

Séance n°7
Commission de suivi du rapport
entre les bénéfices et les risques
des produits de santé

Compte rendu de la réunion du 31 mai 2018
Approuvé par voie électronique le 22 novembre 2018

Membres de la Commission présents :

Francis ABRAMOVICI
Pierre AMBROSI
Sylvain BOUQUET
Pascale DUGAST
Agnès FOURNIER
Annie-Pierre JONVILLE-BERA
Véronique OLIVIER
Antoine PARIENTE
Estelle POINTAUX
Catherine SGRO
Claude SICHEL
Philippe TRACOL

Membres de la Commission absents ou excusés :

Joël ANCELLIN
Catherine DUMARTIN
Lise DURANTEAU
Marie-Christine PERAULT POCHAT
Nathalie TEINTURIER

(Bernard GLATT démissionnaire)

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Patrick MAISON, directeur de la surveillance

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

Marie-Lise MIGUERES, chef de pôle
Emilie NENOFF, coordonnateur des instances
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Benjamin BURRUS, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie (CARDIO), évaluateur clinique
Anne-Marie CALLENS, Direction CARDIO, évaluateur clinique
Ghania CHAMOUNI, Direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne (DSSE), représentante française au Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA)
Arnaud DE VERDELHAN, Direction de la surveillance (SURV), référent information publicité
Céline DRUET, directrice adjointe CARDIO
Nicolas GLASSER, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURO), équipe produits antalgie,

anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac (DOLOR),
évaluateur scientifique et réglementaire

Sylvain GUEHO, Direction NEURO, Chef d'équipe produits DOLOR

Adrien INOUBLI, DSSE, représentant France au Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et
les procédures décentralisées (CMDh)

Caroline LABORDE, Direction SURV, suppléante de la représentante française au Comité pour l'évaluation
des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

Sylvain PERRIOT, Direction NEURO, équipe produits neurologie, psychiatrie, anesthésie et médicaments de
l'addiction à l'alcool (SYNAPS), évaluateur

Martine REIDIBOYM, Direction CARDIO, équipe produit endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie,
ORL, allergologie, évaluateur clinique efficacité/sécurité

Participants de l'ANSM :

Inès MESSAI, Direction CARDIO, interne

Participants externes :

Carole MONCEAU, société Codexa, rédactrice

Clara SAUTREUIL, société 3.0 Production

Alba GARCIA, société 3.0 Production

Autres participants invités externes (en audioconférence) :

Docteur Mélanie MOLTENIS, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon, pour le
dossier relatif aux spécialités à base de d'alpha-amylase

Docteur Martine ALT-TEBACHER, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg,
pour le dossier relatif à la spécialité Vectarion®

Docteur Christophe DECOENE, réanimateur au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille pour
le dossier relatif à la spécialité Vectarion®

Docteur Bénédicte LEBRUN-VIGNES, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Paris Pitié
– Salpêtrière, pour le dossier relatif à la spécialité Baume Arôma®, crème

Ordre du jour réalisé

1	POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)	4
2	RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE COMITE POUR L'EVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE (PRAC) DE L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA) LORS DES REUNIONS DE JANVIER A MAI 2018 (INFORMATION)	4
2.1	Arbitrage : Revue de l'utilisation d'ESMYA (ulipristal 5 mg)	4
2.2	Evaluation des risques tératogène et neuro-psychiatrique avec les spécialités de la classe des rétinoïdes (toutes indications)	5
2.3	Arbitrage : Hydroxyethyl Starch (HES)	6
2.4	Signal : risque d'anomalie à la naissance chez des enfants nés de mères traitées par Dolutegravir lors de la conception	6
2.5	arbitrage sur l'utilisation du valproate et dérivés au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (article 31)	6
3	GROUPE DE TRAVAIL CONSACRE AUX ARBITRAGES POUR RAISON D'EFFICACITE DU GROUPE DE COORDINATION DES PROCEDURES DE RECONNAISSANCE MUTUELLE ET DECENTRALISEES (CMDH)/COMITE DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN (CHMP) DE L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA) : PRESENTATION (INFORMATION)	7
4	COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 19 DECEMBRE : APPROUVE PAR VOIE ELECTRONIQUE LE 17 AVRIL 2018 (INFORMATION)	7
5	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	8
6	DOSSIERS THEMATIQUES	8
6.1	Révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de santé	8
6.1.1	Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alpha-amylase (Maxilase, Mégamylase, Alfa-amylase Biogaran conseil et Drill maux de gorge alfa-amylase) (Avis)	8
6.1.2	Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Vectarion®, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine) (Avis)	11
6.1.3	Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Baume Arôma, crème (salicylate de méthyle huiles essentielles girofle et piment de la Jamaïque) (Avis)	15
6.2	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 pharmaco-épidémiologie)	17
6.2.1	Spécialité à base de paracétamol : modification de l'étiquetage (Information)	17
7	QUESTIONS DIVERSES	19
7.1	Règles déontologiques relatives à la participation des associations d'usagers du système de santé aux travaux de l'ANSM (Information)	19
7.2	Evolution du rôle et de la composition de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits (Information)	19

Monsieur Pierre AMBROSI, président, ouvre la séance à 13 heures 15.

Le quorum est atteint avec 11 membres présents, puis 12 membres (Francis ABRAMOVICI rejoint la séance au cours du point 3).

1 Point d'actualité (information)

Céline DRUET rejoint la séance.

Pierre AMBROSI fait part d'une requête portant sur la difficulté à utiliser les hormones de croissance chez l'enfant ou l'adolescent.

Céline DRUET rappelle que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été alertée en 2016 par la Caisse nationale d'Assurance Maladie (Cnam) sur des prescriptions hors autorisation de mise sur le marché (AMM) concernant l'association d'hormones de croissance avec des inhibiteurs de l'aromatase ou des analogues de la GnRH, chez l'enfant ou l'adolescent, dans le but de retarder la puberté. Ces pratiques qui ne suivaient aucune recommandations présentaient un potentiel risque sanitaire non évalué.

A la suite de quoi, l'ANSM a publié un point d'information en septembre 2016 rappelant aux professionnels de santé l'importance de respecter les conditions d'utilisations décrites dans les AMM de ces spécialités.

La Société française d'endocrinologie et de diabétologie pédiatrique (SFEDP) a instauré un suivi prospectif des patients concernés afin d'obtenir un maximum de données de santé et de sécurité. Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pourra être envisagée dans les 2 cas suivants :

- les enfants avec des antécédents de cancer et ayant subi une irradiation cérébrale ou cérébrospinale ;
- les enfants avec un retard de croissance intra-utérin et pour lesquels la puberté débute à une taille trop petite.

La SFEDP a par ailleurs organisé des réunions de concertation afin de valider certaines co-prescriptions dans des maladies rares.

La SFEDP dans ses recommandations indique qu'il ne faut pas utiliser les inhibiteurs de l'aromatase pour retarder la puberté, en dehors des essais cliniques.

Concernant les analogues de la GnRH, la SFEDP est moins explicite.

Céline DRUET quitte la séance.

2 Retour d'information des dossiers examinés par le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors des réunions de janvier à mai 2018 (information)

2.1 Arbitrage : Revue de l'utilisation d'ESMYA (ulipristal 5 mg)

Caroline LABORDE rappelle que la spécialité ESMYA est prescrite aux femmes en âge de procréer, dans le traitement préopératoire des fibromes utérins modérés à sévères.

Quatre cas d'atteintes hépatiques sévères, dont 3 ayant abouti à une transplantation hépatique (2 en France), ont été déclarés. Suite à une première évaluation par le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) menée en septembre 2017, la Commission européenne a initié en décembre un arbitrage afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de cette spécialité.

En février 2018, le PRAC a décidé de mesures intermédiaires :

- préconisation d'arrêt des prescriptions d'ESMYA (initiations ou nouvelles cures) ;
- réalisation d'un bilan hépatique tous les mois chez les femmes en cours de traitement ;
- réalisation d'un bilan complémentaire 4 semaines après l'arrêt du traitement ;
- réalisation immédiate d'un bilan hépatique dès l'apparition de certains symptômes (nausées, asthénie...) ;
- interruption du traitement si les transaminases sont supérieures à 2 fois la normale.

En mai 2018, dans le cadre de la finalisation de l'arbitrage, le PRAC a émis plusieurs recommandations :

- limitation de la prescription du traitement par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins ;
- limitation de l'indication préopératoire à une cure de 3 mois ;
- non administration d'ESMYA en cas d'atteinte hépatique ;
- réalisation d'un bilan hépatique avant la mise sous traitement, tous les mois pendant les 2 premières cures et 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement. La spécialité ESMYA ne doit pas être prescrite en cas de transaminases supérieures à 2 fois la normale. Le traitement doit être arrêté en cas de transaminases supérieures à 3 fois la normale ;
- interruption du traitement en cas d'apparition de signes cliniques d'atteinte hépatique ;
- insertion dans le conditionnement intérieur d'une carte rappelant ces mesures ;
- actualisation de la check-list destinée aux professionnels de santé.

En l'absence de preuves démontrant qu'ESMYA permet d'éviter des interventions chirurgicales et considérant que le rapport bénéfice/risque est défavorable et qu'il existe des alternatives thérapeutiques, la France a signé un avis divergent. Les recommandations du PRAC ont été confirmées par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Par ailleurs des études vont être réalisées pour déterminer l'effet sur le foie et vérifier l'efficacité des mesures de réduction de risques qui vont être mises en place.

Pierre AMBROSI s'étonne que cette spécialité soit toujours disponible à la vente compte tenu de la gravité des effets indésirables et de l'existence d'alternatives thérapeutiques. Il comprend la position exprimée par l'État français.

Caroline LABORDE confirme que cette spécialité est délivrée en pharmacie, mais prescrite par des spécialistes.

Catherine SGRO s'interroge sur le nombre de femmes en Europe déjà traitées par ESMYA.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA signale qu'une spécialité dont la structure était proche de celle d'ESMYA a été arrêtée en cours de développement pour cause d'hépatotoxicité.

2.2 Evaluation des risques tératogène et neuro-psychiatrique avec les spécialités de la classe des rétinoïdes (toutes indications)

Caroline LABORDE souligne que les rétinoïdes existent à la fois sous forme orale et topique. Leurs indications concernent la dermatologie et la cancérologie.

L'effet tératogène des rétinoïdes par voie orale est connu. De ce fait, des plans de prévention des grossesses (PPG) ont été mis en place au sein de l'Union européenne. Lors d'une évaluation de sécurité réalisée en janvier 2016, le PRAC a relevé notamment des incohérences sur les informations communiquées en matière de contraception, mais également identifié des problèmes d'efficacité des mesures de réduction des risques, ainsi que des différences entre produits et entre les États membres. Une procédure d'arbitrage a donc été initiée au niveau européen.

En février 2018, le PRAC a confirmé l'effet tératogène des rétinoïdes par voie orale, ainsi que les contre-indications chez la femme enceinte ou en âge de procréer, sauf si elle remplit les conditions d'un PPG. L'Union européenne a parallèlement adopté les mesures suivantes :

- encourager l'utilisation d'un moyen de contraception efficace et indépendant de l'utilisatrice (dispositif intra-utérin ou implant) ;
- proposer éventuellement le recours à une contraception complémentaire (1 mois avant le traitement et 1 mois après). Cette méthode devra être poursuivie pendant 3 ans après le traitement, en cas de prise d'acitrétine ;
- préconiser idéalement un test de grossesse mensuel ;
- limiter idéalement la prescription du rétinoïde à 30 jours ;
- rappeler aux patientes de ne pas partager leur traitement et de ne pas donner leur sang durant le traitement et pendant 1 mois après son arrêt ;
- prévoir une mise en garde sur les conditionnements extérieurs des spécialités ;
- organiser une communication ciblée à destination des médecins, des pharmaciens et des patientes ;
- réaliser une enquête afin d'évaluer ces mesures de réduction des risques.

Le lien éventuel entre les rétinoïdes par voie orale et certains troubles neuropsychiatriques (tendance agressive, symptômes psychotiques, etc.) n'est pas établi. Le PRAC a néanmoins recommandé de modifier les résumés des caractéristiques du produit (RCP) afin d'intégrer ces effets indésirables potentiels.

Le risque tératogène des rétinoïdes par voie topique ne peut pas être exclu. Le PRAC a donc décidé de les contre-indiquer pendant la grossesse ou chez les patientes qui envisagent une grossesse.

Pierre AMBROSI revient sur la mesure contraceptive prévue par l'Union européenne lors de la prise d'acitrétine. Il demande si la France respectera ce principe. En effet, il juge difficile de faire respecter une contraception de 3 ans après le traitement.

Catherine SGRO fait remarquer que cette contrainte ne concerne qu'une seule forme de rétinoïde. Elle note ensuite que l'adverbe « idéalement » a plusieurs fois été employé. Elle aimerait donc savoir ce que la France va indiquer dans ses RCP.

Caroline LABORDE indique que les RCP seront harmonisés dans tous les États membres de l'Union européenne. Ces supports comporteront donc le terme « idéalement ». Chaque professionnel de santé prendra ensuite ses décisions.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA déclare avoir exercé la fonction de rapporteur pour l'acitrétine. Elle souligne que le risque tératogène lié à la prise de ce rétinoïde se révèle majeur la première année. Il disparaît la deuxième et la troisième année, lorsque les patientes concernées ne consomment pas d'alcool et

ne perdent pas de poids. Elle regrette donc que l'Union européenne ne prenne pas en considération l'évaluation scientifique effectuée.

Caroline LABORDE explique que la disposition européenne doit pouvoir s'adapter à tous les États membres.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA signale que certaines femmes pourraient subir des interruptions de grossesse injustifiées. Le cas inverse pourrait également se présenter.

Selon Sylvain BOUQUET, plusieurs études concluantes portent sur les risques associés aux rétinoïdes sous forme topique. Il s'étonne donc que l'Union européenne n'en tienne pas compte.

Patrick MAISON précise que la France est obligée d'adhérer au consensus européen sur les rétinoïdes. Des mesures supplémentaires pourront être adoptées à l'échelon national. Pour autant, une modification des RCP ne sera pas envisageable.

2.3 Arbitrage : Hydroxyethyl Starch (HES)

Caroline LABORDE rappelle que le PRAC a évalué en 2012 et 2013 le rapport bénéfice/risque des solutions de perfusion à base d'hydroxyethyl starch (HES) pour le traitement de l'hypovolémie. Des études montraient alors une augmentation du risque de mortalité chez les patients avec sepsis, ainsi qu'un risque accru d'atteinte rénale chez les patients en état critique traités par HES.

Le PRAC avait à l'époque contre-indiqué l'utilisation des HES chez les patients avec sepsis, en insuffisance rénale, dans un état critique, dialysés, ou brûlés tout en maintenant un rapport bénéfice/risque favorable dans le traitement de l'hypovolémie liée à des pertes sanguines aiguës, lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls était jugée insuffisante. Le PRAC avait également demandé aux titulaires d'AMM d'étudier l'efficacité des mesures de réduction des risques et d'évaluer les restrictions d'utilisation mises en place.

Suite aux résultats de 2 études montrant que les HES étaient utilisés chez des patients présentant des contre-indications, une procédure urgente d'arbitrage (art 107) a été lancée en octobre 2017. Malgré l'avis d'un groupe d'experts en faveur du maintien des AMM, le PRAC a décidé en janvier 2018 de suspendre l'autorisation de mise sur le marché des HES. La France a signé un avis contradictoire, étant en faveur du maintien de ces produits.

Le CMDh a suivi la recommandation du PRAC. La Commission européenne a de nouveau sollicité le PRAC afin qu'il se prononce sur un éventuel besoin médical non couvert par la suspension des HES et sur la possibilité d'instaurer des mesures de minimisation des risques. En mai 2018, le PRAC a confirmé sa recommandation de suspendre les AMM. De nouvelles discussions sont récemment intervenues au sein du CMDh. Il a été décidé de maintenir les AMM avec des mesures de réduction des risques, telles qu'une lettre aux professionnels de santé, leur formation et l'étiquetage sur la poche de perfusion.

2.4 Signal : risque d'anomalie à la naissance chez des enfants nés de mères traitées par Dolutegravir lors de la conception

Les résultats intermédiaires d'une étude observationnelle ont permis de détecter 4 cas de défaut de fermeture du tube neural à la naissance. Les enfants concernés sont nés de mères séropositives et traitées par Dolutegravir lors de la conception.

Les résultats définitifs de l'étude seront connus dans un an. Le PRAC recommande la mise en place d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer et traitées par Dolutegravir. Il préconise également de ne pas prescrire ce médicament aux patientes ayant un désir de grossesse. Enfin, le PRAC indique que les femmes traitées par Dolutegravir ne doivent pas arrêter leur traitement sans avoir préalablement consulté leur médecin.

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

Ghania CHAMOUNI rappelle qu'une étude de cohorte a montré la persistance d'un niveau élevé d'exposition au valproate chez les femmes en âge de procréer. Les mesures complémentaires de réduction du risque ont fait l'objet de plusieurs évaluations entre mars et juin 2017. Un arbitrage a été déclenché par la France en février 2017. Sans attendre la décision finale du PRAC, la France a décidé que les produits indiqués dans les troubles bipolaires ne devaient pas être prescrits aux femmes enceintes ou en âge de procréer sans contraception efficace. Elle a également décidé de mettre en place des pictogrammes.

Une première audition publique de patientes a été organisée par le PRAC en octobre 2017. Cette rencontre visait à mesurer le niveau de compréhension des risques liés à l'utilisation du valproate. Deux groupes d'experts en neurologie et en psychiatrie, ainsi que des professionnels de santé et des associations de patients, se sont également réunis au mois d'octobre 2017.

En février 2018, le PRAC a décidé de contre-indiquer le valproate et ses dérivés chez les femmes enceintes. L'utilisation de ces produits est néanmoins autorisée pour l'épilepsie, lorsque l'arrêt du traitement se révèle impossible. Le PRAC a également introduit une contre-indication chez les femmes en âge de procréer, sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies.

Lors de son arbitrage, le PRAC a insisté sur l'importance de conseiller et d'informer les patientes. En fonction des besoins, des tests de grossesse pourront avoir lieu avant et pendant le début du traitement. Les professionnels de santé devront expliquer à leurs patientes la nécessité d'une contraception efficace. Une définition claire de cette notion devra aussi être intégrée dans les RCP. Les femmes traitées avec du valproate devront consulter un spécialiste au moins 1 fois par an et signer un formulaire d'accord de soins.

Les États membres pourront choisir d'apposer sur le conditionnement externe des produits 1 pictogramme et 1 texte encadré sur les risques encourus pendant la grossesse. Elle précise que ce point a suscité des débats au sein du PRAC.

Une carte patiente sera jointe au conditionnement extérieur du produit afin que les pharmaciens puissent évoquer les risques avec les personnes concernées. Enfin, les documents éducationnels destinés aux professionnels de santé et aux patientes seront mis à jour en ligne avec les nouvelles recommandations.

La Commission européenne devrait bientôt rendre sa décision. En France, les RCP et les notices sont en cours de traduction. Un arrêté doit être pris par la Direction générale de la santé afin de modifier le pictogramme du valproate pour apposer celui relatif aux contre-indications.

Pierre AMBROSI s'interroge sur les réticences exprimées par certains pays concernant les pictogrammes.

Ghania CHAMOUNI répond que certains États considèrent qu'une telle mesure n'est pas opérante. Des études devraient donc être conduites afin d'évaluer l'intérêt des pictogrammes.

Catherine SGRO demande si les contraceptifs oraux sont considérés comme des moyens de contraception efficaces à l'échelle européenne.

Ghania CHAMOUNI répond par la négative. Le PRAC estime qu'une contraception mécanique doit être utilisée en complément des contraceptifs oraux.

Caroline LABORDE précise que la prise d'un contraceptif oral dépend de l'utilisatrice qui peut oublier de prendre son contraceptif. L'efficacité de ce moyen de contraception n'est donc pas garantie.

3 Groupe de travail consacré aux arbitrages pour raison d'efficacité du groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh)/Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) : présentation (information)

Adrien INOUBLI rejoint la séance.

Adrien INOUBLI indique que le groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh) s'occupe principalement des produits anciens. Il représente par ailleurs les agences et peut être conduit à infirmer ou à confirmer les recommandations scientifiques, avant que celles-ci ne deviennent des décisions.

Un groupe de travail dédié aux arbitrages, composé de représentants du CMDh et du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a été constitué au sein de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Francis ABRAMOVICI rejoint la séance.

Adrien INOUBLI évoque les contraintes liées à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités. Il souligne que les attentes exprimées par différentes parties prenantes de la société civile (notamment associations de patients, médias) sont examinées en fonction des connaissances scientifiques disponibles, de la réglementation et de la jurisprudence.

La directive européenne n°2001-83 prévoit dans certains cas l'obligation d'information et/ou d'évaluation européenne commune.

4 Compte rendu de la séance du 19 décembre : approuvé par voie électronique le 17 avril 2018 (Information)

Pierre AMBROSI souligne qu'un extrait tronqué du procès-verbal de la session du 19 décembre 2017 a été publié dans la presse. Il attire donc l'attention des membres de la Commission à ce sujet.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA signale, quant à elle, que certains de ses propos ont été repris hors contexte dans un article du magazine *Le Point*.

Emilie NENOFF invite les membres de l'instance à la contacter immédiatement en cas de problème de cette nature.

5 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Aucune situation de conflits d'intérêts n'a été retenue ou déclarée en séance concernant les membres de la Commission.

Aucune situation de conflits d'intérêts n'a été retenue ou déclarée en séance concernant les experts externes intervenant en audioconférence.

6 Dossiers thématiques

6.1 Révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de santé

6.1.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alpha-amylase (Maxilase, Mégamylase, Alfa-amylase Biogaran conseil et Drill maux de gorge alfa-amylase) (Avis)

Un évaluateur rejoint la séance.

Le Docteur Mélanie MOLTENIS, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon, rejoint la séance en audioconférence.

UN EVALUATEUR explique que l'alpha-amylase est une enzyme à visée anti-inflammatoire utilisée dans le traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx. Les spécialités contenant de l'alpha-amylase sont disponibles sur prescription médicale facultative (PMF).

Huit spécialités à base d'alpha-amylase sont commercialisées en France sous forme de sirop et de comprimés (Maxilase, Mégamylase, Alfa-amylase Biogaran conseil et Drill maux de gorge alfa-amylase).

Ces spécialités contiennent des excipients à effet notoire (EEN) tels que le saccharose, le parabène, le glycérol et le colorant azoïque jaune orangé E 110. Tous ces EEN ne sont pas présents dans les 8 spécialités. Le colorant azoïque jaune orangé E 110 est présent dans les 4 formes comprimé et dans le sirop Maxilase. Elle présente ensuite le contexte de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces spécialités : En 2013, un enfant a été victime d'un choc anaphylactique survenu après la première prise de sirop Maxilase. Il a été estimé que la présence du colorant jaune orangé E 110 était probablement à l'origine de la réaction allergique. En février 2016, l'ANSM a ainsi demandé le retrait de ce colorant de la forme sirop de la spécialité Maxilase. Le changement de formulation de la spécialité devrait être effectif au troisième trimestre 2018.

En 2017, un nouveau cas de choc anaphylactique et d'urticaire aiguë a été rapporté chez un adolescent. Les symptômes sont apparus rapidement après la première prise de Maxilase comprimé. Suite à ce cas, l'ANSM a décidé d'initier une révision du rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alpha-amylase. Le manque de données d'efficacité et la gravité de certains cas ont conduits l'Agence à initier une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces spécialités.

Sur les 33 études présentées par les laboratoires titulaires, publiées entre 1967 et 1996, seules 2 étaient satisfaisantes sur le plan méthodologique, mais ne concernaient pas la population de l'indication octroyée pour l'alpha-amylase.

L'alpha-amylase ne bénéficie d'aucune recommandation d'utilisation de la part de la société française d'ORL (SFORL) ni de la société française de pédiatrie (SFP). La Haute autorité de santé (HAS) a jugé qu'en l'absence de données, l'efficacité ne pouvait être établie pour Maxilase. Quant à Mégamylase, la HAS a jugé le service médical rendu insuffisant.

Mélanie MOLTENIS expose les données de sécurité des spécialités à base d'alpha-amylase. L'étude des éléments fournis par les Laboratoires (les cas transmis par Sanofi ne concernent que la SMQ large « hypersensibilité »), ainsi que la requête effectuée dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre le 1^{er} janvier 1985 et le 31 juillet 2017, ont fait ressortir 474 cas de réactions dont 234 cas graves (3 décès) :

- Maxilase : 419 cas ;
- Mégamylase : 37 cas ;
- Alfa-amylase Biogaran : 15 cas ;
- Alfa-amylase substance : 3 cas.

La population la plus représentée est celle des adultes (47,9%), avant les enfants (25,7%), les personnes âgées (10,1%) et les nourrissons et adolescents (5,3% chacun).

Environ 48,3 % des effets indésirables issus de la BNPV relèvent d'affections de la peau et des tissus sous-cutanés, que ce soit pour Maxilase, Mégamylase et Alfa-amylase Biogaran : urticaire, prurit, rash, angioedème, rash maculopapuleux et érythème. Vingt et un cas graves de dermatose bulleuse ont été rapportés. Aucun lien entre ces affections et les traitements à base d'alpha amylase n'a pu être établi (manque d'information ou possibles diagnostics différentiels ou d'autres traitements suspectés).

Quatre-vingt-dix-huit cas d'affections de la peau, des tissus cutanés et du système immunitaire ont été comptabilisés pour lesquels l'alfa-amylase était le seul traitement suspect (dont 35 cas graves). Deux patients ont présenté un choc anaphylactique avec recours à l'administration d'adrénaline. La moitié des urticaires est survenue en moins de 24 heures. La forme comprimé, contenant le colorant E 110 n'est pas la forme la plus représentée parmi les cas.

Un cas de décès a été rapporté après la clôture de la réévaluation (œdème épiglottique 2 à 4 heures après la prise du sirop Drill et de pastilles à base de propolis suivi d'un arrêt cardiorespiratoire).

Le rapporteur propose plusieurs modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) :

- harmoniser la durée du traitement à 5 jours ;
- ajouter l'information suivante dans les précautions d'emploi : « *Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, peuvent survenir dès la première prise et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, l'administration d'alpha-amylase doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être instauré* » ;
- ajouter dans les effets indésirables : Fréquence indéterminée : angio-œdème, urticaire, prurit, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse ; Fréquence indéterminée : réactions anaphylactoïdes, choc anaphylactique (voir rubrique 4.4) ; Fréquence indéterminée : bronchospasme ; Fréquence indéterminée : nausées, vomissements ».

Pour rappel, ces produits sont commercialisés depuis 45 ans. Plus de 9 millions de patients ont été traités par des spécialités à base d'alpha-amylase en 2016.

En conclusion, l'efficacité de l'alpha-amylase est difficile à apprécier dans le traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx en raison de l'absence de données. Ces enzymes représentent néanmoins une alternative possible aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le syndrome congestif de l'oropharynx. Sur un total de 474 cas étudiés (dont 234 graves), la majorité concerne les affections de la peau et du tissu sous-cutané. Le lien n'a pas été établi entre les affections bulleuses et l'alpha amylase. Des cas de réactions d'hypersensibilité allergique ont été confirmés par des bilans allergologiques (5).

Pierre AMBROSI souhaite en savoir plus sur le cas du patient décédé.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA explique que cet homme ne présentait aucun antécédent allergique. Il avait mal à la gorge et a pris du Drill et des pastilles à base de propolis. Quelques heures plus tard, le patient a développé une épiglottite. Le SAMU n'a pas été en mesure de procéder à une intubation. Le décès du patient est imputable à une détresse respiratoire. Elle ajoute qu'aucune autopsie n'a été pratiquée.

Claude SICHEL ajoute avoir rencontré de nombreux patients allergiques à la propolis. Il rappelle que cette substance correspond à du concentré de pollen. Il estime que cette substance ne devrait plus être commercialisée.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA s'interroge sur l'ajout dans le RCP d'une mention relative aux réactions anaphylactoïdes.

Mélanie MOLTENIS souligne qu'un certain nombre de réactions surviennent plus de 24 heures après la prise d'une spécialité à base d'alpha-amylase. L'intégration d'une mention sur les réactions anaphylactoïdes vise donc à prendre en compte toutes les sortes d'hypersensibilité.

Véronique OLIVIER suggère de faire référence dans le RCP à des réactions allergiques sévères afin de faciliter la compréhension des patients.

Mélanie MOLTENIS préconise l'emploi des termes « réaction anaphylactique ».

Sylvain BOUQUET se déclare favorable à une interdiction des produits à base d'alpha-amylase en raison de la gravité de certaines réactions et du fait qu'ils ne traitent que des pathologies bénignes.

UN EVALUATEUR confirme que le bénéfice des spécialités concernées apparaît modeste.

Pierre AMBROSI indique avoir interrogé un médecin ORL – pédiatre sur ses pratiques. Ce spécialiste prescrit des produits à base d'alpha-amylase, lorsque l'utilisation des AINS se révèle impossible. Il s'agit de cas exceptionnels.

Francis ABRAMOVICI fait remarquer que les AINS ont également été incriminés dans quelques cas de mortalité dans des cas d'angine.

UN EVALUATEUR signale qu'un arrêt éventuel des spécialités à base d'alpha-amylase nécessiterait un arbitrage européen, ces spécialités étant également enregistrées et commercialisées au Portugal et au Luxembourg.

Francis ABRAMOVICI juge le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alpha-amylase défavorable.

Sylvain BOUQUET porte le même jugement.

Pascale DUGAST porte le même jugement. Elle s'interroge toutefois sur le risque d'un report vers des AINS relevant d'une prescription médicale facultative.

Agnès FOURNIER juge également le rapport bénéfice/risque défavorable.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA estime à l'instar des autres membres que les spécialités à base d'alpha-amylase présentent des risques supérieurs au bénéfice apporté. Elle évoque également le risque de report vers des AINS en accès libre et plus particulièrement ceux en spray qui augmentent le risque d'infection à streptocoque très grave. Elle considère donc que le rapport bénéfice/risque de ces spécialités ne peut pas être étudié de façon isolée.

Patrick MAISON suggère aux membres de la Commission d'intégrer la notion d'élément nouveau dans leur évaluation du rapport bénéfice/risque.

Le Docteur Mélanie MOLTENIS quitte la séance en audioconférence.

Véronique OLIVIER se déclare consciente des risques de réactions associées à ces produits, mais craint que les patients se tournent vers d'autres formes d'automédication encore plus à risque.

Sylvain BOUQUET constate en pratique clinique que les patients consomment de l'alpha-amylase et des AINS de manière simultanée. Il émet donc des doutes sur la probabilité d'un report. Il attire ensuite l'attention sur la nécessité d'informer les patients que certaines pathologies ne requièrent pas forcément un traitement. Il admet néanmoins qu'il s'agit d'un travail d'éducation de longue durée.

Pierre AMBROSI demande si des études ont été réalisées sur les prescriptions en matière d'affections ORL bénignes.

Francis ABRAMOVICI indique qu'une étude à partir de la base de données de la Société française de médecine générale montre que les médecins généralistes prescrivent fréquemment des AINS pour traiter des angines. Il juge cette prise de risque inutile et grave.

Antoine PARIENTE estime que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alpha-amylase est défavorable. Il est conscient du risque de report vers les AINS, mais pense également qu'il faut éduquer les patients.

Estelle POINTAUX juge le rapport bénéfice/risque défavorable et partage les craintes sur la possibilité d'un report vers d'autres médicaments. Il faut savoir stopper des médicaments dont le risque est important malgré le risque de report. Risque qui sera évalué le cas échéant.

Catherine SGRO juge le rapport bénéfice/risque défavorable et s'étonne que ce genre de médicament puisse être administré à des enfants et à des nourrissons. Ces enfants se sensibilisent ensuite.

Claude SICHEL abonde dans le même sens. Il ajoute ne jamais l'avoir prescrit.

Philippe TRACOL estime que les spécialités à base d'alpha-amylase sont dangereuses et peu efficaces. Le rapport bénéfice/risque est négatif.

Pierre AMBROSI considère que le rapport bénéfice/risque de ces produits est mal établi. Il n'est pas capable de quantifier le risque de report vers les AINS. Il serait enclin à demander des études complémentaires.

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

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant les spécialités à base d'alpha-amylase (Maxilase, Mégamylase, Alfa-amylase Biogaran conseil et Drill maux de gorge alfa-amylase), et notamment la fréquence d'effets indésirables importante chez l'enfant et le nourrisson, La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, par 11 voix pour et 1 abstention¹ que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base

¹ Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL et Philippe TRACOL.
Abstention : Pierre AMBROSI.

d'alpha-amylase (Maxilase, Mégamylase, Alfa-amylase Biogaran conseil et Drill maux de gorge alfa-amylase) est défavorable dans les indications de l'autorisation de mise sur le marché.

Catherine SGRO note que 36,5 % des réactions recensées concernent des patients âgés de 15 ans et moins. Elle juge ainsi qu'il s'agit d'un fait nouveau dont elle souhaite la prise en compte.

L'évaluateur quitte la séance.

6.1.2 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Vectarion®, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine) (Avis)

Deux évaluateurs rejoignent la séance.

Le Docteur Martine ALT-TEBACHER, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg et le Docteur Christophe DECOENE, réanimateur au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, rejoignent la séance en audioconférence.

UN EVALUATEUR indique que la solution Vectarion pour préparation injectable (mésilate d'almitrine) est commercialisée en France depuis 1979. Elle rappelle que les indications actuelles n'ont pas été révisées depuis 1985 :

« *Hypoxémie et hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire dans les situations suivantes :*

- *épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives*
- *sevrage de l'assistance respiratoire artificielle*
- *dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane. »*

Cette spécialité, commercialisée uniquement en France, est réservée à l'usage hospitalier depuis 2003. Les chiffres de ventes en pharmacies à usage intérieur (PUI) déclarés indiquent une faible consommation du produit, en baisse depuis ces dernières années.

L'almitrine est présentée comme un stimulant respiratoire dont le site d'action serait périphérique au niveau des chémorécepteurs aortiques et carotidiens avec un effet dose-dépendant. De plus, elle rétablit le réflexe vasoconstricteur pulmonaire dans les zones alvéolaires hypoxiques.

UN EVALUATEUR présente les données de sécurité relatives au Vectarion injectable issues de la pharmacovigilance du Laboratoire titulaire, complétée par une recherche actualisée (02/18) dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Quarante cas de pharmacovigilance ont été rapportés depuis l'autorisation de mise sur le marché en 1977. L'analyse des cas de pharmacovigilance et la revue de la littérature scientifique fait apparaître les effets indésirables suivants :

- des polyneuropathies. Il est cependant difficile de distinguer dans les cas rapportés un possible effet toxique de l'almitrine et des neuromyopathies de réanimation ;
- une augmentation aiguë transitoire et réversible de la pression artérielle pulmonaire avec un possible retentissement cardiaque droit aigu ;
- une augmentation de la lactatémie à forte dose. Ce phénomène est généralement réversible dès l'arrêt du traitement ;
- une augmentation des transaminases hépatiques réversible à l'arrêt du traitement dont le mécanisme n'est pas clairement établi (probable vasoconstriction locale plutôt qu'une toxicité directe de l'almitrine).

Le profil de sécurité de Vectarion injectable est différent de celui de Vectarion comprimé. Ce dernier a été retiré en 2013 suite à des neuropathies et pertes de poids, sans bénéfice clinique établi.

UN EVALUATEUR expose les données d'efficacité du Vectarion.

Concernant la première indication [« hypoventilation alvéolaire au cours des exacerbations de bronchopneumopathies chroniques obstructives » (BPCO)], les données fournies, par le Laboratoire titulaire, sont anciennes (1976 à 1982) et concernent des populations hétérogènes. Ces études ne correspondent plus à la prise en charge actuelle des exacerbations de BPCO. En outre, la Commission de la Transparence de la Haute autorité de santé (HAS) a évalué le service médical rendu (SMR) de l'almitrine injectable insuffisant dans les épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives.

Concernant la deuxième indication (sevrage de l'assistance respiratoire artificielle) les études fournies sont anciennes et ne correspondent plus aux pratiques actuelles. Le SMR a été jugé insuffisant par la HAS.

Enfin, concernant la troisième indication (dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane), les données fournies sont très anciennes et cette utilisation ne fait plus partie des recommandations médicales.

Ainsi, aucune des trois indications ne peut être validée. L'ANSM a donc demandé au Laboratoire de situer de façon étayée la place éventuelle de Vectarion injectable dans le contexte actuel.

Il a donc proposé le nouveau libellé d'indication suivant : « *Adjuvant à la ventilation mécanique dans les cas d'hypoxémie et d'hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), notamment au cours du sevrage de l'assistance respiratoire artificielle* ».

A l'appui de cette indication le laboratoire a fait état de 11 références de la littérature publiées entre 1988 et 1999 décrivant des études cliniques menées avec l'almitrine injectable, avec ou sans association de monoxyde d'azote, dans le contexte du SDRA. Ces études ne répondent plus aux pratiques actuelles de réanimation mais montrent de façon relativement fréquente un effet sur la gazométrie et la PaO₂/FiO₂.

Dans un avis de 2013, la Commission de la Transparence a estimé que le Vectarion injectable conservait une place dans la prise en charge des syndromes respiratoires aigus comme traitement adjuvant à la ventilation mécanique, notamment au cours du sevrage de l'assistance respiratoire artificielle. Cependant, ce principe vaut uniquement pour les cas les plus graves et en l'absence de dispositif de suppléance respiratoire adapté. Actuellement, la prévention du baro-volotraumatisme de la ventilation mécanique est considérée comme prioritaire afin de ne pas léser les poumons. Ainsi, une ventilation protectrice, un décubitus ventral et des techniques d'échanges gazeux par circulation extracorporelle (CEC) sont préconisés.

Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses prévoient un recours au monoxyde d'azote et, en seconde intention, aux corticoïdes.

Par ailleurs, en 2015 la Société de réanimation de langue française (SRLF) ne recommande pas l'utilisation systématique de l'almitrine au cours du SDRA. Elle situe la posologie optimale entre 2 et 4 µg/kg/minute et souligne les précautions d'emploi (ne pas administrer en cas de dysfonction ou de défaillance ventriculaire droite, de défaillance hépatique ou d'acidose lactique).

L'évaluateur évoque ensuite deux publications plus récentes concernant l'almitrine injectable.

La première concerne une étude publiée en mai 2014 et réalisée à l'initiative des services de réanimation des hôpitaux parisiens Saint Joseph et La Pitié Salpêtrière ayant pour objectif l'évaluation de l'effet de l'almitrine injectable et du monoxyde d'azote inhalé sur le flux sanguin pulmonaire par mesure doppler transoesophagien. Treize patients en insuffisance respiratoire aiguë sous ventilation mécanique ont reçu du NO inhalé et une perfusion d'almitrine (4 µg/kg/min) à un stade précoce. Les résultats montrent une corrélation entre les modifications des paramètres hémodynamiques mesurés par écho-doppler transoesophagien et une augmentation de la PO₂ (+ de 20%) traduisant un effet sur le rapport ventilation perfusion.

La deuxième publication, de janvier 2018, concerne une étude clinique menée dans le service de réanimation de l'Hôpital Nord de Marseille. Elle a inclus 25 patients présentant un SDRA sévère et une hypoxémie réfractaire sous ECMO (extracorporel membrane oxygenation). Une perfusion d'almitrine a été poursuivie pendant 3 jours chez les 18 patients répondeurs (72%) après un test par perfusion de 30 minutes de 0,5 mg/kg d'almitrine. La dose moyenne administrée dans l'étude était de 7,3 µg/kg/min. La valeur médiane d'augmentation du rapport PaO₂/FiO₂ était de 35%. Sur les 18 patients, 11 ont pu être sevrés vivants de l'ECMO.

L'évaluateur évoque ensuite le rapport bénéfice/risque du produit :

Les effets indésirables de l'almitrine injectable apparaissent réversibles et sont gérables dans le cadre d'une utilisation exclusivement hospitalière dans un service de réanimation.

Les effets de l'almitrine sur le rapport ventilation/perfusion, bien que non prévisibles (patient répondeur ou non) restent objectivés dans le contexte du SDRA.

Les doses optimales pour l'oxygénation se situent entre 2 et 4 µg/kg/minute.

Le traitement doit être le plus court possible.

En pratique, l'utilisation actuelle de l'almitrine est très réduite reflétant le recours possible en stratégie de sauvetage dans les cas les plus graves.

Il est donc proposé à la Commission l'indication suivante : « *Traitement adjuvant à la ventilation mécanique dans les cas les plus graves notamment au cours du SDRA, en cas d'hypoxémie et d'hypercapnie réfractaires malgré une assistance respiratoire artificielle optimisée (ventilation protectrice, décubitus ventral), et/ou en l'absence d'autre dispositif de suppléance respiratoire adapté disponible (épuration de CO₂, oxygénation veino-veineuse)* ».

Il est aussi nécessaire de revoir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) en accord avec les recommandations actuelles :

- Limitation de la posologie : 2 à 4 µg/kg/minute maximum recommandés
- Préconiser la durée de traitement la plus courte possible
- Surveillance de l'efficacité de l'almitrine par gaz du sang et l'augmentation du rapport PO₂/FiO₂ ; arrêt de l'administration en cas d'absence de réponse après 30 minutes de perfusion
- La voie intraveineuse directe (même lente) est à proscrire.
- L'échocardiographie doppler pourrait être un monitoring de tolérance (HTAP, ventricule droit)
- L'almitrine ne doit pas être administrée en cas d'HTAP sévère, de dysfonction ou de défaillance ventriculaire droite, en cas de défaillance hépatique ou d'acidose lactique (recommandations de la Société de réanimation de Langue Française 2015).
- Mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 en relation avec le profil de sécurité
- Réviser la rubrique 5.1. Propriétés pharmacodynamiques du RCP

Pierre AMBROSI pose une question au sujet de la tolérance de l'almitrine injectable et de ses effets sur les neuropathies.

Martine ALT-TEBACHER répond que concernant le profil de sécurité du Vectarion elle a travaillé sur des données très anciennes. Néanmoins, les effets de l'almitrine injectable dépendent de la dose utilisée et de la vitesse d'administration. Il a des effets vasoconstricteurs pulmonaires. Ce médicament peut donc parfois être mal toléré.

Pierre AMBROSI a le sentiment que l'utilisation de l'almitrine injectable varie d'une équipe hospitalière à une autre. Il ajoute que ce produit n'est pas employé dans d'autres pays.

Christophe DECOENE confirme que l'almitrine injectable n'est pas utilisée en dehors de la France puisqu'elle n'est plus commercialisée. En outre, depuis 2009 la prise en charge du SDRA repose sur la mise en place d'une oxygénation veino-veineuse ou d'une oxygénation veino-artérielle en fonction de l'état du patient. L'almitrine en utilisation médicamenteuse directe dans le SDRA est complètement abandonnée. Elle reste utilisée dans les centres qui ne disposent pas d'assistance veino-veineuse ou chez certains patients répondeurs. L'almitrine, en association avec d'autres techniques (NO), peut permettre de faciliter le sevrage ventilatoire.

Pierre AMBROSI demande si le niveau de preuve sur cette approche thérapeutique se révèle suffisant.

Christophe DECOENE répond qu'il n'y a en effet pas d'étude excepté celle de l'équipe de Marseille.

Claude SICHEL remarque que les doses d'almitrine administrées aux patients de l'hôpital de Marseille étaient largement supérieures aux recommandations. Il se demande ainsi si cette étude peut être prise en compte.

Christophe DECOENE convient que les doses dans cette étude sont élevées et que les effets indésirables augmentent avec la dose.

Francis ABRAMOVICI s'interroge sur les conséquences d'une suppression de l'almitrine. Il demande si l'arrêt de ce médicament pourrait empêcher de sauver certains patients.

Christophe DECOENE répond que ce produit permet d'améliorer l'oxygénation des patients répondeurs en redistribuant leur flux sanguin.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA demande si la proposition de nouvelle rédaction d'indication est une restriction ou une extension.

Christophe DECOENE répond que c'est une restriction importante de l'indication.

UN EVALUATEUR ajoute que le contexte est toujours celui des hypoxémies et hypercapnies, avec des conditions restrictives.

Sylvain BOUQUET suppose que l'almitrine peut être considérée comme une solution de dernier recours.

Christophe DECOENE acquiesce.

Le Docteur Martine ALT-TEBACHER et le Docteur Christophe DECOENE quittent la séance en audioconférence.

Philippe TRACOL estime que ce produit peut sauver des vies de façon occasionnelle. Il juge donc utile de le conserver.

Claude SICHEL partage ce point de vue pour la niche de patients répondeurs.

Pierre AMBROSI constate, quant à lui, que le bénéfice apporté par l'almitrine n'est pas clairement établi.

UN EVALUATEUR remarque que le contexte de la réanimation peut rendre difficile la conduite d'études randomisées et en double aveugle.

Pierre AMBROSI répond que plusieurs études randomisées et en double aveugle ont pu être réalisées en réanimation avec d'autres traitements.

Catherine SGRO souligne que l'utilisation de l'almitrine est bien encadrée et ne présente pas un enjeu de santé publique. Elle est donc favorable au maintien de ce produit.

Estelle POINTAUX se montre plus réservée. En effet, la France est le seul pays dans lequel l'almitrine est encore commercialisée et utilisée. Elle s'abstiendra

Antoine PARIENTE comprend que les risques sont peu élevés au regard du pronostic des patients. Il convient de la nécessité de revoir les indications du produit et se déclare favorable au maintien de celui-ci.

Véronique OLIVIER abonde dans le même sens.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA partage l'avis d'Antoine Pariente et est favorable au maintien de Vectarion.

Agnès FOURNIER est également favorable au maintien de cette spécialité.

Pascale DUGAST est favorable au maintien de l'almitrine.

Sylvain BOUQUET exprime certaines hésitations. Il est favorable au maintien de l'almitrine comme une solution de « sauvetage ». Il rappelle par ailleurs que l'utilisation de l'adrénaline dans les arrêts cardiaques peut susciter des interrogations similaires à celles posées pour l'almitrine. Or l'emploi de l'adrénaline fait l'objet d'un consensus.

Francis ABRAMOVICI partage l'ensemble des interventions précédentes.

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

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Vectarion, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine),
Considérant l'évolution des pratiques cliniques depuis l'octroi de l'AMM de la spécialité,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, considère, par 9 voix pour et 3 abstentions², que la rubrique 4.1 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la rubrique équivalente de la notice de la spécialité Vectarion, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine), soient révisées de la manière suivante : suppression des indications suivantes :*

« Hypoxémie et hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire dans les situations suivantes :

- épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives*
- sevrage de l'assistance respiratoire artificielle*
- dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane ».*

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

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Vectarion, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine),
Considérant l'existence d'une utilisation en pratique clinique dans les cas les plus graves d'hypoxémie/hypercapnie relevant des services spécialisés de réanimation,
Considérant les conditions de prescription et de délivrance de la spécialité Vectarion lyophilisat et solution pour préparation injectable réservée à l'usage hospitalier, limitant ainsi son utilisation exclusivement à l'hôpital,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, par 7 voix pour et 5 abstentions³, que le rapport bénéfice risque de la spécialité Vectarion, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine) est favorable dans l'indication « Traitement adjuvant à la ventilation mécanique dans les cas les plus graves de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), en cas d'hypoxémie et d'hypercapnie réfractaires malgré une assistance respiratoire artificielle optimisée (ventilation protectrice, décubitus ventral, etc.), et/ou en l'absence d'autre dispositif de suppléance respiratoire adapté accessible (exemples : épuration de CO₂, oxygénation veino-veineuse...).* »

Les deux évaluateurs quittent la séance.

² Voix pour : Pascale DUGAST, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL et Philippe TRACOL.
Abstentions : Pierre AMBROSI, Francis ABRAMOVICI et Sylvain BOUQUET.

³ Voix pour : Pascale DUGAST, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO, Claude SICHEL et Philippe TRACOL.
Abstentions : Pierre AMBROSI, Francis ABRAMOVICI, Sylvain BOUQUET, Agnès FOURNIER et Estelle POINTAUX.

6.1.3 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Baume Arôma, crème (salicylate de méthyle huiles essentielles girofle et piment de la Jamaïque) (Avis)

Sylvain GUEHO et deux évaluateurs rejoignent la séance.

Le Docteur Bénédicte LEBRUN-VIGNES, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Paris Pitié Salpêtrière, rejoint la séance en audioconférence.

UN EVALUATEUR rappelle que la spécialité Baume Arôma, commercialisée depuis 1928, se compose de salicylate de méthyle, d'huile essentielle de girofle et d'huile essentielle de piment de la Jamaïque. Elle dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 1996. Cette spécialité soumise à prescription médicale facultative (PMF) est commercialisée uniquement en France. C'est un traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire chez l'adulte et l'enfant de plus de 7 ans.

La révision du rapport bénéfice/risque a été initiée suite à un cas de purpura vasculaire sur les zones d'application en 2017. Aucune donnée issue d'essais cliniques aux standards actuels n'a été trouvée. L'efficacité de la spécialité Baume Arôma est présumée, principalement basée sur la pharmacologie et l'usage traditionnel des principes actifs. Aucun élément nouveau ne paraît modifier significativement le profil d'efficacité observé depuis l'octroi de l'AMM.

UN EVALUATEUR présente les données de sécurité. Il signale que le nombre de cas graves recensés sur la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'en mai 2017 reste limité au regard de l'exposition importante au produit : 19 cas identifiés dont 9 graves. Dans la majorité des cas graves (7), il est à noter la présence de traitements confondants. Baume Arôma est reporté comme seul suspect pour 1 unique cas de purpura vasculaire non thrombopénique. En ce qui concerne les 11 cas non graves identifiés dans la BNPV, Baume Arôma est identifié comme seul suspect dans 7 cas.

Les données de sécurité issues des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) font également apparaître une majorité de cas non graves. Les réactions constatées relèvent principalement d'effets cutanés.

Entre janvier 2010 et mars 2018, les centres antipoison ont identifié 150 cas d'intoxications, dont 41 avec une symptomatologie associée (dont 40 accidentels majoritairement sur des enfants de 0 à 4 ans). Les réactions observées sont principalement d'ordre digestif ou cutané.

En ce qui concerne la bibliographie, 5 cas dont 2 pertinents d'intoxication aux salicylés et 2 de réaction cutanée ont été identifiés.

En conclusion, les cas rapportés sur la période investiguées de 10 ans sont faibles au regard des données de ventes et d'exposition du produit. Ils sont généralement cutanés et non graves. Les données issues de la BNPV, de la littérature et des PSUR n'apportent pas de nouvelles informations quant à la sécurité du produit. Toutefois, 2 cas d'intoxications avec des produits contenant du salicylate de méthyle ont été identifiés.

UN EVALUATEUR conclue ainsi que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Baume Arôma demeure a priori inchangé, mais propose toutefois d'actualiser le résumé des caractéristiques du produit (RCP) afin de favoriser un bon usage de cette spécialité et notamment :

- restriction de l'indication : « traitement local d'appoint en traumatologie bénigne (ecchymoses, contusions) ;
- limitation de la durée du traitement sans avis médical à 5 jours ;
- précision des symptômes de surdosage et, éventuellement, la prise en charge associée ;
- indication « Ne pas avaler » à ajouter sur l'emballage extérieur ;
- amélioration de la lisibilité de la mention « Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. »

Pierre AMBROSI demande si le niveau de tolérance associé à cette spécialité est inférieur ou équivalent à celui des autres crèmes anti-inflammatoires utilisées dans ce type d'indications.

Bénédicte LEBRUN-VIGNES estime que cette spécialité est aussi bien tolérée que les autres crèmes anti-inflammatoires. Le nombre de cas signalés demeure extrêmement réduit avec des facteurs confondants en général, même si elle a pu constater qu'il y a plus de cas rapportés dans le PSUR couvrant la période de juin 2014 à mai 2017 par rapport aux PSURS précédents, avec des données de ventes stables.

Claude SICHEL aimerait savoir si des données de prescription sont disponibles.

Sylvain GUEHO rappelle que Baume Arôma relève de l'automédication. Il ne dispose que des données de ventes (et le produit n'est pas remboursé).

Francis ABRAMOVICI s'interroge sur la gravité du cas de purpura vasculaire évoqué.

Bénédicte LEBRUN-VIGNES explique que le patient concerné a été hospitalisé quelques jours : lésions purpuriques sur les deux tendons d'Achille, d'évolution favorable. Elle précise qu'il n'y avait pas de facteur confondant.

Véronique OLIVIER signale que l'huile essentielle de piment de la Jamaïque contient de l'eugénole, un allergène connu. Elle s'étonne donc que cet élément ne soit pas clairement indiqué sur l'emballage ou la notice du produit. L'eugénole est à déclaration obligatoire en cosmétique.

Bénédicte LEBRUN-VIGNES répond qu'il est indiqué dans le RCP que la spécialité peut provoquer des réactions allergiques locales.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA demande si les effets cutanés indésirables de la spécialité Baume Arôme sont imputables aux dérivés salicylés.

Bénédicte LEBRUN-VIGNES juge difficile de répondre. En effet, elle n'a pas connaissance de test pratiqué afin de déterminer la cause de ces réactions allergiques locales.

Pascale DUGAST demande pourquoi avoir proposé une durée de 5 jours.

Sylvain GUEHO répond qu'ils se réfèrent à ce qui est pratiqué en automédication et en traumatologie bénigne.

Catherine SGRO note que la posologie du produit ne varie pas en fonction du profil du patient et le déplore.

Sylvain GUEHO partage cette préoccupation et le laboratoire a été sollicité en ce sens.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA regrette que l'aspirine ne soit pas suffisamment mise en avant dans l'énumération des principes actifs de cette spécialité.

Véronique OLIVIER revient sur la nécessité de faire figurer l'eugénole dans la liste des composants.

Sylvain GUEHO prend note de cette demande et verra règlementairement s'il est possible de détailler les principes actifs contenus dans les huiles essentielles.

Pascale DUGAST suppose qu'une révision du rapport bénéfice/risque pourrait également intervenir pour les autres baumes contenant des dérivés salicylés.

Sylvain GUEHO insiste sur le fait qu'en matière d'automédication il est très difficile d'avoir des cas marquants car la sous-notification est plus importante qu'en prescription médicale obligatoire. En outre l'ANSM avait initié un programme de révision/réévaluation des produits dont les AMM dataient d'avant 2005, mais à l'exclusion des topiques.

Bénédicte LEBRUN-VIGNES ajoute qu'il existe actuellement en France deux autres spécialités à base de salicylate de méthyle (crème et tampon imprégné pour inhalation).

Le Docteur Bénédicte LEBRUN-VIGNES, en audioconférence, quitte la séance.

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

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Baume Arôme, crème (salicylate de méthyle, huile essentielle de girofle et huile essentielle de piment de la Jamaïque), La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, s'est abstenue par 3 voix pour une réévaluation et 9 abstentions⁴ concernant la question de savoir si l'ANSM doit lancer une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Baume Arôme, crème (salicylate de méthyle, huile essentielle de girofle et huile essentielle de piment de la Jamaïque).

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

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité, Considérant la confusion et la définition trop large au regard des données cliniques disponibles de l'indication « Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire », Considérant l'absence actuelle de durée de traitement et de quantité à administrer, Considérant ce qui est compatible avec la durée de résolution d'une atteinte sans complication en traumatologie bénigne, 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 abstentions⁵, que :

⁴ Voix pour : Antoine PARIENTE, Annie-Pierre JONVILLE-BERA et Véronique OLIVIER.
Abstentions : Francis ABRAMOVIĆI, Pierre AMBROSI, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Agnès FOURNIER, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL et Philippe TRACOL.

⁵ Voix pour : Francis ABRAMOVIĆI, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Agnès FOURNIER, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL et Pierre AMBROSI.

1) **le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les rubriques équivalentes de la notice** de la spécialité Baume Arôma, crème (salicylate de méthyle, huile essentielle de girofle et huile essentielle de piment de la Jamaïque) doivent être révisés de la manière suivante :

- **Rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques » : Modification du libellé de l'indication afin de se conformer à un usage en automédication, c'est-à-dire une prise en charge autonome par le patient de pathologies bénignes.**

Restriction de l'indication qui deviendrait : « Traitement local d'appoint en traumatologie bénigne (ecchymoses, contusions...) »

- **Rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » : Ajout de la durée de traitement et de la quantité de produit à appliquer.**

S'agissant d'une spécialité d'automédication, il est proposé de limiter la durée de traitement de 3 à 5 jours,

Une quantité de crème à administrer à chaque application devrait être proposée par le laboratoire ;

- **Rubrique 4.3 « Contre-indications » et 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » : Alignement des libellés concernant la grossesse conformément au libellé validé pour les topiques contenant des AINS.**
- **Rubrique 4.8 « Effets indésirables » : Mise à jour conformément aux lignes directrices en vigueur (SOC et fréquence).**
- **Rubrique 4.9 « Surdosage » : Mise à jour afin d'ajouter les symptômes d'un surdosage aux salicylés et la prise en charge associée.**
- **Rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques » : Mises à jour**

Le laboratoire doit proposer des libellés concernant les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la spécialité et fournir les données supportives.

Notice : Ajouter la mention « Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants » en début de notice.

2) **l'étiquetage doit être modifié de la manière suivante:**

- Améliorer la lisibilité de la mention « Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. » ;
- Ajouter la mention « Ne pas avaler ».

Les deux évaluateurs quittent la séance.

6.2 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 pharmaco-épidémiologie)

6.2.1 Spécialité à base de paracétamol : modification de l'étiquetage (Information)

Véronique OLIVIER quitte la séance.

Un évaluateur rejoint la séance.

Sylvain GUEHO rappelle que plusieurs décès sont intervenus suite à des surdosages de paracétamol. L'enquête conduite par l'ANSM et 3 Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) visant à évaluer si en dehors de l'hépatotoxicité du paracétamol, d'autres risques étaient observables, a conclu à la « banalisation » d'utilisation de cette molécule, aussi bien de la part des patients que des médecins. La toxicité hépatique du paracétamol tend à être oubliée.

A la suite de quoi, l'ANSM a défini un plan d'actions afin de réduire ce risque. Elle souhaiterait néanmoins impliquer d'autres acteurs afin de pouvoir agir plus largement. En attendant la concrétisation de ces collaborations, l'ANSM propose de modifier l'étiquetage des boîtes de paracétamol afin d'attirer l'attention sur l'hépatotoxicité liée au surdosage de cette molécule.

UN EVALUATEUR précise qu'actuellement la mention du risque d'hépatotoxicité est absente des emballages ou noyée au milieu d'autres informations.

La modification de l'étiquetage porterait sur toutes les spécialités à base de paracétamol, seul ou en association (environ 200 spécialités sur le marché français). Elle concernerait toutes les formes disponibles en officine, orales ou en suppositoire. Qu'elles soient en prescription médicale obligatoire (PMO) ou facultative (PMF) et quel que soit le dosage.

Ainsi une mention d'alerte sur le risque hépatique sur l'emballage est envisagée ainsi que les moyens de réduire ce risque.

Une consultation publique sera organisée durant l'été 2018 sur le site Internet de l'ANSM. Elle sera relayée auprès des professionnels de santé, des CRPV, des centres antipoison, des associations de patients et des industriels du médicament.

Il présente 2 exemples d'emballages modifiés.

Il évoque ensuite les questions posées lors de la consultation publique :

Les participants devront indiquer s'ils approuvent l'ajout d'un message d'alerte sur le risque hépatique en cas de surdosage sur la face principale des boîtes de médicaments à base de paracétamol.

Plusieurs formulations sont envisagées pour ce message d'alerte :

- « Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage » ;
- « Danger pour le foie si vous dépassez la dose maximale » ;
- « SURDOSAGE = DANGER : un surdosage en paracétamol peut endommager le foie de manière irréversible » ;
- « SURDOSAGE = DANGER. Dépassez la dose maximale en paracétamol peut détruire le foie » .

Les répondants devront donc se prononcer sur ces différentes formulations.

Il leur sera demandé également si le message d'alerte doit changer pour les spécialités associant du paracétamol et une autre substance active.

Les participants devront préciser si l'ajout d'un pictogramme d'alerte leur semble nécessaire.

Enfin, une question sera posée sur la pertinence d'inclure des mentions visant à réduire le risque d'hépatotoxicité, ainsi que sur l'intérêt d'harmoniser les mentions existantes.

En tenant compte du délai nécessaire à la mise en place de l'ensemble de ces étapes de consultation, la modification des autorisations de mise sur le marché (AMM) concernées et la phase de production industrielle, une mise en œuvre progressive à partir de début 2019 semble envisageable.

Pierre AMBROSI confirme le nombre important de greffes hépatiques dues à un surdosage en paracétamol. Il salue les propositions de modification des emballages des spécialités à base de paracétamol.

Claude SICHEL confirme que l'usage du paracétamol se « banalise » depuis des années. Il attire également l'attention sur les boîtes de suppositoires destinées aux enfants. Il estime que les mentions de poids indiquées sur les emballages de ces produits sont trompeuses et qu'elles peuvent entraîner un risque de surdosage en paracétamol.

Philippe TRACOL souligne que de nombreux patients associent par ignorance du paracétamol avec d'autres médicaments contenant la même molécule.

Catherine SGRO s'interroge sur la pertinence de proposer des spécialités orales de paracétamol dosées à 1 g. En effet, certains patients prennent le même nombre de comprimés, quel que soit le conditionnement du produit.

Sylvain GUEHO répond que certaines indications concernent les conditionnements à 1g.

Il annonce qu'un travail a été initié par l'ANSM, en collaboration avec les professionnels de santé et les titulaires d'AMM visant à renforcer l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des notices. Cette réflexion intégrera par ailleurs la question du conditionnement du paracétamol.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA considère que la notion de surdosage n'est pas toujours bien comprise des patients.

Sylvain BOUQUET signale que le paracétamol est généralement considéré comme une molécule sans risque.

Philippe TRACOL rappelle portant que les doses toxiques de paracétamol peuvent être rapidement atteintes.

Sylvain GUEHO explique que les États-Unis ont choisi de réduire la dose maximale quotidienne autorisée. L'Europe n'a pas pris la même décision. L'enquête publique permettra également de vérifier la compréhension des termes employés dans les messages d'alerte.

Francis ABRAMOVICI juge nécessaire de renforcer la communication auprès des professionnels de santé afin de limiter les doses prescrites.

Catherine SGRO attire aussi l'attention sur la durée du traitement au paracétamol.

7 Questions diverses

7.1 Règles déontologiques relatives à la participation des associations d'usagers du système de santé aux travaux de l'ANSM (Information)

L'examen de ce point est reporté.

Estelle POINTAUX quitte la séance.

7.2 Evolution du rôle et de la composition de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits (Information)

Pierre AMBROSI annonce qu'une des idées évoquées est la fusion de la Commission d'évaluation initiale avec la Commission de suivi du bénéfice/risque. Cette proposition ne fait pas l'unanimité. Il souligne que les procédures de révision et de réévaluation systématiques arriveront bientôt à leur terme. Le nombre de sujets soumis à la Commission de suivi devrait donc progressivement diminuer.

La direction générale souhaite également renforcer la dimension sociétale de la réflexion conduite par la Commission de suivi. Pierre Ambrosi suggère d'accueillir des représentants des usagers et un pédiatre.

Il rappelle ensuite que les éléments nécessaires aux délibérations des membres font l'objet d'un consensus du groupe de réflexion. Il fait notamment référence aux avis d'experts et aux positionnements des autorités sanitaires des autres pays.

La présence permanente d'experts sans droit de vote reste une question en suspens.

Philippe TRACOL considère que la Commission de suivi ne peut pas fonctionner avec un nombre de membres trop important.

Le Président clôt la séance à 17 heures 05.

Pierre Ambrosi

Le président de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé.