouble psychiatrique passager reste moins grave que le fait de contracter la malaria. Il proposerait donc de ne pas conseiller, en cas d'effets indésirables, d'arrêter le traitement, mais plutôt d'envisager une substitution avec un autre produit.

Francis ABRAMOVICI estime qu'il serait possible de solliciter la presse généraliste afin qu'elle assiste l'ANSM dans sa communication auprès de la population.

Caroline SEMAILLE assure avoir insisté, à chaque sollicitation de la presse, sur les risques liés au paludisme. Elle craint cependant que ces messages ne présentent pas un grand intérêt pour les médias, même si elle juge que l'ANSM est parvenu à sensibiliser sur l'importance de la prophylaxie.

---

<sup>2</sup> Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

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

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Lariam®,  
Considérant le rapport bénéfice/risque positif du chlorhydrate de méfloquine (Lariam® 250mg, comprimé sécable),*

*Considérant les mesures de réduction du risque et de surveillance proposées par l'ANSM pour la spécialité Lariam®,*

*Bien que ne relevant pas des compétences de l'ANSM, la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, propose, à l'unanimité<sup>3</sup>, les mesures suivantes pour optimiser l'utilisation en chimioprophylaxie du paludisme notamment de la spécialité Lariam® 250mg, comprimé sécable :*

- *relais par les médias « grand public », dans la mesure du possible, du point d'information de l'ANSM relatif aux risques et à la place du chlorhydrate de méfloquine dans la chimioprophylaxie du paludisme,*
- *rappel, dans toute information liée à la prévention du paludisme, des mesures complémentaires de protection contre les piqûres de moustique telles que les moustiquaires imprégnées et les produits répulsifs,*
- *mise en place, sur les sites de conseils aux voyageurs, d'une carte interactive du Monde afin que les zones d'endémie au niveau local soient aisées à distinguer par les voyageurs et les médecins prescripteurs de spécialités indiquées dans la chimioprophylaxie du paludisme,*
- *précision de la conduite à tenir en cas d'apparition de troubles neuropsychiatriques, en particulier pendant le séjour en zone d'endémie, sur la carte de surveillance patient, disponible dans le conditionnement,*
- *mention sur les sites de conseils aux voyageurs des coordonnées des Instituts Pasteur locaux selon les pays,*
- *rappel de la nécessité d'une consultation aux voyageurs, spécifique et individuelle, chez son médecin traitant, avant un voyage en zone d'incidence de paludisme,*
- *réalisation d'une comparaison entre le coût du traitement du paludisme et le coût des spécialités en chimioprophylaxie,*
- *alerte de la Haute autorité de santé (HAS) sur les disparités de coûts entre les différentes spécialités indiquées dans la chimioprophylaxie du paludisme et sur le frein à la prise d'une chimioprophylaxie adaptée que constitue le coût de certaines d'entre elles.*

L'EVALUATEUR quitte la séance.

## **7.2. Révision/réévaluation du rapport-bénéfice risque des produits de santé (Avis et information)**

### **7.2.1. Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Flammazine®, crème (Sulfadiazine argentique) (Avis)**

Nathalie DUMARCET et un évaluateur rejoignent la séance.

*Le Docteur David BOCCARA, de l'Hôpital Saint-Louis, le Docteur Véronique PINZANI-HARTER, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier, et le Docteur Émilie SBIDIAN, de l'Hôpital Henri Mondor, rejoignent la séance en audioconférence.*

La sulfadiazine argentique (SDA) appartient à la famille des sulfamides : elle libère peu à peu l'ion argent dont le pouvoir bactéricide s'associe au pouvoir bactériostatique de la sulfonamide libérée.

Nathalie DUMARCET explique que la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Flammazine®, crème (Sulfadiazine argentique) intervient après un décès.

Dès 2012, la Commission d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) avait proposé de limiter l'indication de cette spécialité à la prévention des surinfections dans le cadre des brûlures étendues avec lésions profondes, et à un usage hospitalier. Cette décision aurait conduit à aligner la spécialité Flammazine® sur celle de Flammacerium® (SDA associée au nitrate de cérium). La succession de titulaires d'AMM n'a toutefois pas permis d'aboutir à ces modifications.

<sup>3</sup> Voix pour : Francis ABRAMOVIĆI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL.

Dans ce contexte, en janvier 2017, l'ANSM a demandé au titulaire actuel de Flammazine® de lui adresser les données mises à jour de pharmacovigilance et d'efficacité. Le dossier a été examiné par le Groupe de travail « médicaments de dermatologie et cosmétiques » en juin 2017. Le laboratoire a fourni un complément d'information en octobre 2017, en incluant l'avis de la Société française et Francophone des Plaies et Cicatrisations (SFFPC). Le dossier a été revu en novembre 2017 par le groupe de travail.

Actuellement, la Flammazine® est indiquée dans le « *Traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures ; Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter* ».

Dans sa dernière demande, le laboratoire ne revendique plus que l'indication relative à la prévention et au traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du second degré, et de certaines plaies telles que les escarres, le pied diabétique et les ulcères de jambe. Le laboratoire souhaite en outre que la durée de traitement pour les plaies chroniques n'excède pas dix semaines, et propose une prescription initiale réservée à une liste de médecins spécialistes dont certains libellés ne correspondent à aucune spécialité médicale valide.

S'agissant des données d'efficacité, indique que quatre revues publiées dans la Cochrane Library ne mettent pas en avant l'efficacité de la Flammazine® dans le traitement des brûlures.

S'agissant des données d'efficacité, indique que quatre revues publiées dans la Cochrane Library ne mettent pas en avant l'efficacité de la Flammazine® dans le traitement des brûlures.

Vingt-six publications traitent plus précisément de l'efficacité dans la prévention des infections. Seules 8 d'entre elles ont suivi une méthodologie prospective sur plus de 100 patients, et la plupart présentent des biais. Parmi les 19 études portant sur le traitement des infections, 18 sont déjà citées pour la prévention, la dernière étant rétrospective et ne portant pas sur la forme crème.

S'agissant de la pédiatrie, aucune publication n'est disponible. Un centre expert spécialisé dans la brûlure chez l'enfant, sollicité sur ce sujet, a répondu que le traitement recommandé consistait en des pulvérisations et des bains d'antiseptiques, la Flammazine® pouvant cependant être utilisée en deuxième intention.

D'après les recommandations de la Société Française de Brûlologie, la Flammazine® est recommandée pour les brûlures de second degré, pour lesquelles la cicatrisation intervient dans les deux semaines, et pour les brûlures du troisième degré jusqu'à la greffe cutanée, en adjuvant à un traitement antibiotique général.

Elle indique, pour ce qui est des données d'efficacité de la Flammazine® dans le traitement des plaies, que les deux revues systématiques Cochrane réalisées sur ce sujet ne démontrent pas d'efficacité. Au-delà, s'agissant des plaies aiguës, les études disponibles sont non comparatives ou portent sur des effectifs faibles. Depuis 2010, aucune nouvelle donnée n'a été produite pour remettre en cause les conclusions de la revue Cochrane concluant en l'absence d'efficacité dans le traitement des plaies aiguës.

De la même façon dans les plaies chroniques, la revue Cochrane de 2016 ne permet pas de démontrer l'efficacité de la Flammazine® dans le traitement des escarres. La revue Storn-Versloot de 2010 ne met pas non plus en évidence l'efficacité du produit dans le traitement des plaies chroniques. Le même constat vaut pour l'ulcère de la jambe.

Le président de la SFFPC a fait part à l'ANSM de l'intérêt que présentait, selon lui, la Flammazine® dans le traitement des plaies chroniques, mais le site Internet de la SFFPC ne la fait pas apparaître dans son arbre décisionnel de prise en charge des escarres. Par ailleurs, d'après les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) concernant les escarres (2001), l'intérêt des antibiotiques ou des antiseptiques locaux en l'absence de diagnostic d'infection n'a pas été démontré. La Caisse nationale d'Assurance maladie (CNAM), en collaboration avec la SFFPC, a publié en 2015 un Guide « *Plaies chroniques : prise en charge en ville* », dans lequel elle mentionne, pour les plaies infectées, qu'il n'y a pas d'intérêt thérapeutique démontré des antiseptiques ou des antibiotiques locaux. Enfin, la HAS, en juin 2006, a édicté des recommandations pour la « *Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement* », dans lesquelles elle conseille de ne pas réaliser de prélèvement bactériologique systématique des ulcères et de ne pas utiliser d'antibiotique local. La Société française de Dermatologie (SFD) relaye quant à elle sur son site Internet, la position de la HAS concernant la prise en charge des ulcères de jambe. Cependant, son Président a indiqué que Flammazine® pouvait avoir une place dans les plaies aiguës surinfectées, comme pour les brûlures.

Véronique PINZANI-HARTER présente ensuite les données de sécurité. Elle a étudié la bibliographie, les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) couvrant la période 1999-2016, ainsi que les cas déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) de sa création au 31 mai 2017 en lien avec la sulfadiazine argentine.

Cent cinq cas ont été comptabilisés dans la BNPV, dont 8 décès, 54 cas graves, et 43 cas non graves. Parmi ces cas, 91 étaient notifiés pour Flammazine®, 8 concernaient Flammacerium®, 3 concernaient Sicazine®, 2 mentionnaient simplement la SDA, et 1 mentionnait une association entre SDA et hyaluronate de sodium. Trente-deux cas supplémentaires ont été rapportés par le titulaire de Flammazine® dans les PSUR (dont 2 décès).

Véronique PINZANI-HARTER poursuit. La répartition des cas par *System organ class* (SOC) met en évidence la prédominance des affections de la peau et des tissus sous-cutanés, suivies des affections hématologiques. Le même profil d'effets indésirables est observé pour la sulfadiazine donnée *per os*, ce qui traduit un passage systématique. Ce constat est conforté par les études pharmacocinétiques.

Parmi les 10 cas de décès, (8 cas BNPV et 2 cas issus des PSUR), 3 concernaient le Flammacerium®, avec méthémoglobinémie élevée (cas correspondaient à des brûlures importantes, pouvant atteindre 90 % du corps).

Pour les 7 cas restants, 2 étaient associés à des méthémoglobinémies élevées, 3 à des pancytopénies (dont 2 décès présentant un rapport probable avec l'effet indésirable), 1 correspondait à un choc anaphylactique publié dans les PSUR, et 1 correspondait à une encéphalopathie toxique argentine.

La toxicologie hématologique se manifestait sous forme de :

- méthémoglobinémies ;
- thrombopénies ;
- neutropénies-agranulocytoses.

La toxicité cutanée et immunologique se manifestaient sous forme de :

- eczémas et réactions eczématiformes ;
- troubles pigmentaires ;
- vascularites ;
- pathologies bulleuses (syndromes de Lyell, Stevens Johnson, ...).

Les autres toxicités relevées dans la BNPV, concernaient 2 cas de convulsions, 1 encéphalopathie argentine, 4 cas de toxicité rénale (dont 3 dossiers pour lesquels aucun autre médicament suspect n'avait été prescrit), et 3 cas de toxicité hépatique, dont les dossiers s'avéraient toutefois non concluants.

S'agissant du mésusage par rapport à l'indication, elle signale quatre cas de dyschromies chez des patients traités pour lésions acnéiques ou faisant suite à une utilisation post-rasage. Enfin, pour ce qui est de la durée d'utilisation, même si cette variable reste peu renseignée, six dossiers faisaient état d'une utilisation supérieure à dix semaines.

Elle présente ensuite les cas ayant plus spécifiquement concerné des populations à risque (pédiatrie et gériatrie) : Dix-sept dossiers notifiés dans la BNPV concernaient des enfants âgés de 15 jours à 16 ans. Le SOC hématologique est prépondérant et représente neuf cas, contre sept pour les affections cutanées. Un cas de méthémoglobinémie a en outre été trouvé dans les PSUR.

Le profil des dossiers répertoriés en gériatrie s'avère semblable au profil des autres personnes adultes, avec une prépondérance des troubles cutanés. Les indications s'avèrent différentes concernant les personnes âgées, puisqu'elles concernent avant tout des ulcères et des plaies post-traumatiques ou post-chirurgicales.

En conclusion :

- ces données confirment le passage systématique de la molécule, avec une mortalité essentiellement due à la gravité de la pathologie sous-jacente ;
- la toxicité hématologique ne peut cependant pas être exclue dans la mortalité ;
- la toxicité hématologique est actuellement listée uniquement à titre de leucopénie, alors qu'il conviendrait d'ajouter le terme d'agranulocytose ;
- la toxicité cutanée est quant à elle établie, mais il est nécessaire d'adapter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) en y ajoutant le risque de toxidermie bulleuse ;
- ajouter au RCP le risque d'insuffisance rénale ;
- étendre la contre-indication au nourrisson de moins de 24 mois car c'est dans cette population que l'on rencontre le plus fréquemment le risque d'effet indésirable hématologique et notamment d'effet indésirable grave à type d'agranulocytose ;
- préciser les modalités d'utilisation, notamment en terme de durée.

Émilie SBIDIAN indique quant à elle qu'il n'existe pas, dans la littérature, de données suffisamment robustes pour maintenir l'indication de la Flammazine® dans le traitement des plaies chroniques ou aiguës.

Claude SICHEL demande s'il existe une relation entre la surface du corps exposée et le risque toxique.

Véronique PINZANI-HARTER confirme que l'augmentation de la surface exposée accroît le risque de passage systémique.

Émilie SBIDIAN estime délicat d'ajouter le syndrome de Lyell parmi les effets indésirables liés à l'application de SDA alors qu'aucune donnée de pharmacovigilance ne fait état d'un tel syndrome.

Véronique PINZANI-HARTER explique avoir raisonné par analogie avec la sulfadiazine *per os*. Il lui paraît incohérent, qu'un passage systématique reconnu pour la sulfadiazine *per os* et indiqué comme tel dans le RCP n'apparaisse pas dans celui de la Flammazine®.

David BOCCARA demande si les effets indésirables liés à une voie d'administration sont systématiquement intégrés aux RCP des spécialités similaires avec d'autres voies d'administration.

Véronique PINZANI-HARTER répond que non, mais estime que, dans le cas présent, un tel ajout serait justifié.

UN EVALUATEUR rappelle que la mention de ce risque dans le RCP a fait l'objet d'une procédure européenne. Il devrait donc prochainement figurer dans le RCP de toutes les spécialités contenant de la sulfadiazine.

Pierre AMBROSI a le sentiment que, rapporté au nombre de patients exposés, le nombre d'effets indésirables reste faible. Il souhaite savoir comment se situe le profil de sécurité de la sulfadiazine par rapport aux autres topiques.

Véronique PINZANI-HARTER confirme que la pharmacovigilance de la Flammazine® fait apparaître peu d'effets indésirables, les données restant peu nombreuses. Elle remarque que ce phénomène de sous-notification en pharmacovigilance concerne tous les topiques.

David BOCCARA s'inquiète d'un éventuel glissement dans l'utilisation des pommades antibiotiques ou bactéricides. Il craint en effet que la Flammazine® se trouve, à terme, remplacée par la Fucidine®, qui présente des effets indésirables plus importants. Il tient ainsi à alerter sur les risques liés au report qui se poseraient en cas de suppression de la Flammazine®.

Francis ABRAMOVICI remarque toutefois que l'utilisation de ce produit est liée à plusieurs décès. Il demande si ce produit présente un réel intérêt, ou s'il serait possible de s'en dispenser.

Émilie SBIDIAN confirme qu'il serait possible de supprimer ce produit pour le traitement des plaies chroniques. Une telle décision s'avérerait en revanche beaucoup plus problématique pour la prise en charge des brûlures.

David BOCCARA abonde en ce sens. Il remarque par ailleurs que les huit cas de décès décrits ne sont pas toujours bien renseignés et qu'au regard du nombre considérable de patients concernés par des prescriptions de Flammazine®, le rapport bénéfice/risque est indéniablement positif.

Véronique PINZANI-HARTER ajoute que, parmi les cas de décès présentés, seuls deux présentent un lien éventuel avec la Flammazine®, les autres étant liés à l'étendue de la brûlure ou à une autre pathologie sous-jacente.

Pascale DUGAST demande s'il paraîtrait pertinent, pour les brûlures, de formuler des recommandations en termes de pourcentage de surface corporelle atteinte.

David BOCCARA ne pense pas qu'une telle recommandation présenterait un intérêt, les brûlures très étendues étant prises en charge dans des centres spécialisés.

Émilie SBIDIAN rejoint cette position.

Pascale DUGAST s'enquiert du risque de mésusage de la Flammazine®, notamment par les parents qui l'utiliseraient chez eux, en premier soin.

Émilie SBIDIAN juge peu probable que des parents prennent l'initiative de traiter eux-mêmes leur enfant si ce dernier souffre d'une brûlure importante.

Sylvain BOUQUET remarque cependant qu'ils pourraient mésuser le produit, par exemple en cas d'érythème fessier.

Émilie SBIDIAN répond que les parents qui seraient susceptibles d'utiliser ce produit ne seront probablement pas éclairés par la mention d'un pourcentage maximal d'application dans le RCP.

L'EVALUATEUR précise que la Flammazine® est inscrite sur liste I depuis 2015. Elle n'est donc accessible en pharmacie que sur prescription médicale.



Bernard GLATT souligne la difficulté à se positionner sur un produit ne présentant pas de bénéfice évident, mais dont les experts auditionnés expliquent qu'ils ne pourraient pas s'en passer dans leur pratique quotidienne pour le traitement des brûlures.

Agnès FOURNIER souhaite savoir pourquoi l'essai clinique sur l'efficacité de la Flammazine® dans le traitement des brûlures n'a pas été réalisé.

Nathalie DUMARCET répond que les changements de titulaires de l'AMM n'ont jamais permis de lancer l'essai. L'ANSM souhaite donc actualiser l'AMM sans attendre.

Sylvain BOUQUET s'étonne surtout de constater qu'aucune des études présentées n'ait démontré l'intérêt de ce produit en s'appuyant sur une méthodologie probante.

David BOCCARA souligne que ce déficit se pose pour la très grande majorité des topiques. Ce produit est en outre administré à des patients déjà fragiles pour lesquels les événements extérieurs sont nombreux, ce qui ne facilite pas les conclusions. Il indique toutefois que tous les centres spécialisés de brûlés partagent l'opinion qu'il a exposée, à l'échelle nationale et internationale. Il souhaite lancer une étude multicentrique en France.

Nathalie DUMARCET signale par ailleurs qu'il s'avérerait difficile de monter des essais incluant des groupes placebo pour ce genre de pathologies.

Émilie SBIDIAN ajoute qu'outre le risque de remplacement de la Flammazine® par d'autres topiques plus dangereux, la suppression de ce produit dans le traitement des brûlures entraînerait un remplacement par des pansements coûteux.

*Les Docteurs BOCCARA, PINZANI-HARTER et SBIDIAN quittent la séance.*

Nathalie DUMARCET indique que le groupe de travail « médicaments de dermatologie et produits cosmétiques » concluait à un rapport bénéfice/risque positif de la Flammazine®, sous réserve d'apporter au RCP les modifications suivantes :

- restriction de l'indication à « prévention et traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du second degré »
- une durée maximale de traitement de 15 jours ;
- une contre-indication pour les enfants de moins de deux ans au regard des effets indésirables survenus plus particulièrement dans cette population ;
- ajout des effets indésirables suivants : réactions bulleuses à type de Stevens Johnson, cytopénies et insuffisances rénales.

Compte-tenu de l'inscription de la SDA sur la liste I en 2015, l'ANSM propose de ne pas restreindre les conditions de prescription et de délivrance notamment à la prescription hospitalière afin que les médecins de ville aient accès au produit, les brûlures du second degré n'étant pas nécessairement traitées à l'hôpital.

Pierre AMBROSI indique avoir consulté l'ancienne présidente de la Société française de dermatologie, qui lui a fait savoir que la suppression de la Flammazine® pour les plaies chroniques constituerait une mauvaise décision. Ce médicament est en effet couramment utilisé, même s'il n'a jamais fait l'objet d'un essai permettant d'établir un niveau de preuve satisfaisant selon les normes actuelles.

Philippe TRACOL estime qu'il convient de ne pas confondre brûlures et plaies. Il rejoint l'avis du docteur BOCCARA, selon lequel l'application de Fucidine® s'avérerait extrêmement néfaste. Il craint donc que la suppression de la Flammazine® dans les brûlures favorise l'utilisation de Fucidine® qui est plus dangereuse.

Claude SICHEL retient que l'utilisation de la Flammazine®, consacrée par l'usage, apporte satisfaction aux spécialistes des brûlures. Il lui semble donc important de conserver ce produit, même s'il serait favorable à l'ajout d'une notion relative à la surface à traiter, afin de limiter le risque de passage systématique.

Pascale DUGAST se joint à cette dernière remarque.

Véronique OLIVIER et Bernard GLATT sont favorables aux recommandations du groupe de travail de l'ANSM.

Lise DURANTEAU rejoint cette position, mais s'interroge sur le fait de libeller une indication de « prévention et traitement » de façon aussi claire, en l'absence de données d'efficacité. Elle demande si le terme de « prise en charge » pourrait être utilisé.

Nathalie DUMARCET explique que ce vocable signifierait lui aussi que le médicament est utilisé pour le traitement des infections. Il lui semble d'ailleurs que la Flammazine® agit davantage en prévention des infections que dans leur traitement. La formulation appropriée de l'indication reste effectivement délicate. Certaines brûlures du second degré sont traitées exclusivement avec la Flammazine®, qui, par rapport à d'autres topiques, présente l'avantage de pouvoir être appliquée et retirée sans douleur. Elle n'adhère pas.

Sylvain BOUQUET se dit lui aussi gêné par l'emploi des termes « prévention et traitement ». Il demande par ailleurs pourquoi le médicament serait contre-indiqué aux enfants de moins de deux ans et pas un autre âge. Enfin, il souhaite savoir s'il serait possible d'ajouter, dans le RCP, que la Flammazine® ne fait l'objet d'aucun niveau de preuve.

Nathalie DUMARCET explique que le centre de référence traitant les brûlures chez l'enfant n'utilise pas systématiquement la Flammazine®, mais n'exclut pas son usage. Il ne souhaitait donc pas que le produit soit contre-indiqué pour les enfants. En revanche, la limite fixée à deux ans lui semblait pertinente, pour des raisons de sécurité.

Francis ABRAMOVICI rappelle que, par le passé, certains produits portaient la mention « utilisé dans » lorsque le niveau de preuve s'avérait insuffisant. Il demande si cette formulation pourrait être reprise.

Nathalie DUMARCET n'y serait pas opposée, mais n'est pas certaine que ce vocable serait correctement compris et interprété.

Pierre AMBROSI requiert l'avis des membres de la Commission à propos de la mention d'un seuil de surface de brûlure.

Nathalie DUMARCET craint qu'une telle précision génère des difficultés pour les centres de référence.

Claude SICHEL précise qu'il faisait uniquement référence aux traitements en médecine de ville.

Pierre AMBROSI souhaite ensuite savoir si certains membres de la Commission s'opposent à l'emploi du terme « utilisé dans ». Il estime qu'il présenterait l'avantage de bien refléter l'état actuel des connaissances.

Claude SICHEL juge au contraire que ce vocable est ancien.

Pascale DUGAST abonde en ce sens car c'est une terminologie imprécise.

Philippe TRACOL se dit quant à lui gêné par l'usage du terme « traitement », une infection ne se traitant pas avec une pommade. Il lui semblerait donc préférable de conserver uniquement la mention de « prévention ».

Pierre AMBROSI suggère, à titre d'alternative, de préciser dans la rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » (5.1 du RCP) que la molécule se caractérise par un niveau de preuve très modeste.

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

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Flammazine®, crème (sulfadiazine argentine 1%) et notamment la faiblesse méthodologique des études cliniques disponibles ne permettant pas de démontrer son efficacité, l'absence de recommandation d'utilisation d'antibiotique local en cas de plaie, et les effets indésirables liés à la sulfamide argentine,*

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable, par 9 voix pour et 3 abstentions<sup>4</sup>, à ce que la rubrique 4.1. (Indications thérapeutiques) du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité Flammazine®, crème soit modifiée de la manière suivante :*

*Suppression des indications « Traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures ; traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter » et remplacement par l'indication « Prévention et traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2nd degré ».*

---

<sup>4</sup> Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, et Nathalie TEINTURIER.

Abstentions : Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, et Philippe TRACOL

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

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Flammazine®, crème (sulfadiazine argentique 1%),*

*Considérant l'utilisation de la spécialité Flammazine®, crème, consacrée par l'usage,*

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, par 8 voix pour et 4 abstentions<sup>5</sup>, que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Flammazine®, crème (sulfadiazine argentique 1%) est favorable dans l'indication « Prévention et traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré ».*

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

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Flammazine®, crème (sulfadiazine argentique 1%) et notamment les effets indésirables graves hématologiques chez le nourrisson de moins de 24 mois et la faiblesse méthodologique des études cliniques disponibles,*

*Considérant la durée de traitement des brûlures non compliquées du 2<sup>nd</sup> degré qui ne doit pas dépasser 15 jours,*

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable, à l'unanimité<sup>6</sup> à la modification du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité Flammazine®, crème, de la manière suivante :*

- *Ajout en rubrique 4.2 (« Posologie et mode d'administration ») : « Les brûlures n'ayant pas cicatrisé après 15 jours d'évolution doivent faire l'objet d'un avis spécialisé auprès d'un service de brûlés. » ;*
- *Ajout en rubrique 4.3 (« Contre-indications ») d'une contre-indication pour les enfants de moins de 2 ans ;*
- *Ajout en rubrique 4.8 (« effets indésirables ») des termes suivants : réactions bulleuses à type de Stevens Johnson et syndromes de Lyell, cytopénies (leucopénie, neutropénie et plus rarement agranulocytose) et insuffisance rénale,*
- *Ajout en rubrique 5.1 (« Propriétés pharmacodynamiques ») : « le niveau de preuve d'efficacité de la spécialité Flammazine®, crème est faible, mais son utilisation est consacrée par l'usage et s'appuie sur des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge des brûlures ».*

*Nathalie DUMARCET, l'évaluateur et Caroline SEMAILLE quittent la séance.*

*Bernard GLATT quitte la séance.*

### **7.2.2. Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité chloraminophène 2 mg®, gélule (chlorambucil) (Avis)**

*Peggy CHOCARNE et des évaluateurs rejoignent la séance.*

UN EVALUATEUR explique que la spécialité Chloraminophène®, composée de chlorambucil, a fait l'objet dans un premier temps d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme systématique de l'ANSM de réévaluation des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM).

Le chlorambucil dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis 1997, mais est autorisé (visa) depuis 1956. Il est commercialisé dans d'autres pays européens, ainsi qu'aux États-Unis.

Le Chloraminophène® est indiqué dans le traitement :

- ✓ de la leucémie lymphoïde chronique,
- ✓ des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens,
- ✓ de la glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire,
- ✓ de la glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique.

Elle précise que l'ANSM s'est appuyée sur les données d'efficacité et de sécurité fournies par le laboratoire, sur la littérature disponible au 30 juin 2015, et sur les recommandations des sociétés savantes.

Données d'efficacité :

<sup>5</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL

Abstentions : Francis ABRAMOVIĆI, Sylvain BOUQUET, Agnès FOURNIER, et Bernard GLATT

<sup>6</sup> Voix pour : Francis ABRAMOVIĆI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL

S'agissant de la leucémie lymphoïde chronique, le Chloraminophène® est considéré comme un traitement de première ligne. Une étude montre que son efficacité reste inférieure aux alternatives, mais qu'il présente une meilleure tolérance hématologique, notamment chez les patients de plus de 65 ans. Les recommandations de sociétés savantes préconisent donc son utilisation dans cette indication.

Pour les lymphomes non hodgkiniens, les données du laboratoire montrent que le Chloraminophène® est utilisé comme traitement de consolidation. Il apporte un bénéfice, avec une médiane de survie sans rechute significativement allongée. D'après les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) et du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), le Chloraminophène® conserve sa place dans cette indication.

UN EVALUATEUR ajoute que les données de sécurité, qui couvrent l'ensemble des indications, s'appuient sur les données de l'AMM, les notifications de pharmacovigilance remontées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 22 juillet 2014, la littérature à date, les données des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) et les essais cliniques.

Il en ressort que les effets majeurs du chlorambucil sont myélosuppresseurs très fréquents, notamment à titre de neutropénies et de lymphocytopénies au long cours, ainsi que gastro-intestinaux fréquents.

La BNPV met également en évidence des cas de neuropathies, d'hémorragies gastro-intestinales et de confusion, ainsi qu'un potentiel carcinogène, notamment à type d'hémopathies malignes secondaires.

Cette révision du rapport bénéfice/risque ne met pas en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance, mais amène à mettre à jour les données de sécurité disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

UN EVALUATEUR précise que le groupe de travail révision/réévaluation de l'ANSM a considéré le 21 novembre 2014 que le rapport bénéfice/risque du chlorambucil était favorable dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques et des lymphomes non hodgkiniens, mais défavorable dans le traitement des lymphomes hodgkiniens et les glomérulonéphrites.

À la suite de cette révision, le laboratoire a déposé une variation de type II<sup>7</sup>, pour modifier les indications du Chloraminophène®. Ces dernières couvriraient toujours la leucémie lymphoïde chronique ainsi que les lymphomes, mais les deux indications rénales « traitement des glomérulonéphrites » seraient regroupées en une indication unique « Néphropathie membraneuse idiopathique avec syndrome néphrotique (protéinurie > 3,5 g par jour ou rapport protéine / créatinine > 2 ».

Le laboratoire a également revendiqué l'ajout d'une nouvelle indication : la « macroglobulinémie de Waldenström ». Pour cette indication, les données fournies par le laboratoire restent insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque.

Suite aux résultats de la révision du rapport bénéfice/risque du chloraminophène, une réévaluation a été lancée dans les indications « lymphomes hodgkiniens et glomérulonéphrites »

Les nouvelles données d'efficacité relatives au lymphome hodgkinien se fondent sur une étude bibliographique ancienne, sans comparateur, et portant sur un faible effectif. Les recommandations du *British Committee* suggèrent que le Chloraminophène® conserve une place chez les patients âgés ou réfractaires, mais le produit n'est pas recommandé par les sociétés savantes françaises. Des alternatives thérapeutiques sont en outre disponibles.

Pour ce qui est des néphropathies membraneuses, les données fournies par le laboratoire suggèrent une efficacité qui semble faible ou similaire par rapport aux comparateurs. Le laboratoire considère le Chloraminophène® comme un traitement de première intention chez les patients à risque important d'évolution vers une insuffisance rénale. En revanche, les Protocoles nationaux de Diagnostic de Santé, la revue systématique de Chen et le *Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis* privilégient le cyclophosphamide, qui est mieux toléré.

UN EVALUATEUR ajoute que l'analyse des données de sécurité s'est appuyée sur les données soumises par le laboratoire dans le cadre de la variation de type II. La mise à jour du RCP proposée porte sur les sections 4.3. à 4.9., avec un profil de sécurité inchangé, sans nouveau signal de pharmacovigilance. La discussion des effets indésirables portait sur les convulsions, les réactions allergiques, les thrombopénies, les maladies pulmonaires, le risque de cancer secondaire, et les événements en cas de surdosage.

Les points restant à confirmer portent sur :

---

<sup>7</sup> Modification majeure d'AMM susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, telle que l'ajout, l'extension ou la restriction d'indication, la modification des conditions de prescription et de délivrance...

- la formulation à adopter concernant les infections notamment les pneumonies, qui ressortent assez fréquemment, mais sont peu libellées dans le RCP, afin de prévenir leur survenue au vu de la toxicité hématologique pouvant les précipiter ;
- la justification des données seuils concernant la toxicité sur la fertilité ;
- les risques d'hémorragies intestinales et de confusion, qui sont trop peu discutés par rapport aux conclusions du groupe de travail révision/réévaluation.

Agnès FOURNIER constate une augmentation des effets indésirables d'ordre psychiatrique. Elle souhaite obtenir des précisions sur ce point et s'assurer que ces affections sont bien mentionnées dans le RCP.

L'EVALUATEUR indique que les données ont principalement mis en évidence une augmentation des cas de confusion. Des discussions doivent encore avoir lieu pour mettre à jour le RCP sur ce risque, ce dernier n'étant pas libellé dans la version actuelle du RCP ni dans la variation de type II qui se trouve en cours de finalisation. Cette variation sera en effet complétée en fonction des conclusions de la Commission sur les modifications de l'indication.

Lise DURANTEAU signale, s'agissant de l'impact sur la fertilité, que le risque lié à l'utilisation du Chloraminophène® n'est pas celui d'une inhibition de la fonction ovarienne, mais d'une insuffisance ovarienne, sans récupération possible.

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

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Chloraminophène® 2 mg, gélule (chlorambucil), La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité<sup>8</sup> que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Chloraminophène® 2 mg, gélule (chlorambucil) est favorable dans les indications « leucémie lymphoïde chronique » et « lymphomes non hodgkiniens ».*

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

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Chloraminophène® 2 mg, gélule (chlorambucil), La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, par 9 voix pour et 2 abstentions<sup>9</sup> que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Chloraminophène® 2 mg, gélule (chlorambucil) est défavorable dans les indications « glomérulonéphrites » et « lymphomes hodgkiniens ».*

### **7.2.3. Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Hydréa 500 mg®, gélule (hydroxycarbamide) (Information)**

UN EVALUATEUR rappelle que la spécialité Hydréa®, composée d'hydroxycarbamide, dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 1974. Son action s'exerce essentiellement sur la moelle osseuse.

La révision de son rapport bénéfice/risque s'inscrit dans le cadre du programme systématique de l'ANSM de réévaluation des anciennes AMM.

Cette spécialité est indiquée dans le traitement des patients atteints de :

- ✓ leucémies myéloïdes chroniques (LMC) ;
- ✓ polyglobulie primitive (polycythémia vera) ;
- ✓ thrombocytémie essentielle avec un fort risque de complications thromboemboliques.

L'indication dans le traitement de la splénomégalie myéloïde et des myélofibroses a été supprimée et celle de thrombocytémie essentielle a été restreinte récemment (variations<sup>10</sup> approuvées en septembre 2017).

Les données d'efficacité présentées reposent sur :

<sup>8</sup> Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL

<sup>9</sup> Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL  
Absentions : Sylvain BOUQUET, Agnès FOURNIER

<sup>10</sup> Modification majeure d'AMM susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, telle que l'ajout, l'extension ou la restriction d'indication, la modification des conditions de prescription et de délivrance...

- ✓ les recommandations des sociétés savantes qui ne remettent pas en cause l'utilisation d'Hydréa® en pratique clinique ;
- ✓ la littérature qui confirme la place d'Hydréa® dans ces indications ;
- ✓ l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS), qui a jugé en juillet 2016 que le service médical rendu (SMR) de cette spécialité restait important dans les indications de l'AMM.

Les éléments retenus dans le cadre de la révision du rapport bénéfice/risque :

- existence d'alternatives thérapeutiques dans les trois indications ;
- traitement de première intention dans la polyglobulie primitive et la thrombocythémie essentielle avec un fort risque de complications thromboemboliques ;
- utilisation en phase de prétraitement avant l'ITK ou en traitement de recours en cas de contre-indication aux ITK ou à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la leucémie myéloïde chronique.

UN EVALUATEUR ajoute que l'analyse des données de sécurité s'est fondée sur :

- ✓ les données fournies par le titulaire de l'AMM jusqu'à janvier 2015 ;
- ✓ les données du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) jusqu'en mars 2017 ;
- ✓ les données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ;
- ✓ la littérature jusqu'en 2017.

Les toxicités majeures de l'hydroxycarbamide sont :

- une myélotoxicité très fréquente à titre d'anémie, de leuco/neutropénie, de thrombopénie, de pancytopenie, ou de macrocytose : le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été mis à jour en conséquence en 2017 ;
- une toxicité cutanée très fréquente, à titre de vascularites cutanées, de rash et d'exfoliations cutanées : le RCP a été actualisé en 2017 ;
- un risque de gangrène ;
- un risque d'ulcères gastro-intestinaux, qui feront l'objet d'une revue détaillée dans le prochain PSUR ;
- un trouble de la spermatogénèse avec un risque tératogène justifiant une contre-indication pendant la grossesse ;
- un risque d'hépatite et de cholestase fréquent, décrit dans le RCP ;
- un risque de neuropathies périphériques fréquentes ;
- un risque de toxicité rénale, nécessitant des contrôles de la fonction rénale et surveillance de la diurèse ;
- une toxicité pulmonaire, à titre de fibrose pulmonaire, d'infiltration pulmonaire et de dyspnée : les pneumopathies interstitielles feront d'ailleurs l'objet d'une revue dans le cadre du prochain PSUR ;
- un risque musculaire restant peu décrit dans le RCP ;
- de nombreux cas d'œdèmes peu libellés dans le RCP : une demande d'information supplémentaire sera formulée dans le prochain PSUR.

La revue cumulée des données de sécurité n'a pas mis en évidence de nouveau signal. Toutefois, un suivi de la sécurité d'emploi est assuré dans le cadre de la pharmacovigilance de routine, avec une attention accrue concernant le risque d'ulcères gastro-intestinaux, de pneumopathies interstitielles et de cancers secondaires. Ces derniers seront discutés dans le prochain PSUR.

UN EVALUATEUR conclut qu'à la suite de cette révision, l'ANSM estime que le rapport bénéfice/risque reste favorable dans les indications actuelles de l'AMM.

Francis ABRAMOVICI souhaite obtenir des précisions sur les douleurs musculaires et les cas d'œdème.

UN EVALUATEUR répond que la BNPV fait état de 19 cas dans le SOC « affections musculosquelettiques », concernant notamment des cas de douleurs musculaires, myalgies et douleurs articulaires.

Le PSUR mentionne quant à lui 91 cas de douleurs musculaires, myalgies, douleurs articulaires, douleurs du dos, et douleurs osseuses. Un suivi sera assuré dans le prochain PSUR.

S'agissant des œdèmes, les données disponibles (BNPV) font état de cas d'œdèmes des membres, des pieds et des mains, décrits notamment dans des contextes de surdosage, mais pas uniquement.

Dans le cadre du prochain PSUR, un suivi sera assuré concernant les cas d'œdèmes.

## 8. Questions diverses

*Aucune question diverse n'est soulevée.*

*Le Président clôt la séance à 16 heures 50.*