
Retour sur la séance du 21 juin 2016
**de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits
de santé**

**Retour d'information des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion des mois de mars à juin
2016¹**

L'objet de la **réunion** du PRAC **du mois de mars 2016²**, a été présenté aux membres de la Commission : Lors de sa réunion mensuelle, du 14 au 17 mars 2016 à Londres, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a finalisé l'évaluation de l'impact du risque de pneumonie sur le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) par corticoïdes inhalés.

Par ailleurs, le PRAC a démarré la réévaluation du rapport bénéfice/risque de Zydelig® (idélalisib) ainsi que celle des produits de contraste contenant du gadolinium.

Il a également démarré une évaluation du risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés avec les antiviraux d'action directe indiqués dans le traitement de l'hépatite C.

Lors de sa **réunion du mois d'avril 2016³**, le Comité a poursuivi l'évaluation des antiviraux d'action directe de l'hépatite C en intégrant le risque de récurrence de carcinome hépatocellulaire.

Il a aussi démarré un arbitrage (article 20) pour canagliflozine et finalisé la procédure des futures auditions publiques de l'EMA.

Les résultats d'une méta-analyse portant sur le risque de développement d'inhibiteurs à la suite de traitements recombinants pour le facteur VIII ont été pris en compte par le PRAC lors de sa **réunion du mois de mai 2016⁴**.

L'objet de la **réunion** du PRAC **du mois de juin 2016⁵**, a été présenté aux membres de la Commission :

Le Comité a évalué le signal d'augmentation de la mortalité et des événements indésirables graves dans un essai clinique multicentrique international étudiant les effets du riociguat chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique.

Il a également poursuivi la revue des données dans le cadre de l'arbitrage en cours pour les produits de contraste contenant du gadolinium.

Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Marsilid® 50mg, comprimé sécable (iproniazide)

L'iproniazide est un antidépresseur appartenant à la famille des inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO), non sélectif et non réversible.

La spécialité concernée est le Marsilid®.

¹ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC>

² <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Corticoïdes-inhales-traitement-de-la-BPCO-reevaluation-de-Zydelig-idelalisib-et-des-produits-de-contraste-contenant-du-gadolinium-retour-d-information-sur-le-Prac-de-mars-2016-Point-d-Information>

³ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Antiviraux-d-action-directe-de-l-hepatite-C-canagliflozine-auditions-publiques-de-l-EMA-retour-d-information-sur-le-PRAC-d-avril-2016-Point-d-information>

⁴ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Facteurs-VIII-recombinants-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mai-2016-Point-d-information>

⁵ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Riociguat-Produits-de-contraste-contenant-du-gadolinium-Retour-d-information-sur-le-PRAC-de-juin-2016-Point-d-information>

Le Marsilid® est indiqué dans les « Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés). En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne sont habituellement pas prescrits en première intention. »

Cette substance active a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation⁶ des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005).

Des ruptures de stocks répétées de Marsilid® ont eu lieu ces dernières, nécessitant le recours à des Autorisations Temporaires d'Utilisation nominatives (ATUn) pour un autre IMAO non réversible, non sélectif, à savoir la phénelzine (Nardil®/Nardelzine®).

Par ailleurs, le service médical rendu (SMR) par cette spécialité reste important, en considérant qu'il s'agit d'un traitement de seconde ou troisième intention dans les dépressions résistantes après échec de plusieurs antidépresseurs ou de l'électroconvulsivothérapie et que les risques qui lui sont associés sont bien connus (avis de la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) du 17 septembre 2014).

Marsilid® est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, sans restriction des conditions de prescription (CPD).

Les données d'efficacité et de sécurité ont été présentées à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé*.

Elle s'est inquiétée des effets indésirables graves et notamment de la toxicité hépatique de l'iproniazide mise en évidence.

La Commission a également constaté le risque de survenue de pseudo-phéochromocytome (hypertension artérielle aiguë).

Toutefois, malgré des données d'efficacité reposant sur des études anciennes et de qualité méthodologique faible, la *Commission* a reconnu le besoin de cette spécialité pour un faible nombre de patients.

La *Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé* a ainsi estimé que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Marsilid® (iproniazide) était favorable.

Toutefois, elle a souhaité que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) soit modifié notamment dans ses rubriques :

- 4.1 « Indications thérapeutiques », afin de préciser que la spécialité doit être utilisée après échec de plusieurs antidépresseurs ou de l'électroconvulsivothérapie ;
- 4.3 « Contre-indications » en ce qui concerne le risque d'hépatotoxicité (ajout des termes « Transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale » ;
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », afin de mettre en place un suivi/contrôle et prise de décision d'arrêt en cas d'altération de la fonction hépatique ;
- 4.8 « Effets indésirables » afin d'ajouter les hépatites cytolytiques parfois graves ou ictériques et l'hypertension artérielle aiguë.

En outre, en raison de la dangerosité du produit, la *Commission* demande à ce que la spécialité à base d'iproniazide soit réservée aux psychiatres en prescription initiale et pour le renouvellement annuel.

Enfin, elle préconise que les psychiatres prescripteurs de Marsilid® en informe le médecin traitant du patient ainsi que des précautions d'emploi de la spécialité et notamment des risques d'interactions médicamenteuses.

Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Photofrin® 75mg (porfimère sodique) utilisé en oncologie

Le porfimère qui appartient à la classe pharmacothérapeutique « Thérapie photodynamique ou photothérapie dynamique (PDT) » possède des propriétés cytotoxiques et antitumorales.

Il est indiqué en France dans le « traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) ou du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement loco régional antérieur ».

⁶ La révision de l'AMM est dans un premier temps une réévaluation interne (ANSM) avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité. A l'issue de cette première étape, l'Agence peut considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et décider soit de ne rien faire, soit de prendre des mesures afin de mieux la maîtriser comme par exemple en demandant une modification de l'information, en mettant en place une enquête ou un suivi. L'Agence peut aussi, après la révision, lancer une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative.

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

La spécialité concernée est le Photofrin® 75 mg, poudre pour solution injectable.

Le porfimère est inscrit sur la liste I, réservé à l'usage hospitalier.

Cette spécialité a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation⁷ des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005).

Le service médical rendu (SMR) de Photofrin® 75 mg est faible (avis de la Haute Autorité de Santé du 9 juillet 2014) dans son indication et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est inexistante (V) par rapport aux thérapies actuellement disponibles dans son indication.

En février 2015, cette spécialité a été radiée de la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus.

Les données d'efficacité de cette spécialité et son profil de sécurité ont été présentés à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*.

Le bénéfice de cette spécialité n'a pas été démontré.

En outre, de nombreuses alternatives thérapeutiques au porfimère sont actuellement disponibles. Le porfimère a une place très limitée dans la stratégie thérapeutique.

La révision du rapport bénéfice/risque de ce médicament n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité.

Au vu de l'absence de données d'efficacité et compte tenu du faible nombre de patients exposés en France, la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*, a estimé que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Photofrin® 75 mg (porfimère) était défavorable dans le « traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) ou du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement loco régional antérieur ».

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

⁷ La révision de l'AMM est dans un premier temps une réévaluation interne (ANSM) avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité. A l'issue de cette première étape, l'Agence peut considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et décider soit de ne rien faire, soit de prendre des mesures afin de mieux la maîtriser comme par exemple en demandant une modification de l'information, en mettant en place une enquête ou un suivi. L'Agence peut aussi, après la révision, lancer une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative.

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