

**Séance n°14**  
**Commission de suivi du rapport**  
**entre les bénéfiques et les risques**  
**des produits de santé**

---

**Compte-rendu de la séance du 30 juin 2015**  
**Approuvé par voie électronique le 9 novembre 2015**

---

**Membres de la Commission présents :**

Pierre AMBROSI  
Hélène BERRUÉ-GAILLARD  
Patrick CARLIER  
Pascale DUGAST  
Sophie GAUTIER  
Véronique MICHOT  
Catherine SGRO  
Thierry VIAL

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

Loïc DE CALAN  
Michel DOUSTEYSSIER  
Philippe LABRUNE  
Jean LAFOND  
Marie-Laure LAROCHE  
Antoine PARIENTE

**Directeur général de l'ANSM ou son représentant :**

Patrick MAISON, directeur de la surveillance (SURV)

**Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE-Pôle Affaires Scientifiques et Coordination des Instances-ASCI) :**

Emilie NENOFF, coordonnatrice Conseils et Commissions  
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

**Intervenants de l'ANSM :**

Badis-Lakhdar BENSABAT, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (NEURHO), équipe produits neurologie, psychiatrie, anesthésie (SYNAPS), évaluateur clinique efficacité/sécurité  
Tessy BENSABAT, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie (ONCOH), équipe produits oncologie, radiopharmaceutiques, évaluatrice pharmacovigilance  
Céline DRUET, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (CARDIO), directrice adjointe  
Corinne FECHANT, Direction de la surveillance (SURV), directrice adjointe  
Augusto FERNANDEZ, Direction NEURHO, équipe produits SYNAPS, évaluateur clinique efficacité/sécurité  
Vincent GAZIN, Direction ONCOH, chef de produits oncologie, radiopharmaceutiques  
Sylvain GUEHO, Direction NEURHO, chef de produits antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, stomatologie et ophtalmologie (DOLORH)  
Brigitte HEULS, Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS), directrice  
Delphine PALLOT, Direction CARDIO, équipe produits cardiovasculaire, thrombose et métabolisme, évaluateur clinique efficacité/sécurité  
Séverine REBEL, Direction CARDIO, équipe produits cardiovasculaire, thrombose et métabolisme, évaluateur clinique efficacité/sécurité  
Isabelle ROBINE, Direction SURV, chargée de mission PRAC

Dahlia SACCAL-DIAB, Direction CARDIO, équipe produits endocrinologie-gynécologie-urologie, évaluateur clinique efficacité/sécurité  
Philippe VELLA, Direction NEURHO, directeur  
Isabelle YOLDJIAN, Direction CARDIO, chef de produits endocrinologie-gynécologie-urologie

**Autres participants :**

Alexandre MOREAU, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie (ONCOH), directeur adjoint  
Béatrice POROKHOV, Direction de la surveillance (SURV), évaluateur surveillance bénéfique/risque  
Nathalie RICHARD, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (NEURHO), directrice adjointe  
Muriel UZZAN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (CARDIO), équipe produits endocrinologie-gynécologie-urologie, évaluateur clinique efficacité/sécurité

Maud DRAPIER, société UBIQUS, rédactrice

Lisa BLIN, Films de l'Arche  
Claude POUPARD, Films de l'Arche  
Manon DESCAMPS, Films de l'Arche

**Autres participants invités (en audioconférence) :**

Docteur Sophie LOGEROT, membre du Centre régional de pharmacovigilance de Grenoble pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfique/risque du chlorhydrate de benzydamine (Opalgyn® 0,1%, solution vaginale en récipient unidose)  
Professeur Louis MERLE, responsable du Centre régional de pharmacovigilance de Limoges pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfique/risque de la néostigmine (Prostigmine®)  
Docteur Julien MORAGNY, membre du Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfique/risque des spécialités à base de promestriène (Colpotrophine® capsule vaginale, Colpotrophine® 1 pour cent crème) et de promestriène/chlorquinaldol (Colposeptine® comprimé gynécologique)

## Ordre du jour réalisé

<b>1</b>	<b>POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE PRAC (COMITE POUR L'EVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE) DE L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA) LORS DE LA REUNION DES MOIS D'AVRIL, MAI ET JUIN 2015 (INFORMATION)</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>RESTITUTION DU QUESTIONNAIRE SUR LE BILAN DE FONCTIONNEMENT DES COMMISSIONS ET RENOUELEMENT DES COMMISSIONS (INFORMATION)</b> .....	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA SEANCE DU 24 MARS 2015 (AVIS)</b> .....	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)</b> .....	<b>9</b>
<b>6</b>	<b>DOSSIERS THEMATIQUES</b> .....	<b>9</b>
6.1	Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé (Avis).....	9
6.1.1	Révision du rapport bénéfice/risque du Distilbène® (DES) dans le cancer de la prostate : suites de l'avis n°2014-13 du 14 octobre 2014 (réponses aux questions des membres de la Commission) (Avis)	9
6.1.2	Révision du rapport bénéfice/risque de la néostigmine (Prostigmine® 0,5mg/ml, solution injectable) (Avis).....	11
6.1.3	Révision du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de promestriène (Colpotrophine® capsule vaginale, Colpotrophine® 1 pour cent crème) et de promestriène/chlorquinaldol (Colposeptine® comprimé gynécologique) (Avis).....	14
6.1.4	Révision du rapport bénéfice/risque du chlorhydrate de benzydamine (Opalgyn® 0,1%, solution vaginale en récipient unidose) (Avis).....	19
6.2	Arrêts de commercialisation (Informations).....	22
6.2.1.	Vadilex® (tartrate d'ifenprodil).....	22
6.2.2	Fonlipol® (tiadénol).....	23
6.2.3	Idarac® (floctafénine).....	24
<b>7</b>	<b>QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)</b> .....	<b>24</b>

*Le Président propose à 13 heures 12 de présenter le point d'actualité dans l'attente que le quorum soit atteint.*

*Le quorum est atteint avec 8 membres présents au cours du point 1.*

## **1 Point d'actualité (Information)**

Brigitte HEULS rappelle avoir présenté, lors de la précédente séance, un état des lieux des travaux sur les implants mammaires et les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC). Le comité scientifique spécialisé temporaire (CSST), créé pour comprendre les mécanismes physiopathologiques de cette maladie, s'est réuni à trois reprises. Les experts ont considéré que le mécanisme d'apparition des LAGC chez les femmes porteuses d'implants mammaires, pourrait être une réaction immunitaire de nature très particulière liée à la texture. Considérant que l'inflammation chronique est un facteur de risque de survenue de lymphome, le rôle de l'infection potentielle pouvant exister suite à cette implantation a été évoqué. Sur ce constat, des études complémentaires sont à mener : il a été proposé qu'une étude fondamentale soit conduite par l'INCa sur la définition des mécanismes immunotoxicologiques impliqués. Par ailleurs, il semble avéré que la nature de la texture intervient dans la genèse du lymphome anaplasique. Il existe une différence mécanique de structure et une différence de réaction tribologique implant-organisme selon la surface lisse ou texturée de l'implant. Le rôle de la texturation de l'implant semble donc extrêmement important. A ces facteurs s'ajouteraient des facteurs individuels de la femme implantée.

Il est donc nécessaire d'établir une nomenclature des textures, chacun des fabricants ayant des appellations différentes pour des textures qui peuvent s'avérer être identiques. L'Agence se propose ainsi de commander une étude de façon à pouvoir caractériser ces textures qui semblent être impliquées dans le mécanisme physiopathologique.

Les experts ont indiqué qu'en l'absence de réalisation par le fabricant de l'ensemble des tests prescrits par la norme ISO sur la biocompatibilité, il conviendrait que l'ANSM vérifie les éléments fournis à cet égard par les fabricants.

Le plan d'action sera discuté à la Direction générale de la Santé (DGS). Outre les études sur le volet immunotoxicologique, il est vraisemblable qu'une étude clinique sera engagée sur les femmes ayant ces lymphomes anaplasiques pour déterminer quels pourraient être les facteurs explicatifs communs. Une deuxième étude portera sur la caractérisation des surfaces. A l'issue de ces études, il sera déterminé s'il convient que l'ANSM prenne une décision relative notamment à la modification des notices d'utilisation que les fabricants mettent à la disposition des chirurgiens. En effet, certains fabricants ne mentionnent pas cette notion de lymphome. Une décision devra également être prise quant à la démonstration de biocompatibilité des dispositifs médicaux. Les recommandations pour les femmes seront évoquées à l'issue de ces travaux.

Pierre AMBROSI demande si la problématique est la même au niveau européen, la majorité des cas semblant avoir été recensés en France.

Brigitte HEULS répond que des cas ont été recensés au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Italie et en Australie. 193 cas ont été décrits en 2012 au niveau mondial. Aucun cas supplémentaire n'est décrit à ce jour. La recherche est certes plus approfondie en France, avec le réseau LYMPHOPATH qui confirme les diagnostics de façon systématique.

*Arrivée de Sophie GAUTIER puis de Patrick CARLIER.*

Philippe VELLA présente un point sur l'actualité des médicaments à base de valproate, mis sur le marché depuis une trentaine d'années (Dépakine® indiquée dans la prise en charge de l'épilepsie, Dépakote® et Dépakote® indiqués dans la prise en charge des accès maniaques et troubles bipolaires). Les conditions de prescription et délivrance (CPD) de ces spécialités sont modifiées chez les femmes en âge de procréer et au cours de la grossesse compte tenu des risques malformatifs déjà connus et de la mise en évidence d'une fréquence accrue du risque neuro-développemental chez les enfants exposés *in utero*. Ces nouvelles CPD font suite aux conclusions d'un arbitrage européen déclenché en 2013 après que des publications aient mis en évidence de nouvelles données montrant un risque accru de troubles neuro-développementaux (acquisition du langage, retard de la marche, QI inférieurs de 7 à 10 points par rapport à la population générale, risques d'autisme cinq fois supérieurs et des risques de troubles du spectre autistique trois fois supérieurs à la population générale). L'arbitrage européen conclu à un rapport bénéfice/risque favorable dans l'utilisation de ces spécialités chez les femmes en âge de procréer ainsi que chez les femmes enceintes, à condition que ces médicaments soient utilisés lorsque les alternatives thérapeutiques se sont avérées inefficaces ou lorsqu'une intolérance a été rapportée chez ces patientes vis-à-vis des alternatives thérapeutiques, et à condition d'assortir ces prescriptions d'un ensemble de mesures visant à minimiser les risques. Un premier volet de mesures consiste à restreindre la prescription initiale aux neurologues, psychiatres et pédiatres et à assortir cette prescription de la signature d'un formulaire d'accord de soins cosigné par le médecin prescripteur et la patiente (ou son représentant légal), ce formulaire ayant pour objet de formaliser les informations que le

prescripteur devra porter à la connaissance des patientes, notamment en termes de risques. Des documents de minimisation du risque ont été également élaborés au niveau européen, notamment un guide à l'attention des prescripteurs et des brochures à l'attention des patientes susceptibles d'être traitées par ces médicaments. Ces mesures sont effectives en France depuis mai 2015 pour les patientes en initiation de traitement. En revanche, pour les patientes déjà traitées qui peuvent donc être suivies par un médecin généraliste, elles devront désormais recourir à un spécialiste pour le renouvellement de leur traitement et ce, au plus tard le 31 décembre 2015.

Ce sujet se situe également dans un contexte médiatique et judiciaire particulier, trois plaintes ayant été déposées par des parents de jeunes enfants.

*Catherine SGRO et Thierry VIAL rejoignent la séance.*

Pierre AMBROSI observe qu'il existe plusieurs raisons de voir évoluer ce dossier. La première est l'évolution du contexte thérapeutique et l'existence d'alternatives. La seconde est la pression médiatique et le dépôt de plaintes.

Thierry VIAL demande si ces plaintes ont été jugées recevables.

Philippe VELLA n'est pas en mesure d'apporter de réponses sur le volet judiciaire, l'ANSM n'ayant pas été interpellée à ce stade.

Thierry VIAL demande quel est le contenu de ces plaintes (si elles portent sur le risque malformatif ou sur le risque de troubles de développement psychomoteur), ce qui est reproché et à qui.

Philippe VELLA indique qu'il s'agit de plaintes contre X déposées la semaine précédente.

## **2 Retour d'information des dossiers examinés par le PRAC (Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors de la réunion des mois d'avril, mai et juin 2015 (Information)**

Corinne FECHANT présente le retour d'information de la réunion du 6 au 10 avril 2015 du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Elle annonce qu'au cours de cette réunion, l'arbitrage sur l'article 31 concernant l'ibuprofène et le dexibuprofène (non commercialisé en France) a été finalisé. L'arbitrage avait démarré en juin 2014 à l'initiative du Royaume-Uni. Il concerne le risque thrombotique lors de l'exposition à l'ibuprofène, identifié depuis 2006 par le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). De nombreuses données sont arrivées après 2006, en particulier la publication d'une méta-analyse portant sur 600 essais cliniques sur les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et le risque cardiovasculaire en 2013. Parmi ces AINS, le diclofenac et l'ibuprofène ont été évalués. Il est apparu qu'il existait un doute sur un sur-risque lors de l'exposition à l'ibuprofène à forte dose, c'est-à-dire à 2 400 mg par jour, en particulier sur de longues périodes de traitement. Par ailleurs, une potentielle interaction entre l'ibuprofène et l'utilisation de l'acide acétylsalicylique à faible dose dans les indications de prévention secondaire après infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral a été étudiée. Ces deux points ont donc été réévalués lors de cet arbitrage, mené par l'Espagne, avec le concours du Royaume-Uni.

Une position a été prise avec des précautions d'emploi concernant l'utilisation à forte dose dans les populations à risque : cette mention figurera désormais dans la rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités concernées. Les populations à risque comme les patients ayant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque, une pathologie artérielle périphérique ou des antécédents cérébro-vasculaires sont désormais mentionnées dans cette rubrique, avec ces précautions vis-à-vis de l'utilisation de fortes doses. La rubrique 4.3 sur les contre-indications précise le cas des patients insuffisants cardiaques (stades IV de la classification de la NYHA). Sur les rubriques 4.5 et 5.1, l'évaluation de l'interaction entre l'ibuprofène (lors de son utilisation prolongée) et l'acide acétylsalicylique est plus mesurée : il est indiqué qu'il n'est pas possible d'exclure qu'il y ait une interaction.

Ces modifications proposées par le PRAC et entérinées par le groupe de Coordination des procédures de Reconnaissance Mutuelle et Décentralisée pour les médicaments à usage humain (CMD(h)) seront mises en place très prochainement.

### Mai et juin 2015

Une EVALUATRICE évoque trois nouveaux arbitrages (deux au cours du PRAC de mai et un au cours du PRAC de juin).

Le premier arbitrage est un article 20 débuté par la Commission européenne pour Tysabri, médicament utilisé en monothérapie dans la sclérose en plaques, autorisé en Europe depuis 2006 et commercialisé depuis 2007. Ce médicament est déjà connu pour être associé à un risque accru de leuco-encéphalopathie multifocale

progressive. Un certain nombre de facteurs de risques sont déjà connus, notamment la présence d'anticorps contre le virus JC, la durée du traitement par Tysabri notamment au-delà de deux ans, et des antécédents de traitement par immunosuppresseurs. Un certain nombre de mesures sont déjà mises en place concernant ce risque, avec des mentions dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), un plan de gestion des risques, un guide de prescription et un formulaire à remplir à l'instauration du traitement. Depuis la mise en place de ces mesures, les données scientifiques ont évolué, notamment des données qui pourraient permettre d'identifier au mieux les facteurs de risques. La Commission européenne a jugé nécessaire de prendre en compte toutes ces nouvelles données afin de déterminer si des modifications du RCP sont nécessaires pour minimiser ce risque. Les Allemands et les Italiens seront rapporteurs sur ce dossier, dont il devrait être à nouveau question au cours du PRAC de septembre.

Le deuxième arbitrage initié au cours du PRAC de mai est l'évaluation de l'impact sur le rapport bénéfice/risque du risque de pneumonie des corticoïdes inhalés dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les corticoïdes inhalés sont connus pour comporter un risque de pneumonie, notamment chez les patients atteints de BPCO. Ce risque a déjà été évalué en 2007. Depuis cette évaluation et la mise en place d'informations dans le RCP, de nouvelles données, notamment des méta-analyses, ont été rendues disponibles. La Commission européenne a jugé nécessaire de les prendre en compte pour évaluer si le risque de pneumonie était suffisamment mentionné dans les RCP des corticoïdes inhalés. Ce sujet devrait être à nouveau évoqué au cours du PRAC de novembre.

Le dernier arbitrage démarré au niveau européen, au cours du PRAC de juin 2015, concerne les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Ces médicaments ne sont pas encore commercialisés en France. Il s'agit de la canaglifozine, l'empaglifozine et la dapaglifozine et de leur association à la metformine. Il s'agit d'évaluer l'impact du risque d'acidocétose diabétique sur le rapport bénéfice/risque de ces médicaments utilisés dans le diabète de type 2. Une revue de classe sera effectuée sur ce risque d'acidocétose diabétique.

Les rapporteurs de cet arbitrage sont les Pays-Bas, l'Allemagne et la Suède. Le sujet devrait être à nouveau évoqué au PRAC d'octobre.

Pierre AMBROSI demande s'il existe vraiment des données nouvelles qui pourraient permettre de faire évoluer le dossier sur les corticoïdes inhalés.

L'EVALUATRICE indique qu'il s'agit justement de ce qui sera évalué au cours de cet arbitrage. Il s'agit de déterminer si le risque est identique au sein de la classe ou si certaines molécules doivent faire l'objet de plus de précautions.

Thierry VIAL demande ce qui adviendra au terme de cet arbitrage si un corticoïde présente un risque plus important qu'un autre, hormis l'ajout d'une nouvelle mention dans un RCP.

L'EVALUATRICE ne peut préjuger de la décision européenne.

### **3 Restitution du questionnaire sur le bilan de fonctionnement des Commissions et renouvellement des Commissions (Information)**

Patrick MAISON remercie en premier lieu les membres de la Commission d'avoir répondu à cette enquête menée après presque trois années de fonctionnement des commissions en vue de dresser un bilan tant pour l'Agence que pour leurs membres.

Il rappelle que les quatre commissions actuelles sont les suivantes :

- Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé ;
- Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé ;
- Commission des stupéfiants et psychotropes ;
- Commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé.

Le rôle dévolu à ces commissions est de rendre un avis collégial et pluridisciplinaire complémentaire à l'évaluation interne de l'Agence chaque fois que l'instruction d'un dossier le nécessite.

Patrick MAISON rappelle les missions de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques. Elle peut être consultée sur une question concernant notamment :

- une réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé ;
- des modifications substantielles des autorisations de mise sur le marché des médicaments notamment sur les rubriques de sécurité figurant dans le résumé des caractéristiques du produit ;
- des informations recueillies dans le cadre des vigilances et de la surveillance des produits de santé ;
- des modifications des conditions de prescription et de délivrance (CPD) des produits de santé ;
- l'élaboration ou la mise à jour de certains plans de gestion des risques de médicaments déjà autorisés, à l'exception de ceux portant sur les médicaments psychoactifs ;
- la surveillance et le contrôle de certains dispositifs médicaux ;
- certains arrêts de commercialisation.

Le bilan global du fonctionnement des commissions est clairement positif. Elles ont rendu des avis sur des sujets à fort impact de santé publique. La transparence des débats participe également à la pédagogie en dehors de l'Agence.

Le questionnaire a été soumis aux membres des quatre commissions pour déterminer comment ceux-ci percevaient les objectifs, l'organisation et le mode de fonctionnement de leur commission. Le taux de participation a été très important (73 %), en particulier pour la présente commission (86 %).

Les missions des commissions ont été jugées « clairement définies » à 97 % (100 % pour la présente commission). La typologie des dossiers présentés correspond aux missions de la commission pour 97 % des répondants. Les compétences des membres nécessaires aux travaux des commissions ont été jugées « bien représentées » à 70 %.

Le recours aux experts externes est jugé utile à 51 % et pertinent à 44 %. Il existe une marge de progression sur ce sujet.

La fréquence des séances est jugée adaptée (80 %) et la durée satisfaisante pour traiter les dossiers (92 %). Le déroulement général des séances est satisfaisant (95 %).

Les sujets d'ordre général sont jugés suffisamment présentés à 63 %. Cela reste satisfaisant, mais il apparaît que les membres des commissions souhaiteraient un approfondissement sur ces sujets d'actualité, l'agenda des commissions ne correspondant pas forcément aux urgences.

Le format et le contenu des dossiers présentés sont jugés adaptés à 92 %. Le plan des notes de présentation est unanimement jugé adapté. La qualité scientifique des dossiers a été globalement jugée satisfaisante (75 %), en particulier par la présente commission (83 %). L'information apportée après les séances est jugée satisfaisante à 97 %.

Suite à ce bilan, des pistes d'évolution ont été définies :

- Respecter le calendrier initial.
- Améliorer le délai de mise à disposition des dossiers sur la plateforme extranet Agora.
- Prévoir de manière systématique un point sur l'actualité de l'Agence en début de séance.
- Prévoir plus régulièrement un retour sur les avis rendus et les suites qui y sont données.
- Mettre en place une information régulière sur les travaux des autres Commissions, voire la présence d'un rapporteur si nécessaire.
- Intégrer les missions de la Commission de prévention des risques dans la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques.

Il est prévu d'augmenter le nombre de membres de la Commission d'évaluation initiale du bénéfice/risque, passant de 14 à 16, pour augmenter les compétences en statistique et méthodologie face à des études basées sur une méthodologie de plus en plus sophistiquée.

La Commission de suivi du bénéfice/risque passerait de 14 à 18 membres, avec des compétences accrues notamment en médecine générale, en dispositifs médicaux et éventuellement en sciences humaines. Les sujets soumis à la Commission seront élargis, notamment aux ruptures de stock, au suivi des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) après leur mise en place et à l'élaboration de recommandations en vue de la mise en place de mesures de prévention et de minimisation des risques liés à l'utilisation de produits de santé.

Les missions de la Commission des stupéfiants et psychotropes sont modifiées à la marge, avec une nouvelle mission portant sur les médicaments entrant dans le champ de la prise en charge des addictions (hormis les traitements concernant l'addiction au tabac et/ou à l'alcool). En outre, le périmètre de l'une de ses missions actuelles est modifié : réévaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments psychoactifs en raison de l'identification de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usages détournés.

Un appel à candidatures sera lancé en septembre 2015, les mandats arrivant à échéance le 7 février 2016. Des jurys de sélection se tiendront à l'automne et les résultats de cette procédure seront communiqués au Conseil scientifique et au Conseil d'administration de l'Agence.

Pierre AMBROSI observe que ces évolutions sont tout à fait à la hauteur des espérances de la Commission. Il demande si la Commission de suivi sera amenée à se prononcer sur la poursuite des recommandations temporaires d'utilisation (RTU).

Patrick MAISON répond qu'aujourd'hui, faute d'avoir suffisamment de recul, le suivi des RTU n'a pas encore été lancé, mais que la Commission sera en effet consultée.

Thierry VIAL observe que le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) assure déjà un suivi des RTU. Il suggère donc que la Commission de suivi en soit informée régulièrement.

Il s'étonne par ailleurs que des médicaments tels que la méthadone ou la buprénorphine ne fassent pas partie du champ de compétences de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques, mais de celui de la Commission des stupéfiants et psychotropes.

Patrick MAISON répond que concernant les RTU ou toute question relative aux risques, les missions du CTPV restent inchangées. En revanche, la présente Commission sera consultée sur le suivi des RTU après passage en Comité technique.

Quant au sujet des stupéfiants et psychotropes, la réforme des missions de cette Commission a pour objectif de mieux définir la frontière avec les deux autres commissions.

Véronique MICHOT demande ce qui est prévu pour les ruptures de stock, notamment de vaccins, pour lesquels la situation est parfois catastrophique.

Patrick MAISON répond que les ruptures de stocks de vaccins sont bien entendu suivies par l'Agence. Des mesures de contingentement ont été prises.

Toutes les questions de rupture de stocks ne passeront pas en Commission, car les décisions doivent souvent être prises très rapidement et le calendrier des séances ne coïncide pas nécessairement.

La Commission recevra en premier lieu une explication sur la gestion des ruptures de stock, puis sur les sujets dont la situation est considérée comme précaire sur une longue période. Des points d'actualité pourront également être dressés sur des sujets tels que la vaccination.

Pascale DUGAST observe que les premières RTU ont été délivrées deux à trois ans auparavant et demande sous quels délais il est prévu de les réévaluer. Elle ajoute qu'en théorie, il faudrait également revoir les nombreuses ATU, dont certaines ont été délivrées depuis plus de cinq ans.

Patrick MAISON indique que le recul sur les RTU est encore insuffisant. Il atteint au maximum un an, sur le Baclofène par exemple. Il n'a pas encore été jugé nécessaire de passer les RTU en commission. Les délais dépendront des produits. Le suivi des RTU sera organisé progressivement. Le suivi des ATU dans des conditions particulières sera vu par la Commission initiale. La Commission de suivi du bénéfice/risque verra les suivis des produits utilisés en condition réelle.

Pascale DUGAST en déduit que la « révision » des ATU sera effectuée par la Commission initiale.

Patrick CARLIER demande combien de membres compte actuellement la Commission de prévention des risques.

Emilie NENOFF indique que la Commission comptait initialement 16 membres, mais a enregistré deux défections. 14 membres sont actuellement en exercice. La Commission de suivi passera quant à elle à 18 membres.

Catherine SGRO s'étonne que la Commission de suivi ait tenu 14 séances.

Emilie NENOFF précise qu'elle a tenu 6 séances en 2013, 6 en 2014 et 2 en 2015.

Catherine SGRO demande combien de dossiers la Commission a examinés.

Emilie NENOFF indique que la Commission de suivi a examiné 20 dossiers pour avis (6 en 2013 et 14 en 2014), et 18 dossiers pour information.

Catherine SGRO insiste sur la nécessité de centrer les réunions autour des avis à rendre.

Thierry VIAL estime intéressant que les traitements de substitution soient examinés par la Commission des stupéfiants et psychotropes. Il suggère que sur ce type de produits, les aspects pharmacovigilance, pharmacodépendance et surdosage/erreur médicamenteuse soient traités par la même commission.

Patrick MAISON confirme que l'objectif est qu'un même dossier ne puisse pas être présenté à deux commissions, quitte à demander à certains membres d'une commission d'assister à la réunion de l'autre.

## 4 Approbation du compte-rendu de la séance du 24 mars 2015 (Avis)

Pascale DUGAST signale un contresens en page 13, dans la phrase « *dans le sens d'une diminution des restrictions d'indications* » et demande le retrait du terme « *diminution* ».

*Le procès-verbal de la séance du 24 mars 2015 est adopté à l'unanimité<sup>1</sup>, intégrant les modifications demandées en séance.*

## 5 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

*Concernant les membres de la Commission, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.*

*Concernant les experts externes intervenant en audioconférence, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.*

## 6 Dossiers thématiques

### 6.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé (Avis)

#### 6.1.1 Révision du rapport bénéfice/risque du Distilbène® (DES) dans le cancer de la prostate : suites de l'avis n°2014-13 du 14 octobre 2014 (réponses aux questions des membres de la Commission) (Avis)

Une EVALUATRICE rappelle que le Distilbène® (diéthylstilbestrol) (DES) a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en décembre 1997. Il est commercialisé en France depuis 1951 dans l'indication du cancer de la prostate. Il est commercialisé sous forme de comprimé enrobé de 1mg.

En septembre 2011, la Haute autorité de santé (HAS) a considéré que le service médical rendu (SMR) était faible et qu'il n'y avait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR).

Lors de la présentation de ce dossier à la Commission le 14 octobre 2014, elle n'avait pas souhaité statuer, dans l'attente d'éléments complémentaires relatifs au coût comparé avec les alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché et à la nature et la taille de la niche de patients qui se voient prescrire du Distilbène® dans l'indication du cancer de la prostate.

S'agissant du coût comparé avec les alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché, elle explique que les nouvelles hormonothérapies (abiratérone et enzalutamide) sont les molécules les plus chères (environ 3 000 euros /boîte). Le Distilbène® reste le traitement le moins cher du marché (environ 13 euros /boîte).

Pour répondre à la question de la nature et de la taille de la niche de patients traités par Distilbène®, deux analyses de données de prescription ont été faites :

- l'une par le laboratoire GERDA, réalisée par IMS
- l'autre par l'ANSM, sur l'utilisation du Distilbène® en France de 2009 à 2014. Les données sont issues du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM).

Elle présente les conclusions des deux études réalisées :

- diminution du nombre de sujets ayant perçu au moins un remboursement de DES entre 2009 (environ 3200 patients traités) et 2014 (1353 patients traités), confirmant la diminution d'utilisation du DES ;
- total de 1353 assurés sociaux ayant perçu au moins un remboursement d'une boîte de DES en 2014 (dont 527 ont initié un traitement en 2014), confirmant l'estimation d'un millier de patients traités par an. Le nombre de patients bénéficiant d'une CMU complémentaire est très faible (moins de 1 %) ;
- les patients initiant un traitement avaient en moyenne d'âge allant de 77 ans à 89 ans ;
- les prescripteurs du Distilbène® sont principalement des médecins généralistes, pour des renouvellements, puis des urologues et des médecins hospitaliers ;
- les primo-prescriptions sont principalement effectuées par des urologues ou des oncologues, ainsi que des médecins généralistes ;
- la ligne antérieure de traitement avant initiation du Distilbène® repose principalement sur des analogues ou antagonistes LH-RH, suivis des antagonistes androgènes et de l'abiratérone. 6 % des patients n'ont reçu aucun traitement avant le Distilbène®. Il pourrait s'agir de patients ayant subi une castration chirurgicale ;
- concernant le stade du cancer, la majorité des patients sont hospitalisés ou en ALD (Affection de longue durée), soit en phase avancée.

<sup>1</sup> 8 voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER, Véronique MICHOT, Catherine SGRO et Thierry VIAL

L'EVALUATRICE poursuit sa présentation.

En termes de recommandations, au niveau national, la HAS place le Distilbène® comme hormonothérapie de seconde intention, proposée en cas de résultat de castration chirurgicale ou médicale non optimal. Au niveau international, la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) classe le Distilbène® en hormonothérapie de seconde intention chez les patients avec ou sans métastases viscérales après enzalutamide/abiratéronne ou docétaxel, au même titre que les anti-androgènes.

Concernant le mésusage par rapport à la contre-indication chez les patients ayant des antécédents d'accident thromboembolique et autres affections cardiovasculaires, la firme a identifié 11 cas. Cette analyse suggère que les contre-indications ne sont pas toujours respectées.

Le risque est donc principalement thromboembolique et cardiovasculaire (contre-indication en section 4.3 du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et mise en garde en section 4.4).

Concernant les bénéfices, le Distilbène® est cité dans les recommandations internationales. Il présente une utilité notamment dans le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique, pour lequel les nouvelles hormonothérapies n'ont pas d'indication.

L'ANSM propose donc de restreindre l'indication au « cancer de la prostate résistant à la castration » et de restreindre la prescription initiale aux urologues et aux oncologues.

La question suivante est donc posée à la Commission :

Estimez-vous que le rapport bénéfice/risque du Distilbène® est toujours favorable dans tout ou partie de la population de l'indication « cancer de la prostate » sous réserve de :

- la restriction de l'indication au cancer de la prostate résistant à la castration ;
- la restriction de la prescription initiale aux urologues et oncologues.

Patrick MAISON précise que l'Agence surveille tous les effets secondaires, quelles que soient les indications.

Pierre AMBROSI rappelle que l'une des raisons du maintien de cette molécule était son coût extrêmement bas pour des patients qui ne bénéficient pas d'une couverture d'Assurance maladie. Il n'est malheureusement pas possible de préciser quelle est la population non couverte par l'Assurance maladie qui se procure du Distilbène® pour traiter un cancer de la prostate, car cela échappe par définition aux systèmes de recueils de données.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD estime qu'il n'y a pas de débat sur la question posée.

Patrick CARLIER constate que les réponses apportées précisent la niche dans laquelle le Distilbène® peut être utilisable, bien qu'il ne soit pas possible de la quantifier. Il ajoute que la restriction de la prescription initiale aux urologues et oncologues est assez proche de la pratique actuelle.

Pascale DUGAST observe que le champ de l'indication est modifié, puisqu'il n'est plus question du cancer de la prostate avancé ou métastatique.

Vincent GAZIN le confirme. Il existe une niche de patients résistants à la castration non métastatique, pour laquelle l'abiratéronne et l'enzalutamide n'ont pas d'AMM. Il fallait ainsi pouvoir inclure ces patients.

Pascale DUGAST en déduit que prescrire du Distilbène® aux patients qui ne sont pas résistants à la castration représente une perte de chance pour ceux-ci. Elle se déclare favorable à la restriction de la prescription initiale aux urologues et oncologues. Elle suggère de prévoir une nouvelle information sur le risque thromboembolique et le peu d'efficacité de la prophylaxie par les anticoagulants.

Vincent GAZIN indique qu'au vu de la taille de la population traitée, il a semblé qu'il s'agissait plutôt d'un manque de prise en compte involontaire de la part des médecins qui connaissent le risque, mais ne le respectent pas forcément dans leur pratique. L'idée est donc de restreindre la prescription à un corps médical mieux formé qui manipulera mieux l'information.

Thierry VIAL estime également qu'il est plus simple de viser les prescripteurs, qui peuvent être identifiés *via* les données de remboursement.

Pierre AMBROSI confirme que limiter la primo-prescription doit permettre d'informer parfaitement les prescripteurs du risque thromboembolique.

Vincent GAZIN revient sur l'efficacité des anticoagulants. Le laboratoire a fait état, chez un nombre limité de patients, d'effets indésirables thromboemboliques, alors que les patients avaient été traités par des anticoagulants. Les données sont peu nombreuses sur l'usage des anticoagulants. Il ne semble pas opportun de faire la promotion de ce système en l'état actuelle des connaissances.

Catherine SGRO constate que le Distilbène® est contre-indiqué dans les antécédents thromboemboliques. Elle demande s'il est indiqué, dans les précautions d'emploi, qu'il faut effectuer une prévention par anti-thrombotiques.

Vincent GAZIN répond que les précautions d'emploi prévoient une surveillance par rapport aux patients épileptiques, asthmatiques, ou ayant des antécédents vasculaires artériels familiaux. Des contrôles de la tension artérielle, de la cholestérolémie, etc. doivent être prévus durant le traitement. Les données sont insuffisantes sur l'efficacité des anticoagulants.

Thierry VIAL estime qu'il s'agit avant tout d'une approche au cas par cas. Il n'est pas possible de préciser dans un RCP qu'il faut effectuer systématiquement une anticoagulation. L'évaluation au cas par cas doit prendre en compte les facteurs de risque individuels.

Il constate qu'il s'agit d'une petite niche, pour des patients qui ne sont finalement pas si démunis que cela, moins de 1 % bénéficiant de la CMU.

Il demande si le Distilbène® est indiqué dans d'autres pays européens.

L'EVALUATRICE répond qu'il est indiqué au Royaume-Uni.

Thierry VIAL demande si le Royaume-Uni acceptera que la France modifie une indication sans le consulter.

Vincent GAZIN précise que la restriction des conditions de prescription et de délivrance est une décision nationale. Une restriction de l'indication nécessitera en revanche un arbitrage. Restreindre l'indication permettrait d'être sûr que le Distilbène® n'est pas utilisé avant le cancer résistant à la castration, en dernière ligne.

Pierre AMBROSI met au vote le projet d'avis

*Considérant les données complémentaires apportées aux questions posées par la Commission en son avis n°2014-13 du 14 octobre 2014,*

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

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime à l'unanimité<sup>2</sup>, que le rapport bénéfice/risque du Distilbène® reste favorable dans tout ou partie de la population de l'indication (cancer de la prostate) sous réserve de la restriction de la prescription initiale aux urologues et oncologues.*

### **6.1.2 Révision du rapport bénéfice/risque de la néostigmine (Prostigmine® 0,5mg/ml, solution injectable) (Avis)**

Un EVALUATEUR indique que la néostigmine (Prostigmine®) est un parasymphomimétique indirect, inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase, indiqué dans le traitement de la myasthénie, comme test de diagnostic et pour la décurarisation post-opératoire.

La Haute autorité de santé (HAS), en septembre 2011, a conclu à un service médical rendu (SMR) important dans l'indication « myasthénie ». Ce produit est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. Il est commercialisé dans plusieurs pays européens (6).

En 2013, l'exposition-patients était estimée à 196 patients/années.

Il existe peu de données d'efficacité :

Dans la myasthénie, la néostigmine est utilisée en première intention, par voie parentérale (intramusculaire, intraveineuse et sous-cutanée) pour le diagnostic initial, dans les formes accompagnées de troubles de la déglutition et en réanimation. Les alternatives thérapeutiques par voie orale sont Mytélase® (ambénonium) et Mestinon® (pyridostigmine). L'édrophonium est également disponible pour les tests diagnostic, mais seulement par le biais d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn).

Pour l'utilisation en décurarisation, la néostigmine est surtout utilisée dans l'antagonisation des curares non-dépolarisants. Les données des essais cliniques sont très limitées, avec seulement cinq études-pivots. Le bénéfice est positif dans cette indication pour l'adulte, mais aussi chez l'enfant. Depuis 2009, Bridion® (sugammadex), agent décurarisant de nouvelle génération, est utilisé pour l'antagonisation des effets myorelaxants du rocuronium et du vécuronium.

S'agissant des données de sécurité, l'évaluation a été effectuée par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Limoges à partir des données issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). 49 cas, dont 19 graves, ont été répertoriés. Ils représentent 79 effets indésirables (EI) (26 graves et 43 non graves).

<sup>2</sup> 8 voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER, Véronique MICHOT, Catherine SGRO et Thierry VIAL

Les EI les plus rapportés sont les troubles cardiaques, gastro-intestinaux, de la peau et du tissu cutané. Deux décès sans lien avec la néostigmine, ont été signalés.

Les données issues des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR), de novembre 2007 à mars 2010, rapportent six cas d'EI, mais aucun signal particulier.

Le CRPV a conclu que les effets indésirables étaient surtout dus au mécanisme pharmacologique du produit et qu'il n'y avait pas de nouveaux signaux. Le rapport bénéfice/risque est considéré comme positif, à condition d'actualiser le résumé des caractéristiques du produit (RCP) :

- dans sa rubrique 4.2 (Posologie et mode d'administration), avec une mise à jour des données et la suppression de la mention « L'injection doit être lente (3 minutes environ)... », qui n'est en pratique pas utilisée par les anesthésistes d'après les experts consultés ;
- dans sa rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) pour ajouter à la bradycardie l'arythmie, l'hypotension, les troubles de la conduction et une mise en garde concernant l'utilisation des traitements par médicaments bradycardisant ou ralentissant la conduction cardiaque ;
- dans sa rubrique 4.5 (Interactions médicamenteuses), avec l'ajout, parmi les associations déconseillées, du Fingolimod (Gilenya®) ;
- dans sa rubrique 4.8 (Effets indésirables), avec l'ajout des mentions « éruption maculopapuleuse » et « urticaire » et demande à la firme d'actualiser cette rubrique conformément au *guideline afin de les classer par fréquence et par système/organe*.

*Le Professeur Louis MERLE, expert externe, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Limoges, en charge du dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque de la néostigmine (Prostigmine®), intervient en audioconférence.*

Louis MERLE ajoute qu'il s'agit d'un très ancien médicament (décembre 1974), peu utilisé dans sa forme injectable dans le cadre de la décurarisation en anesthésie. L'utilisation correspond essentiellement au diagnostic de myasthénie ou aux cas d'évolution défavorable de la myasthénie.

L'enquête menée par le CRPV ne révèle aucun problème inquiétant. Les survenues possibles sont connues.

En revanche, la question de la vitesse d'injection se pose. Il semble que, quand l'utilisation est faite chez les enfants, soit la dose est forte, soit la vitesse d'injection est rapide. Le produit est souvent mélangé à de l'atropine et la vitesse d'injection ne semble pas être un problème pour les experts. Il lui semble toutefois que la notion d'injection lente doit être marquée.

Il suggère par ailleurs de revoir, en rubrique 4.2 du RCP, la formulation sur la question de l'effet plafond chez l'adulte. Il existe un effet plafond, induisant une faiblesse musculaire qui peut conduire à une apnée.

Quant à la rubrique 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi), il suggère de faire apparaître arythmie et hypotension après les traitements par médicaments bradycardisant ou ralentissant la conduction, les problèmes de conduction étant la conséquence directe du mode d'action du produit. L'association déconseillée au fingolimod lui paraît importante.

Le professeur MERLE attire enfin l'attention sur le risque de confusion entre Prostigmine® et Prostine®, prostaglandine devant être administrée chez les tout-petits.

Thierry VIAL précise que les éruptions maculopapuleuses et l'urticaire sont des effets indésirables apparaissant souvent. Il demande si ces cas ont été observés en post-chirurgie (cadre dans lequel sont utilisés de nombreux médicaments donnant ce type d'effets indésirables) ou dans le cadre des tests de diagnostic.

Louis MERLE répond qu'ils ont été observés lors de décurarisations post-opératoires, alors que de nombreux autres médicaments avaient été administrés.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD demande pourquoi aucun effet plafond n'est notifié chez l'enfant.

Un EVALUATEUR répond que l'effet plafond est lié à la pharmacologie du produit. A sa connaissance, il n'existe pas de différence entre enfant et adulte et il existe toujours un effet plafond de la néostigmine. Il ajoute que, d'une manière générale, le RCP mentionne peu la population pédiatrique.

Un EVALUATEUR propose de mentionner l'effet plafond de façon à ce qu'il soit clair qu'il concerne aussi bien les adultes que les enfants.

Thierry VIAL demande si ce médicament est encore utilisé par certains toxicologues dans le cadre de la prise en charge des intoxications atropiniques.

Louis MERLE suppose que tel peut toujours être le cas.

Pierre AMBROSI demande quel était le rationnel initial qui avait conduit à prendre la précaution d'une injection lente.

Louis MERLE suppose que cela était lié à l'activité bradycardisante du médicament, surtout en situation postopératoire.

Un EVALUATEUR répond que cette mention était au RCP dans l'objectif d'éviter les problèmes d'arythmie cardiaque. Toutefois, d'après les experts interrogés, cette recommandation n'est pas suivie en pratique clinique (administration en bolus). Ils ont ainsi spontanément proposé de supprimer cette mention.

Louis MERLE ajoute que l'administration est toujours effectuée avec de l'atropine.

*Le Pr MERLE quitte l'audioconférence.*

Pascale DUGAST observe que l'expert lui-même n'était pas convaincu par la suppression de la mention de « l'injection lente ».

Pierre AMBROSI rappelle que les anesthésistes consultés ne pratiquent jamais cette injection lente.

Pierre AMBROSI rappelle les propositions de modifications du RCP et les soumet au vote de la Commission.

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

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime à l'unanimité<sup>3</sup>, que le rapport bénéfice/risque de Prostigmine® (néostigmine) reste favorable, sous réserve des modifications suivantes du résumé des caractéristiques du produit (RCP) :*

*1. rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration :*

*Actualisation du paragraphe « Décurarisation post-opératoire (après curarisation par curares non dépolarisants) » :*

- *suppression des termes « d'une ventilation spontanée ou »,*
- *suppression des termes « L'injection doit être lente (3 minutes environ) afin d'éviter la survenue de variation trop brutale du rythme cardiaque »*
- *suppression des termes « l'état ventilatoire »*
- *ajout des termes « appliquée sur le nerf ulnaire. »,*
- *ajout des termes « Le calcul de la dose se fera sur le poids idéal théorique. »*
- *ajout des termes « (il existe un effet plafond, et de doses supérieures peuvent induire une faiblesse musculaire des muscles des voies aériennes supérieures pouvant se traduire notamment par une apnée) »*

*La rédaction de la rubrique 4.2 devient ainsi : « **Pour antagoniser l'action d'un curare non-dépolarisant, il est recommandé d'attendre la réapparition de quatre réponses au train de quatre appliqué sur le nerf ulnaire. Le calcul de la dose se fera sur le poids idéal théorique.***

***Adulte : 0,04 à 0,05 mg/kg en injection intraveineuse, sans dépasser 0,06 mg/kg.***

***Enfant : 0,03 mg/kg en injection intraveineuse.***

***Il existe un effet plafond, et des doses supérieures peuvent induire une faiblesse musculaire des muscles des voies aériennes supérieures pouvant se traduire notamment par une apnée.***

***L'administration simultanée de sulfate d'atropine à une posologie égale à la moitié de celle de la néostigmine, ou de glycopyrrolate à une posologie égale au quart de celle de la néostigmine est recommandée. Une surveillance attentive de la décurarisation devra être poursuivie. »***

*2. rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :*

*Préciser les précautions particulières d'emploi en ajoutant les termes suivants : « troubles de la conduction » et « traitement par des médicaments bradycardisants ou ralentissant la conduction cardiaque ».*

*La rédaction de la rubrique 4.4, paragraphe « précautions d'emploi » devient ainsi : « **L'effet dépressur respiratoire des dérivés de la morphine et des barbituriques peut être renforcé par le méthylsulfate de néostigmine.***

***L'utilisation de néostigmine impose l'élimination préalable de toute cause physicochimique ou biochimique d'altération de la contraction musculaire.***

***Utiliser la néostigmine avec précaution en cas de :***

- ***bronchite asthmatiforme,***
- ***bradycardie, arythmie, hypotension, troubles de la conduction, traitement par des médicaments bradycardisants ou ralentissant la conduction cardiaque,***
- ***traitement par les  $\beta$ -bloquants (quelques cas de bradycardie extrême ont été rapportés après administration de néostigmine associée à de l'atropine) »***

*3. rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments : actualisation en fonction de la dernière version du Thesaurus des interactions médicamenteuses (Janvier 2015) ;*

*4. rubrique 4.8. Effets indésirables :*

*Ajout des termes « éruption maculopapuleuse, urticaire » dans le paragraphe sur les « Affections de la peau et du tissu sous-cutané ».*

<sup>3</sup> 8 voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER, Véronique MICHOT, Catherine SGRO et Thierry VIAL

### 6.1.3 Révision du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de promestriène (Colpotrophine® capsule vaginale, Colpotrophine® 1 pour cent crème) et de promestriène/chlorquinaldol (Colposeptine® comprimé gynécologique) (Avis)

Une EVALUATRICE indique que trois spécialités (Colpotrophine® 1% crème, Colpotrophine® capsule vaginale et Colposeptine®, comprimé gynécologique) sont concernées par la révision du rapport bénéfice/risque de promestriène et de l'association promestriène/chlorquinaldol.

Colposeptine® comprimé gynécologique est indiqué dans le traitement de l'atrophie vaginale par carence oestrogénique en cas de surinfection. La population cible est constituée de femmes ménopausées. Cette spécialité contient deux substances actives : chloquinaldol, antiseptique de contact à faible résorption par la muqueuse vaginale, et promestriène, œstrogène dérivé de l'estradiol qui exerce des effets oestrogéniques locaux au niveau des muqueuses et restaure la trophicité vaginale. Cette spécialité, inscrite sur la liste II des substances vénéneuses, est délivrée sur ordonnance. Elle n'est pas remboursable. Une boîte coûte environ 5 euros. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée en 1977 en procédure nationale.

Colpotrophine® sous forme de capsule vaginale est indiqué dans le traitement des troubles trophiques vulvo-vaginaux. La forme crème est indiquée dans le traitement des troubles trophiques vulvaires. Elles contiennent une seule substance active, le promestriène. Le mode d'action repose sur l'activité oestrogénique de promestriène au niveau de la muqueuse vaginale. Ces deux spécialités, inscrites sur liste II, sont délivrées sur ordonnance et remboursables à 30 %. Leur prix est de 5,45 euros environ. Les AMM ont été octroyées en 1996 en procédure nationale.

Les données issues de la déclaration des ventes par les laboratoires à l'ANSM ont été analysées. Pour Colposeptine®, une diminution nette des ventes de boîtes a été observée entre 2008 et 2013. Cela s'explique principalement par un déremboursement qui a eu lieu en 2009. Pour les deux autres spécialités, les ventes sont assez stables depuis 2008.

L'EVALUATRICE présente les données d'efficacité de Colposeptine® extraites du dossier d'AMM de 1977. Des études cliniques ont été menées, dont trois principales : Une première étude multicentrique comparative menée sur 143 patientes versus Polygynax® sur les critères d'efficacité suivants : le contrôle de la leucorrhée, la douleur, les lésions vaginales, les lésions du col. Elle a montré une action nette de Colposeptine® avec une supériorité statistiquement significative sur la leucorrhée et les lésions du col comparé au produit de référence. Une deuxième étude comparative versus Polygynax® a été menée sur 44 patientes (dont 24 traitées avec Colposeptine®) pendant 18 jours. Les critères d'efficacité étaient comparables à la première étude. Une semaine après la fin du traitement, une supériorité de Colposeptine® a été soulignée sur chacun des critères sans que la différence soit statistiquement significative. L'investigateur explique cette supériorité par la conjugaison d'une activité antiseptique (chlorquinaldol) et réparatrice (promestriène).

Une troisième étude non comparative a été menée sur 56 patientes sur l'efficacité et la sécurité d'emploi après 18 jours de traitement avec Colposeptine®. Les résultats étaient concordants avec ceux des études comparatives. Une intolérance locale a été observée chez deux patientes (urticatoire et œdème facio-cervical). D'autres études cliniques ont été soumises dans ce dossier, mais leur impact était modéré dans la démonstration de l'efficacité, car elles portaient sur un très petit effectif.

La Haute autorité de santé (HAS), dans son avis d'avril 2011 rendu dans le cadre de la radiation, indiquait :  
« Les recommandations concernant le traitement des vaginites mentionnent trois étiologies : vaginose bactérienne, vaginite à trichomonas et candidose vaginale. Les traitements recommandés sont spécifiques à chaque étiologie :

- Vaginose bactérienne → métronidazole recommandé en première intention par voie orale ou vaginale ;
- Trichomonas → nitro-imidazolés, en particulier le métronidazole, recommandés en première intention, par voie orale ;
- Candidose → imidazoles recommandés en première intention par voie locale.

Deux recommandations mentionnent la nystatine, en précisant que ce traitement est plus long (14 jours) que ceux utilisant les imidazolés (1, 3 ou 7 jours) et semble moins efficace. »

Ces recommandations ne mentionnent pas l'utilisation d'antiseptiques.

La Commission de la transparence a confirmé en 2011 son avis précédent (2009) et a considéré que le service médical rendu (SMR) restait insuffisant pour justifier sa prise en charge par l'Assurance maladie.

Concernant les données d'efficacité de Colpotrophine® (capsule vaginale et crème), les données de l'AMM de 1996 ont été passées en revue. Des études ont été menées sur l'activité oestrogénique locale, avec comme critère d'efficacité l'évolution de la cytologie vaginale. Parmi ces études :

- Une étude a été menée en ouvert chez 58 femmes, avec une escalade de doses de 10, 20 et 30 mg par jour par voie vaginale pendant 5 à 150 jours. Le critère d'efficacité était la cytologie du frottis vaginal. Les résultats ont montré un effet dose dépendant. Une posologie de 10 mg par jour ne différencie pas le frottis au-delà du stade des cellules intermédiaires alors que la dose de 30 mg par jour permet d'observer une maturation complète de l'épithélium vaginal.

- Une deuxième étude, comparative en double aveugle versus 0.5 mg d'estriol (considéré comme le traitement de référence), a été menée, en prise quotidienne avec deux groupes de 8 femmes ménopausées. Les critères d'efficacité étaient également basés sur l'évolution de la cytologie et du PH vaginal. Les modifications des paramètres vaginaux ont été statistiquement significatives dans les deux groupes, avec une légère supériorité dans le groupe traité par estriol.
- Une troisième étude en ouvert a été menée sur 20 femmes ménopausées traitées avec 10 mg de promestriène sous forme de capsules vaginales 20 jours par mois pendant 4 à 6 mois. Une modification significative de la cytologie vaginale a été observée, en particulier le développement des cellules intermédiaires au détriment des cellules basales. Aucune élévation du taux plasmatique de l'estradiol ni aucune modification des paramètres cliniques ou biologiques n'ont été observées. Les auteurs ont conclu à une bonne tolérance du traitement qu'il soit prolongé ou réitéré.

L'EVALUATRICE poursuit sa présentation.

La deuxième catégorie d'essais cliniques versés dans l'AMM portait sur l'absence de l'effet oestrogénique systémique et sur l'hypothalamus gonadotrope.

- Une étude sur l'absence d'imprégnation estrogénique de l'utérus, a été menée en ouvert sur deux groupes de cinq fillettes impubères, avec 5 mg de promestriène par jour sous forme de crème vaginale, pendant 15 à 21 jours, versus 10 µg d'ethinyl estradiol. Une échographie pelvienne a été réalisée avant et après le traitement, avec mesure de la longueur utérine sur une coupe longitudinale. Une absence de modification dans le groupe promestriène et une augmentation de la hauteur utérine avec ethinyl estradiol ont été constatées.
- Dans trois essais menés en ouvert avec Colpotrophine® par voie locale sur un petit nombre de femmes, l'étude histologique (biopsie) a montré un endomètre atrophique, contrairement à l'effet attendu sur l'épithélium vaginal. Aussi, une absence de glaire cervicale a été soulignée, excluant une stimulation des glandes de l'endocol.
- Une absence de retentissement sur la fonction gonadotrope a été soulignée (absence d'effet sur les taux plasmatiques de FSH et LH).

Au niveau pharmacocinétique, plusieurs petites études contrôlées (promestriène versus estrogènes sulfo-conjugués, voie vaginale) ont montré une absence de variation de l'estradiolémie (métabolites de promestriène) sous promestriène et une augmentation statistiquement significative avec les estrogènes conjugués après 14 jours de traitement.

L'avis de la HAS du 2 avril 2014, dans le cadre du renouvellement de l'inscription, a confirmé son précédent avis de 2008 et conclu que le SMR des deux spécialités Colpotrophine® (capsule vaginale et crème) reste modéré dans l'indication de l'AMM.

Concernant les données de la littérature, plusieurs études publiées entre 2010 et 2012 ont montré le bénéfice de l'utilisation d'oestrogènes par voie locale dans le traitement de l'atrophie vaginale notamment post-ménopausique. En ce qui concerne le promestriène, plusieurs petites études ont montré un bénéfice par rapport au placebo avec une amélioration du trophisme vaginal et des symptômes cliniques.

Les alternatives thérapeutiques sont, pour Colposeptine®, les traitements spécifiques des germes (anti-infectieux) ou de l'atrophie vaginale en elle-même (oestrogènes locaux) et, pour Colpotrophine®, le traitement par d'autres oestrogènes locaux et l'utilisation de lubrifiants et hydratants locaux. Quatre spécialités ont cette indication en France, dont trois sont à base d'estriol : Physiogine®, Tropicrème®, Trophigil® et Gydrelle®.

En conclusion, l'utilisation d'oestrogènes locaux dans le traitement de l'atrophie vaginale chez la femme ménopausée fait l'objet d'un consensus large. Le promestriène s'inscrit dans ce consensus.

Pour Colposeptine® (promestriène et chlorquinaldol), les données d'efficacité de cette association sont de faible niveau de preuve (deux études comparatives versus Polygynax et une étude non comparative de faibles effectifs) et le rôle du chlorquinaldol associé au promestriène dans cette indication n'est pas documenté (AMM ancienne).

Pour Colpotrophine (promestriène, capsule vaginale et crème), les données de l'AMM se résument aux résultats d'études menées sur petits effectifs, avec une démonstration de l'activité oestrogénique locale basée sur l'évolution de la cytologie vaginale chez la femme ménopausée et l'absence d'un effet oestrogénique systémique, y compris sur l'hypothalamus gonadotrope. Globalement, promestriène apparaît apporter un bénéfice dans cette indication.

*Le Docteur Julien MORAGNY, expert externe, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens, en charge du dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de promestriène (Colpotrophine® capsule vaginale, Colpotrophine® 1 pour cent crème) et de promestriène/chlorquinaldol (Colposeptine® comprimé gynécologique), intervient en audioconférence.*

Julien MORAGNY présente les données de sécurité d'emploi :

Pour Colposeptine®, les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR), du 1<sup>er</sup> octobre 2009 au 30 septembre 2012, reprenaient 28 cas totalisant 48 effets indésirables (EI), sans nouveau signal de sécurité d'emploi. Au niveau de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), une requête complète d'informations jusqu'au 17 octobre 2014 a permis de faire remonter 48 cas dont 4 graves, totalisant 74 EI, majoritairement conformes au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des autres spécialités à base de promestriène. En revanche, la rubrique 4.8 (effets indésirables) du RCP de Colposeptine® est vide. Les cas les plus rapportés sont des affections de la peau (13), des affections gastro-intestinales (14), des lésions, intoxications et complications liées aux procédures (14).

Le seul signal qui ressortait était les erreurs de voies d'administration (24) avec prise orale des comprimés gynécologiques conduisant à des effets gastro-intestinaux non graves. Ces cas sont antérieurs à la modification du conditionnement extérieur en 2010 (« ajout « voie vaginale » en rouge) et du conditionnement primaire en 2011 (ajout « ne pas avaler »). Pas de nouveau cas depuis.

Les 4 cas graves sont tous d'imputabilité douteuse (fausse couche spontanée deux semaines après la prise d'un traitement par spiramycine et Colposeptine®, colite pseudo-membraneuse avec une évolution favorable à l'arrêt du traitement pour laquelle la voie d'administration n'a pas été retrouvée, insuffisance rénale aiguë dans le cadre d'une tentative de suicide avec prise d'une grande quantité de médicaments, dont Colposeptine® et une polyarthrite généralisée avec notion d'une prise avant nouvelle poussée de la maladie déjà existante).

L'ANSM a vérifié en avril 2015 la pertinence de la dénomination (« comprimé gynécologique »). Or, pour des raisons d'ordre pharmaceutique, aucun changement ne pourrait être envisagé.

Pour Colpotrophine®, les PSUR du 1<sup>er</sup> avril 2009 au 31 mars 2012 reprenaient 104 cas totalisant 195 EI dont 19 graves, principalement des atteintes locales au site d'administration, quelques réactions de type allergique, sans nouveau signal de sécurité d'emploi. La requête dans la BNPV au 17 octobre 2014 ramène 41 cas, dont 6 graves, totalisant 60 EI conformes au RCP. Les effets indésirables les plus rapportés sont les affections de la peau (19) et les troubles généraux (9). Quatre erreurs de voie d'administration sont rapportées dont trois prises orales d'une capsule et une application sur le visage pour la crème.

Sur les six cas graves, quatre sont d'imputabilité douteuse (toxidermie, syndrome de Lyell, choc anaphylactique, érythème) et deux d'imputabilité vraisemblable (syndrome DRESS chez une patiente traitée au long cours par Irbesartan®/hydrochlorothiazide, Urapidil®, calcium/vitamine D et Alendronate®, et ictus chez une patiente de 68 ans, hypertendue, porteuse d'une valve cardiaque et traitée par fluindione).

Dans les essais cliniques, au niveau de la sécurité d'emploi, il existe une notion de faible passage systémique qui diminue avec l'amélioration de la muqueuse vaginale. Les auteurs des différents articles s'interrogent sur la possibilité d'utiliser la molécule dans le cas de cancers hormono-dépendants.

En conclusion, concernant Colposeptine®, le profil de sécurité du produit est connu (atteintes locales principalement). Les erreurs de voie d'administration sont très fréquentes, mais souvent non-graves, ce qui a conduit à la mise en place de mesures correctives avec l'ajout de mentions sur le conditionnement extérieur et primaire en 2010 et 2011. La rubrique 4.8 du RCP est actuellement vide. Il n'y a pas d'information sur le passage systémique dans l'AMM.

Concernant Colpotrophine®, le profil de sécurité du produit est connu. La majorité des effets indésirables sont locaux ou de type allergique et sont généralement non-graves. Concernant le passage systémique, le dossier d'AMM contient des essais cliniques menés sur petits groupes. Les résultats montrent l'absence d'un effet systémique, y compris sur l'hypothalamus gonadotrope. Les études menées depuis l'AMM semblent confirmer ce faible passage systémique.

L'EVALUATRICE présente l'avis du groupe de travail sur « les médicaments de diabétologie, endocrinologie, urologie, gynécologie » (DEUG) réuni en avril 2015. Le groupe a estimé que, pour Colposeptine®, les données d'efficacité issues de l'AMM sont très limitées (études de petite taille). Cependant, en pratique clinique, le recours à la Colposeptine® dans le traitement des atrophies vaginales avec surinfection est souvent accompagné de résultats satisfaisants. En cas de disparition de Colposeptine® du marché, les gynécologues seraient amenés à associer deux traitements locaux (un œstrogène à visée trophique et un traitement anti-infectieux). Il n'y a pas de nouveau signal de sécurité d'emploi. Les membres du groupe DEUG ont considéré à l'unanimité que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Colposeptine® restait favorable et recommandaient son maintien sur le marché. Ils soutenaient l'avis de l'ANSM sur la nécessité de demander au Laboratoire de mettre à jour l'ensemble des mentions du RCP et de renforcer les mentions concernant la voie d'administration sur le RCP et la notice.

Pierre AMBROSI demande à Julien MORAGNY s'il a l'impression que Colpotrophine® n'a pas plus d'effets indésirables que ses concurrents.

Julien MORAGNY répond ne pas avoir évalué les concurrents de Colpotrophine®. Toutefois, à son sens, le profil de risque de Colpotrophine® est tout à fait acceptable aujourd'hui.

Thierry VIAL observe que la rubrique du RCP de Colposeptine® est vide aujourd'hui. Il demande ainsi quel est le risque attendu.

Julien MORAGNY précise que, pour Colposeptine®, le profil de sécurité est le même que pour les autres produits, avec le même type d'effets.

L'EVALUATRICE répond qu'il s'agit principalement d'effets indésirables de formes locales : démangeaisons et irritations liées à une action locale de forme pharmaceutique.

Isabelle YOLDJIAN confirme que tous les signes de carence oestrogénique (prurit vulvaire, dyspareunie, dysurie, etc.) peuvent entraîner des démangeaisons.

Thierry VIAL constate donc que ces signes sont les mêmes que les effets indésirables connus.

Catherine SGRO s'étonne que des études aient été menées chez des fillettes prépubères.

L'EVALUATRICE répond que, pour les études versées dans l'AMM évaluée en 1977, les auteurs ont souhaité savoir s'il y avait une modification du dosage de l'oestrogène dans le sang avant et après traitement. Pour cela, ils ont dû mener une étude auprès d'un petit effectif de fillettes impubères.

Thierry VIAL estime difficile d'établir un rapport bénéfice/risque favorable quand le bénéfice n'est pas démontré et qu'il n'existe pas de risque.

L'EVALUATRICE répond que la plus grande partie des données sur le bénéfice repose sur ce qui a pu être recueilli dans la pratique clinique en discutant avec les gynécologues. Les données de l'AMM sur les études d'efficacité restent en effet assez minces.

Sophie GAUTIER rappelle que pour toute vaginite, un traitement anti-infectieux doit être prescrit. Conserver Colposeptine® laisserait penser qu'il s'agit d'un bon traitement de la vaginite bactérienne.

Isabelle YOLDJIAN admet qu'il n'existe pas de données démontrant le rôle de l'antiseptique associé dans la Colposeptine®. En revanche, le rôle du promestriène a été largement démontré. Les gynécologues effectuent très rarement un prélèvement vaginal en cas de vaginites. Ils prescrivent donc en premier lieu des antiseptiques locaux et non des antibiotiques. Le fait de disposer d'une spécialité contenant deux produits est utile.

Sophie GAUTIER demande si cela a du sens dans la prise en charge. En effet, il n'est pas utile de prescrire un antiseptique s'il n'y a pas d'infection.

Isabelle YOLDJIAN observe que ce raisonnement implique que le prélèvement vaginal soit effectué systématiquement à toutes les femmes se plaignant d'un symptôme, pour documenter la surinfection. Or, il est illusoire de penser qu'en pratique les gynécologues effectuent ce prélèvement dès qu'une femme décrit un symptôme urinaire lié à la carence oestrogénique.

Sophie GAUTIER suggère d'expliquer aux femmes qu'une vaginite bactérienne peut conduire à une infertilité si elle est mal prise en charge.

Isabelle YOLDJIAN observe qu'il est ici question de femmes ménopausées.

Sophie GAUTIER répond que l'atrophie vaginale ne concerne pas que les femmes ménopausées, mais peut également se présenter dans le cadre d'une insuffisance oestroprogestative. Il n'est pas précisé dans l'indication que l'on s'adresse à la femme ménopausée. Elle estime que la place de la Colposeptine® est difficile à défendre, la femme ayant ou n'ayant pas une infection.

Isabelle YOLDJIAN maintient que, pour documenter une infection, il faut effectuer un prélèvement vaginal, ce qui n'est pas effectué en pratique.

Véronique MICHOT confirme qu'en pratique, une infection n'est pas soignée en premier lieu par des antibiotiques.

Thierry VIAL déplore qu'en 2015, alors qu'il est souvent question de la médecine fondée sur les preuves, de telles pratiques de gynécologues puissent encore exister. Soit il existe de vraies preuves de l'efficacité et de

l'intérêt de la Colposeptine®, et il ne se pose pas de problème, soit la Commission permet à des gynécologues de poursuivre leur pratique non fondée sur des preuves d'efficacité.

Pierre AMBROSI indique qu'il a trouvé des informations sur l'intérêt de l'antiseptique contenu dans Colposeptine® pour lutter contre les germes habituels des vaginites.

Thierry VIAL signale toutefois que la Commission de la transparence a considéré qu'en l'absence de preuve d'efficacité, la solidarité nationale ne prendrait pas en charge ce traitement. Il constate ainsi une discordance entre l'avis de la Commission de la transparence et un rapport bénéfice/risque qui serait considéré comme favorable.

Sophie GAUTIER distingue bien Colposeptine® et Colpotrophine®. Pour le second, il existe des données de sécurité et d'efficacité favorables. L'avis négatif de la HAS n'est rendu que pour Colposeptine®. Elle ne comprend donc pas les raisons de la proposition de maintien de cette spécialité sur le marché.

L'EVALUATRICE répond que la HAS ne s'est pas prononcée sur le rapport bénéfice/risque, mais sur le service médical rendu. Elle rappelle qu'un nombre de boîtes assez important est vendu chaque année.

Thierry VIAL observe que ce n'est pas une preuve d'efficacité.

Sophie GAUTIER rappelle qu'une campagne de réévaluation du rapport bénéfice/risque d'anciens médicaments est en cours dans le but de se débarrasser des médicaments non efficaces.

Isabelle YOLDJIAN ajoute que ce produit est commercialisé dans de nombreux pays européens. Il ne pourra pas être retiré du marché sans déclencher un arbitrage européen.

Thierry VIAL rappelle que la loi de renforcement de sécurité sanitaire prévoit le retrait d'un médicament si les preuves d'efficacité suffisante ne sont pas apportées. L'époque où les médicaments étaient retirés uniquement en raison d'un risque est révolue.

Pierre AMBROSI observe que le dossier n'est pas vide et qu'il existe un consensus des gynécologues pour maintenir ce produit. Il ne lui semble pas que le maintien de Colposeptine® pose un réel problème.

Thierry VIAL s'abstiendra sur ce dossier. Si ce produit est maintenu, il lui semble souhaitable qu'il soit précisé qu'il ne doit pas être avalé, mais aussi apporter des explications rassurantes en cas d'ingestion accidentelle. Il ajoute qu'il n'existe aucun risque, même en cas d'ingestion de plusieurs comprimés.

*Julien MORAGNY quitte l'audioconférence.*

Pierre AMBROSI met au vote la proposition d'avis relative au rapport bénéfice/risque de la spécialité Colpotrophine®.

Thierry VIAL demande que l'absence de risque en cas d'administration accidentelle par voie orale soit également précisée.

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

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime à l'unanimité<sup>4</sup>, que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de promestriène (Colpotrophine®) reste favorable, sous réserve de :*

- *demander au Laboratoire des clarifications sur la possibilité d'un effet systémique oestrogénique à l'origine des cas observés de saignements vaginaux, de nodules mammaires et de polypes cervicaux. Le cas échéant, les rubriques 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables) du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les rubriques correspondantes de la notice devront être modifiées pour inclure ce risque ;*
- *modifier la rubrique 4.2 (Posologie et mode d'administration) du RCP : inclure une mention particulière sur la voie d'administration afin d'éviter les erreurs d'administration (voie orale au lieu de voie vaginale) ;*
- *modifier la rubrique 4.9. (Surdosage) du RCP : préciser la conduite à tenir en cas d'administration accidentelle par voie orale.*

---

<sup>4</sup> 8 voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER, Véronique MICHOT, Catherine SGRO et Thierry VIAL

Pierre AMBROSI met au vote la proposition d'avis relative au rapport bénéfice/risque de la spécialité Colposeptine®.

*Vu l'article 11-4 (Modalités d'adoption des avis) du règlement intérieur de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM,*

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

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, s'abstient, par 5 abstentions et 3 voix pour<sup>5</sup>, sur la proposition d'avis suivante :*

*« le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de promestriène/chlorquinaldol (Colposeptine®), reste favorable, sous réserve de la mise à jour des rubriques 4.2 (Posologie et mode d'administration), 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), 4.5 (Interactions avec d'autres médicaments), 4.6 (Grossesse et allaitement), 4.8 (Effets indésirables ), 4.9 (Surdosage), 5.1 (Propriétés pharmacodynamiques) et 5.3 (Données de sécurité préclinique) qui sont actuellement vides, et des rubriques correspondantes de la notice. Une mention particulière sur la voie d'administration devra être insérée en 4.2 (posologie) afin d'éviter les erreurs d'administration (voie orale au lieu de voie vaginale). »*

#### **6.1.4 Révision du rapport bénéfice/risque du chlorhydrate de benzydamine (Opalgyn® 0,1%, solution vaginale en récipient unidose) (Avis)**

Isabelle YOLDJIAN indique que l'Opalgyn® est une solution vaginale en récipient unidose qui contient de la benzydamine (anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) agissant localement en réduisant la perméabilité vasculaire, les oedèmes et les réactions exsudatives).

Opalgyn® est indiqué dans le traitement de la symptomatologie douloureuse liée à l'inflammation vaginale dans les vaginites aiguës.

Le produit se caractérise par un faible passage systémique (moins de 10 % de la dose étant absorbé).

Cette spécialité est inscrite sur liste II des substances vénéneuses et n'est pas remboursée. Opalgyn® a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) en procédure nationale en 1986. Il est commercialisé dans 12 pays européens ainsi qu'en dehors de l'Union européenne, notamment au Brésil.

Les données de vente de ce produit sont relativement stables depuis 2010, avec une légère diminution. Les boîtes de deux unidoses sont les plus vendues.

S'agissant des données d'efficacité, elle précise que la Haute Autorité de Santé (HAS) n'a jamais évalué cette spécialité. Le dossier de l'AMM mentionne un essai clinique de petite taille (80 patientes) comparant le placebo à l'Opalgyn®. L'objectif était d'évaluer l'efficacité du produit sur les symptômes fonctionnels de l'inflammation. Les critères principaux de jugement étaient relativement subjectifs (évolution de la gêne fonctionnelle, prurit, douleur, sensation de pesanteur, brûlure) et évalués par les patientes. Les critères secondaires étaient des critères plus objectifs comme l'abondance de la leucorrhée, l'œdème, l'érythème de la muqueuse, évalués par le médecin. L'administration a consisté en deux douches vaginales par jour. Les résultats ont montré une supériorité de l'Opalgyn® sur le placebo pour les critères primaires.

On trouve également dans la littérature 10 études contrôlées *versus* placebo, 5 études *versus* traitement actif, 3 études observationnelles et 3 études sur la vaginite post-radique.

Il a été constaté, lors de la réunion du groupe de travail de l'ANSM sur « les médicaments de diabétologie, endocrinologie, urologie, gynécologie » (DEUG) le 23 avril dernier, que ce produit avait une place particulière dans la vaginite post-radique et dans l'amélioration du symptôme d'Ehlers-Danlos (maladie génétique se caractérisant par une sécheresse ophtalmique et vaginale). Selon les experts, ce traitement est apaisant, efficace sur les douleurs (vulvo-vaginite intensément douloureuse du fait de l'inflammation) et l'utilisation d'une boîte de deux unidoses est généralement suffisante pour réduire l'inflammation et calmer la douleur.

S'agissant des alternatives thérapeutiques, l'Opalgyn® est le seul produit antalgique administré localement dans les vaginites aiguës chez la femme. Il ne dispense pas du traitement étiologique de la vaginite bactérienne ou de toute autre vaginite dont le germe serait identifié.

En conclusion, des données d'efficacité existent pour Opalgyn® dans le soulagement des symptômes liés à la vaginite aiguë et dans la vaginite post-radique. Cependant, il s'agit de données anciennes extraites d'études datant d'il y a plus de 20 ans, de faible qualité méthodologique, avec des effectifs réduits et des critères d'évaluation souvent subjectifs. Dans la pratique, Opalgyn® est utilisé dans la symptomatologie douloureuse de la vaginite avec un intérêt particulier dans la vaginite post-radique.

<sup>5</sup> 3 voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD et Véronique MICHOT

5 abstentions : Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER, Catherine SGRO et Thierry VIAL

Docteur Sophie LOGEROT, membre du Centre régional de pharmacovigilance de Grenoble pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque du chlorhydrate de benzydamine (Opalgyn® 0,1%, solution vaginale en récipient unidose), intervient en audioconférence.

Sophie LOGEROT présente les données de sécurité d'emploi à partir des données issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) et de la littérature.

Les données issues de la BNPV ne rapportent aucun décès, mais 6 cas dont 2 graves d'imputabilité douteuse (1 Stevens Johnson avec présence de médicaments concomitants et 1 cas de DRESS avec présence de médicaments concomitants). Les cas non graves sont essentiellement des douleurs locales avec des douleurs périnéales, 1 cas d'eczéma et 1 cas d'augmentation des enzymes hépatiques. Pour les 2 cas graves, l'évolution a été favorable sous traitement correcteur.

Les données des PSUR font remonter 13 cas entre le 1<sup>er</sup> novembre 2009 et le 31 octobre 2012, dont 4 graves et inattendus, dont 1 doublon avec la BNPV sur le cas de DRESS, et 9 cas non graves dont 1 attendu. Il est à noter que pour ces cas, 12 concernaient les spécialités Tantum Rosa® ou Ginaetantum® ou Rosalgin® autorisées en Europe, qui se présentent sous la forme de sachets à reconstituer pour administration vaginale. Parmi les cas graves ayant entraîné des hospitalisations, figurent 2 erreurs d'administration par voie orale ayant entraîné l'apparition de dyspepsie et vertiges pour un cas, et d'hallucinations et agitation chez un enfant de 4 ans. Parmi les cas non graves figurent 8 cas d'erreurs d'administration ayant conduit à des effets indésirables de type neurologique (vertiges, état confusionnel, paresthésies, troubles de l'équilibre, troubles de la vision) dans 5 cas, à des troubles psychiatriques (euphorie) dans un cas et à des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, vomissements, stomatite) dans 3 cas. Le cas non grave attendu était une urticaire généralisée. Dix cas sur treize étaient des erreurs d'administration en Italie et en Espagne. Il existe donc un signal sur le risque de confusion de voie d'administration. En mars 2011, la mise en garde « ne pas ingérer » a été ajoutée au résumé des caractéristiques du produit (RCP), au packaging et à la notice de Tantum Rosa®. Cependant, 5 cas sur 10 erreurs médicamenteuses sont survenus en 2012.

Les effets indésirables décrits dans la littérature avec la benzydamine sont principalement des affections de la peau et du système cutané. Des cas de photoallergie ont été remontés, certaines études évoquant un pouvoir photoallergisant aussi puissant que le kétoprofène, ainsi que des cas de dermatite de contact. Un cas de toxicité rénale et un cas d'exacerbation de psychose (avec benzydamine prise par voie orale) ont été remontés.

S'agissant des risques de mésusage, les données proviennent du Brésil, de la Pologne, de la Roumanie et de l'Italie.

En conclusion, il n'y a pas de nouveau signal de sécurité d'emploi en France. Les cas d'erreurs de voie d'administration concernent Tantum Rosa® en Italie et en Espagne et il n'y a pas de cas de mésusage en France où l'Opalgyn® est présenté en canule sur prescription. Les effets indésirables liés à la benzydamine sont surtout cutanés avec un fort pouvoir photoallergisant. Le risque est limité avec l'Opalgyn®, car il n'y a pas de manipulation directe par la patiente. Les détournements pour usage récréatifs ne concernent pas la France (produit sur liste II).

Isabelle YOLDJIAN indique que le groupe DEUG a émis, le 23 avril 2015, un avis favorable sur le rapport bénéfice/risque de ce produit sous réserve des modifications du RCP suivantes :

- Rubriques 4.4 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et 4.8 *Effets indésirables* : Ajout d'un libellé sur le risque photosensibilisant et allergique de la benzydamine ;
- Rubrique 4.6 *Grossesse et allaitement* : modification du paragraphe sur les risques malformatifs liés à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par le libellé européen du Pharmacovigilance Working Party (devenu PRAC) d'avril 2004 ;
- Rubrique 4.9 *surdosage* : description des symptômes liés à un surdosage d'Opalgyn®, et également ceux liés à une erreur d'administration (troubles du système nerveux, gastro-intestinaux).

Sophie GAUTIER observe que cet avis d'experts est celui de gynécologues qui ont expliqué pendant de nombreuses années qu'on prescrivait des pilules de troisième ou quatrième génération à 70 % parce qu'elles évitaient aux femmes de prendre du poids, aux dépens du risque thromboembolique, multiplié par trois ou quatre avec ces pilules. Elle se dit donc très dubitative sur cet avis d'experts.

Isabelle YOLDJIAN répond que le groupe de travail DEUG est pluridisciplinaire. Elle reconnaît que les données d'efficacité sont faibles, ne correspondant pas aux standards actuels, mais que le dossier n'est pas vide.

Thierry VIAL demande sur la base de quelles données un risque de photosensibilisation est évoqué. Il considère qu'une prise par voie vaginale ne présente aucun risque de photosensibilisation. En outre, il ne lui semble possible d'évoquer un risque malformatif qu'en cas de passage systémique, ce qui n'est pas le cas pour cette spécialité.

Isabelle YOLDJIAN répond que, pour le risque photosensibilisant, la précaution maximale a été prise en s'appuyant sur le risque théorique évoqué dans les données dans la littérature.

Concernant la rubrique 4.6 sur les risques malformatifs, elle précise que ce libellé européen est obligatoire pour les AINS par voie orale. Elle ajoute qu'il existe bien un passage systémique, même minime.

Thierry VIAL observe que ce produit n'est justement pas un anti-inflammatoire non stéroïdien. Ce n'est pas parce qu'un produit a une structure chimique proche d'un anti-inflammatoire qu'il en a les propriétés pharmacologiques

Catherine SGRO considère que l'ajout de mentions dans le RCP peut être décidé en Comité technique de pharmacovigilance et qu'il n'est nul besoin de saisir la Commission pour cela. En revanche, il semble que les gynécologues-obstétriciens considèrent qu'il existe deux niches thérapeutiques intéressantes (vaginites post-radiques et symptôme d'Ehlers-Danlos). Elle demande donc s'il ne serait pas plus pertinent de resserrer les indications à ces deux populations, bien que cela impose de passer par l'Agence européenne (EMA) et qu'en l'absence d'études robustes d'efficacité, ce produit n'aura pas d'AMM. D'où l'absence d'intérêt de réévaluer le bénéfice/risque de ce type de produit. Elle considère que l'Agence et la Commission travaillent pour rien.

Isabelle YOLDJIAN rappelle que réévaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments est une mission de l'Agence. Et que ces travaux auraient pu être l'occasion de débusquer des effets indésirables importants, qui auraient pu justifier de partir sur des arbitrages européens.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD ne voit pas l'intérêt de présenter le sujet à la Commission s'il n'existe pas de nouveau risque.

Céline DRUET rappelle que la doctrine (présentée et acceptée par la Commission) est de passer tous les dossiers de révision/réévaluation du bénéfice/risque.

Pascale DUGAST ne souhaite pas que l'effet photosensibilisant soit ajouté au RCP.

Pierre AMBROSI n'est pas non plus convaincu de l'intérêt d'ajouter le risque photosensibilisant puisque cela ne concerne pas la France, ni d'ajouter de l'inquiétude sur le risque malformatif si aucun cas avéré n'est remonté.

*Sophie LOGEROT quitte l'audioconférence.*

Il invite les membres de la Commission à se prononcer sur les questions qui lui sont posées.

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

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime par 4 voix pour (dont la voix du Président qui est prépondérante) et 4 abstentions<sup>6</sup>, que le rapport bénéfice/risque des spécialités gynécologiques à base de benzydamine (Opalgyn® 0,1%, solution vaginale en récipient unidose) reste favorable.*

Pierre AMBROSI demande si les membres de la Commission souhaitent l'ajout d'un libellé sur le risque photosensibilisant.

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

*Considérant le rapport bénéfice/risque favorable des spécialités gynécologiques à base de benzydamine (Opalgyn® 0,1%, solution vaginale en récipient unidose),*

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend un avis défavorable, par 6 voix contre et 2 abstentions<sup>7</sup>, à l'ajout d'un libellé sur le risque photosensibilisant et allergique de la benzydamine dans la rubrique 4.8 (Effets indésirables) du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques correspondantes de la notice des spécialités gynécologiques à base de benzydamine.*

Pierre AMBROSI demande si la Commission souhaite la modification du paragraphe sur les risques malformatifs liés à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par le libellé européen du Pharmacovigilance Working Party (PhWP) d'avril 2004.

<sup>6</sup> 4 voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Pascale DUGAST et Véronique MICHOT

4 abstentions : Patrick CARLIER, Sophie GAUTIER, Catherine SGRO et Thierry VIAL

<sup>7</sup> 6 voix contre : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Véronique MICHOT et Thierry VIAL

2 abstentions : Sophie GAUTIER et Catherine SGRO

Thierry VIAL s'étonne de la modification de la rubrique alors qu'il n'existe pas de mention dans le RCP actuellement. Il souhaite la suppression de l'ensemble du paragraphe.

Isabelle YOLDJIAN répond qu'il s'agit en effet d'une erreur de la part de l'ANSM. Il s'agissait d'une proposition d'ajout, la rubrique RCP étant vide aujourd'hui (ne correspondant pas au libellé approuvé pour les AINS).

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque favorable des spécialités gynécologiques à base de benzydamine (Opalgyn® 0,1%, solution vaginale en récipient unidose),  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend un avis défavorable, par 5 voix contre et 3 abstentions<sup>8</sup>, à la modification du paragraphe sur les risques liés à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pendant la grossesse par celui adapté du libellé européen du Pharmacovigilance Working Party d'avril 2004 du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dans la rubrique 4.6. Grossesse et allaitement du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques correspondantes de la notice des spécialités gynécologiques à base de benzydamine.*

Pierre AMBROSI demande à la Commission si elle souhaite que la description des symptômes liés à un surdosage apparaisse dans la rubrique 4.9 du RCP.

Thierry VIAL rappelle qu'un surdosage par voie vaginale est rare. Il conviendrait donc de préciser « en cas de mésusage par voie orale ».

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités gynécologiques à base de benzydamine (Opalgyn® 0,1%, solution vaginale en récipient unidose) favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend par 4 voix pour (dont la voix du Président qui est prépondérante) et 4 abstentions<sup>9</sup>, un avis favorable à :*

- l'ajout de la mention « ne pas avaler » dans la rubrique 4.2. (Posologie et mode d'administration) du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques correspondantes de la notice des spécialités gynécologiques à base de benzydamine afin d'éviter les erreurs d'administration (voie orale au lieu de voie vaginale) ;
- la modification de la rubrique 4.9. (Surdosage) du RCP : préciser la conduite à tenir en cas d'administration accidentelle par voie orale.

Catherine SGRO et Thierry VIAL quittent la séance.

## **6.2 Arrêts de commercialisation (Informations)**

### **6.2.1. Vadilex® (tartrate d'ifenprodil)**

Une EVALUATRICE indique que Vadilex® (ifenprodil) est un comprimé pelliculé commercialisé en France depuis 1980. Son indication thérapeutique est le traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs-AOMI (stade II). Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche. La Haute autorité de Santé (HAS) considère que le service médical rendu (SMR) est insuffisant (avis de la Commission de transparence du 31/05/06). Par ailleurs, ce médicament n'est commercialisé dans aucun autre pays en Europe. Il est autorisé au Japon, au Liban et en Arabie saoudite et commercialisé au Japon.

La spécialité Vadilex® a été réévaluée dans le cadre du programme de révision/réévaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments dont les autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005.

L'ensemble du dossier d'AMM repose sur une seule étude clinique (NAMI 2018). Il s'agit d'un essai multicentrique en double aveugle évaluant Vadilex® 60 mg versus un placebo dans les AOMI de stade II chez 107 patients de moins de 75 ans. Deux analyses des résultats ont été menées sur le critère d'évaluation du périmètre de la marche à 6 mois puis à J120. La première montre une amélioration, la seconde aucune. Aucune étude clinique répondant aux standards actuels n'a été trouvée.

---

<sup>8</sup> 5 voix contre : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Pascale DUGAST, Véronique MICHOT et Thierry VIAL  
3 abstentions : Patrick CARLIER, Sophie GAUTIER et Catherine SGRO

<sup>9</sup> 4 voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Véronique MICHOT et Thierry VIAL  
4 abstentions : Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER et Catherine SGRO

Elle poursuit sa présentation. Les alternatives thérapeutiques sont le naftidrofuryl, dont la révision du rapport bénéfice/risque a conduit à un avis favorable dans le traitement des AOMI, et le pentoxifylline, dont la révision du rapport bénéfice/risque est en cours.

Les données de sécurité issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) du 1<sup>er</sup> avril 2012 au 31 mars 2013 ont remonté 100 cas, dont 38 graves, totalisant 157 effets indésirables. Les plus rapportés sont le risque hypotensif, les atteintes cutanées, probablement dues à la présence d'un agent colorant azoïque (E129), les atteintes neuropsychiatriques, les atteintes hématologiques, les atteintes hépatiques et les affections du rein et des voies urinaires, pouvant être expliquées par la présence du récepteur alpha 1A. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été détecté.

Ces données d'efficacité et de sécurité ont été présentées au groupe de travail de l'ANSM « sur les médicaments du système cardiovasculaire et médicaments indiqués dans la thrombose » en octobre 2014. Il a été conclu à l'unanimité par les experts que le rapport bénéfice/risque de Vadilex® 20mg comprimé pelliculé était défavorable en raison de l'efficacité non démontrée de l'ifénprodil dans les AOMI au stade II.

Contacté par l'Agence, le Laboratoire Sanofi Aventis France a fait part de son intention d'arrêter la commercialisation de cette spécialité en raison de la désaffection du corps médical. Aucune nouvelle production du produit n'a été engagée. L'arrêt de commercialisation devait intervenir à épuisement des stocks fin mai 2015. Aucune déclaration d'arrêt effectif de commercialisation n'a pour l'heure été reçue à l'ANSM. Enfin, le Laboratoire a également indiqué que les professionnels de santé seraient informés de cet arrêt par le biais de la presse médicale et pharmaceutique et par Vidal News.

Sophie GAUTIER souhaite préciser que le CRPV de Lille a effectué l'évaluation du produit (pour la partie sécurité).

Hélène BERRUÉ-GAILLARD souhaite connaître le nombre de prescriptions de cette spécialité chaque année et insiste sur la nécessité d'expliquer pourquoi le produit est arrêté, car la dépendance psychologique au produit est réelle chez les patients.

L'EVALUATRICE répond que le nombre de patients traités a été divisé par 3 au cours des 5 dernières années, et qu'il était estimé à moins de 5 000 en 2014.

### **6.2.2 Fonlipol® (tiadénol)**

Une EVALUATRICE indique que Fonlipol® (tiadénol) est un comprimé à 400 mg composé de tiadénol commercialisé en France depuis 1972. Il est indiqué dans les hypercholestérolémies lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant, lorsque le taux de cholestérol après régime reste élevé, et/ou lorsqu'il existe des facteurs de risque associés. L'efficacité dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose n'a pas été démontrée.

La Haute autorité de Santé (HAS) a conclu que le service médical rendu (SMR) du produit était insuffisant (avis de mars 2011), ce qui a conduit à son déremboursement en décembre 2011. En Europe, cette spécialité n'est commercialisée qu'en France.

Ce produit, ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant 2005, il a été intégré au programme de révision/réévaluation de la balance bénéfice/risque.

Les données d'efficacité de l'AMM reposaient essentiellement sur des données bibliographiques anciennes et des études non robustes. La principale étude est une étude comparative de 1983 qui avait comparé le tiadénol et le clofibrate chez 27 patients. Les données sont peu contributives. Il n'y a pas d'études cliniques aux standards actuels. Le mécanisme d'action du produit n'est toujours pas complètement élucidé. Ce produit est utilisé majoritairement en cas d'intolérance aux statines, sans études justifiant cette place dans la stratégie thérapeutique. Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses (statines, fibrates, séquestrants d'acides biliaires, ézétimibe).

Les données de sécurité sont celles issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) de 2007 à 2011, revues par le CRPV de Lorraine. Dans la BNPV, 26 cas considérés comme suspects ont été identifiés. Les effets indésirables les plus rapportés étaient les affections de la peau et du tissu sous cutané à titre de réaction d'hypersensibilité. Les investigations ont porté sur des modifications des transaminases et de la CPK. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été rapporté.

Le groupe de travail de l'ANSM « sur les médicaments du système cardiovasculaire et médicaments indiqués dans la thrombose » réuni en octobre 2014 a conclu à l'unanimité que le rapport bénéfice/risque était défavorable en raison de l'efficacité non démontrée de ce produit. Le Laboratoire titulaire de l'AMM contacté à la suite de cette revue initiale a fait part de son projet d'arrêt de la commercialisation, effectif depuis avril 2015.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD observe que les génériqueurs avaient déjà fait leur propre évaluation en choisissant de ne pas fabriquer de générique de ce produit.

### 6.2.3 Idarac® (floctafénine)

Sylvain GUEHO indique qu'Idarac® (floctafénine) est un antalgique non opiacé de palier I qui était indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée. Dans le contexte de la révision/réévaluation initiée par l'Afssaps en 2011 pour les autorisations de mise sur le marché (AMM) datant d'avant 2005, Idarac® avait été retenu du fait de sa parenté pharmacologique avec la **glafénine**, qui avait elle-même été retirée du marché en 1991 en raison du risque immuno-allergique.

En 2011, il avait été demandé au Laboratoire de communiquer les données d'efficacité et de sécurité. En effet, ces données reposaient essentiellement sur le dossier d'AMM datant de 1997.

Après évaluation, peu de données étaient concluantes du point de vue de l'efficacité. Une cinquantaine d'études cliniques avaient été menées, avec l'utilisation de différents modèles ou des comparatifs n'ayant plus d'AMM. S'agissant du profil de risque, un risque de réactions immuno-allergiques était attendu et spécifié dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'Idarac®.

Le groupe de révision et de réévaluation du rapport bénéfice/risque qui s'est réuni en octobre 2014, a considéré qu'au vu de ces données, il était difficile pour l'ANSM de statuer sur une balance bénéfice/risque qui soit clairement établie. Il avait donc été demandé au Laboratoire titulaire de l'AMM de fournir des données d'efficacité, ce à quoi il avait répondu qu'il ne disposait pas de nouvelles données outre celles déjà fournies. Après un temps de réflexion, le Laboratoire a choisi de retirer du marché cette spécialité.

Aucun rappel de lot ne sera lancé. Toutefois, il a été demandé au Laboratoire de ne pas relancer de production en juillet et en août. Les ventes sont estimées à 20 000 boîtes par mois en France. La durée de péremption est de trois ans. La demande d'abrogation sera déposée au mois de septembre 2015. Au 12 juin 2015, 35 500 boîtes arrivant à péremption le 31 mars 2018 étaient en stock. Un autre lot avait été mis en production pour une quantité totale de 46 000 boîtes. Selon les prévisions de vente actuelle, 80 000 boîtes seront écoulées d'ici à la deuxième quinzaine de septembre.

Sophie GAUTIER demande si ce produit est commercialisé dans d'autres pays.

Sylvain GUEHO répond que le produit est commercialisé dans 12 pays hors Europe. En Europe, il n'est autorisé et commercialisé qu'en France.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD demande si l'ANSM peut empêcher le retrait par un Laboratoire d'un produit indiqué dans une maladie rare. Elle demande si les maladies rares sont prises en compte dans les arrêts de commercialisation.

Sylvain GUEHO répond que si un laboratoire décide de retirer son produit alors que l'ANSM considère que le produit est indispensable dans une indication, tout est mis en œuvre en termes de moyens légaux et réglementaires pour que le Laboratoire poursuive sa production ou pour que celle-ci soit transférée à un autre titulaire qui poursuivra cette production.

Par ailleurs, les révisions/réévaluations du rapport bénéfice/risque sont effectuées dans les conditions de l'AMM. Ce contexte est important, car il peut exister des usages hors AMM. Pour ces produits qui datent d'avant 2005, un usage hors AMM serait remonté par les PSUR. Avec la nouvelle loi de 2011, des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) sont possibles.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD observe que des RTU ne sont pas menées dans les maladies rares par manque de données

## 7 Questions diverses (information)

Emilie NENOFF rappelle aux membres de la Commission d'actualiser leurs déclarations publiques d'intérêts à chaque fois que des liens se créent en cours d'année. Elle insiste sur l'importance de bien signaler, à réception de l'ordre du jour de la séance, les éventuels liens en fonction des sujets inscrits.

Pascale DUGAST signale qu'il est difficile de retrouver le nom de chacun des laboratoires concernés par les produits étudiés. Elle suggère donc à l'Agence de joindre à l'ordre du jour la liste des laboratoires concernés.

Emilie NENOFF confirme que, lors de l'analyse des liens d'intérêts potentiels par rapport à l'ordre du jour, le Secrétariat étudie à la fois le produit et les laboratoires concernés. Il sera tout à fait possible d'envoyer la liste des laboratoires concernés une dizaine de jours avant les réunions.

Pierre AMBROSI demande quelle sera la modalité d'approbation du compte rendu de la dernière séance de cette commission avant son renouvellement. Il suggère notamment de procéder par Internet.

Emilie NENOFF répond que cette solution est admise par le règlement intérieur de la Commission.

En l'absence de questions diverses, *la séance est levée à 16 heures 40.*